

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

EDSON BERNALDINO NETO
GIBRAN CHEQUER CRUZ E SILVA
LUIZ PAULO DE CASTRO MONTEIRO DE BARROS

**ALTERAÇÕES COGNITIVAS EM PACIENTES INFECTADOS PELO
HIV: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

VITÓRIA-ES

2012

EDSON BERNALDINO NETO
GIBRAN CHEQUER CRUZ E SILVA
LUIZ PAULO DE CASTRO MONTEIRO DE BARROS

**ALTERAÇÕES COGNITIVAS EM PACIENTES INFECTADOS PELO
HIV: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Superior de
Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM,
como requisito parcial para obtenção
do grau de médico.

Orientador: Lauro Ferreira da Silva
Pinto Neto

Coorientador: Renan Barros
Domingues

VITÓRIA-ES

2012

EDSON BERNALDINO NETO

GIBRAN CHEQUER CRUZ E SILVA

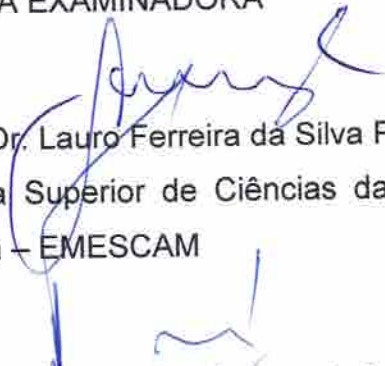
LUIZ PAULO DE CASTRO MONTEIRO DE BARROS


**ALTERAÇÕES COGNITIVAS EM PACIENTES INFECTADOS PELO
HIV: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

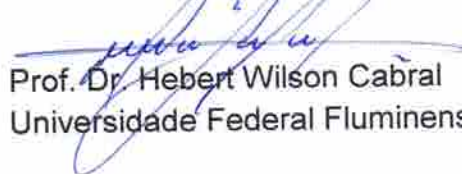
Trabalho de Conclusão do Curso de Medicina apresentado a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 23 de novembro de 20 12

BANCA EXAMINADORA


Prof. Dr. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória – EMESCAM


Prof. Dr. Renan Domingues de Barros
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória – EMESCAM


Prof. Dr. Hebert Wilson Cabral
Universidade Federal Fluminense – UFF

Dedicamos este trabalho aos nossos amigos que presenciaram cada dia da nossa árdua e sublime rotina e contribuíram de forma inquestionável para nossa formação acadêmica. Aos nossos pais e demais familiares, por nos apoiarem incondicionalmente e pela compreensão nos momentos de nossa ausência justificada pela dedicação à carreira médica.

Agradecemos aos pacientes que nos deram a oportunidade de tratá-los, mas também de aprendermos. Aos nossos professores que nos instruem com a ciência mais eminente e humana. Sobretudo, agradecemos a Deus, mentor das nossas vidas e direcionador de toda ciência.

"Há três métodos para ganhar sabedoria: primeiro, por reflexão, que é o mais nobre; segundo, por imitação, que é o mais fácil; e terceiro, por experiência, que é o mais amargo".

Confúcio

RESUMO

Esta revisão bibliográfica aborda a infecção crônica pelo Vírus da Imunodeficiência Adquirida e sua repercussão no sistema nervoso central, sobretudo, os estudos relacionados com a demência associada ao Vírus da Imunodeficiência Adquirida. Com o uso disseminado da terapia antirretroviral, houve um nítido aumento da sobrevida desses pacientes e uma redução dos casos demenciais mais graves. No entanto, alterações cognitivas menos severas têm sido relatadas com frequência na era da terapia antirretroviral combinada. Tal fato aponta para a necessidade de serem aplicados testes neurológicos cada vez mais eficientes para se identificar essas alterações o mais precocemente possível. Estas alterações cognitivas têm impacto na qualidade de vida e mesmo no desempenho laboral dos pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Adquirida. O estudo da fisiopatologia e da ação da terapia antirretroviral, sobretudo, no encéfalo, é de fundamental importância para que se possa compreender as diversas alterações ligadas ao complexo demencial da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida que podem ser desde déficits motores-cognitivos leves até demência.

PALAVRAS-CHAVE: Infecções por HIV. Demência. Complexo AIDS demência. Fármacos anti-HIV.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ARV: AIDS Associated Retrovirus

CARTA: Consórcio de Efeitos da Terapia Antirretroviral no SNC

CDC: Center for Disease Control

CMV: Citomegalovírus

CPE: Efeito de Penetração Central

DRV: Darunavir

FTC: Emtracitabine

HAD: HIV-Associated Dementia

HAND: HIV-Associated Neurocognitive Dysfunction

HIV-1: Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1

HIV-2: Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 2

HTLV III: Human T cell Leukemia/Lymphotropic Virus Type III

IHDS: International HIV Dementia Scale

IL-2: Interleucina 2

IL-4: Interleucina 4

IL-10: Interleucina 10

INF- γ : Interferon-gama

IP: Inibidor de Protease

ITRN: Inibidor da Transcriptase Reversa Nucleosídico

LAV: Lymphadenopathy Associated Virus

LCR: Líquido Cefalorraquidiano

LEMP: Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

MACS: Multicenter AIDS Cohort Study

MIP- 1 α : Proteína Inflamatória Macrofágica-1 alfa

MIP-1 β : Proteína Inflamatória Macrofágica-1 beta

MLK3: Mixed Lineage Kinase Type 3

MRS: Espectroscopia de Ressonância Magnética

NMDA: N-metil-D-aspartato

NVP: Nevirapina

RANTES: Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted

RM: Ressonância Magnética

SNC: Sistema Nervoso Central

TARV: Terapia Antirretroviral

TDF: Tenofovir

TGF- β : Fator de Crescimento Tumoral-beta

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral-alfa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	OBJETIVO	13
2	JUSTIFICATIVA	14
3	MATERIAIS E MÉTODOS	15
4	HIV	16
4.1	HISTÓRICO.....	16
4.2	AGENTE ETIOLÓGICO.....	17
4.3	IMUNOPATOGÊNESE DA INFECÇÃO.....	17
4.4	ALTERAÇÃO NA SÍNTESE DE CITOQUINAS.....	18
4.5	TRANSMISSÃO.....	18
4.6	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA.....	18
4.7	SÍNDROME RETROVIRAL AGUDA.....	19
4.8	LATÊNCIA CLÍNICA E FASE SINTOMÁTICA.....	20
4.9	SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA	21
5	A DEMÊNCIA – DEFINIÇÃO	23
6	RELAÇÃO DA DEMÊNCIA COM HIV	24
6.1	FISIOPATOLOGIA.....	24
6.2	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	28
7.3.	DIAGNÓSTICO.....	31
7.4.	DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS	36
8	IMPACTO DA TARV ATUAL EM NEUROAIDS	40
9	NOVAS PERSPECTIVAS	45
9.1	EM RELAÇÃO ÀS TERAPIAS ANTIRRETROVIRAIS.....	45
9.2	INFLUÊNCIA DAS DROGAS DE ABUSO	46
9.3	EM RELAÇÃO AO DIAGNÓSTICO	47

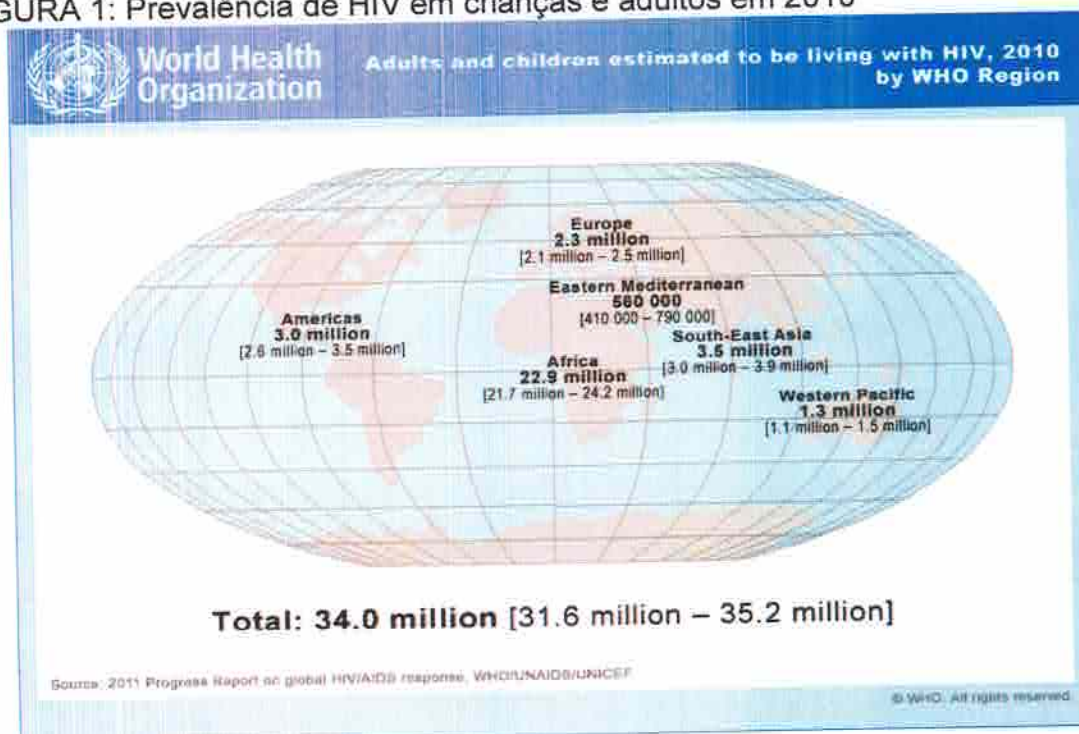
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
ANEXOS.....	55
ANEXO A: International HIV Dementia Scale.....	56

1 INTRODUÇÃO

A pandemia causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) completou três décadas no ano de 2011 com a consolidação da conquista de importante sobrevivência das pessoas infectadas, obtida através da terapia antirretroviral (TARV), com redução da incidência e mortalidade por infecções oportunistas, desviando o foco da atenção para diversas co-morbidades que afetam a população infectada e também podem causar mortes.¹

Desde o início da epidemia, mais de 60 milhões de pessoas foram infectadas com o HIV e cerca de 30 milhões de pessoas morreram de Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS). Em 2009, havia uma estimativa de 33,3 milhões de pessoas vivendo com HIV, 2,6 milhões de novas infecções e 1,8 milhões de mortes relacionadas à AIDS. A região africana é a mais afetada, onde cerca de 1,8 milhões de pessoas adquiriram o vírus em 2009. Aproximadamente 8 milhões de pessoas morreram de doenças relacionadas a AIDS em 2009 no mundo (Figura 1).

FIGURA 1: Prevalência de HIV em crianças e adultos em 2010



Fonte: Organization Health, W. (2011). HIV/AIDS - Prevalência de HIV em adultos, por região. WHO/UNAIDS/UNICEF. (2)

Desde o início da epidemia, em 1980, até junho de 2011, o Brasil tem 608.230 casos registrados de AIDS, de acordo com o último boletim epidemiológico. Em 2010, foram notificados 34.218 casos da doença e a taxa de incidência da no Brasil foi de 17,9 casos por 100 mil habitantes.³

O aumento da sobrevida e consequente envelhecimento das pessoas soropositivas para HIV e o aumento de novas infecções em pessoas acima dos 50 anos também compelem os profissionais envolvidos no cuidado a estes pacientes a atentarem para as doenças crônicas comuns nessas faixas etárias, entre as quais as alterações neurológicas.⁴

Sabe-se que o sistema nervoso central (SNC) é o segundo local mais comum de manifestações clínicas, pois o vírus é neurotrópico e esse sistema se torna um "santuário" para ele. Soma-se a isso, a pobre penetração das drogas antirretrovirais na presença de uma barreira hemato-encefálica intacta.⁵

Dentre as manifestações neurológicas, as mais comuns, ligadas diretamente ao HIV, são os transtornos cognitivos como déficit de atenção, memória, aprendizado, além de transtorno motor menor e demência associada ao HIV (HAD).⁶ A incidência da demência começa a aumentar dramaticamente na população em geral, a partir dos 75 anos de idade sendo, portanto, fundamental no exame clínico de rotina dos pacientes dessa faixa etária a realização de avaliações do estado mental. A detecção de novos casos nessa idade pode atingir taxa maior que 1 para cada 100 pacientes/ano.⁷

No contexto da demência associada à infecção pelo HIV, trata-se da causa mais frequente de demência não traumática comum em pacientes mais jovens, com uma incidência anual de entre 7% e 14% em pacientes infectados assintomáticos.⁸

Na era pré-TARV, cerca de 30% dos portadores de Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1 (HIV-1) desenvolviam déficits cognitivos e 15% tinham demência franca.^{9,10} Na era TARV, alterações cognitivas afetam até 30% dos indivíduos com HIV, evidenciando se tratar, ainda, de importante fonte de morbidade, sendo a demência associada ao HIV, a causa mais comum de demência em jovens com idade inferior a 40 anos.¹⁰⁻¹⁴

1.1 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é revisar as alterações cognitivas nos pacientes infectados por HIV-1, bem como estudar a influência de possíveis fatores de risco, infecções associadas, antivirais usados, alterações imunes e marcadores inflamatórios com alterações neurocognitivas em pacientes com HIV-1.

2 JUSTIFICATIVA

A demência associada a AIDS, mais severa e mais comum no início da pandemia, tem declinado substancialmente com os avanços da TARV.¹⁵ No entanto, as alterações menos severas como o comprometimento neurocognitivo assintomático ou desordem neurocognitiva branda têm sido relatados com frequência, na era da TARV de alta potência.¹⁶

Um raciocínio já consagrado, porém equivocado, de que o envelhecimento normal justifica comprometimento da memória muitas vezes levam a família atribuir sinais iniciais de declínio cognitivo ao processo de envelhecimento. Por conseguinte, raramente os pacientes procuram atendimento médico para os sintomas de demência. Com isso, a família do paciente é quem frequentemente busca o atendimento, contudo, os familiares estão geralmente atrasados no reconhecimento de que as mudanças comportamentais apresentadas podem representar as manifestações das fases iniciais da demência.¹⁷

Estas alterações cognitivas têm impacto na qualidade de vida e mesmo no desempenho laboral dos pacientes infectados pelo HIV-1, motivando o estudo de possíveis fatores de risco associados que possam ser controlados ou, pelo menos, melhor entendidos.¹⁸

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo com delineamento de pesquisa não experimental, descritivo, do tipo revisão de literatura.

Foi realizada uma pesquisa eletrônica nas bases de dados BIREME, SCIELO e PUBMED procurando artigos completos desde 1987 até 2012, que apresentavam como tema principal, ou secundário, a demência em pacientes portadores do HIV. Foram encontrados 88 artigos pertinentes ao assunto proposto, sendo selecionados 44 destes para compor esta revisão bibliográfica.

A busca por artigos científicos se estendeu à biblioteca da Escola Superior de Ciências da Saúde da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, durante abril de 2011 a setembro de 2012.

Foram testadas as seguintes palavras para pesquisa bibliográfica: 1- AIDS dementia, 2 - Human immunodeficiency virus-associated dementia, 3 - Neurological outcomes in late HIV infection, 4 - Human immunodeficiency encephalopathy, 5 - Cognitive impairment in older HIV-1-seropositive, 6 - Neurocognitive disorders due to HIV infection, 7 - complications in HIV disease.

Os dados coletados e as conclusões referentes ao assunto foram analisados e redigidos, respectivamente, no período de setembro a outubro de 2012, pelos autores.

4 HIV

A discussão sobre o HIV será dividida em: histórico, agente etiológico, imunopatogênese da infecção, alteração na síntese de citocinas, transmissão, manifestações clínicas e história natural da doença, síndrome retroviral aguda, latência clínica e fase sintomática e AIDS.

4.1 HISTÓRICO

A AIDS foi detectada pela primeira vez no ano de 1981 nos Estados Unidos da América, quando o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) identificou uma até então inexplicada pneumonia por *Pneumocystis carinii* em 5 pacientes homossexuais masculinos previamente saudáveis na cidade de Los Angeles e sarcoma de Kaposi em 26 homossexuais masculinos, também previamente saudáveis, em Nova York e novamente em Los Angeles. Com o passar do tempo, a mesma doença foi identificada em usuários de drogas injetáveis, receptores de sangue e hemofílicos, ficando evidente que o agente etiológico de tal moléstia era transmitido por contato sexual, sangue ou hemoderivados.¹⁹

No ano de 1983 o HIV foi isolado a partir de um linfonodo de um paciente com linfonodopatia persistente. Notou-se então que se tratava de um retrovírus, devido atividade da enzima transcriptase reversa. O vírus inicialmente designado LAV (Lymphadenopathy Associated Virus), HTLV III (Human T cell Leucemia/Lymphotropic virus type III) e ARV (AIDS Associated Retrovirus), respectivamente, é atualmente designado como vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV – 1). O HIV – 2 foi isolado em 1986 de 2 pacientes com AIDS provenientes da África Ocidental.²⁰

4.2 AGENTE ETIOLÓGICO

O HIV pertence a família dos retrovírus humanos (Retroviridae) e a subfamília dos lentivírus, podendo ser dividido em 2 espécies: HIV -1 e HIV - 2.

No que tange à morfologia, o HIV é um vírus de cerca de 100 nm de diâmetro, envelopado, apresentando em sua superfície uma membrana lipídica oriunda da membrana externa da célula do hospedeiro e 2 glicoproteínas, sendo 1 externa (gp 120) e outra transmembrana (gp 41). Internamente a essa membrana, está a matriz protéica, constituída pela proteína p17 e o capsídeo viral cônico formado pela proteína p24. Dentro do mesmo estão o material genético, a transcriptase reversa e as outras enzimas necessárias para os primeiros eventos da replicação viral.¹⁹

A infecção se inicia com a entrada do HIV na célula através da ligação da gp120 viral com o receptor CD4 do linfócito hospedeiro. A entrada se dá através da fusão do envelope viral com a membrana da célula, sendo mediada pela gp41 viral. Após tal ligação, a gp120 sofre uma alteração conformacional que facilita a ligação com um grupo de co-receptores linfocíticos, sendo que os 2 principais são o CCR5 e o CXCR4. Vale lembrar que indivíduos com linfócitos que apresentam deleção do co-receptor CCR5 são resistentes a infecção pelo HIV.¹⁹

Depois da entrada na célula, o RNA viral é convertido a DNA pelas enzimas transcriptase reversa e ribonuclease H, no citoplasma celular nas primeiras 6h. A dupla fita de DNA então formada é integrada randomicamente ao genoma do hospedeiro por ação da enzima integrase e permanece na célula enquanto a mesma estiver viva.¹⁹

4.3 IMUNOPATOGÊNESE DA INFECÇÃO

A integração do material genético viral com o genoma da célula hospedeira resulta em alterações que afetam tanto as células infectadas quanto as precursoras. Entre as anormalidades incluem-se a diminuição da proliferação de células T antígeno-específicas e da síntese de citocinas e mudança nos processos celulares básicos,

como o ciclo de regulação celular, resultando em morte celular programada e prematura.²⁰

4.4 ALTERAÇÃO NA SÍNTESE DE CITOQUINAS

No curso da infecção causada pelo HIV, até chegar ao quadro de AIDS, os pacientes apresentarão queda progressiva da função e do número de células T helper (Th), juntamente com hipergamaglobulinemia.¹⁹

Os linfócitos dos pacientes que evoluem para AIDS apresentam produção menor de interleucina (IL) - 2 e interferon (INF) - gama em resposta ao antígeno, com subsequente aumento da produção de IL-4 e IL-10. A combinação destes achados sugere que o desequilíbrio da rede de citocinas poderia ser responsável ao menos por uma parte das alterações imunológicas que levam a AIDS.¹⁹

4.5 TRANSMISSÃO

O vírus da AIDS pode ser transmitido tanto por contato homossexual como o heterossexual, por sangue e hemoderivados, por mães infectadas nos períodos intraparto, perinatal e de aleitamento. Não há indícios de que o mesmo possa ser transmitido por contato casual ou utilizando insetos como vetores.¹⁹

4.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

As consequências clínicas da infecção pelo HIV abrangem um espectro que se inicia com uma síndrome aguda associada à infecção primária, passa por um estado assintomático prolongado e termina com a doença avançada estando a demência associada ao HIV inserida neste contexto. A replicação ativa do vírus e o comprometimento imunológico progressivo ocorrem na maioria dos pacientes, em toda a evolução da infecção pelo HIV. Exceto pelos raros indivíduos que verdadeiramente não progridem em longo prazo, a doença pelo HIV em pacientes

não tratados evolui de modo inexorável, mesmo durante o estágio clinicamente latente. Todavia, a TARV teve grande impacto para bloquear ou diminuir a taxa de progressão da doença ao longo de extenso período de tempo em uma produção significativa de pacientes tratados.²⁰

4.7 SÍNDROME RETROVIRAL AGUDA

Nas primeiras 10 semanas de infecção, é comum o paciente apresentar quadro de febre, cefaleia, linfadenopatias, faringite e rash cutâneo, principalmente em tronco. Podem ocorrer também sintomas digestivos, como náuseas, vômitos, diarreia e perda de peso. É raro comprometimento do fígado e do pâncreas. A apresentação neurológica é composta por cefaléia e dores nos olhos, com piora ao movimento ocular. Uma meningite linfomonocitária (ou asséptica) pode se instalar, cursando com febre, dor de cabeça, confusão mental, distúrbios da personalidade e episódios não controlados da atividade elétrica (Tabela 1). Neurite periférica sensitiva ou motora, algumas vezes com paralisia do nervo facial, ou síndrome de Guillan-Barré, completam o espectro de manifestações neurológicas nessa fase da doença.²¹

TABELA 1 - Principais sintomas e sinais relacionados à infecção aguda pelo HIV-1

Sinais e sintomas	Frequência (%)
Febre	96
Linfadenopatia	74
Faringite	70
Exantema	70
Mialgia/artralgia	54
Trombocitopenia	45
Leucopenia	38
Diarréia	32
Cefaléia	32
Náuseas e vômitos	27
Aumento das transaminases	21
Hepatoesplenomegalia	14
Candidíase oral	12

Fonte: Ministério da Saúde, **Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

4.8 LATÊNCIA CLÍNICA E FASE SINTOMÁTICA

O tempo para o desenvolvimento da AIDS após a soroconversão é de, em média, dez anos.²² Conforme já mencionado, após a infecção primária, 50 a 70% dos indivíduos desenvolverão linfadenopatia.²³ Com exceção da linfadenopatia, na fase de latência clínica, o exame físico é normal. A história natural da infecção em pacientes com e sem linfadenopatia é semelhante. De forma geral, a involução dos linfonodos acompanha a evolução da doença.²¹

Podem ocorrer alterações nos exames laboratoriais nessa fase, sendo a plaquetopenia um achado comum, embora sem qualquer repercussão clínica, na maioria das vezes. Alguns indivíduos podem, também, apresentar anemia (normocrômica e normocítica) e leucopenia discretas. Lesões cutâneas inespecíficas, tais como foliculite, molusco contagioso, dermatite seborreica e

prurigo podem estar presentes antes do aparecimento de doenças definidoras de AIDS.²¹

Enquanto a contagem de linfócitos T-CD4 permanece acima de 350 células/mm³, os episódios infecciosos mais frequentes são geralmente bacterianos, como as infecções respiratórias ou mesmo tuberculose, incluindo a forma pulmonar cavitária. Com a progressão da infecção, começam a ser observadas apresentações atípicas das infecções, resposta tardia a antibioticoterapia e/ou reativação de infecções antigas como, por exemplo, a tuberculose ou neurotoxoplasmose.²¹

À medida que a infecção progride, podem ocorrer sintomas constitucionais como febre baixa, sudorese noturna, fadiga, diarreia crônica, cefaléia, alterações neurológicas, infecções bacterianas (pneumonia, sinusite, bronquites) e lesões orais, como a leucoplasia oral pilosa. Nesse período já é possível encontrar diminuição na contagem de T-CD4, entre 200 e 300 células/mm³. Alguns achados clínicos de fácil diagnóstico são bons preditores de progressão para a AIDS, como a candidíase oral, a qual é um marcador clínico precoce de imunodepressão. No estudo Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), a presença de candidíase oral estava associada ao subsequente desenvolvimento de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*.²⁶ A presença de diarreia crônica e febre de origem indeterminada, bem como leucoplasia oral pilosa, também são preditores de evolução da doença.^{21,24}

4.9 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

O aparecimento de várias infecções oportunistas e neoplasias determinadas é considerado definidor de AIDS. Entre as infecções oportunistas destacam-se: pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (antigamente *P. carinii*), toxoplasmose do sistema nervoso central, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus. As neoplasias mais comuns são: sarcoma de Kaposi, linfomas não-Hodgkin e o câncer de colo uterino em mulheres jovens. Nessas situações, a contagem de linfócitos T-CD4 está, na maioria das vezes, abaixo de 200 células/mm³. Além das infecções e das manifestações não infecciosas, o HIV pode causar doenças por dano direto a certos órgãos ou devido a

processos inflamatórios, tais como miocardiopatia, nefropatia e neuropatias que podem estar presentes durante toda a evolução da infecção pelo HIV-1.²¹

5 A DEMÊNCIA – DEFINIÇÃO

As complicações neurológicas da infecção pelo HIV são causas consideráveis de morbidade e são frequentemente associadas com alta mortalidade. Essas complicações incluem não apenas as doenças oportunistas mais comuns que afetam o cérebro como toxoplasmose cerebral, linfoma primário do sistema nervoso central, LEMP e meningite criptocócica, mas também o complexo demência-AIDS, com a sua característica disfunção cognitiva e motora, que é decorrente, dentre outras causas, da própria virulência do HIV.

A demência é uma síndrome adquirida de declínio da memória, transtornos comportamentais e de outras funções cognitivas, considerando um nível previamente mais elevado, com conseguinte interferência nas atividades cotidianas, ao que se denomina capacidade funcional. Para se estabelecer a definição de disfunção cognitiva, pelo menos três déficits entre os seguintes domínios são exigidos: comunicação verbal ou linguagem, função visuoespacial, função executiva, humor/personalidade, memória recente.¹⁷

A perturbação cognitiva da demência não ocorre exclusivamente durante o curso de delírio e não é bem explicada por um diagnóstico psiquiátrico maior. Sua interferência é significativa no trabalho, atividades sociais usuais e relações interpessoais.²⁵

São considerados fatores de risco para as desordens neurocognitivas: predisposição genética, distúrbios metabólicos, angina, distúrbios vasculares, anemia, desnutrição, AIDS, HIV (subtipos específicos), neuroadaptação, resistência de drogas, vírus da hepatite C e depressão.²⁶

6 RELAÇÃO DA DEMÊNCIA COM HIV

A discussão sobre demência associada ao HIV será dividida em: fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e diagnósticos diferenciais.

6.1 FISIOPATOLOGIA

Duas hipóteses têm sido classicamente postuladas sobre os efeitos do HIV-1 no SNC. A primeira delas diz que o SNC é repetidamente exposto a monócitos infectados com HIV-1 porque, dentro do cérebro e no líquido cefalorraquidiano (LCR), há um equilíbrio dinâmico, ocorrendo passagem livre do vírus integrado a monócitos. A segunda hipótese afirma que o SNC é um reservatório de infecção autônomo, devido ao fato de, localmente, permitir a produção dos vírus. Não obstante, estudos recentes tem demonstrado a detecção do vírus HIV em células endoteliais do plexo coróide, o que permite sugerir que o próprio HIV é também capaz de invadir o SNC. Provavelmente, todos esses tipos de infecção coexistam com um subtipo predominando sobre o outro durante as diferentes fases do processo de infecção.^{26,27}

Historicamente, o vírus HIV foi primeiramente encontrado em cérebro de pacientes com o complexo demencial da AIDS. Também foi isolado no LCR, na substância cinzenta central da medula espinhal e nos nervos periféricos. Os anticorpos do HIV foram identificados no LCR e o vírus localizado dentro de monócitos e de células multinucleadas no cérebro, sendo importante destacar de antemão que o mesmo não infecta diretamente os neurônios.²⁰

O que há de mais concreto é que o vírus HIV-1 invade o SNC precocemente e pode causar infecção e inflamação persistentes.¹⁵ Esta infecção é inicialmente assintomática. O HIV atravessa a barreira hematoencefálica por um mecanismo tipo cavalo de Tróia, à custa de macrófagos infectados. No cérebro, o vírus infecta células gliais que, por sua vez, secretam neurotoxinas levando ao dano e morte neuronal, justificando a perda neuronal existente na AIDS, mesmo não havendo infecção neuronal direta.²⁸

Outra via de entrada possível para o vírus é através da ação da citocina Fator de Necrose Tumoral (TNF) – alfa, que promove uma rota paracelular para que o HIV atravesse a barreira hematoencefálica.^{29,30}

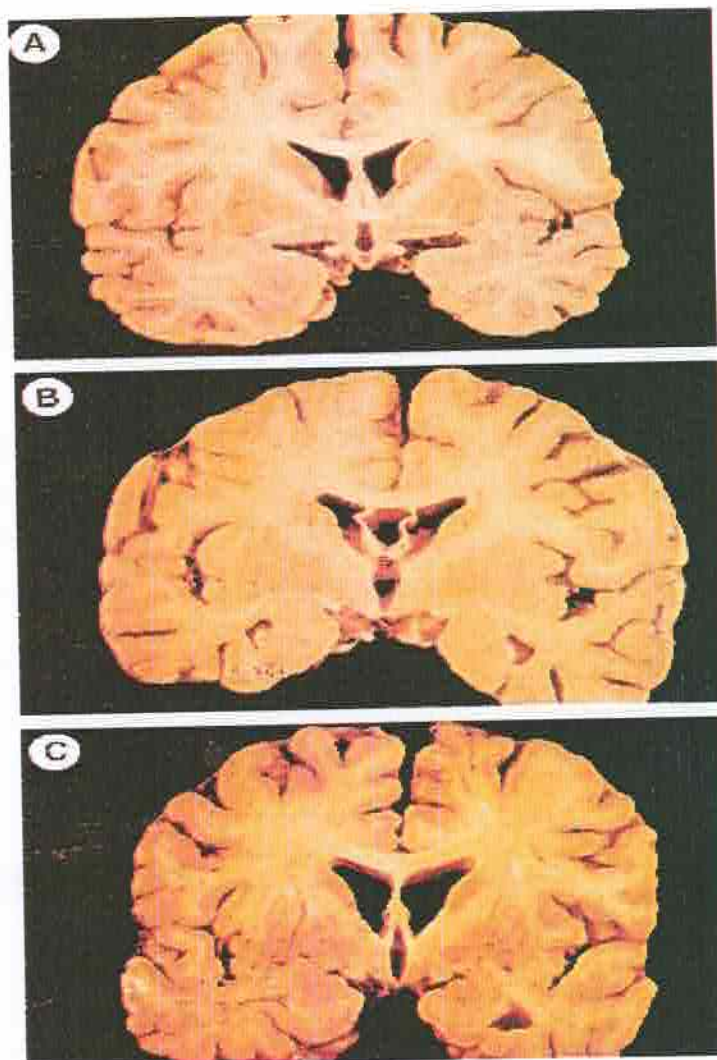
Uma vez ultrapassada a barreira hematoencefálica, macrófagos perivasculares ativados e a micróglia podem replicar o HIV e expressar moléculas neurotóxicas que podem ativar astrócitos e outras células. Essas células infectadas que constituem um componente importante da barreira hematoencefálica promovem um aumento da sua permeabilidade, permitindo a migração de monócitos e linfócitos para o SNC.²⁶

Neste momento, já se insere mais um conceito: a encefalite causada pelo HIV. Tipicamente caracterizada por infiltração de macrófagos no sistema nervoso central, presença de células gigantes multinucleadas e a formação de nódulos microgliais. A característica mais marcante da encefalite pelo HIV-1 é a formação de sincícios. Características menos importantes incluem encefalite perivascular macrofágica e a infiltração linfocítica do parênquima cerebral e leptomeninges, bem como nódulos microgliais no córtex cerebral e gânglios da base. A perda neuronal e dendrítica, especialmente no hipocampo, gânglios basais, e núcleo caudado são evidentes. Na matéria branca, existem vários graus de danos à mielina, destacando-se a palidez de lesões generalizadas, com acúmulo de macrófagos lipídicos em casos extremos.²⁶

São patologias relacionadas a estes processos: encefalomielite do HIV, infecções oportunistas e os linfomas primários. Colocam-se em ordem de frequência a encefalite pelo HIV, a toxoplasmose e o linfoma. Outras infecções com percentual menor incluem a Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP), a criptococose, o citomegalovírus (CMV) e as infecções pelo grupo herpes.²⁰

Estudos de necrópsias mostram que alterações no SNC observadas durante o curso de HIV estão principalmente localizadas na parte central da substância branca, gânglios basais, córtex dos lobos frontais, tálamo e tronco cerebral. Por outro lado, as alterações mais comumente observadas durante os estudos de imagem são atrofia cerebral, alargamento dos ventrículos e hipersinal da substância branca adjacente (Figura 2).²⁵

FIGURA 2: Anatomia patológica mostrando atrofia cerebral (A), espessamento fibroso da meninge (B) e característica dilatação ventricular(C).



Fonte: VERONESI R., FOCACCIA R., LOMAR A.V., **Retrovíroses Humanas – HIV/AIDS**, Editora Atheneu- 2000.

Sabe-se que os indivíduos que desenvolverem lesões no SNC podem conter variantes especiais de HIV que tem a habilidade de infectar macrófagos especiais com expressão muito baixa de CD4. Além disso, estas variantes podem apresentar maior resistência à TARV, demorando mais tempo para decaírem no líquido cerebrospinal, quando comparados com os da corrente sanguínea.³¹

Estudos de necropsias também demonstram que tais macrófagos tem uma capacidade diferenciada e autônoma de multiplicação no SNC, o que remete a lesões neurológicas mais graves.³¹

Uma diferente hipótese que explica as lesões do SNC é a presença de níveis elevados de monócitos que apresentam CD14 co-expressados com CD69. Estas células entram no SNC e iniciam a produção de neurotoxinas. Outros autores apontam também a relação com elevados níveis de lipopolissacarídeos resultante de translocação bacteriana facilitada pela imunossupressão provocada pelo HIV.³¹

Acredita-se ainda que a infecção pelo HIV compromete a integridade estrutural do trato gastrointestinal e pode causar escape de bactérias na corrente sanguínea, provocando um aumento da concentração de lipopolissacarídeos que atua aumentando a ativação de macrófagos e a demencia. Outros estudos indicam que a infecção pelo HIV aumenta diretamente a vulnerabilidade de resposta da barreira hematoencefálica aos lipopolissacarídeos, facilitando a transmigração de monócitos.²⁹

Os mecanismos envolvidos no dano cognitivo ainda não estão totalmente esclarecidos ou não são conhecidos, contudo, sabe-se que neurotoxinas liberadas pela micróglia e macrófagos periventriculares causam liberação de citocinas e quimiocinas, que levam à modificação da arquitetura sináptica do córtex cerebral. Os interferons são importantes para resposta imune anti-viral, principalmente os INF- α e INF- γ . Todavia, um ambiente bioquímico desorganizado e excessivo é citologicamente hostil, sobretudo com a presença sustentada do interferon-alfa, que leva à apoptose ou morte celular programada, sendo o mecanismo mais comum de perda celular, e está correlacionado à deficiência neurocognitiva.²⁹

No contexto da análise líquórica dos pacientes com HAD, o perfil de LCR é, normalmente, indistinguível dos indivíduos HIV soropositivo. Embora a maioria dos pacientes com HAD tenha anormalidades no LCR, não há um único teste ou a combinação de testes que pode ser utilizada com segurança para diagnosticar HAD. Os níveis de proteína no LCR são aumentados em 65% dos pacientes com HAD. Os valores de IgG no LCR também pode estar aumentado. Bandas oligoclonais podem, por vezes, ser detectadas. Normalmente, o LCR não contém células neoplásicas. Em alguns casos, existe uma pleocitose linfocítica leve, com as proporções de

células CD4 e CD8 no LCR semelhantes às destas células no sangue periférico. Os níveis de proteína não estrutural TAT, citocinas pró-inflamatórias (IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-6, TGF- β), quimiocinas (MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES), e outros fatores solúveis tais como β 2-microglobulina, neopterina, ácido quinolínico, glutaminases e óxido nítrico, estão aumentados no LCR e desempenham um importante papel na lesão neuronal em pacientes com HAD.²⁵

Embora tenha sido demonstrado que entre pacientes em estágios avançados da doença (CD4 <200/ml), há maior carga viral no LCR, a detecção de HIV-1 no LCR não significa necessariamente a presença de deficiências cognitivas. Contudo, a análise líquórica também é útil para excluir outras etiologias da demência, como infecção por CMV, a LEMP (JC vírus), meningite criptocócica, meningite tuberculosa, e neurosífilis.²⁶

6.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Nos primórdios dos estudos científicos sobre HIV, a associação de demência com HIV-1 foi originalmente chamada de encefalite subaguda associada à AIDS, encefalite por HIV, e de forma mais generalizada, complexo demência-AIDS. No entanto, nos últimos anos esses nomes foram substituídos pelo chamado complexo cognitivo-motor associado ao HIV-1 (HAND), que engloba os achados clínicos mais característicos: demência subaguda, alterações comportamentais e sintomas motores, embora o quadro completo não ocorra em todos os pacientes (déficit motor e mielopatia ocorrem em apenas 30% dos pacientes com demência).³³

Dentro deste contexto, criaram-se os termos transtorno cognitivo-motor menor associado a HIV-1 para se referir à situação clínica em que os sintomas são mínimos e não interferem significativamente com a funcionalidade cotidiana do paciente e HAD que se relaciona tipicamente aos distúrbio em múltiplos domínios, especialmente no aprendizado de novas informações, lentidão no processamento de informação e déficit de atenção.^{6,9,33}

Considerando o sistema de classificação de acordo com a quantidade de CD4 preconizado pelo CDC conforme apresentado abaixo, no grupo de pacientes assintomáticos, com CD4 <200 (grupo A3), a incidência de HAD é de 9% ao ano, enquanto que em pacientes com AIDS (grupo C) pode chegar a 20%.^{11,34} Também pode ser visto nesses pacientes o comprometimento cognitivo leve, o qual não satisfaz os critérios para classificação de demência.

TABELA 2 – Sistema de Classificação da AIDS segundo a quantidade de Linfócitos TCD-4+

CD4	A Assintomático ou Síndrome. Retroviral Aguda ou Adenopatia	B Sintomático não A nem C	C Doenças definidoras de AIDS
500/ μ L	A1	B1	C1
200 – 499/ μ L	A2	B2	C2
<200/ μ L	A3	B3	C3

Fonte: HOFFMANN, B.S.K. e C. 2012. **HIV Medicine**.

Os principais sintomas são de três tipos: cognitivo, comportamental e motor. No início da doença é geralmente pouco detectável clinicamente. Contudo, o paciente frequentemente encontra dificuldade em realizar tarefas rotineiras e a concentração está prejudicada. As mudanças comportamentais começam com apatia e indiferença para com a família e relações sociais, sendo muitas vezes diagnosticadas como depressão. Os sinais motores podem passar despercebidos, contudo bradicinesia é comum e está associada com uma marcha alterada com fraqueza nas extremidades dos membros inferiores.^{9,34}

Com a progressão da doença a bradicinesia torna-se mais evidente e a fala espontânea é prejudicada, caracterizando um padrão típico de manifestações da demência subcortical, pois eles não apresentam afasia, apraxia ou agnosia, sinais típicos de demências cortical, exceto nos estágios muito avançados da doença.⁶

Os pacientes são indiferentes tanto autopsíquicamente quanto alopsíquicamente, de modo que há negligência na higiene e nos cuidados pessoais, na vida social e no trabalho. A bradicinesia marca o início de um momento mais incapacitante, porque é acompanhada por muita dificuldade de caminhar e pode estar associada com paraparesia espástica com hiperreflexia e incontinência esfíncteriana como resultado da mielopatia.^{9,12}

Outras mudanças incluem o declínio cognitivo como atenção e concentração, diminuição do pensamento, perda de memória e comprometimento da memória recente. Geralmente, podem levar mais tempo para responder a testes neuropsicológicos e têm uma grande dificuldade em realizar tarefas que envolvem mais de um comunicado. Alguns pacientes também apresentam sintomas afetivos, com humor triste, letargia ou agitação psicomotora, mania e psicose, e outros ainda podem desenvolver um comportamento com traços obsessivo-compulsivos.^{13,35}

Em uma pequena porcentagem dos indivíduos, a doença começa de forma atípica, como um transtorno afetivo, psicose ou convulsão. Pode haver transtorno psicótico agudo com alucinações, delírios paranóicos ou de grandeza, distúrbios emocionais e de pensamento.⁵

Uma limitação importante é, no momento, o desconhecimento de fatores que podem predispor à demência em indivíduos infectados. Não se sabe se os pacientes com anormalidades neurológicas e comportamentais são expostos a um risco aumentado de demência. Alguns autores consideram como preditores poderosos para estimar o risco de demência a contagem de linfócitos T CD4, anemia, infecções e AIDS.^{5,8,13}

Outros estudos apontam que transtornos neurocognitivos têm sido observado sem pacientes infectados com HIV com nível de linfócitos TCD4 inferior a 400 cópias/ml.²⁵

As associações com distúrbios metabólicos, principalmente resistência à insulina, angina, doenças vasculares, merecem destaque. Há estudos que sugerem que a presença de doença vascular é um fator de risco mais importante do que o nadir de linfócitos TCD4 e a carga viral do paciente.²⁴

Alterações na memória, distúrbios do humor, déficit de atenção, alterações da motilidade são comuns em pacientes infectados pelo HIV e apresentam um desafio

diagnóstico para o médico, pois esses sintomas podem representar uma grande variedade de doenças.^{16,36}

O impacto do HIV na função cerebral difere um pouco das doenças neurodegenerativas não infecciosas onde, já nas fases precoces da doença, muitas vezes, há envolvimento focal pronunciado do SNC. Em contraste, o HIV tem um impacto mais amplo no SNC, com ênfase nas estruturas cinzentas profundas e regiões da substância branca subcortical de uma forma que enfatiza a síndrome clínica que envolve transtorno cognitivo, motor, e as manifestações comportamentais, sendo o comprometimento motor um aspecto identificável da HAND com frequência cada vez maior entre os indivíduos idosos. Apatia e depressão são frequentes em pacientes com HIV e correlacionam-se com marcadores de doenças do SNC e alterações anatômicas.³⁷

7.3. DIAGNÓSTICO

Aspectos fundamentais devem ser considerados na avaliação de pacientes com HAND, dentre elas destacamos as características individuais como quociente de inteligência, educação, idade, nível socioeconômico, estímulo recebido para formação de aprendizagem, trauma anterior e distúrbios cerebrais.⁶

Considerado esses dados, o diagnóstico segue baseado na história clínica, exame neurológico incluindo avaliação cognitiva, além de exclusão de outras causas através de métodos de imagem e LCR.⁶

A literatura aponta que os danos cognitivos associados com infecção do HIV são divididos em duas entidades distintas: transtorno cognitivo motor menor e demência associada ao HIV (Quadro 1). Critérios diagnósticos baseiam-se em um déficit adquirido combinado de habilidades cognitivas incluindo funções motoras (como bradicinesia, alteração da marcha e hipertonia), comportamentais (como apatia, irritabilidade e labilidade emocional) e cognitivas (como atenção, concentração, memória, processamento de informação e linguagem). A diferença entre as duas entidades é o grau de comprometimento das atividades da vida diária. A

característica essencial da demência é a perda das funções intelectuais em gravidade suficiente para interferir com o funcionamento social e ocupacional.⁶

QUADRO 1 – Critérios diagnósticos para demência associada ao HIV*

I – Anormalidades adquiridas em pelo menos duas das seguintes habilidades cognitivas, presentes pelo menos por um mês e causando dano no trabalho ou atividades da vida diária (o declínio deve ser verificado por história confiável ou obtido de informante e o exame deve ser suplementado por testes neuropsicológicos)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Atenção e concentração 2. Rapidez do processamento e informação 3. Raciocínio ou abstração 4. Habilidade visuoespacial 5. Memória ou aprendizado 6. Linguagem
II – Pelo menos um dos seguintes:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anormalidades adquiridas na função motora verificada por exame clínico (alteração de marcha, incoordenação de membros, hiperreflexia, hipertonia ou fraqueza), teste neuropsicológico (rapidez motora fina, destreza manual) ou ambos. 2. Declínio da motivação ou controle emocional ou alteração do comportamento social (apatia, inércia, irritabilidade, labilidade emocional, comportamento social impróprio ou desinibição)
III – Ausência de alteração do nível e estado de consciência durante período suficiente para estabelecer a presença de I	
IV – Ausência de outras causas de anormalidades cognitivas, motoras ou comportamental (ex. infecções ou malignidades oportunistas ativas do SNC**, distúrbios psiquiátricos, abuso de substâncias)	

Fonte: Christo, P.P. [Cognitive alterations associated with HIV-1 infection and AIDS]. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 56, n. 2, p. 242–7, 2010

Os diagnósticos de demência e de distúrbio cognitivo menor são de exclusão, ou seja, patógenos infecciosos, tumores e causas metabólicas de encefalopatia devem ser investigados antes de o déficit cognitivo ser atribuído a infecção pelo HIV.⁶

A avaliação neuropsicológica tem um papel fundamental na identificação e diagnóstico de HAND e é usada para quantificar alterações em processos cognitivos associado com o tratamento.⁶

Testes neuropsicológicos são sensíveis para detectar transtornos cognitivos na infecção pelo HIV-1 e devem incluir os seguintes domínios: atenção/concentração; rapidez do processamento da informação; função executiva; raciocínio/abstração; memória/aprendizado; habilidade visuoespacial; e funcionamento motor.⁶

Na análise destes testes devem ser considerados possíveis fatores de confusão ou associados que podem alterá-los como uso de álcool, drogas ilícitas e certas drogas terapêuticas, antecedentes de doenças neurológicas (ex. trauma craniano) ou psiquiátricas (ex. depressão maior ou transtornos de aprendizagem). Os testes neuropsicológicos são bastante úteis, mas sozinhos não são capazes de determinar a presença do HAD ou transtorno cognitivo/motor menor.⁶

As alterações mais comumente observadas nos testes neuropsicológicos são as seguintes: distúrbios cognitivos, mudanças comportamentais, alterações motoras, olfativas, anormalidades emocionais e de personalidade.⁶

Na base dos estudos neuropsicológicos, foi estabelecido que os traços característicos da HAD são: a deterioração gradual da memória, principalmente a memória de procedimento que está ligada a dificuldades para usar o conhecimento adquirido, distúrbios do pensamento abstrato, psicomotor e déficits estruturais.²⁵

Apesar dos distúrbios neurocognitivos associados ao HIV se apresentarem como fortes indicadores de disfunção da vida diária, cerca de metade de todos os indivíduos funcionalmente prejudicados são rotulados como "neurocognitivamente normais" de acordo com os testes neuropsicológicos padrões, sugerindo que novos preditores desses problemas funcionais nesse subgrupo são necessários.⁶

Observa-se nesses pacientes um declínio na execução de tarefas, como dirigir e cozinhar, no raciocínio, na organização das finanças, na aderência ao tratamento, além de um aumento da taxa de desemprego.³⁸

Os testes neurocognitivos tradicionais são demorados e trabalhosos. Em decorrência disso, outra gama de testes foi desenvolvida para facilitar esse diagnóstico. Merecem destaque os testes rápidos de avaliação cognitiva. Um dos mais aplicados no cotidiano é o Mini Exame do Estado Mental, que é útil para

demências "corticais" como na demência de Alzheimer, mas não mostrou ser útil para demências "subcorticais" como a associada ao HIV.⁶

Existem relatos de outros testes clássicos desenvolvidos para diagnosticar demência, mas que não são utilizados na rotina brasileira. Dentre eles destaca-se um teste específico para triagem de dano cognitivo que foi aplicado em pacientes americanos e com nível social, cultural e econômico diferente da população brasileira compondo uma escala de demência pelo HIV incluindo testes que avaliam rapidez motora (tempo gasto para escrever o alfabeto), memória (lembrança de quatro palavras após cinco minutos), praxia construcional (tempo para copiar um cubo) e função executiva (número de erros de testes de movimentos oculares antisacádicos). Este último subteste, de erros de movimentos antisacádicos, foi demonstrado ser difícil de ser aplicado pelo não neurologista. Os subtestes de cópia do cubo e escrita do alfabeto podem ser difíceis para indivíduos com baixo nível sociocultural.⁶

Outro autor descreveu uma escala chamada International HIV Dementia Scale (IHDS), que foi validada para triagem em uma população com baixa escolaridade (Uganda-África).³⁹ A IHDS foi projetada para ser administrada em diferentes culturas, com recursos limitados, e por não neurologistas. É de aplicação relativamente breve (aproximadamente 2-3 minutos), não necessita de proficiência em inglês, e apenas requer a utilização adicional de um dispositivo de temporização. Além disso, ela tem foco nos distúrbios motores, sendo menos propensa a diversidades culturais em comparação com testes de carga verbal. O problema da IHDS é o fato desta escala apresentar escores entre dementes e não dementes muito próximos tornando-se confiável apenas em casos mais graves e, além disso, ter sido utilizada em uma amostra pequena de pacientes (Anexo A).¹⁴

Em decorrência da falta de homogeneidade dos diferentes testes diagnósticos, recentemente foi revista a nomenclatura dos transtornos neurocognitivos associados ao HIV. Estes critérios modificados são baseados nos critérios da Academia Americana de Neurologia (1991) e em pesquisas e observações feitas por publicações após a introdução da TARV. Foram reconhecidas três condições que são utilizadas na classificação atual: transtorno neurocognitivo assintomático, transtorno neurocognitivo leve associado ao HIV e HAD (Tabela 3).

TABELA 3 – Critérios revisados para transtornos neurocognitivos associado ao HIV

Transtorno Neurocognitivo Assintomático Associado ao HIV

1 – Transtorno adquirido no funcionamento cognitivo envolvendo pelo menos dois domínios documentados por pelo menos um desvio padrão abaixo da média de testes neuropsicológicos estandardizados e apropriados para a idade e educação. A avaliação deve incluir as funções: visual e linguagem, atenção/memória de trabalho, abstração/função executiva, memória, rapidez do processamento de informação, habilidades motoras e percepção sensorial.

2 – O transtorno cognitivo não interfere com as atividades da vida diária

3 – O transtorno cognitivo não encontra critérios para *delirium* ou demência

4 – Não existe evidência de outra causa pré-existente para o déficit

Transtorno Neurocognitivo Leve Associado ao HIV

1 – Transtorno adquirido no funcionamento cognitivo envolvendo pelo menos dois domínios documentados por pelo menos um desvio padrão abaixo da média de testes neuropsicológicos estandardizados e apropriados para a idade e educação. A avaliação deve incluir as funções: visual e linguagem, atenção/memória de trabalho, abstração/função executiva, memória, rapidez do processamento de informação, habilidades motoras e percepção sensorial.

2 – O transtorno cognitivo leva a pelo menos leve interferência nas atividades da vida diária (pelo menos dos seguintes)

a) Redução da acuidade mental, ineficiência no trabalho, nas atividades do lar ou no funcionamento social autorreportado pelo paciente.

b) Observação por terceiros que o indivíduo tem leve declínio na acuidade mental com resultante ineficiência no trabalho, atividades do lar e funcionamento social.

Demência Associada ao HIV

1 – Marcado déficit adquirido no funcionamento cognitivo envolvendo pelo menos dois domínios. Tipicamente o distúrbio é em múltiplos domínios, especialmente no aprendizado de novas informações e déficit de atenção/concentração. O dano cognitivo deve ser verificado por teste neuropsicológico com pelo menos dois

desvios padrões abaixo da média de teste neuropsicológicos estandardizados e apropriados para a idade e escolaridade em dois ou mais domínios.

2 – O déficit cognitivo produz marcada interferência nas atividades da vida diária (trabalho, atividades domésticas e vida social).

3 – O transtorno cognitivo não encontra critérios para *delirium*.

4 – Não existe evidência de outras causas pré-existentes para o déficit (ex. infecções no SNC, AVC, doença neurológica pré-existente, uso de drogas ilícitas, etc.)

Fonte: Christo, P.P. Cognitive alterations associated with HIV-1 infection and AIDS. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 2, p. 242–7, 2010.

A alteração mais importante foi a introdução da categoria transtorno neurocognitivo assintomático baseado na observação que alguns indivíduos têm demonstráveis transtornos cognitivos nos testes neuropsicológicos sem qualquer anormalidade no funcionamento da vida diária. Este subgrupo pode chegar a 15% dos pacientes infectados pelo HIV.⁶

7.4. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

O diagnóstico de HAND é de exclusão e apresenta considerável dificuldade devido ao vasto número de sinais e sintomas muitas vezes não explícitos. Somando-se a isso, há inúmeras outras doenças mais comuns na prática médica que causam comprometimento do SNC e levam a um quadro clínico semelhante. As mais importantes estão relatadas no (Quadro 2).

QUADRO 2 – Diagnóstico diferencial das demências (Sadock e Sadock, 1999)

Doenças degenerativas	Doença de Alzheimer (DA)	DA senil (DA de início tardio, esporádica); DA pré-senil (DA de início precoce, familiar).
	Degeneração lobo-frontotemporal (DFT)	Doença de Pick; Afasia Progressiva Primária (APP); Afasia não-fluente.
	Demências subcorticais	Doença de Wilson (degeneração hepatolenticular); Doença de Huntington.
	Parkinson-Plus	Demência com corpúsculos de Lewy; Demência da doença de Parkinson; Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP); Degeneração corticobasal; Atrofia de múltiplos sistemas.
	Doenças Priônicas	Doença de Creutzfeldt-Jakob Insônia familiar fatal; Doença de Gertsman-Straussler-Scheinker.
Vasculares	Grandes vasos, Infartos isolados (estratégicos)	Demência por múltiplos infartos corticais; Giro angular, tálamo, prosencéfalo basal, territórios das artérias cerebrais

		anterior e posterior
	Microangiopatia (substância branca)	Leucodistrofia subcortical difusa; Doença de Binswanger
Lesionais	Lesões cerebrais focais (lesões que ocupam espaço)	Tumores cerebrais; Hematoma subdural; Esclerose Múltipla; Hidrocefalia de pressão normal (HPN)
	Traumáticas	Demência pugilística; Traumatismo craniocéfálico
	Infecciosas	Demência associada a AIDS; Neurossifilis (paralisia geral progressiva); Neurocisticercose, sarcoidose; Meningoencefalites (criptocócica, tuberculosa, fúngica) Encefalites virais (herpes simples)
	Inflamatórias	Vasculites do SNC; Lúpus Eritematoso Sistemico; Outras doenças reumatológicas
Tóxico- Metabólicas	Intoxicações crônicas	Demência alcoólica; Intoxicações por metais pesados (chumbo, mercúrio e arsênico)
	Anóxicas/hipóxicas	Intoxicação por monóxido de carbono

		(anóxia); Anóxia aguda: arritmia cardíaca, parada cardiorrespiratória, anóxia pós-anestésica; Crônica: anemias, DPOC
	Metabólicas	Tireoidopatias, hiperparatireoidismo; Distúrbios hipofisários-adrenais; Estados pós-hipoglicêmicos; Encefalopatia hepática progressiva crônica; Uremia crônica (demência dialítica)
	Nutricionais	Deficiência de vitaminas: tiamina (B1), niacina (B3), cobalamina (B12), ácido fólico.

Fonte: Gallucci Neto, José; Tamelini, Melissa Garcia; Forlenza, O.V. **Diagnóstico diferencial das demências**. Rev. psiquiatr. clín., p. 119-130, 2005.(40)

8 IMPACTO DA TARV ATUAL EM NEUROAIDS

Os transtornos cognitivos estão associados com aumento do risco de mortalidade, aumento do risco de desenvolver demência e a altas taxas incapacidade laboral, mesmo na era TARV.

Contudo, a introdução da TARV melhorou substancialmente o prognóstico dos pacientes com AIDS num contexto geral. No que tange as alterações neurocognitivas especificamente, é sabido que a TARV prolonga a vida e restaura a resposta imune para patógenos não-HIV. Conquanto, não previne a patologia direta relacionada ao HIV no cérebro, a despeito de diminuir a gravidade dos achados anátomo-patológicos em autópsias.¹³ Dados da literatura mostram que o número de casos de demência associada ao HIV diminuíram em até 50%. Sendo assim, é imprescindível o seu uso para melhora dos pacientes que apresentem déficits neurocognitivos.²⁵

Um estudo recente da Universidade da Califórnia demonstrou desordens neurocognitivas em 36% de pacientes infectados com HIV em uso de TARV, e cerca de 45% em pacientes não tratados, demonstrando que o número de casos de HAD diminuiu consideravelmente, mas por outro lado, houve permanência e/ou aumento dos chamados transtornos mínimos.²⁴

Um ponto negativo que deve ser levado em conta é que déficits neuropsicológicos continuam comuns, mesmo com uso do TARV. A constatação de que algumas funções neuropsicológicas estão melhorando, enquanto outros estão se deteriorando indica que esses déficits não refletem dano pregresso, mas sim que há um processo ativo intracerebral ocorrendo, cuja natureza ainda precisa ser determinada.⁴¹

Em virtude de tal situação, estudos têm sido realizados para tentar determinar qual a melhor combinação terapêutica menos lesiva e simultaneamente mais efetiva. Alguns estudos antigos apontavam que a deficiência neurológica poderia ser estabilizada com o uso de monoterapia com zidovudina. No entanto, estudos mais atuais apontam uma melhora maior com o uso da terapia combinada, que apresenta uma melhor performance neuropsicológica e reduz a incidência de novos casos e

aparentemente aumenta o tempo de vida dos pacientes afetados pela forma moderada da doença.⁴²

No entanto, existem em curso, estudos longitudinais e transversais de adulto e pacientes pediátricos com HIV-1 demonstrando que o eficaz controle da carga viral com TARV não erradicou a constelação de doenças neurológicas cognitivas. Atuais estimativas provisórias de dados agregados do Consórcio de Efeitos da Terapia Antirretroviral no SNC (CARTA) sugerem que 52% de sua coorte (Número total 1562) têm algum tipo de HAND. Assim, apesar de ampla disponibilidade e adesão ao TARV, a prevalência de HAND tem realmente aumentado.³⁹

Alguns trabalhos reforçam isso, afirmando que a proporção de indivíduos com comprometimento cognitivo pelo estágio da doença não mudou ao longo das últimas duas décadas, apesar de única combinação do TARV, duplo ou triplo introduzida durante este período. As estimativas atuais dizem que quase 50% dos pacientes HIV nos Estados Unidos demonstram desempenho abaixo das expectativas nos testes neuropsicológicos em relação à idade, educação, gênero, etnia e grupos normativos combinados.³⁹

Além disso, outra retrospectiva de análises neuropatológicas de pacientes na era TARV têm mostrado uma incidência de 17,5% de patologia do parênquima cerebral e TARV com maior penetração no SNC tem sido associado com pior desempenho neurocognitivo, aumentando a possibilidade de que a exposição crônica pode ter, a longo prazo, consequências neurotóxicas independentes de HAND.³⁹

Na tentativa de explicar a dúbia ação do TARV, especula-se que a incidência de síndromes neurológicas persistentes entre os pacientes tratados, é uma consequência da menor concentração dessas drogas no LCR e a não penetração das mesmas no SNC.⁴³

Ademais, a aparente incapacidade para controlar a carga viral no cérebro foi associada a possibilidade dele atuar como um reservatório viral potencial com a capacidade de fornecimento de vírus para os órgãos periféricos.⁴³

Uma preocupação adicional importante foi que a presença viral persistente e a replicação no sistema nervoso podem, além de atuar como um reservatório, diretamente exercer efeitos adversos não só no desempenho neurocognitivo

(manifestada como HAD ou transtorno neurocognitivo menor), mas talvez também em estado mental, incluindo distúrbios de humor e ansiedade.⁴³

A complicação neurológica mais frequente da terapia TARV é a neuropatia tóxica, explicada pela alta utilização de dideoxi-nucleosídeos. Entretanto, outros experimentos *in vitro* utilizando gânglio da raiz dorsal de ratos demonstraram lesão neuronal (retração, neurite) após a exposição à Inibidor da Transcriptase Reversa Nucleosídico (ITRN), por exemplo, didanosina, zalcitabina e estavudina, ou Inibidor de Protease (IP), tais como indinavir, provavelmente devido a lesão mitocondrial.^{33,34} Importante também, foi a associação da toxicidade induzida por TARV aumentada na presença da proteína do HIV-1, gp120.⁴³

Verificou-se em outros ensaios que, a combinação de nevirapina -tenofovir-emtracitabine (NVP-TDF-FTC) e darunavir-tenofovir-emtracitabine (DRV-TDV-FTC), causou a redução do número de neurónios de até 35%.²⁵

Além da própria toxicidade das drogas envolvidas no TARV, deve-se levar em conta os outros fatores que contribuem para o dano no SNC, como comorbidades e resposta imune individual.²⁴

Vale ressaltar que há um importante tema a ser discutido no que diz respeito ao TARV: o poder de penetração. Alguns estudos observacionais concluíram através da elaboração de uma escala de Efeito de Penetração Central (CPE), que quanto maior o poder de penetração do TARV no SNC, maior redução do RNA viral e consequentemente, maior é a proteção dos danos. Num ensaio clínico altamente sensível, uma pontuação maior do que o CPE mediana de 7 foi associado com uma proporção estatisticamente significativamente menor de pacientes com carga viral acima de 2 cópias / ml no líquido cérebro espinhal, em comparação com uma pontuação menor ou igual a 7. A tabela 4, resume o potencial de penetração dos principais antirretrovirais.²⁴

TABELA 4 – Classificação de penetração efetiva no sistema nervoso central

Classe da droga	Escore CPE*			
	1	2	3	4
Inibidor da Transcriptase Reversa Nucleosídico	Zidovudina	Abacavir	Didanosina	Tenofovir
		Emtricitabina	Lamivudina	Zalcitabine
			Estavudina	
Inibidor da Transcriptase Reversa Não-Nucleosídico	Nevirapina	Delaviridina	Etravirina	
		Efavirenz		
Inibidor de Protease	Indinavir/r**	Darunavir/r	Atazanavir	Nelfinavir
		Fosamprenavir/r	Atazanavir/r	Ritonavir
		Indinavir	Fosamprenavir	Saquinavir
		Lopinavir/r		Saquinavir/r
				Tipranavir/r
Inibidor de Fusão/entrada		Maraviroc		Enfuvirtida
	Inibidor de Transferência de Cadeia		Raltegravir	

* CPE: indicador de penetração efetiva no sistema nervoso central. Uma maior pontuação CPE **estima** melhor penetração efetiva no sistema nervoso central.

** /r: ritonavir.

Fonte: LETENDRE, S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. **Topics in antiviral medicine**, San Diego, v. 19, n. 4, p. 137–42, 2011.

Um estudo prospectivo realizado com 37 pacientes reforça tal afirmação. Nele, os melhores resultados neurocognitivos provenientes de 6 testes, pertenciam ao grupo que utilizava TARV com maior poder de penetração. Outro estudo, dessa vez com 185 pacientes, apresentou resultados semelhantes, porém mais convincentes, visto que foram aplicados 16 testes diagnósticos.²⁴

Em decorrência de todo exposto, é ainda importante destacar que o poder de concentração e os testes de diagnósticos têm considerável potencial de acerto, mas deve-se ressaltar que existem pacientes assintomáticos, sem alterações nos testes, que usam TARV de boa penetração, mas ainda sim apresentam lesões no SNC.²⁴

9 NOVAS PERSPECTIVAS

Este item será discutido, dividindo-se o tema em: novas perspectivas em relação às terapias antirretrovirais, influência das drogas de abuso e em relação ao diagnóstico.

9.1 EM RELAÇÃO ÀS TERAPIAS ANTIRRETROVIRAIS

Uma estratégia para diminuir as lesões neurológicas é o emprego de drogas adjuvantes ao TARV de maior penetração no SNC. Dentre elas, destacam-se os antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), bloqueadores de canal de cálcio, antioxidantes e alguns antiinflamatórios.³² Seguem abaixo alguns exemplos:

a) Monociclina: antiinflamatório

É uma tetraciclina de segunda geração que atravessa a barreira hematoencefálica em baixas concentrações e tem poder de neuroproteção tanto de trauma quanto de isquemias. Além de tudo, é considerada uma droga de custo baixo, bastante acessível e fácil de administrar.³²

b) Memantina: anti-excitose

É um bloqueador de canais NMDA, voltagem-dependente, que prolonga a condutância do cálcio. Tem ação efetiva sobre a proteína gp120 e em alguns estudos tem eficácia no tratamento da doença de Alzheimer. Entretanto, nenhum benefício clínico foi observado durante 16 semanas de estudos, sendo seu potencial neuroprotetor demonstrado apenas por exames de ressonância magnética.³²

c) Selegilina: antioxidante

É um inibidor de monoamina-oxidase tipo b que age reduzindo a oxigenação causada por radicais livres, mas ainda não foi demonstrado nenhum resultado, mesmo através da ressonância magnética.³²

Outra estratégia recente baseia-se na modulação da proteína Mixed Lineage Kinase Type 3 (MLK3) que age provocando apoptose celular, desempenhando papel causal na degeneração neuronal. Dados sugerem que a micróglia e leucócitos inflamatórios, ao infiltrar o SNC, tornam-se alvos importantes para a inibição de MLK3, o que previne neuro-inflamação e destruição da arquitetura sináptica vulnerável. Dessa forma, há uma convincente necessidade de abordagens farmacológicas de próxima geração para inibir a MLK e elaborar a identificação de mecanismos neuroprotetores baseados na MLK3. Este tipo de estratégia terapêutica é necessária para resolver a progressão da neuro-inflamação, que persiste apesar da resolução sistêmica bem sucedida da infecção pelo HIV através da TARV combinada.³⁹

9.2 INFLUÊNCIA DAS DROGAS DE ABUSO

A incidência e/ou gravidade da HAND é aumentada com o uso concomitante de drogas de abuso, como a cocaína, maconha e metanfetaminas. Além disso, a exposição à maioria das drogas de abuso aumenta os níveis cerebrais de dopamina, o qual tem sido implicado na patogênese da HAND.⁴⁴

No cérebro, a multiplicação do HIV em macrófagos infectados pode resultar na liberação de proteínas, tais como a gp120 e TAT, que podem se ligar a transportadores de dopamina e prejudicar suas funções, levando a níveis elevados dessa substância nas sinapses em um estágio assintomático e precoce da infecção pelo HIV. Além disso, a liberação dessas proteínas associada a níveis elevados de TNF- α podem induzir a morte celular de neurônios dopaminérgicos adjacentes através de apoptose.⁴⁴

Ademais, a autoxidação e o metabolismo da dopamina sináptica acumulada pode levar a geração de espécies reativas de oxigênio (peróxido de hidrogênio), quinonas e semiquinonas, o que pode também induzir a apoptose de neurónios.⁴⁴

9.3 EM RELAÇÃO AO DIAGNÓSTICO

A técnica de neuroimagem de escolha para o diagnóstico de HAD é a ressonância magnética (RM). Normalmente, a RM mostra atrofia cortical com alargamento ventricular e áreas mal definidas de hiperintensidade na matéria branca, especialmente visível em sequências de T2. Realce de contraste é raro. Áreas de necrose são evidentes na junção da matéria branca-acinzentada, porém a presença de outras infecções oportunistas deve ser descartada, bem como tumores ou complicações cerebrovasculares. A RM quantitativa mostra atrofia de núcleo caudado além de perda seletiva de massa cinzenta.²⁶

A ferramenta mais recente desenvolvida é a espectroscopia de ressonância magnética (MRS), que permite a visualização de distúrbios cerebrais metabólicos. Medições de MRS mostram diminuição dos níveis de N-acetilaspártato nos gânglios da base, um marcador de neurónios maduros e os seus processos axonais, acompanhado pelo aumento nos níveis de colina e mioinositol, refletindo a renovação celular e aumento da inflamação. É importante destacar que, o tratamento com TARV diminui níveis de mioinositol, que está correlacionada com a melhoria clínica das funções cognitivas.²⁶

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante de todo exposto, depreende-se que o complexo Demência-HIV é prevalente na população de indivíduos infectados por este vírus. Suas implicações no cotidiano destes pacientes podem significar redução importante da qualidade de vida tanto no aspecto funcional, quanto no psicológico.

Foram observados fatores de risco diretamente implicados nos processos de desenvolvimento de demência associada ao HIV: carga viral elevada, nadir CD4 < 200 células/mm³ e doenças cardiovasculares. Além disso, há infecções associadas ao complexo demencia-HIV como neurotoxoplasmose, neurocriptococose e outras comorbidades como Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva, que devem ser consideradas compondo um arsenal de diagnósticos associados ou diferenciais.

Somando-se a isso, há uma complexidade nas formulações diagnósticas, visto que a sintomatologia manifesta é comum a muitas outras comorbidades que eventualmente estão associadas no contexto clínico, sobretudo, na faixa etária mais acometida. Os exames de imagem atuais, como a RM e a MRS, apresentam algumas lesões típicas. Contudo, ainda não são aplicados amplamente à rotina clínica.

No que diz respeito a entrada e ação do vírus no SNC, diversas hipóteses já estão estabelecidas e algumas outras ainda necessitam de mais estudos, entretanto, a mais aceita é a que aborda o mecanismo conhecido como "cavalo de Tróia". Quanto as ações propriamente ditas, o HIV lesa o SNC principalmente através de reações inflamatórias mediadas por inúmeras citocinas e quimiocinas, como INF- γ e TNF- α que, dubiamente participam dos processos imunológicos fisiológicos, mas que foram relacionadas diretamente aos fenômenos de apoptose neuronal, propiciando o substrato imunológico para a patogênese das alterações neurocognitivas.

Sobre a relação com a era da TARV, há muitas controvérsias na literatura. Em síntese, é inegável que ela deve ser empregada, visto que obviamente tem ação vital no combate a AIDS do ponto de vista sistêmico. Especificamente no SNC, deve-se levar em conta o poder de penetração (CPE>7) das drogas utilizadas para otimizar o combate ao patógeno e minimizar as lesões no tecido nervoso.

Sendo assim, a maior compreensão dos reais mecanismos neuropatogênicos envolvidos na infecção pelo HIV permitirá, no futuro, a utilização de novas opções terapêuticas, mais específicas, possibilitando, assim, um controle maior e mais precoce das complicações neurológicas desta infecção retroviral. Vale também entender um pouco mais sobre os efeitos da TARV e seus adjuvantes, já que, como se sabe, podem ser neurotóxicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 PACHECO, A.G.; SARACENI, V. et al. Validation of a hierarchical deterministic record-linkage algorithm using data from 2 different cohorts of human immunodeficiency virus-infected persons and mortality databases in Brazil. **American journal of epidemiology**, Rio de Janeiro, v. 168, n. 11, p. 1326–32, 2008.
- 2 WORLD ORGANIZATION HEALTH. HIV/AIDS. Prevalência de HIV em adultos, por região, 2011. Disponível em: <<http://www.who.int/gho/hiv/en/index.html>>. Acesso em: 09 ago. 2011.
- 3 DEPARTAMENTO DE DST AIDS E HEPATITES VIRAIS. Boletim Epidemiológico Aids e DST 2011. Disponível em : <<http://www.aids.gov.br/pagina/aids-no-brasil>>. Acesso em: 11 ago. 2011.
- 4 AIDS. Boletim Epidemiológico AIDS/DST 2009. Disponível em : < <http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments>>. Acesso em : 23 mar. 2011
- 5 MCARTHUR, J.C.; HAUGHEY, N. et al. Human immunodeficiency virus-associated dementia: an evolving disease. **Journal of neurovirology**, Baltimore, v. 9, n. 2, p. 205–21, 2003.
- 6 CHRISTO, P.P. Cognitive alterations associated with HIV-1 infection and AIDS. **Revista da Associação Médica Brasileira**, Belo Horizonte, v. 56, n. 2, p. 242–7, 2010.
- 7 STRAUSS, E. VON; VIITANEN, M. et al. Aging and the occurrence of dementia: findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians. **Archives of neurology**, Estocolmo, v. 56, n. 5, p. 587–92, 1999.
- 8 CUCALON I., M.A. Demencia asociada con infección por VIH. **Revista Colombiana de Psiquiatria**, Bogotá, v. 34, n.1, p. 81–93, 2008.
- 9 JANSSEN, R.S.; NWANYANWU, O.C. et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus encephalopathy in the United States. **Neurology**, Baltimore, v. 42, n. 8, p. 1472–6, 1992.

- 10 NAVIA, B.A.; PRICE, R.W. The acquired immunodeficiency syndrome dementia complex as the presenting or sole manifestation of human immunodeficiency virus infection. **Archives of neurology**, Minnesota, v. 44, n. 1, p. 65-9, 1987.
- 11 SACKTOR, N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. **Journal of neurovirology**, Washington, v. 8, p. 115-21, 2002.
- 12 VALCOUR, V.G.; SHIKUMA, C.M. et al. Cognitive impairment in older HIV-1-seropositive individuals: prevalence and potential mechanisms. **AIDS**, Londres, v. 18, p. 79-86, 2004.
- 13 NEUENBURG, J.K.; BRODT, H.R. et al. HIV-related neuropathology, 1985 to 1999: rising prevalence of HIV encephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, Filadélfia, v. 31, n. 2, p. 171-7, 2002.
- 14 SACKTOR, N.C.; WONG, M. et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. **AIDS**, Londres, v. 19, n. 13, p. 1367-74, 2005.
- 15 BHASKARAN, K.; MUSSINI, C. et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. **Annals of neurology**, Londres, v. 63, n. 2, p. 213-21, 2008.
- 16 SHAPSHAK, P.; KANGUEANE, P. et al. Editorial neuroAIDS review. **AIDS**, Londres, v. 25, n. 2, p. 123-41, 2011.
- 17 CHAVES, M.; FINKELSZTEJN, A.; STEFANI, M. **Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- 18 RONCHI, D. DE; FARANCA, I. et al. Risk factors for cognitive impairment in HIV-1-infected persons with different risk behaviors. **Archives of neurology**, Londres, v. 59, n. 5, p. 812-8, 2002.
- 19 BRAUNWALD, E; et al. **Medicina Interna de Harrison**. 17ª ed. Rio de Janeiro: Mcgraw Hill, 2009.

- 20 VERONESI, R. E R.F. **Tratado de Infectologia**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2010.
- 21 MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV**. Brasília, 2008.
- 22 BACCETTI, B.; BENEDETTO, A. et al. HIV-particles in spermatozoa of patients with AIDS and their transfer into the oocyte. **The Journal of cell biology**, Siena, v. 127, n. 4, p. 903–14, 1994.
- 23 VAZEUX, R.; BROUSSE, N. et al. AIDS subacute encephalitis. Identification of HIV-infected cells. **The American journal of pathology**, Baltimore, v. 126, n. 3, p. 403–10, 1987.
- 24 LETENDRE, S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. **Topics in antiviral medicine**, San Diego, v. 19, n. 4, p. 137–42, 2011.
- 25 BOCIAGA-JASIK, M.; LICKIEWICZ, B. et al. Neurocognitive disorders in HIV infected patients. **HIV & AIDS Review**, Londres, v. 9, n. 2, p. 33–36, 2010.
- 26 E.C. ROSCA, O. ROSCA, R.D. CHIRILEANU, M.S. Neurocognitive disorders due to HIV infection. **HIV & AIDS Review**, Londres, v.10, n.2, p. 33–37, 2010.
- 27 LAWRENCE, D.M.; MAJOR, E.O. HIV-1 and the brain: connections between HIV-1-associated dementia, neuropathology and neuroimmunology. **Microbes and infection / Institut Pasteur**, Bethesda, v. 4, n. 3, p. 301–8, 2002.
- 28 CLIFFORD, D.B. AIDS dementia. **The Medical clinics of North America**, St. Louis, v. 86, n. 3, p. 537–50, 2002.
- 29 GRAS, G.; KAUL, M. Molecular mechanisms of neuroinvasion by monocytes-macrophages in HIV-1 infection. **Retrovirology**, Fontenay-aux Roses, v. 7, p. 30, 2010.
- 30 KRAFT-TERRY, S.D.; STOTHERT, A.R. et al. HIV-1 neuroimmunity in the era of antiretroviral therapy. **Neurobiology of disease**, Omaha, v. 37, n. 3, p. 542–8, 2010.

- 31 SCHNELL, G.; JOSEPH, S. et al. HIV-1 replication in the central nervous system occurs in two distinct cell types. **PLoS pathogens**, Chapel Hill, v. 7, n. 10, p. 286-290, 2011.
- 32 LINDL, K.A.; MARKS, D.R. et al. HIV-associated neurocognitive disorder: pathogenesis and therapeutic opportunities. **Journal of neuroimmune pharmacology: the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology**, Filadélfia, v. 5, n. 3, p. 294-309, 2010.
- 33 PACHECO FILHO, JOSÉ ROBERTO; SANTOS, F.H. Estudos brasileiros sobre demência associada ao HIV / Brazilian studies in HIV-associated dementia. **DST - Jornal brasileiro de doenças sexualmente transmissíveis**, 2008.
- 34 MCARTHUR, J.C.; MCCLERNON, D.R. et al. Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. **Annals of neurology**, Londres, v. 42, n. 5, p. 689-98, 1997.
- 35 ARMINIO MONFORTE, A. D'; CINQUE, P. et al. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. **Annals of neurology**, Londres, v. 55, n. 3, p. 320-8, 2004.
- 36 PRICE, R.W. Neurological complications of HIV infection. **Lancet**, San Francisco, v. 348, n. 9025, p. 445-52, 1996.
- 37 VALCOUR, V.; SITHINAMSUWAN, P. et al. Pathogenesis of HIV in the central nervous system. **Current HIV/AIDS reports**, San Francisco, v. 8, n. 1, p. 54-61, 2011.
- 38 MORGAN, E.E.; WOODS, S.P. et al. Intra-individual neurocognitive variability confers risk of dependence in activities of daily living among HIV-seropositive individuals without HIV-associated neurocognitive disorders. **Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists**, San Francisco, v. 27, n. 3, p. 293-303, 2012.
- 39 GELBARD, H. A; DEWHURST, S. et al. Rebuilding synaptic architecture in HIV-1 associated neurocognitive disease: a therapeutic strategy based on modulation of mixed lineage kinase. **Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics**, Rochester, v. 7, n. 4, p. 392-8, 2010.

- 40 GALLUCCI NETO, JOSÉ; TAMELINI, MELISSA GARCIA; FORLENZA, O.V. Diagnóstico diferencial das demências. **Rev. psiquiatr. clín.**, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 119–130, 2005.
- 41 CYSIQUE, L.A.; MARUFF, P. et al. Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. **Journal of neurovirology**, Londres, v. 10, n. 6, p. 350–7, 2004.
- 42 SINGER, E.J.; VALDES-SUEIRAS, M. et al. Neurologic presentations of AIDS. **Neurologic clinics**, Los Angeles, v. 28, n. 1, p. 253–75, 2010.
- 43 VIVITHANAPORN, P.; GILL, M.J. et al. Impact of current antiretroviral therapies on neuroAIDS. **Expert review of anti-infective therapy**, Edmonton, v. 9, n. 4, p. 371–4, 2011.
- 44 PUROHIT, V.; RAPAKA, R. et al. Drugs of abuse, dopamine, and HIV-associated neurocognitive disorders/HIV-associated dementia. **Molecular neurobiology**, Bethesda, v. 44, n. 1, p. 102–10, 2011.

ANEXOS

ANEXO A: International HIV Dementia Scale

International HIV Dementia Scale (IHDS)

Memory-Registration: Give four words to recall (dog, hat, bean, red) – 1 second to say each. Then ask the patient all four words after you have said them. Repeat words if the patient does not recall them all immediately. Tell the patient you will ask for recall of the words again a bit later.

1. Motor speed.

Have the patient tap the first two fingers of the non-dominant hand as widely and as quickly as possible.

4 = 15 in 5 seconds

3 = 11-14 in 5 seconds

2 = 7-10 in 5 seconds

1 = 3-6 in 5 seconds

0 = 0-2 in 5 seconds

2. Psychomotor speed.

Have the patient perform the following movements with the non-dominant hand as quickly as possible:

- Clench hand in fist on flat surface.
- Put hand flat on surface with palm down.
- Put hand perpendicular to flat surface on the side of the 5th digit.
- Demonstrate and have patient perform twice for practice.

4 = 4 sequences in 10 seconds

3 = 3 sequences in 10 seconds

2 = 2 sequences in 10 seconds

1 = 1 sequence in 10 seconds

0 = unable to perform

3. Memory-recall.

Ask the patient to recall the four words. For words not recalled, prompt with a semantic clue as follows: animal (dog); piece of clothing (hat); vegetable (bean); color (red).

Give 1 point for each word spontaneously recalled. Give 0.5 points for each correct answer after prompting

Maximum = 4 points.

Total International HIV Dementia Scale Score: This is the sum of the scores on items 1-3. The maximum possible score is 12 points.

A patient with a score of ≤ 10 should be evaluated further for possible dementia.