



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO**  
**CHAGAS**  
**MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS**  
**INFECCIOSAS**

**RODRIGO SCHRAGE LINS**

**PREVALÊNCIA DE TRANSTORNOS**  
**NEUROCOGNITIVOS EM PACIENTES**  
**RECENTEMENTE INFECTADOS PELO HIV**

Rio de Janeiro

2015

**PREVALÊNCIA DE TRANSTORNOS  
NEUROCOGNITIVOS EM PACIENTES  
RECENTEMENTE INFECTADOS PELO HIV**

**RODRIGO SCHRAGE LINS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Tullius Teixeira Silva  
Segundo orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Sales Dantas de Lima

Rio de Janeiro

2015

Dedico esta dissertação à minha família que, além de fornecer grande apoio frente às dificuldades, é alvo do meu mais profundo amor e orgulho.

## AGRADECIMENTOS

À minha esposa Ana Luisa e à minha filha Júlia, por terem estado ao meu lado, com todo o amor e carinho, enfrentando mais ausências do que de costume e me alimentando de inspiração e incentivo. Amo vocês. Muito.

Aos meus pais, Geraldo e Hellen, por serem grandes exemplos, pela minha educação, meus valores e por todo esforço em prover sempre o melhor possível a mim e a todos ao seu redor.

Ao meu irmão Eduardo, grande companheiro de quase toda a vida.

À Maria Regina Maron Maia da Costa e Alfredo Carlos Ramos da Costa, pela presença em absolutamente tudo. Vocês são minha nova família e a ajuda diária que recebemos de vocês transcende qualquer tipo de curso, pesquisa ou titulação. Muito obrigado.

Ao meu avô José Alves, ponto de referência intelectual e cultural de toda a família. Nosso contato e nossas conversas sempre farão parte de tudo que eu fizer parte. Espero que nossos encontros sejam muito, muito mais frequentes. E à minha avó Therezinha, minha avó tão querida. A saudade é tão grande. Espero que esteja assistindo de perto.

Aos meus orientadores, obrigado pelo voto de confiança, pelas orientações e apoio que se transformaram neste trabalho. Foi uma honra fazer parte da equipe.

Aos Dres. Márcia Cristina Rachid de Lacerda, Tânia Regina Constant Vergara, Guilherme Santoro Lopes, Alberto Chebabo e Mauro Sérgio Treistman. Esse grupo de grandes médicos sempre incentivou a minha vocação científica e acadêmica. Tenho muita sorte em conhecer e aprender com todos vocês.

Ao Dr. André Germano Delorenzi, eterno “chefe”, presente na minha formação como infectologista desde o início da minha vida profissional até hoje. Obrigado pela minha formação em infectologia e pelos nove anos de incentivo em absolutamente tudo. Ser um médico exemplar,

dotado de muito compromisso com o paciente, ética e conhecimento técnico invejável é uma coisa rara. O bom senso e a sensibilidade ao tratar cada questão de forma calma te tornam único.

Aos Dres. Hugo Boechat Andrade, Sílvia Maria de Oliveira, Sílvia Luciana de Freitas Sena, Daniella Barbosa Vieira, Romero José de Carvalho Júnior, Túlio Vieira Mendes e Luiz Eduardo Calazans Schettinni. Meus irmãos de armas do Hospital Naval Marcílio Dias, onde foi feita essa pesquisa, que trabalharam algumas horas a mais para que eu pudesse assistir as aulas e concluir o curso. Muito obrigado a todos vocês e toda a equipe, que é grande demais para ser integralmente citada. Estaremos sempre juntos.

Aos Dres. Tereza Leite, Viviane Bogado e Maria Paula Pillar. Sem a ajuda de vocês três eu não conseguiria concluir esse curso. É um imenso prazer contar com a amizade de vocês.

Ao “grande mestre” Enaldo Goes, que já é mestre e é um grande amigo. Cada segundo que passei ao seu lado e cada palavra que ouvi de você foram puro elogio, incentivo, otimismo e cumplicidade. Deus deve se orgulhar imensamente da boa pessoa e do bom profissional que você é.

Aos Dres. da banca examinadora: Dr. Jano Alves de Souza, Dr. Abelardo de Queiroz Campos Araújo, Dra. Sandra Wagner e, em especial, o Dr. Estevão Portela, que acompanhou o trabalho desde o início com entusiasmo. Obrigado por terem aceitado fazer parte.

Ao corpo docente do Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, pelo estímulo e pelos ensinamentos. E a todos os funcionários deste Curso, em especial a Priscila Sá, secretária da Pós-graduação, pela atenção, eficiência e por estar sempre pronta a nos ajudar.

Aos meus colegas de turma, pelo agradável convívio durante todo nosso período de disciplinas.

A todos os amigos e familiares não citados nominalmente e aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para o desenvolvimento e concretização desta conquista. Com vocês, queridos, divido a alegria desta experiência.

“Todos os dons que me destes, com gratidão vos devolvo...”

(Santo Inácio de Loyola)

Lins, R.S. **Prevalência de transtornos neurocognitivos em pacientes recentemente infectados pelo HIV**. Rio de Janeiro, 2015. 99 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

## RESUMO

O transtorno neurocognitivo associado ao HIV (HAND) é uma complicação bem conhecida desde os primeiros anos da infecção. Este apresenta graus variados de acometimento e tem impacto na qualidade de vida. Entretanto, há poucos dados sobre o aparecimento de HAND em pacientes recentemente infectados. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de transtornos neurocognitivos em pacientes infectados com HIV há menos de três anos (pacientes com sorologia para o HIV negativa até três anos antes da avaliação) diagnosticados em um hospital militar no Rio de Janeiro, Brasil. Foi realizada a Escala Internacional de Demência para o HIV e uma avaliação neurocognitiva mais detalhada seguindo as recomendações do HIV *Neurobehavioral Research Center* foi aplicada por profissional de saúde não especialista em neurologia, treinado por profissionais experientes no assunto. Os resultados foram comparados com dados da literatura. Nos pacientes com alteração na avaliação cognitiva foi realizada ressonância magnética de crânio. Foram pesquisadas comorbidades neurológicas e metabólicas, uso de drogas ilícitas, uso de terapia antirretroviral, contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, nadir de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e carga viral plasmática do HIV.

Foram selecionados 54 pacientes entre janeiro de 2013 e outubro de 2014, dos quais 29 não preencheram os critérios de inclusão. Três pacientes diagnosticados no fim de 2012 preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos no estudo. Foram avaliados 28 pacientes, todos homens, militares da ativa com idade maior que 18 anos. A mediana de linfometria T CD4<sup>+</sup> foi 475 células/ml (intervalo interquartilico 400,5/597,3). A mediana de nadir de linfócitos T CD4<sup>+</sup> foi de 318 células/ml (intervalo interquartilico de 277,5/445). O tempo médio entre o último exame sorológico negativo para HIV e a avaliação foi de 24,1 meses. O tempo médio entre o diagnóstico e a avaliação foi de 6,5 meses. Dos 28 pacientes avaliados, 21 estavam em uso de HAART, sendo oito com carga viral indetectável. A maioria dos pacientes estava em uso de HAART há menos de 6 meses. Cinco pacientes (17,9%) relataram uso de drogas ilícitas e 16 (57,1%) uso de bebida alcoólica.

Nove pacientes apresentaram alterações na IHDS e destes, nenhum apresentou alteração ao exame cognitivo. Apenas um paciente apresentou diagnóstico de transtorno neurocognitivo assintomático, sem alterações na IHDS ou no exame radiológico.

O resultado sugere que o risco e a prevalência de transtorno neurocognitivo na fase inicial da infecção pelo HIV seja mais baixo do que o observado nos resultados publicados com pacientes infectados com HIV de forma geral.

**Palavras-chaves:** 1. Transtorno da cognição 2. HIV 3. Demência

Lins, R.S. **Prevalence of neurocognitive disorders in patients recently infected with HIV**. Rio de Janeiro, 2015. 99 p. Dissertation [Science Dissertation in Clinic Research in Infection Diseases] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

## ABSTRACT

The HIV Associated Neurocognitive Disorder (HAND) is a well-known complication since the first years of infection. It has varying clinical severity and impact in the quality of life. However, there are few data about HAND in patients with recent infection. The goal of this study was to determine the prevalence of neurocognitive disorders in patients infected with HIV in less than 3 years (patients with serologic test negative for HIV up to 3 years before medical evaluation) diagnosed in a military hospital in the city of Rio de Janeiro, Brazil. Patients underwent the International HIV Dementia Scale and a more detailed neurocognitive evaluation according to the recommendations of the HIV Neurobehavioral Research Center, performed by a non-neurologist physician trained by experienced professionals in the field. The results were compared with data from the literature. Brain magnetic resonance was performed in the patients with altered cognitive tests. We sought metabolic and neurologic disorders, use of illicit drugs, use of antiretroviral therapy, lymphocyte T CD4<sup>+</sup> count, nadir lymphocyte T CD4<sup>+</sup> and plasmatic viral load of HIV.

Fifty-four patients were selected between January of 2013 and October of 2014, of which 29 didn't meet the inclusion criteria. Three patients diagnosed in 2012 did meet the inclusion criteria and were included. Twenty-eight patients were evaluated, all active military men with more than 18 years old. The median of lymphocyte T CD4<sup>+</sup> count was 475 cells/ml (interquartile range 400,5/597,3). The median of nadir lymphocyte T CD4<sup>+</sup> was 318 cells/ml (interquartile range 277,5/445). The average time from the last negative serologic test for HIV to the evaluation of the patient was 24,1 months. The average time between diagnosing HIV and the evaluation was 6,5 months. From the 28 patients, 21 were using HAART, from which eight had undetectable viral loads in plasma. The majority of patients were in HAART for less than six months. Five patients (17,9%) had history of use of illicit drugs and 16 (57,1%) had history of alcohol use.

Nine patients presented low scores in IHDS, from which none had impairment of cognitive evaluation. Only one patient was diagnosed with asymptomatic neurocognitive impairment, with normal IHDS and no observed abnormalities in the radiologic evaluation.

The result suggests that there is a lower risk and prevalence of neurocognitive disorders in the initial stage of HIV infection than observed in the results published with HIV patients in general.

**Keywords:** 1. Cognition disorder 2. HIV. 3. Dementia



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Mapa genético simplificado do Vírus da Imunodeficiência Humana-1 indicando os efeitos das proteínas virais nas células do sistema nervoso central.	04
Figura 2.	Proteínas do Vírus da Imunodeficiência Humana e fatores inflamatórios do hospedeiro danificam neurônios humanos.	05
Figura 3.	Critérios diagnósticos de infecção aguda e recente pelo Vírus da Imunodeficiência Humana.	13
Figura 4.	Fluxograma diagnóstico para transtornos neurocognitivos associados ao Vírus da Imunodeficiência Humana.	18
Figura 5.	Fluxograma dos pacientes avaliados, incluídos e excluídos.	32
Figura 6.	Ressonância magnética do paciente.	41

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1.	Classificação de infecção aguda.	12
Quadro 2.	Critérios de Frascati para o diagnóstico de transtornos neurocognitivos associados ao Vírus da Imunodeficiência Humana.	21
Quadro 3.	Escore de penetração dos antirretrovirais no sistema nervoso central.	23
Tabela 1.	Frequência de uso de terapia antirretroviral de alta eficácia nos pacientes.	36
Tabela 2.	Resultado dos exames neurocognitivos dos pacientes com até 35 anos de idade.	42
Tabela 3.	Resultado dos exames neurocognitivos dos pacientes com 35 ou mais anos de idade.	43

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1.	Prevalência de transtornos neurocognitivos associados ao Vírus da Imunodeficiência Humana nas eras pré e pós terapia antirretroviral de alta eficácia.	07
Gráfico 2.	Histograma - Idade dos pacientes.	33
Gráfico 3.	Linfometria T CD4 <sup>+</sup> dos pacientes.	34
Gráfico 4.	Nadir de linfócitos T CD4 <sup>+</sup> dos pacientes.	34
Gráfico 5.	Tempo entre o diagnóstico e avaliação dos pacientes.	35
Gráfico 6.	Tempo entre sorologia negativa para o Vírus da Imunodeficiência Humana e avaliação dos pacientes.	35
Gráfico 7.	Tempo de uso de HAART dos pacientes.	37
Gráfico 8.	Carga viral dos pacientes.	37
Gráfico 9.	Carga viral plasmática dos pacientes anterior à HAART.	38
Gráfico 10.	Uso de álcool e drogas.	39
Gráfico 11.	Escala de Karnofsky dos pacientes.	39
Gráfico 12.	Escala Analógica visual dos pacientes.	40

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (do inglês <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> ).
ANI	Transtorno Neurocognitivo Assintomático (do inglês <i>Asymptomatic Neurocognitive Impairment</i> ).
CCR5	Proteína coreceptora do HIV presente nas células humanas (do inglês <i>C-C chemokine receptor type 5</i> ).
CI	Concentração Inibitória.
DP	Desvio padrão.
FLAIR	Sequência de imagens do exame de ressonância magnética (do inglês <i>Fluid Acquisition in Inversion Recovery</i> ).
HAART	Terapia Antirretroviral de Alta Eficácia (do inglês <i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i> ).
HAD	Demência Associada ao HIV (do inglês <i>HIV Associated Dementia</i> ).
HAND	Transtorno Neurocognitivo Associado ao HIV (do inglês <i>HIV Associated Neurocognitive Disorder</i> ).
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica.
HCV	Vírus da Hepatite C (do inglês <i>Hepatitis C Virus</i> ).
HDS	Escala de Demência para o HIV (do inglês <i>HIV Dementia Scale</i> ).
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ).
HTLV	Vírus Linfotrópico de Células T Humanas (do inglês <i>Human T-cell Lymphotropic Virus</i> ).

IADL	Escala das Atividades de Vida Diária (do inglês <i>Instrumental Activities of Daily Living</i> ).
IHDS	Escala Internacional de Demência para o HIV (do inglês <i>International HIV Dementia Scale</i> ).
IP	Inibidor de Protease (uma das classes de antirretrovirais usado no tratamento do HIV).
ITRN	Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (uma das classes de antirretrovirais usado no tratamento do HIV).
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (uma das classes de antirretrovirais usado no tratamento do HIV).
LCR	Líquor Cefalorraquiano.
MND	Transtorno Neurocognitivo Leve (do inglês <i>Mild Neurocognitive Disorder</i> ).
MVC	Maraviroque.
NFL	Neurofilamento, usado como biomarcador para HAND.
RM	Ressonância Magnética.
SIV	Vírus da Imunodeficiência Símia (do inglês <i>Simian Immunodeficiency Virus</i> )
SNC	Sistema Nervoso Central.
SNP	Sistema Nervoso Periférico.
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral $\alpha$ (do inglês, <i>Tumoral Necrosis Factor <math>\alpha</math></i> ).
TSH	Hormônio Estimulante da Tireóide (do inglês <i>Thyroid-Stimulating Hormone</i> ).
VDRL	Exame de triagem para pesquisa de sífilis (do inglês <i>Venereal Disease Research Laboratory</i> ).

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	01
1.1	HIV E EPIDEMIOLOGIA	01
1.2	PATOGÊNESE	02
1.3	TRANSTORNO NEUROCOGNITIVO	06
<b>1.3.1</b>	<b>Demência associada ao HIV</b>	06
<b>1.3.2</b>	<b>Distúrbio neurocognitivo leve associado ao HIV</b>	08
<b>1.3.3</b>	<b>Transtorno neurocognitivo assintomático</b>	08
<b>1.3.4</b>	<b>HAND nas eras pré e pós HAART</b>	09
1.4	HAND NO BRASIL	13
1.5	MARCADORES	14
1.6	DIAGNÓSTICO	17
1.7	TRATAMENTO	22
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	26
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	27
3.1	OBJETIVO GERAL	27
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	28
4.1	DESENHO DO ESTUDO	28
4.2	SELEÇÃO DA AMOSTRA	28
4.3	AVALIAÇÕES	29
4.4	ANÁLISE DOS DADOS	31
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	32

<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>43</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>51</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>52</b>
	<b>ANEXO A – Termo de consentimento livre e esclarecido</b>	<b>64</b>
	<b>ANEXO B – Testes da avaliação cognitiva realizada</b>	<b>72</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 HIV E EPIDEMIOLOGIA

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (*Human Immunodeficiency Virus - HIV*) é altamente prevalente em todo o mundo, sendo considerada um importante agravo de saúde pública. Estima-se que 35,3 milhões de pessoas estejam infectadas em todo o mundo, sendo que apenas em 2013, 2,1 milhões de casos novos foram diagnosticados<sup>(1,2)</sup>. A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (*Acquired Immunodeficiency Syndrome - AIDS*) pode resultar em infecções oportunistas que, mesmo tratadas, são eventualmente graves e potencialmente fatais em uma parcela da população jovem e laboralmente produtiva. A introdução da Terapia Antirretroviral de Alta Eficácia (*Highly Active Antiretroviral Therapy - HAART*) modificou a história da doença, aumentando de forma significativa a sobrevida dos pacientes em tratamento, de forma que hoje a expectativa de vida dos pacientes infectados com HIV se aproxima da população não infectada<sup>(3)</sup>.

Segundo o último boletim epidemiológico do Ministério da Saúde, temos no Brasil aproximadamente 734 mil pessoas vivendo com HIV/AIDS (prevalência de 0,4%), configurando uma epidemia estável e mais concentrada em subgrupos populacionais com maior vulnerabilidade. Nos últimos cinco anos, o Brasil tem registrado uma média de 39,7 mil casos novos por ano. Há uma queda significativa na mortalidade por HIV/AIDS nos últimos dez anos no Brasil nas regiões Sul e Sudeste, que passou de 6,1 óbitos para cada 100 mil habitantes, em 2004, para 5,7, em 2013 (queda de 6,6%). No entanto, essa mesma tendência não se observa em outras regiões do país. No



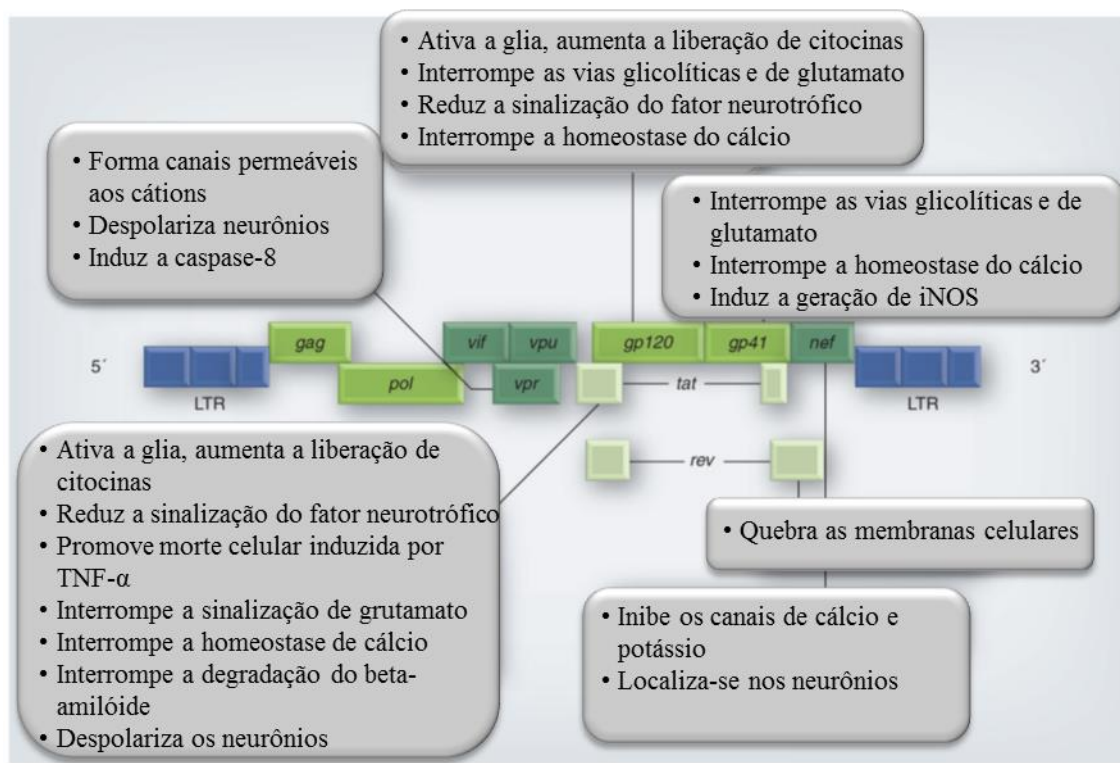
Norte, a taxa aumentou 75%, passando de 4 para 7 óbitos para cada 100 mil habitantes, e no Nordeste aumentou 41,9%, passando de 3,1 para 4,4 óbitos para cada 100 mil habitantes<sup>(4)</sup>. A prevalência é maior entre usuários de drogas ilícitas (5,9%), profissionais do sexo (4,9%) e entre homens que fazem sexo com homens, podendo chegar a mais de 10% nesta população específica<sup>(4)</sup>.

As afecções neurológicas no contexto da infecção pelo HIV são frequentes, com incidência estimada entre 31% e 65% em adultos e 50% a 90% em crianças<sup>(5-7)</sup>. São extremamente polimorfas e podem ser classificadas de acordo com (1) os sistemas que acometem (se acometem o sistema nervoso central [SNC] ou o sistema nervoso periférico [SNP]), (2) o estágio clínico-imunológico evolutivo da infecção pelo HIV-1 (se ocorrem no momento da soroconversão, na fase de latência clínica, na fase tardia já com imunossupressão significativa, ou na Síndrome de Reconstituição Imunológica), e (3) de acordo com a etiologia, sendo aí dividida em dois grandes grupos, quais sejam as primárias (ou diretamente relacionadas com o HIV) e as secundárias, tais como as infecções oportunistas e as neoplasias<sup>(8,9)</sup>.

## 1.2 PATOGÊNESE

O processo patogênico do HIV no SNC se inicia através de macrófagos/monócitos infectados, especialmente o subgrupo CD16<sup>+</sup>/CD14<sup>+</sup> (minoria dos monócitos circulantes, mais susceptível a infecção pelo HIV e tem sua quantidade elevada nos pacientes portadores do vírus, indicando algum grau de ativação)<sup>(10)</sup>. Estas células atravessam a barreira hematoencefálica e levam a infecção a outras células, como a micróglia e, em menor grau, os astrócitos<sup>(11-13)</sup>. A inflamação se relaciona com a replicação viral dentro e fora do SNC e a resposta inflamatória e ativação de macrófagos/monócitos estão implicadas no desenvolvimento de transtornos

neurocognitivos associados ao HIV (*HIV Associated Neurocognitive Disorders - HAND*). Ao contrário dos linfócitos T CD4<sup>+</sup>, que são rapidamente destruídos pelo HIV, os monócitos parecem ser mais resistentes ao efeito citopático do HIV<sup>(14)</sup>. Existem estudos relacionando a ocorrência de HAND a níveis de DNA viral elevados em monócitos circulantes (células CD14<sup>+</sup>)<sup>(15-17)</sup>. A gravidade da doença neurológica se relaciona de forma mais estreita com a ativação/infiltração dessas células do que com a quantidade de células infectadas ou carga viral<sup>(18,19)</sup>. Durante a interação do HIV com a célula humana infectada, mecanismos diretos e indiretos de lesão neuronal irão ocorrer, ambos contribuindo para a lesão do SNC. Os efeitos diretos constituem a interação direta do HIV com as células nervosas e a liberação de proteínas virais neurotóxicas, sendo as mais conhecidas a Gp120 e Tat<sup>(20,21)</sup>. A figura 1 mostra mecanismos mais específicos pelos quais as proteínas gp120, gp41, Nef, Rev, Tat e Vpr podem provocar lesão neuronal. Existem também os mecanismos indiretos que geram lesão, como a produção e liberação de citocinas e fatores inflamatórios, com TNF- $\alpha$ <sup>(22-24)</sup>. A figura 2 ilustra o resultado do efeito neurotóxico direto e indireto sobre as células do SNC.

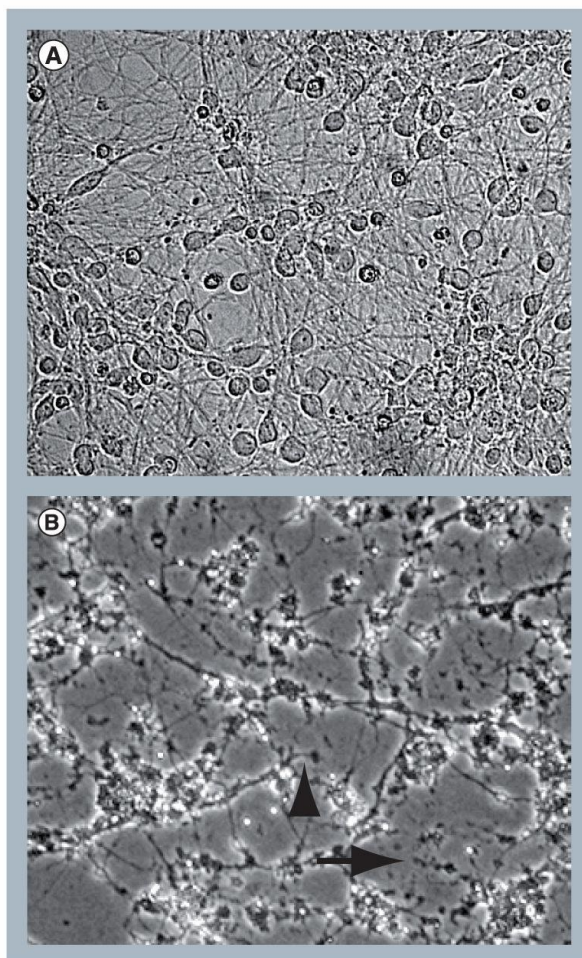


**Figura 1. Mapa genético simplificado do HIV-1 indicando os efeitos das proteínas virais nas células do SNC**

Os genes do HIV codificam proteínas que podem ser divididas em três classes: estruturais (Gag, Pol (polimerase) e Env (envelope gp120, gp140); regulatórias: Tat (transativadora ou transcritora) e Rev (regulatória para a expressão de proteínas virais); e acessórias: Vif (fator de infectividade viral), Vpu (proteína viral U), Vpr (proteína viral R) e Nef (fator negativo).

Gp: glicoproteína; iNOS: óxido nítrico sintetase induzível; LTR: repetição terminal longa

Fonte: Ellis, R *et al*, (2007, p.37) <sup>(21)</sup>



**Figura 2. Proteínas do HIV e fatores inflamatórios do hospedeiro danificam neurônios humanos**

(A) Neurônios primários humanos expostos a sangue periférico com células mononucleares não infectadas com HIV mostram morfologia normal com processo de ramificação intacto e corpos celulares normais. (B) Neurônios expostos ao sangue periférico com células mononucleares infectadas com HIV mostram ramificação anormal com perolização (ponta de seta), extensões distróficas (seta) e corpos celulares degenerados. Aumento = x 40.

Fonte: Kovalevich, J *et al* (2012, p.691) <sup>(25)</sup>

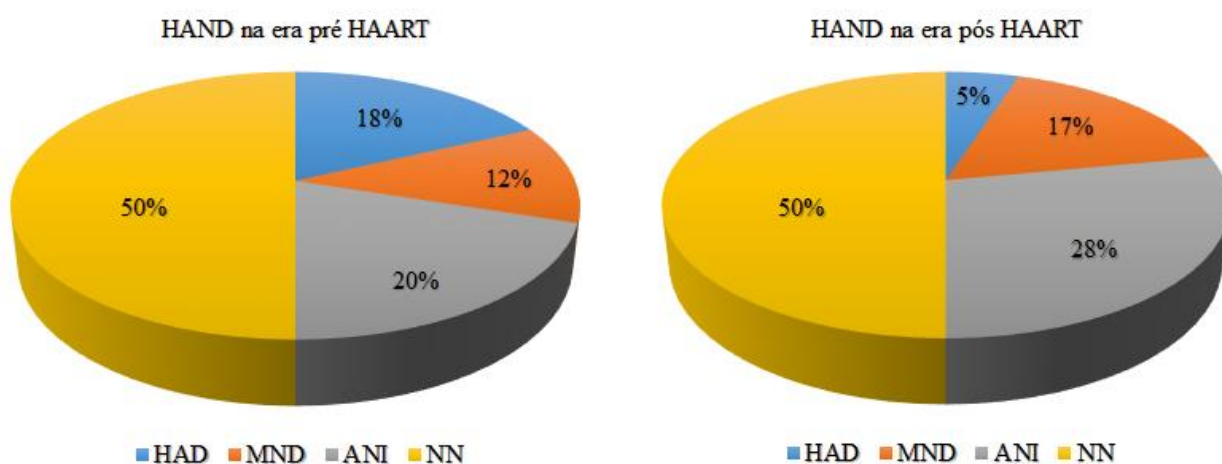
### 1.3 TRANSTORNO NEUROCOGNITIVO

A demência é uma síndrome que pode se manifestar por muitas causas. A definição de demência é o prejuízo das funções cognitivas levando a uma pior performance das atividades diárias do paciente<sup>(26)</sup>. Manifestações neurológicas e declínio cognitivo relacionados ao HIV são conhecidos desde os primórdios da infecção. Tais manifestações receberam nomenclatura diversa no decorrer da epidemia, como encefalite pelo HIV, complexo demencial do HIV e distúrbios neurocognitivos associados ao HIV<sup>(27-30)</sup>. Em 1991, a *American Academy of Neurology* definiu uma nomenclatura para o conjunto de afecções primárias do SNC pelo HIV<sup>(29)</sup>. Posteriormente, um novo sistema de classificação foi proposto pelo *HIV Neurobehavioral Research Center*, que cunhou o termo “*HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND)*”, composta por: “*HIV Associated Dementia*” (HAD, Demência Associada ao HIV), “*Mild Neurocognitive Disorder*” (MND, Distúrbio Neurocognitivo Leve Associado ao HIV) e “*Asymptomatic Neurocognitive Impairment*” (ANI, Acometimento Neurocognitivo Assintomático Associado ao HIV)<sup>(30)</sup>.

#### 1.3.1 Demência associada ao HIV

A HAD é uma síndrome demencial do tipo subcortical, caracterizada por declínio lento e progressivo nas habilidades cognitivas (atenção/concentração, velocidade de processamento, abstração, memória, fala ou habilidades espaciais/visuais) associado a alterações na função motora ou mudanças no funcionamento comportamental e emocional<sup>(29)</sup>. Tal distúrbio resulta em comprometimento significativo na performance das atividades de vida diária<sup>(28,29,31-33)</sup>.

A incidência de HAD declinou bastante com o advento da HAART<sup>(34-36)</sup>, mas a prevalência se manteve estável<sup>(37,38)</sup>. Não há, até o momento, dados convincentes sobre a sua prevalência na população brasileira. A mudança na prevalência de HAND nas eras pré e pós HAART pode ser melhor observada no gráfico 1.



**Gráfico 1. Prevalência de HAND nas eras pré e pós HAART.**

HAD - Demência Associada ao HIV; MND - Transtorno Neurocognitivo Leve Associado ao HIV; ANI - Transtorno Neurocognitivo Assintomático Associado ao HIV; NN - Neurocognição normal. Elaborado a partir de dados de Heaton, RK *et al* (2010, 2011), Robertson, KR *et al* (2007), Simioni, S *et al* (2010), Cysique, LA e Brew, BJ (2011), Cysique (2004)<sup>(39-44)</sup>.

Além disso, a doença era responsável por significativa parcela dos diagnósticos de HIV<sup>(35,45)</sup>. Fatores de risco clínicos para o desenvolvimento de HAND incluem baixa linfometria T CD4<sup>+</sup>, alta carga viral no líquido cefalorraquiano (LCR) ou plasma, anemia, extremos de idade, uso de drogas (em especial a metanfetamina) e alguns polimorfismos genéticos do paciente<sup>(46-48)</sup>. Dados recentes sugerem que um nadir de linfócitos T CD4<sup>+</sup> (menor linfometria T CD4<sup>+</sup> já apresentada pelo paciente) mais elevado está relacionado com menor risco para distúrbios neurocognitivos, mas a linfometria T CD4<sup>+</sup> atual não é preditiva<sup>(49)</sup>. Além do distúrbio cognitivo, achados comuns ao exame

neurológico incluem expressão facial diminuída, tônus muscular levemente aumentado e leve prejuízo da marcha<sup>(50)</sup>. Alguns pacientes, especialmente aqueles que não estão em uso de um esquema de HAART otimizado, podem ter uma progressão relativamente rápida ou curso flutuante<sup>(28)</sup>.

### **1.3.2 Distúrbio neurocognitivo leve associado ao HIV**

O MND se refere à pacientes com alterações neuropsicológicas leves, motoras ou problemas comportamentais, porém sem comprometimento significativo das atividades de vida diária<sup>(29)</sup>. As manifestações neuropsicológicas incluem alentecimento da motricidade fina, prejuízo da atenção, dificuldade na resolução de problemas e prejuízo da memória<sup>(51,52)</sup>. A prevalência foi estimada em 20% a 30% dos pacientes infectados pelo HIV e sem sintomas neurológicos específicos<sup>(53)</sup>. Tem sido tema de debate se o MND predispõe a HAD ou se pode ser uma manifestação precoce da mesma<sup>(54)</sup>. A HAART não garante a reversão do quadro, como mostrou um estudo observacional de 433 pacientes que apresentaram síndrome de reconstituição imune após a HAART e 27% deles tinham distúrbio neuropsicológico em testes formais (quase o dobro do esperado na população)<sup>(55)</sup>.

### **1.3.3 Transtorno neurocognitivo assintomático**

Há ainda alguns indivíduos que não apresentam queixas ou dificuldade no manejo das atividades diárias, mas já apresentam desempenho comprometido à avaliação neuropsicológica. Dados sugerem que 45% destes pacientes apresentam piora cognitiva progressiva já no ano

seguinte à avaliação neuropsicológica, o que justificaria o seu reconhecimento e acompanhamento<sup>(56)</sup>. Já é bem documentado que HAND pode ocorrer em pacientes com supressão da viremia de longa data pela HAART<sup>(42)</sup>. O primeiro estudo prospectivo que comparou pacientes infectados pelo HIV com e sem ANI mostrou que os pacientes com ANI têm um risco duas a seis vezes maior de desenvolver HAND sintomática, o que demonstra a importância do diagnóstico precoce de alterações cognitivas no cenário clínico<sup>(57)</sup>.

As queixas iniciais em pacientes com comprometimento cognitivo são os esquecimentos frequentes, dificuldade de concentração, confusão e pensamento lentificado. Os sintomas motores manifestam-se como alteração do equilíbrio, perda de força em membros inferiores, disgrafia, tremor, perda da destreza dos movimentos e instabilidade da marcha. Dentre as alterações comportamentais observa-se apatia, retração social e anedonia<sup>(28,29,31)</sup>.

As alterações da função cognitiva, ainda que leves, relacionam-se com (1) achados neuropatológicos de lesão tecidual relacionada ao HIV-1 em estudos de necropsia<sup>(58)</sup>, (2) maior taxa de mortalidade mesmo na presença de HAART<sup>(34,59-64)</sup>, (3) menor adesão aos esquemas terapêuticos, especialmente aqueles compostos por múltiplas drogas<sup>(65,66)</sup>, (4) menor inclusão no mercado de trabalho<sup>(67)</sup> e (5) maior risco de desenvolver HAD<sup>(54,61)</sup>.

#### **1.3.4 HAND nas eras pré e pós HAART**

A epidemiologia da HAND sofreu alterações importantes com o advento da HAART. A HAD, forma mais grave, teve sua incidência diminuída e as formas mais leves (ANI e MND) tornaram-se responsáveis pela maior parte dos casos de HAND na era pós HAART. A HAD era observada em até 50% dos pacientes em algum momento do curso da doença na era pré HAART<sup>(68)</sup>.



Ainda assim, a HAD é encontrada em prevalência significativa no nordeste do Brasil (13,5%) e possivelmente em outras regiões<sup>(69)</sup>. Além disso, com o impacto da HAART na sobrevivência dos pacientes com HIV, a HAND se tornou uma complicação de alta prevalência.

Um estudo observacional encontrou prejuízo neuropsicológico em 52% de 1555 pacientes infectados com HIV em uso de HAART. A maior parte dos distúrbios eram leves ou assintomáticos, enquanto os diagnósticos mais graves, como HAD, ocorreram em apenas 2%<sup>(39)</sup>. O estudo CHARTER também avaliou padrões de distúrbios neurocognitivos na era pré e pós HAART (1998-1995 e 2000-2007)<sup>(41)</sup>. Na era pré-HAART, houve maior acometimento nas funções motoras, velocidade cognitiva e fluência verbal, enquanto que, após a introdução da HAART, observa-se prejuízo mais importante da memória (aprendizado) e distúrbios de função executiva. Isso caracteriza uma alteração no curso da doença, sendo que as formas menos graves tornaram-se mais comuns e mais frequentemente diagnosticadas<sup>(29,56,70)</sup>, ao contrário do descrito anteriormente<sup>(36,43,63)</sup>. Os efeitos neurocognitivos secundários ao HIV foram vistos em frequência similar naqueles com ou sem histórico de uso de drogas<sup>(71)</sup>.

A baixa performance na avaliação neurocognitiva em pacientes jovens e/ou recentemente diagnosticados pode ocorrer por eventos distintos dos que ocorrem no início da infecção ou tratamento. A síndrome de reconstituição imunológica, onde ocorre uma resposta inflamatória exacerbada em resposta à recuperação do sistema imunológico com o uso da HAART pode ocorrer precocemente. Ela pode atingir o SNC e pode ser deflagrada por diferentes agentes infecciosos (inclusive o próprio HIV) e também por mecanismos autoimunes<sup>(72)</sup>.

A síndrome de infecção aguda pelo HIV pode cursar com sintomas neurológicos, notadamente a encefalite, justificando assim possível déficit cognitivo ao exame clínico. Ao menos dois estudos avaliaram pacientes que apresentaram síndrome de soroconversão sintomática e viram maior risco de HAND em comparação com o grupo controle (pacientes infectados pelo HIV sem

relato de síndrome de soroconversão) em um modelo de análise de sobrevivência<sup>(73,74)</sup>. Além disso é questionado um possível componente neurotóxico da própria HAART, especialmente no seu início. Dois estudos mostraram piora neurocognitiva logo após o início do tratamento com HAART, sugerindo efeito neurotóxico dos antirretrovirais<sup>(75,76)</sup>.

Os estudos em pacientes recentemente diagnosticados ou com infecção recente estimada são poucos e os resultados encontrados variam amplamente. Nichols e colaboradores descreveram uma prevalência de 67% (96,4% destes eram ANI) em um estudo enquanto dois outros estudos não encontraram diferença significativa entre o grupo de pacientes com pouco tempo de infecção e o grupo controle HIV negativo<sup>(77-79)</sup>.

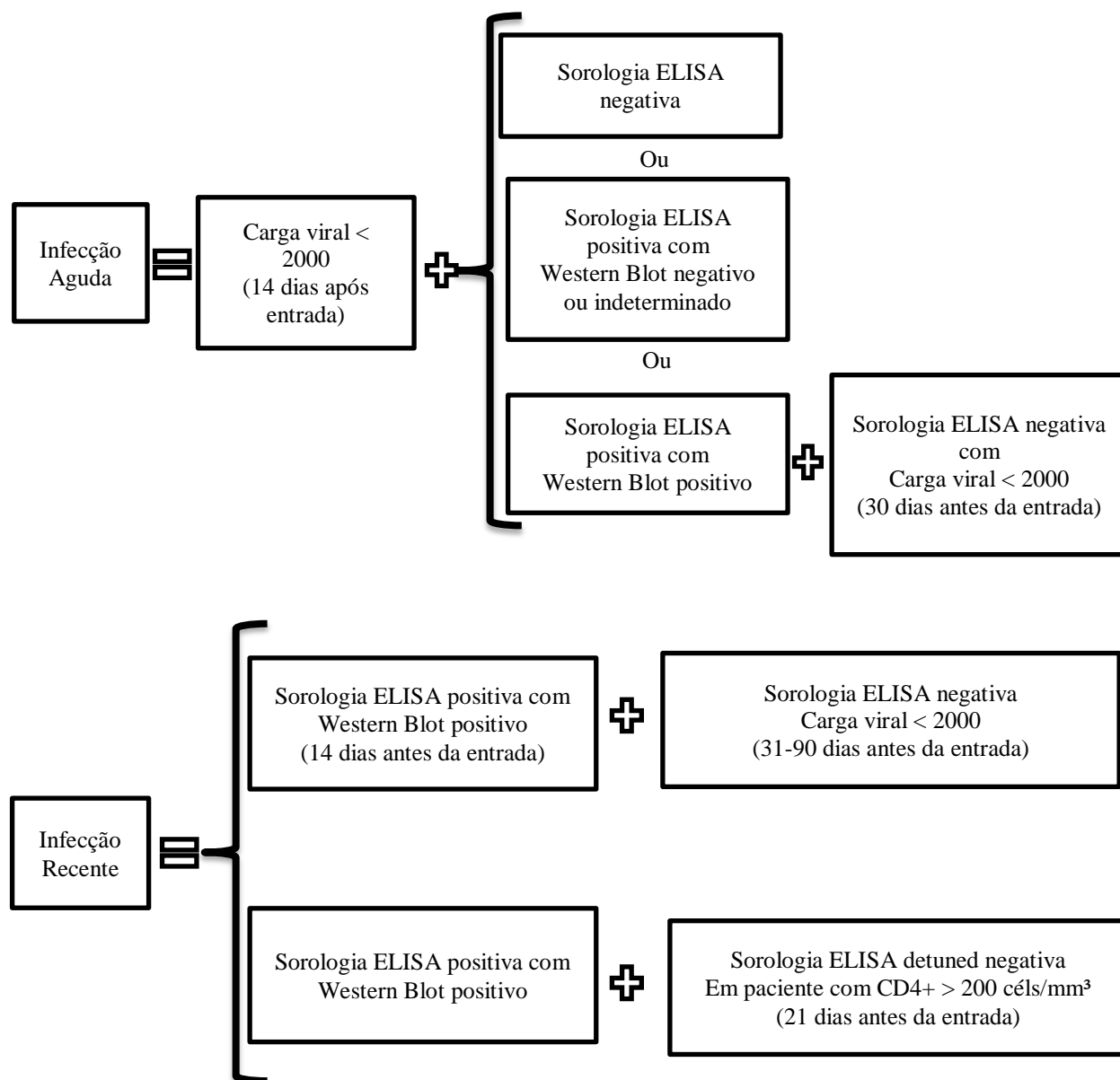
Nos estudos reportados acima, os critérios para definição de infecção recente são heterogêneos. Eles podem ser simples, como tempo de diagnóstico menor do que seis meses ou podem usar critérios mais complexos. Foram criados critérios para uso em pesquisa, baseados em exames laboratoriais, para definição de infecção aguda e recente pelo HIV, observando-se o tempo que exames sorológicos e de carga viral levam para se tornarem positivos em doadores de sangue em estudo retrospectivo. A classificação dos estágios de infecção aguda proposta por Fiebig pode ser visualizada no quadro 1<sup>(80)</sup>.

Estágios	Crítérios	Tempo de infecção
I	Apenas carga viral positiva	10 dias
II	Estágio I + teste antígeno p24 positivo	15 dias
III	Estágio II + sorologia sensível a IgM positiva Western Blot sem bandas específicas do HIV	20 dias
IV	Estágio III + Western Blot indeterminado	22-23 dias
V	Estágio III + Western Blot positivo, mas com p31 ( <i>pol</i> ) negativo	30 dias (limite da infecção aguda)
VI	Estágio III + Western Blot positivo, inclusive com p31 ( <i>pol</i> ) positivo	100 dias (infecção recente)

**Quadro 1. Classificação de infecção aguda**

Fonte: Elaborado pelo autor a partir de dados de Fiebig, EW *et al* (2003)<sup>(80)</sup>.

Outra classificação foi proposta para uso em ensaios clínicos, composta de infecção aguda e infecção recente. A ideia foi diagnosticar infecção aguda como sendo adquirida 4 semanas antes do estudo e infecção recente como sendo adquirida após 14 dias e até cerca de 6 meses<sup>(81)</sup>. As infecções aguda e recente foram definidas de acordo com os critérios da figura 3.



**Figura 3. Critérios de classificação de infecção aguda e infecção recente**  
 Fonte: Elaborado pelo autor a partir de dados de Volberding, P *et al* (2009)<sup>(81)</sup>.

#### 1.4 HAND NO BRASIL

Não há muitos dados sobre a prevalência de HAND no Brasil. O estudo que validou a escala internacional de demência para o HIV no Brasil, encontrou HAND em 98 de 187 indivíduos com HIV (prevalência de 52,4%). Os 187 pacientes foram escolhidos de forma aleatória de um grupo

maior (2.678 pacientes). Dos 98 diagnosticados, 70 (71,4%) apresentavam formas leves (ANI e MND foram agrupados em único grupo) e 28 (28,6%) foram diagnosticados com HAD<sup>(82)</sup>.

Outro estudo demonstrou que 62% dos pacientes avaliados foram diagnosticados com HAND enquanto alterações cognitivas foram encontradas em 23% dos indivíduos do grupo controle não infectado. A maior parte dos pacientes tinha ou teve AIDS, caracterizada por baixa linfometria T CD4<sup>+</sup>. Foi feita análise dos dois subgrupos, com pouco mais de 35% de HAND no grupo sem AIDS e quase 70% no grupo com AIDS. Esse estudo foi desenhado para detectar alterações cognitivas entre pacientes com HIV subtipo B e C e não encontrou diferença entre esses grupos<sup>(83)</sup>. Outro estudo com pacientes de mais de 50 anos de idade encontrou prevalência de 36,5% de HAND e 13,5% de HAD. O estudo foi realizado no nordeste do Brasil<sup>(69)</sup>.

Até o momento, não houve outros estudos com a prevalência de HAND na população brasileira.

## 1.5 MARCADORES

O HIV promove, mesmo quando o paciente encontra-se em uso de HAART e com carga viral indetectável no plasma, uma inflamação crônica no organismo. Papel de destaque tem sido atribuído ao efeito do HIV no intestino do paciente, que ocorre no início da infecção, alterando as vilosidades/criptas intestinais e provocando baixos níveis de translocação microbiana, perpetuando a inflamação<sup>(84,85)</sup>. Uma resposta inflamatória contínua, mesmo em baixos níveis, está associada a diversas complicações do HIV e pode também estar implicada no desenvolvimento de HAND.

Diversos biomarcadores foram propostos para HAND, incluindo carga viral do HIV no LCR, marcadores inflamatórios, quantificação de RNA em reservatórios (monócitos) e marcadores

utilizados em outras doenças (como o amilóide beta na doença de Alzheimer). Os estudos realizados com biomarcadores apontam seu uso preferencialmente no acompanhamento de pacientes com HAND, sendo seu papel no diagnóstico mais limitado. Por este motivo, os biomarcadores têm sido utilizados apenas em ambiente de pesquisa básica e clínica, e não foram ainda incorporados na prática médica assistencial. Alguns dos marcadores dignos de nota na literatura são o RNA do HIV em monócitos, marcadores de ativação de monócitos (CD14<sup>+</sup> e interleucina 6), MCP-1, lipopolissacarídeo<sup>(86-92)</sup>.

O primeiro estudo a relacionar HAND com ativação de monócitos foi publicado em 1997<sup>(93)</sup>. Como discutido anteriormente, os monócitos tem um papel importante na patogênese do HIV no SNC. Marcadores de ativação dos monócitos foram estudados e sua associação com HAND demonstrada em estudos clínicos<sup>(15,94)</sup>. Um estudo mais recente quantificou o RNA do HIV nos monócitos CD14<sup>+</sup> e encontrou associação entre RNA viral elevado nos monócitos e HAND<sup>(92)</sup>.

Os macrófagos ativados produzem um marcador de ativação imune chamado neopterinina. A neopterinina é encontrada no LCR em pacientes com HIV em HAART em níveis mais elevados do que nos controles não infectados, sugerindo baixos níveis de inflamação e ativação de macrófagos<sup>(95,96)</sup>.

A relação entre as dosagens de albumina encontradas no plasma e no LCR é usada como marcador de lesão/inflamação da barreira hematoencefálica. Pacientes com imunodepressão avançada e carga viral detectável no LCR parecem ter maior lesão/inflamação da barreira hematoencefálica devido à maior relação albumina plasmática/liquórica<sup>(97)</sup>.

O neurofilamento (NFL), um importante componente dos axônios, é importante para manter sua estrutura e facilitar a condução de impulsos nervosos. Pode ser dosado no LCR e considerado um marcador sensível de dano axonal mediado pelo HIV<sup>(98,99)</sup>. Um estudo recente mostrou que os três marcadores descritos anteriormente (neurofilamento, neopterinina e relação entre albumina no

LCR e no plasma) são elevados em pacientes com HIV assintomáticos e sem HAART. Os marcadores diminuem após o tratamento antirretroviral, mas não retornam ao normal, permanecendo mais elevados do que no grupo não infectado. Isso sugere um mecanismo de lesão multifatorial, envolvendo lesão neuronal, inflamação e dano à barreira hematoencefálica, que não é completamente controlado pelo tratamento com a HAART. Neste estudo, não foram utilizados os critérios diagnósticos de HAND<sup>(100)</sup>. Outro estudo mostrou aumento do neurofilamento em pacientes com infecção aguda pelo HIV. O neurofilamento apresentou relação com a neopterinina, relação entre albumina no LCR e no plasma, mas não se relacionou com alterações cognitivas<sup>(101)</sup>.

Marcadores clínicos de doença cardiovascular, espessamento de carótidas, diabetes mellitus e outras doenças metabólicas também foram associados a algum tipo de piora cognitiva. Estes fatores de risco cardiovascular assim como a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e hipercolesterolemia tiveram correlação mais estreita com HAND do que fatores tradicionais relacionados a patogênese do HIV<sup>(102-104)</sup>. Em um estudo recente, a proteinúria (que já é sabidamente associada à lesão vascular e piora cognitiva de outras etiologias) foi associada a uma maior prevalência de HAND<sup>(105)</sup>.

Em relação à carga viral do HIV no LCR, um estudo com 1.212 pacientes (sendo 842 com e 370 sem uso de HAART) que procurou relacionar HAND com a carga viral no LCR e no plasma mostrou que somente carga viral elevada no SNC não foi relacionada com pior performance neurocognitiva. Porém, escores neurocognitivos mais baixos foram observados em pacientes com a carga viral no LCR maior do que a carga viral plasmática<sup>(106)</sup>. Já foi documentada a presença de carga viral no LCR na fase aguda da infecção pelo HIV até 8 dias após a exposição ao vírus<sup>(107)</sup>.

A carga viral presente no LCR e ausente no plasma é o chamado escape viral no LCR e ocorre em um subgrupo muito pequeno dos pacientes, cerca de 10% (2% no estudo CHARTER). Estima-se que esse fenômeno possa ser um importante preditor de HAND<sup>(108,109)</sup>. Em pacientes

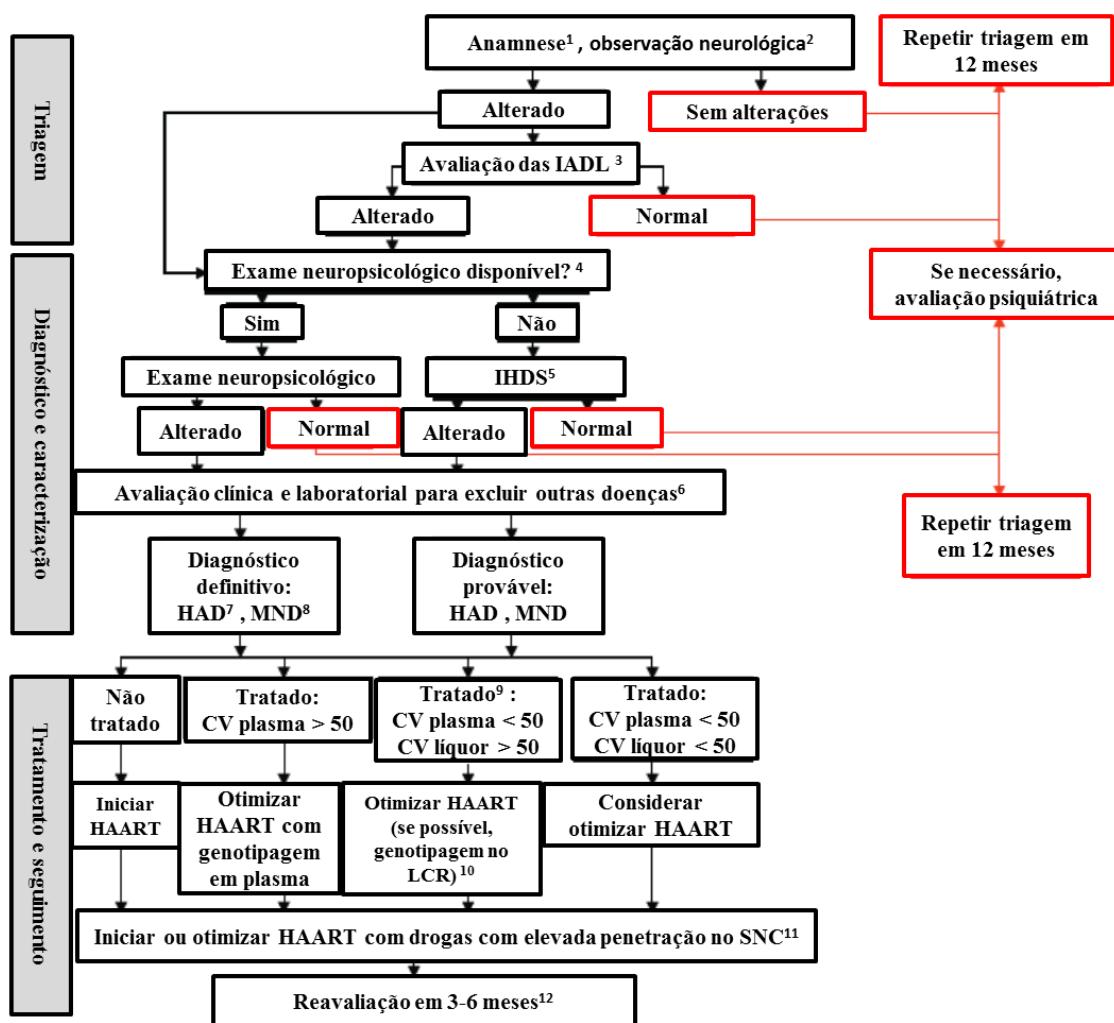
sem tratamento na era pré HAART, a carga viral no LCR se relacionou com HAD<sup>(110-113)</sup>. Porém a relação entre carga viral no LCR e função cognitiva na era pós HAART é menos estudada<sup>(112,114)</sup>.

O amiloide beta, um marcador estudado para a Doença de Alzheimer, aparentemente não se relacionou com HAND. Esse estudo sugere que a patogênese das duas enfermidades tenham mecanismos de desenvolvimento diferentes; que o amiloide beta não deve ser usado como marcador de HAND; e que pacientes idosos e portadores do HIV não tem risco aumentado para desenvolver a Doença de Alzheimer<sup>(115)</sup>.

## 1.6 DIAGNÓSTICO

O “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos”, documento que orienta o tratamento da infecção pelo HIV em território nacional, sugere avaliação neurocognitiva na primeira avaliação do paciente, vigilância anual para a população geral e semestral para pacientes com fatores de risco<sup>(116)</sup>. O fluxograma diagnóstico proposto pelo documento do Ministério da Saúde está detalhado na figura 4. A triagem em geral é feita com testes rápidos (“Escala Internacional de Demência para o HIV - IHDS” ou a “Escala de Demência para o HIV - HDS”)<sup>(117,118)</sup>. Ambos foram avaliados em metanálise recente, sendo o HDS com sensibilidade/especificidade de 68,1%/77,9% para HAD e 42%/91,2% para MND e o IHDS com 74,3%/54,7% para HAD e 64,3%/66% para MND<sup>(119)</sup>. Outra revisão sistemática no mesmo ano chegou a resultados semelhantes<sup>(120)</sup>.





**Figura 4. Fluxograma diagnóstico para HAND.**

1 - Tem como objetivo questionar ativamente a presença de alterações de memória (“Você tem perda de memória frequente? Esquece-se de eventos especiais ou reuniões, inclusive aquelas mais recentes?”), lentificação psicomotora (“Você sente que está mais lento quando pensa, planeja atividades ou resolve problemas?”) e atenção (“Você tem dificuldades para prestar atenção, por ex., ao conversar, ler um jornal ou assistir a um filme?”). As perguntas devem ser formuladas na primeira consulta, antes do início ou troca da TARV e depois, anualmente.

2 - Observar possíveis alterações de atenção, concentração, coerência e adequação. Lembrar que o exame neurológico inicia-se com fácies, atitude e marcha.

3 - A aplicação da Escala Instrumental para Atividades da Vida Diária (IADL, *Instrumental Activities of Daily Living*) avalia o impacto funcional da alteração neurocognitiva. Pacientes com alterações neurocognitivas evidentes podem ser encaminhados diretamente para avaliação neuropsicológica formal.

4 - A avaliação NP deve ser direcionada para alterações neurocognitivas do tipo subcortical.

5 - Na impossibilidade de avaliação neuropsicológica formal, a pontuação  $\leq 11$  IHDS pode sugerir HAD ou MND.

6 - Exclusão de condições ou comorbidades que podem confundir o diagnóstico de HAND. Solicitar exames auxiliares (TSH, T4 livre, dosagem de vitamina B12 e ácido fólico, VDRL) e imagens (RM ou, alternativamente, tomografia computadorizada). Líquor, para excluir doenças oportunistas, segundo o caso e, se disponível, carga viral do HIV. Avaliação psiquiátrica, se indicado.

7 - HAD: *HIV-Associated Dementia*.

8 - MND: *Mild Neurocognitive Disorder*.

9,10 - Se a carga viral no LCR e/ou genotipagem para o HIV no LCR não estiverem disponíveis, considerar otimizar a TARV sem esses testes.

11 - Utilizar pelo menos 2 medicamentos com elevada penetração no SNC (escores 3 ou 4), visando esquema com CPE  $\geq$  8, incluindo preferencialmente um IP/r. Em pacientes com carga viral plasmática  $<$  50 cópias/ml, a otimização da TARV deve garantir a manutenção do sucesso virológico sistêmico.

12 - Reavaliar, utilizando as três perguntas e bateria neuropsicológica formal (se foi realizada inicialmente) ou IHDS.

Fonte: Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais - Ministério da Saúde (2013)<sup>(121)</sup>.

A IHDS foi estudada em população brasileira, em um estudo onde 187 pacientes foram avaliados com a IHDS e bateria neuropsicológica completa. A sensibilidade encontrada foi 55% e especificidade de 80%. Os autores concluíram que a IHDS tem concordância moderada a forte entre diferentes observadores e uma maior sensibilidade para demência, quando comparado com os quadros mais leves<sup>(82)</sup>.

Como o HIV afeta especialmente os gânglios da base e a substância branca profunda, as manifestações de HAD são tipicamente de uma demência subcortical e não é prontamente detectada pelo Mini exame mental de Folstein (desenvolvido para alterações predominantemente corticais), a não ser que o paciente já apresente grau de demência mais acentuado<sup>(122)</sup>. Na era pós HAART, onde são encontrados déficits mais discretos, seriam necessários testes mais complexos, com uma maior demanda de tempo e profissionais de saúde para sua realização. Uma avaliação neuropsicológica formal por profissional especializado pode detectar mudanças discretas, porém teria a duração aproximada de uma a duas horas.

As alterações cognitivas em pacientes com HIV não são rotineiramente pesquisadas nos consultórios, apesar da literatura mostrar a relação entre sua presença e um pior prognóstico e menor aderência ao tratamento. Uma vez constatado o declínio cognitivo, os pacientes necessitam de orientações específicas e, possivelmente, de maior supervisão por parte de seus acompanhantes e familiares. Ademais, estes pacientes podem ter seus esquemas terapêuticos adaptados, seja no sentido de diminuir sua complexidade, seja privilegiando o uso de drogas com melhor penetração no SNC, ou usando drogas adjuvantes que melhorem sua performance psicomotora. Baterias de rastreio destas alterações cognitivas e motoras foram criadas e validadas para a população norte-americana, com sensibilidade e especificidade satisfatórias<sup>(118,119,123)</sup>. Estes testes avaliam habilidades consideradas transculturais, como cópias de desenhos complexos ou tarefas cronometradas. Tradicionalmente, as baterias neuropsicológicas utilizadas para o diagnóstico das demências são extensas e capazes de detectar déficits cognitivos sutis e não perceptíveis ao exame clínico desarmado.

Exames de diagnóstico por imagem, notadamente a ressonância magnética (RM), demonstram atrofia cortical e de gânglios da base, além de hiperintensidade difusa de sinal na substância branca periventricular nas sequências T2 e *FLAIR* (*Fluid Acquisition in Inversion Recovery*). O exame deve ser solicitado inclusive para a exclusão de outras doenças envolvidas com os sintomas neurológicos apresentados pelos pacientes<sup>(124-130)</sup>.

O diagnóstico deve incluir também uma avaliação neurocognitiva que avalie pelo menos cinco domínios da cognição incluindo atenção, processamento de informação, linguagem, função executiva, habilidades motoras complexas perceptuais, memória, capacidade motora, ou percepção sensorial. No ANI, o paciente não apresenta queixas cognitivas, mas apresenta testes em dois ou mais domínios da cognição alterados em mais de um desvio padrão da média aritmética considerada como normal ou controle. No MND, o paciente apresenta queixas leves e apresenta

testes de dois ou mais domínios da cognição alterados em mais de um desvio padrão da média aritmética considerada como normal ou controle. Na HAD, o paciente apresenta queixas importantes e apresenta testes de dois ou mais domínios da cognição alterados em mais de dois desvios padrões da média aritmética considerada como normal ou controle. Esses critérios diagnósticos ficaram conhecidos como critérios de Frascati<sup>(30)</sup>. Esses critérios são melhor ilustrados no quadro 2. O acometimento funcional é geralmente abordado de acordo com a presença ou não de queixas do próprio paciente e da intensidade das mesmas. Outros instrumentos também podem ser utilizados, como a Escala das Atividades de Vida Diária (IADL, do inglês *Instrumental Activities of Daily Living*), em sua versão brasileira<sup>(131,132)</sup>. Neuroimagem e testes laboratoriais com LCR não são incluídos nos critérios. É importante citar que essa forma de diagnóstico interage com o espectro cognitivo de outras patologias neurodegenerativas, como a doença de Parkinson e doença de Alzheimer, que podem ser responsáveis pelo déficit cognitivo do paciente que está sendo investigado para HAND. Por isso, o diagnóstico de HAND só deve ser fechado na ausência de outros fatores ou comorbidades que possam justificar o déficit cognitivo.

Alteração Neurocognitiva Assintomática ( <i>Asymptomatic Neurocognitive Impairment</i> ) ANI	Alteração $\geq 2$ domínios cognitivos (mais de 1 DP abaixo da média), sem comprometimento funcional nas atividades de vida diária.
Desordem neurocognitiva leve ( <i>Mild Neurocognitive Disorder</i> ) MND	Alteração $\geq 2$ domínios cognitivos (mais de 1 DP abaixo da média), com comprometimento funcional leve nas atividades de vida diária.
Demência Associada ao HIV ( <i>HIV Associated Dementia</i> ) HAD	Alteração $\geq 2$ domínios cognitivos (mais de 2 DP abaixo da média), com comprometimento funcional severo nas atividades de vida diária.

**Quadro 2. Critérios de Frascati para o diagnóstico de HAND**

DP: Desvio Padrão

Fonte: Elaborado pelo autor a partir de dados de Antinori, A *et al* (2007)(30).

É de extrema importância a exclusão de outros diagnósticos e pesquisa de coinfeções. Devem ser solicitados testes para função tireoidiana, sorologia para HTLV, hepatites virais e hepatograma, dosagem de vitamina B12, VDRL, exame de imagem, punção lombar diagnóstica, exclusão de infecções oportunistas do SNC, avaliação psiquiátrica, avaliação farmacológica completa e histórico de uso de substâncias psicoativas.

## 1.7 TRATAMENTO

O tratamento da HAND consiste no tratamento da infecção pelo HIV através da HAART que, apesar de não conferir proteção ou reversão do quadro<sup>(35,133–135)</sup>, pode trazer melhora parcial à avaliação neuropsicológica e diminuir a progressão da doença<sup>(136,137)</sup>. O tema foi foco de uma revisão sistemática em 2010, que concluiu que a HAART melhora a cognição dos pacientes doentes, porém não reverte os déficits totalmente<sup>(138)</sup>. Estudos sugerem que tratamento precoce pode ter papel importante na prevenção de HAND<sup>(79)</sup>.

Já existem evidências de que combinações de drogas com alta penetração no SNC se relacionam com maior supressão da replicação viral no LCR<sup>(76)</sup>, mas ainda não está definido se o esquema com melhor penetração se relaciona à melhora dos sintomas neurológicos<sup>(76,139–141)</sup>. As tentativas de se quantificar a penetração de diversos esquemas antirretrovirais de forma comparada foram feitas, baseando-se esses dados nas propriedades químicas das drogas, dados de concentração no LCR de cada um dos componentes do esquema e sucesso clínico dos esquemas em estudos clínicos de neuroinfecção<sup>(142,143)</sup>. A hipótese é que os antirretrovirais devam estar presentes no LCR em níveis superiores à concentração inibitória mínima definida no plasma e/ou modelos *in vitro*. Até mesmo um escore de eficácia dos antirretrovirais sobre os

monócitos/macrófagos foi proposto, sob a hipótese de que a passagem dessas células para o SNC é a principal fonte de lesão neuronal e inflamatória, com consequências cognitivas<sup>(144)</sup>. O escore de penetração dos antirretrovirais no LCR está detalhado no quadro 3.

	4	3	2	1
ITRN	Zidovudina	Abacavir	Didanosina Lamivudina	Tenofovir
ITRNN	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina	
IP	Indinavir/R	Darunavir/R Fosamprenavir/R Indinavir Lopinavir/R	Atazanavir Atazanavir/R Tipranavir/R	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/R Tipranavir
Inibidores da fusão/entrada		Maraviroque		Enfuvirtida
Inibidores da integrase		Raltegravir		

**Quadro 3. Escore de penetração dos antirretrovirais no sistema nervoso central**

ITRN: Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo.

ITRNN: Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo.

IP: Inibidores da Protease.

Nota: Números maiores significam maior penetração, sendo 4 a maior e 1 a menor.

Fonte: Elaborado pelo autor baseado em dados de Letendre, SL *et al* (2010)<sup>(143)</sup>.

Um recente estudo acompanhou 61.938 pacientes por uma média de 37 meses (intervalo interquartilico 18-70). Durante esse período houve apenas 235 casos de demência, cenário totalmente diferente das formas leves e de alta prevalência de HAND discutidas hoje. Curiosamente, o uso de HAART com maior escore de penetração no SNC esteve relacionado com maior incidência de demência pelo HIV, mas não de outras condições neurológicas associadas ao

vírus. Neste estudo os diagnósticos foram fechados de acordo com informações de prontuário médico e não com os critérios e avaliações cognitivas descritas na literatura. Assim, os casos mais leves (ANI e MND) podem não ter sido valorizados ou descritos. O inesperado resultado desse estudo aponta que os escores de penetração podem não ter relevância clínica, porém não é uma resposta definitiva contra essa hipótese<sup>(145)</sup>. Outro estudo publicado no final de 2014 encontrou resultado semelhante<sup>(146)</sup>. Outro questionamento feito à importância clínica do escore de penetração é o uso de monoterapia com inibidores de protease (IP), onde o escore do “esquema” seria o escore de uma só droga e portanto menor do que o de um esquema com múltiplas drogas. Porém, a monoterapia com IP não foi associada à menor performance neurocognitiva ou à maior incidência de HAND<sup>(147,148)</sup>.

Além da carga viral no LCR, também foram estudadas as concentrações inibitórias (CI) percentuais dos antirretrovirais *in vitro* e um estudo sugere que a CI95% pode ser usada para avaliar e comparar a concentração de antirretrovirais no SNC<sup>(149)</sup>.

A relação entre a penetração e dosagem dos antirretrovirais no LCR e no parênquima cerebral é um ponto questionável e pouco estudado, sobretudo em pacientes com HAD. Supõe-se que essa concentração não seja a mesma, dadas as diferenças entre a barreira hematoencefálica e hematoliquórica<sup>(150)</sup>. É possível que a concentração dos antirretrovirais no parênquima cerebral possa variar inclusive nas diferentes regiões do cérebro<sup>(151)</sup>.

Existe preocupação com relação ao desenvolvimento de resistência nos pacientes com carga viral indetectável no sangue, porém detectável em baixos títulos no LCR. Um estudo mostrou que 18 de 40 pacientes que tinham dados de resistência de fenotipagem virtual disponíveis, um aumento de resistência foi documentado no *fold-change* (valor numérico que reflete a perda de suscetibilidade do vírus de um paciente a um determinado antirretroviral em um teste de fenotipagem. É calculado comparando capacidade inibitória do antirretroviral sobre o vírus em

estudo e sobre o vírus selvagem, sem mutações de resistência) de pelo menos uma droga do esquema<sup>(152)</sup>. Além disso, existe relato de escape de carga viral no LCR que apresentavam mutações de resistência ao exame de genotipagem<sup>(153,154)</sup>.

Maraviroque é uma droga oral para o tratamento do HIV que atua sendo um inibidor não competitivo da proteína coreceptora do HIV chamada CCR5 (do inglês *C-C chemokine receptor type 5*). O CCR5 é o principal coreceptor de entrada do HIV em monócitos/macrófagos e seus efeitos sobre monócitos/macrófagos e células dendríticas já foi estudado<sup>(155,156)</sup>. Um estudo piloto avaliou tratamento com maraviroque em macacos com o Vírus da Imunodeficiência Símia (*Simian Immunodeficiency Virus - SIV*). Em seis casos e 22 controles foi observado menor ativação de monócitos/macrófagos, redução de marcadores (TNF- $\alpha$  e CCL2) e reduzindo a proteína de amiloide axonal, este último sugerindo efeitos de neuroproteção<sup>(157)</sup>. Outro estudo, este em humanos, não controlado, avaliou 12 pacientes onde foi feita intensificação da HAART com maraviroque (todos os pacientes tinham carga viral indetectável) e foi observada melhora cognitiva em seis pacientes e melhora dos biomarcadores, sugerindo também algum efeito da droga na HAND<sup>(158)</sup>.



## **2 JUSTIFICATIVA**

HAND é uma complicação de morbidade significativa, atrelada a uma queda importante do rendimento, podendo até culminar em total dependência física dos pacientes. Somado a isso, a maioria dos indivíduos infectados é jovem e encontra-se em sua capacidade laborativa plena. Ademais, é justamente nesta parcela da população onde a epidemia do HIV continua a crescer. A avaliação epidemiológica dos distúrbios cognitivos, e principalmente de suas alterações clínicas mais precoces, é de fundamental importância em nível de saúde pública e em nível de custo/efetividade, especialmente em um país em desenvolvimento como o Brasil.

A prevalência das manifestações neurológicas do HIV é pouco estudada no Brasil, tanto antes quanto após o estabelecimento da HAART. Em especial, as manifestações cognitivas precoces são pouco reconhecidas devido ao fato de se realizar um diagnóstico tardio destas manifestações no Brasil, assim como a frequente confusão com outros diagnósticos.

Considerando os dados anteriores, determinar a prevalência do comprometimento cognitivo em pacientes portadores do HIV/AIDS é de primordial importância. Este dado poderá ser usado para realizar diagnóstico precoce de HAND, tomada precoce de conduta e o estabelecimento de estratégias sociais e de saúde pública que visem lidar com estes pacientes.

### **3 OBJETIVO GERAL**

#### **3.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

- Estimar a prevalência das alterações cognitivas associadas ao HIV, suas variações clínicas e fatores determinantes em pacientes com diagnóstico recente.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar a prevalência de alterações neurocognitivas em militares de um hospital terciário no Rio de Janeiro com tempo de infecção pelo HIV inferior há 3 anos, através de um exame clínico neurocognitivo (composto por testes neuropsicológicos em 5 domínios da cognição) e um teste neurocognitivo de triagem de rápida execução (IHDS).
- Avaliar características clínicas e laboratoriais desta população.
- Correlacionar os principais achados radiológicos às alterações cognitivas nesta população através de ressonância magnética de crânio.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 DESENHO DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo transversal, a partir do qual foi montada uma coorte de indivíduos infectados pelo HIV em acompanhamento no Hospital Naval Marcílio Dias, Rio de Janeiro. Uma avaliação neuropsicológica foi aplicada por um profissional de saúde não especialista em neurologia, previamente treinado por dois neurologistas experientes no assunto (MASDL, MTTS). Em um segundo momento, os pacientes que apresentarem alterações neurocognitivas foram submetidos a exame de RNM de crânio. Os resultados dos testes neuropsicológicos foram comparados com dados da literatura<sup>(159)</sup>.

### **4.2 SELEÇÃO DA AMOSTRA**

Os participantes foram selecionados através de amostra de conveniência no ambulatório de infectologia do Hospital Naval Marcílio Dias entre janeiro de 2013 e outubro de 2014. A população da amostra estudada foi composta exclusivamente de homens, militares da ativa, uma vez que estes realizam sorologia para HIV em exames periódicos a cada 3 anos. Assim, foram recrutados para o estudo os pacientes diagnosticados em 2013 e parte de 2014.

#### Critérios de inclusão

- Infecção recente pelo HIV (definido como paciente HIV positivo que, em algum momento dos últimos 3 anos, apresentou sorologia negativa para HIV. Foi admitido período de tolerância de 8 meses);
- Idade superior a 18 anos;
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

#### Critérios de exclusão

- Infecção oportunista prévia do sistema nervoso central;
- Doença neuropsiquiátrica prévia;
- Incapacidade de qualquer natureza que, na opinião do examinador, impossibilite a avaliação neuropsicológica;
- Claustrofobia;
- Uso de marcapasso, próteses ou implantes metálicos de qualquer natureza que impossibilitem a realização de RM de crânio.

### 4.3 AVALIAÇÕES

Todos os participantes foram submetidos à uma entrevista clínica única com objetivo de identificar sinais ou sintomas de comprometimento cognitivo, questionário sobre o uso de substâncias psicoativas, pesquisa de sintomas depressivos (baseada nas queixas do paciente e/ou percepção do médico durante avaliação clínica), exame físico geral e neurológico, escala analógica

visual<sup>(160)</sup>, índice de Karnofsky<sup>(161)</sup>, *International HIV Dementia Scale*<sup>(118)</sup> e avaliação neuropsicológica estruturada composta pelos seguintes testes sugeridos na literatura<sup>(162)</sup> e previamente utilizados para esta finalidade em diversos estudos clínicos para avaliar domínios específicos: **Atenção / Velocidade de processamento de informação:** (1) subteste Dígitos-Símbolo do teste WAIS-R<sup>(163)</sup>; **Memória:** (1) RAVLT<sup>(164)</sup>; **Funções Executivas:** (1) *Trail Test* partes 1 e 2<sup>(163)</sup>; **Linguagem:** (1) Fluência Verbal categórica<sup>(165)</sup>; **Funções visuoespaciais / visuoconstrutivas:** (1) subteste Dígitos-Símbolo do teste WAIS-R<sup>(163)</sup>; **Habilidade motora:** (1) *Grooved Pegboard* e (2) *Marcha Cronometrada*<sup>(166)</sup>; **Velocidade psicomotora:** (1) *Finger tap*.

Casos de distúrbios cognitivos associados ao HIV/AIDS e suas variantes clínicas foram diagnosticados com base nos critérios propostos pela *American Academy of Neurology AIDS Task Force*<sup>(29)</sup>. O desempenho cognitivo dos sujeitos da pesquisa do grupo estudo foi comparado a dados publicados na literatura<sup>(159)</sup>.

Foram consideradas as seguintes variáveis de interesse para fatores relacionados com as alterações cognitivas: idade, gênero, escolaridade, contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, nadir de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e carga viral plasmática do HIV atuais e no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV, doenças oportunistas prévias, coinfeções (vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, HTLV e sífilis), dosagem de T4 livre, TSH, vitamina B12, uso de drogas anti-retrovirais e outras medicações. Foi perguntado aos pacientes sobre uso atual ou prévio de álcool e drogas.

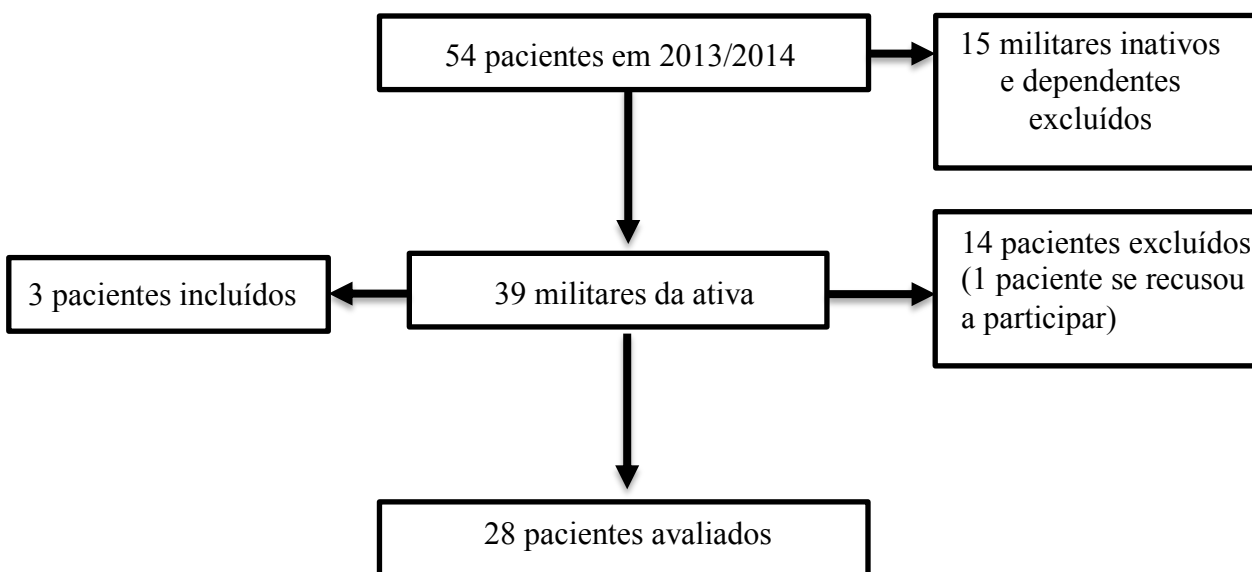
O exame de RNM de crânio foi realizado após a avaliação clínica no serviço de radiologia do Hospital Naval Marcílio Dias. Foram avaliadas a presença de atrofia cortical e alterações da substância branca cerebral.

#### 4.4 ANÁLISE DOS DADOS

As variáveis estudadas nos pacientes tiveram média/desvio padrão ou mediana/intervalo interquartilico calculados quando apropriado. Os resultados dos desempenhos dos sujeitos nos testes das respectivas baterias foram comparados a dados da literatura e foi feita uma análise descritiva dos pacientes com declínio cognitivo e suas variantes.

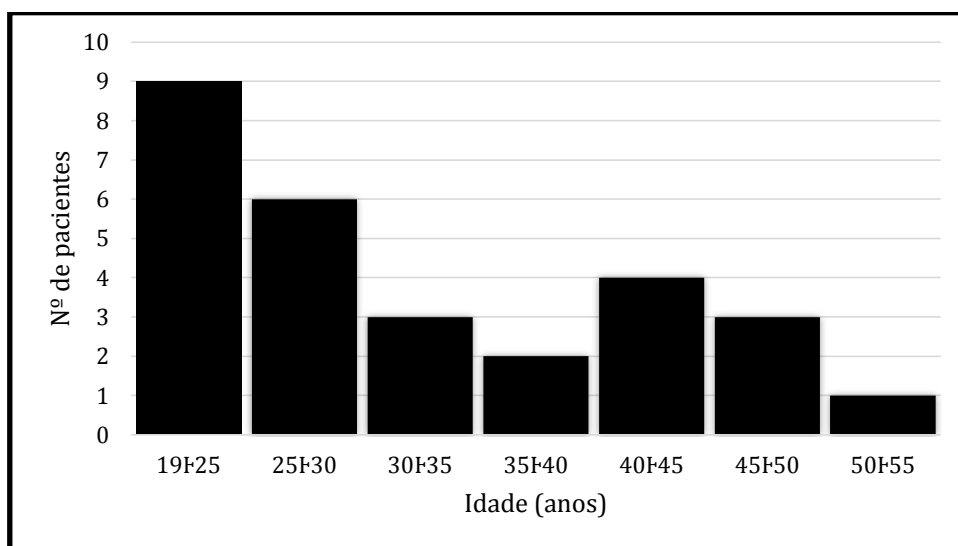
## 5 RESULTADOS

Entre janeiro de 2013 e outubro de 2014 foram recebidos no ambulatório da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Naval Marcílio Dias 54 pacientes, sendo 39 militares da ativa e 15 dependentes e militares inativos. Foi perguntado aos pacientes diagnosticados no fim do ano de 2012 se possuíam sorologia para HIV negativa nos últimos 3 anos e, dessa forma, foram incluídos 3 pacientes. Foram excluídos 13 pacientes por não retornarem ao serviço após a primeira consulta ou por não preencherem os critérios de inclusão. Apenas um paciente se recusou a participar da pesquisa. Um fluxograma com a inclusão e exclusão dos pacientes pode ser observado na figura 5.



**Figura 5. Fluxograma dos pacientes avaliados, incluídos e excluídos.**  
Fonte: Elaborado pelo autor.

Foram avaliados 28 pacientes, todos homens, militares da ativa, idade entre 19 e 54 anos (média 31,85 anos e desvio padrão 10,0), todos com mais de 10 anos de escolaridade, sem sinais de doença neuropsiquiátrica. A idade é apresentada no gráfico 2.

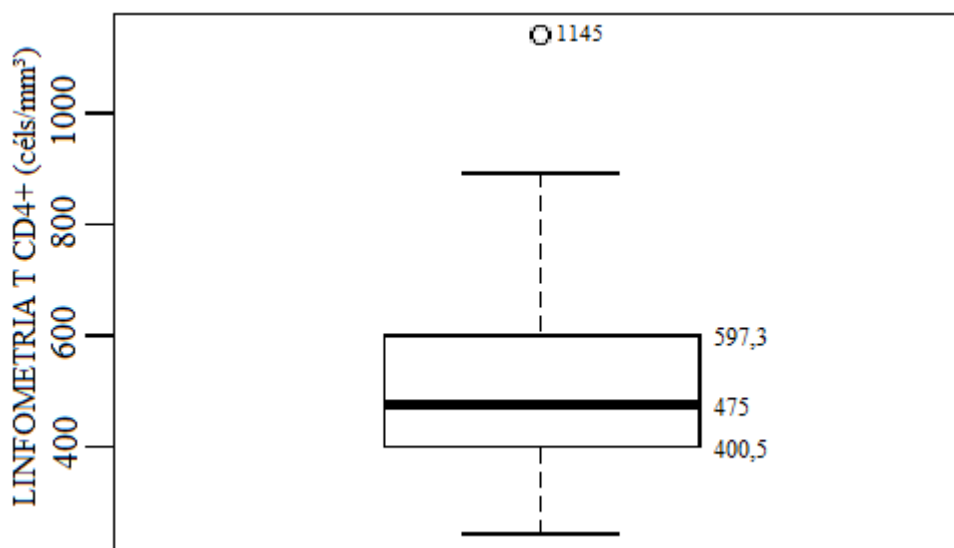


**Gráfico 2. Idade dos pacientes avaliados.**

Fonte: Elaborado pelo autor.

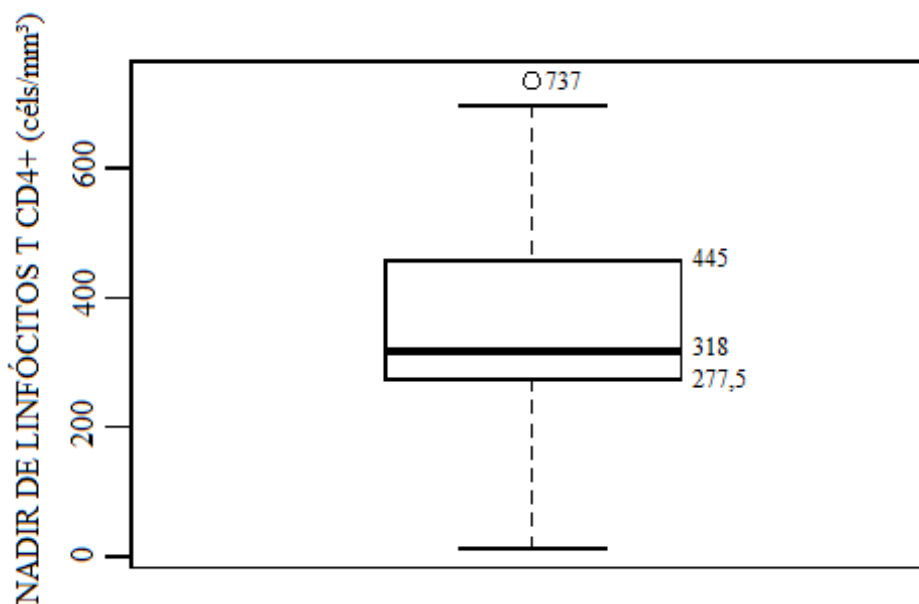
A mediana de linfometria T CD4<sup>+</sup> dos pacientes foi 475 células/ml (intervalo interquartilico 400,5/597,3). Nenhum paciente apresentou linfometria T CD4<sup>+</sup> abaixo de 200 células/ml. A mediana de nadir de linfócitos T CD4<sup>+</sup> foi 318 células/ml (intervalo interquartilico 277,5/445). Apenas dois pacientes apresentaram nadir de linfócitos T CD4<sup>+</sup> < 200 células/ml. A distribuição da linfometria T CD4<sup>+</sup> e do nadir de linfócitos CD4<sup>+</sup> é apresentada nos gráficos 3 e 4.





**Gráfico 3. Linfometria T CD4+ apresentada pelos pacientes avaliados.**

Fonte: Elaborado pelo autor.

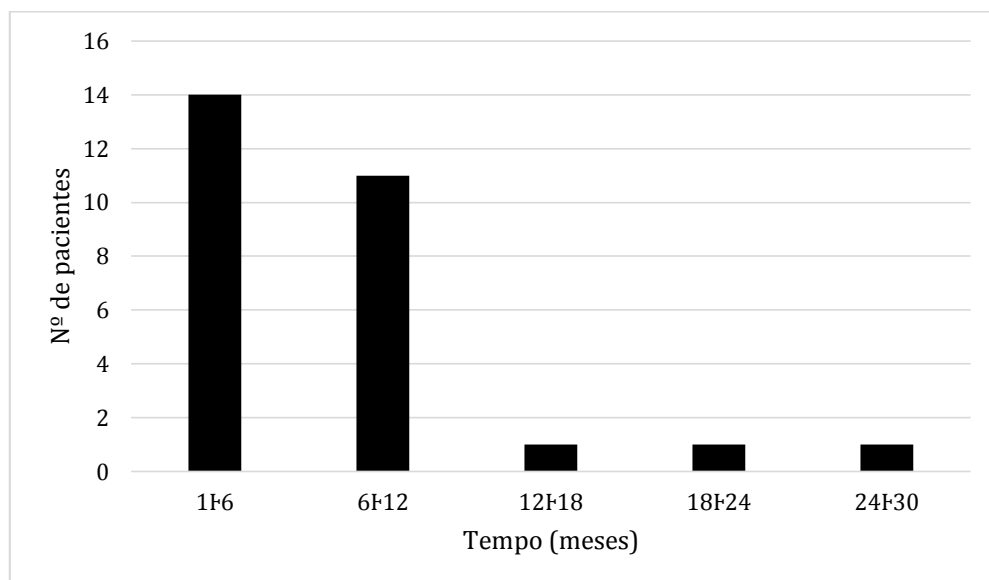


**Gráfico 4. Nadir de linfócitos T CD4+ apresentados pelos pacientes.**

Fonte: Elaborado pelo autor.

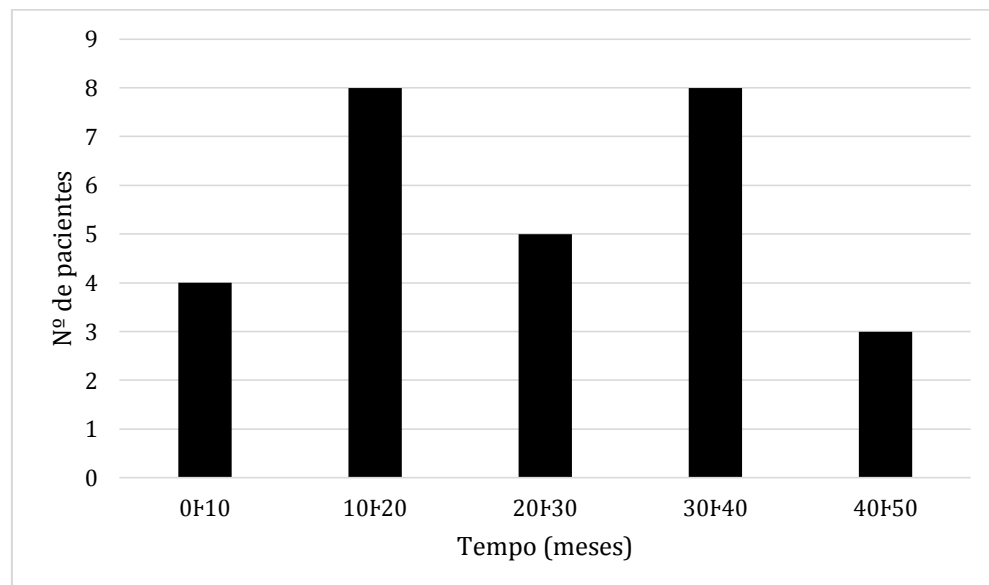
O tempo médio, em meses, entre o último exame sorológico negativo para HIV e a avaliação médica foi de 24,1 meses (desvio padrão 12,3), variando entre 6 e 46 meses. O tempo médio, em meses, entre o diagnóstico e a avaliação clínica foi de 6,5 meses (desvio padrão 5,8),

variando entre 0 e 27 meses. Os tempos entre exame negativo e avaliação e entre diagnóstico e avaliação estão representados nos gráficos 5 e 6.



**Gráfico 5. Tempo entre o diagnóstico e a avaliação dos pacientes**

Fonte: Elaborado pelo autor.



**Gráfico 6. Tempo entre a última sorologia para HIV negativa e avaliação clínica**

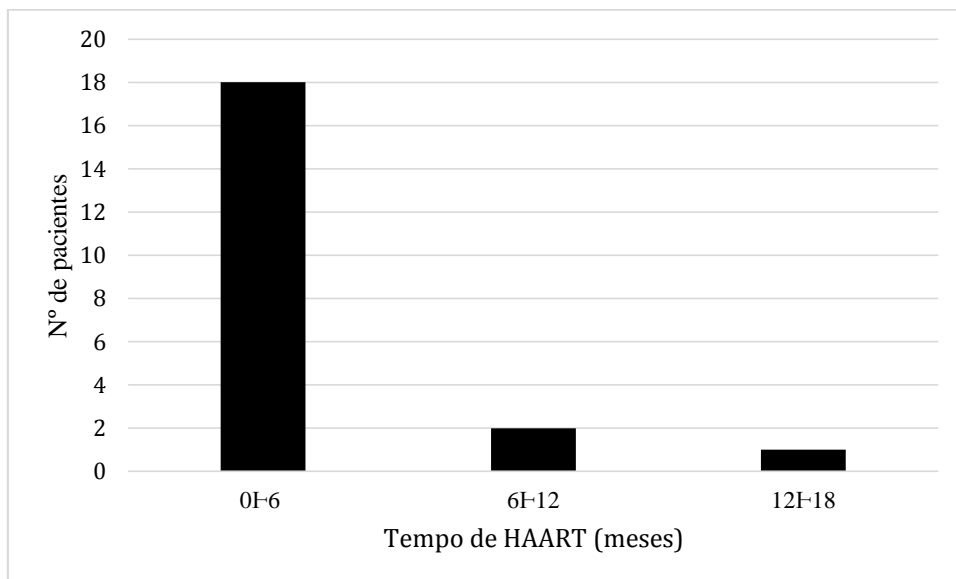
Fonte: Elaborado pelo autor.

Dos 28 pacientes avaliados, 21 (75%) estavam em uso de HAART em diversos esquemas detalhados na tabela 4. Dos 21 pacientes em HAART, 18 estavam em tratamento há menos de seis meses. Dos 21 pacientes em HAART, 9 (42,9%) apresentavam carga viral indetectável no momento da avaliação e 9 (42,9%) tinham apenas um exame após início da HAART e ainda não tinham carga viral indetectável (9 exames entre 0-400 cópias/ml). No exame seguinte 8 pacientes tiveram carga viral indetectável. Restaram 4 pacientes em uso de HAART, que só tinham coletado a carga viral pré tratamento. Estes tinham valores elevados de carga viral, mas também ficaram indetectáveis nos exames seguintes. O uso de HAART, o tempo de uso de HAART e a distribuição de frequência da carga viral para o HIV no momento da avaliação dos pacientes se encontram na tabela 1 e gráficos 7 e 8, respectivamente. A carga viral dos 10 pacientes que não estavam indetectáveis ou quase indetectáveis teve mediana 84.911 cópias/ml (intervalo interquartílico 21.204,25/163.053,5). A carga viral plasmática para o HIV anterior à HAART dos pacientes (para os pacientes sem HAART foi considerada a última carga viral plasmática para o HIV) teve mediana de 61.484 cópias/ml (intervalo interquartílico 14.111/187.185,3) e sua distribuição de frequência se encontra no gráfico 9.

**Tabela 1. Frequência de uso de HAART nos pacientes**

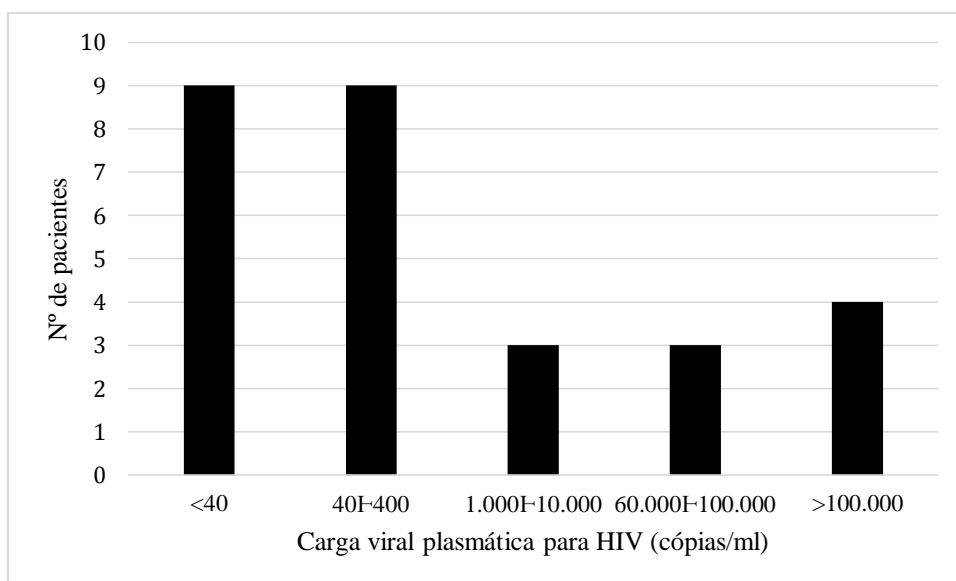
HAART	Pacientes (n=28)
TDF/3TC/EFZ	12 (42,8%)
AZT/3TC/EFZ	5 (17,9%)
TDF/3TC/ATV/RIT	1 (3,6%)
AZT/3TC/LOP/RIT	2 (7,1%)
TDF/3TC/FOS/RIT	1 (3,6%)
Sem HAART	7 (25%)
<b>Total</b>	<b>28 (100%)</b>

TDF – Tenofovir; 3TC – Lamivudina; AZT – Zidovudina; EFZ – Efavirenz;  
 ATV – Atazanavir; LOP – Lopinavir; FOS – Fosamprenavir; RIT – Ritonavir.  
 Fonte: Elaborado pelo autor.



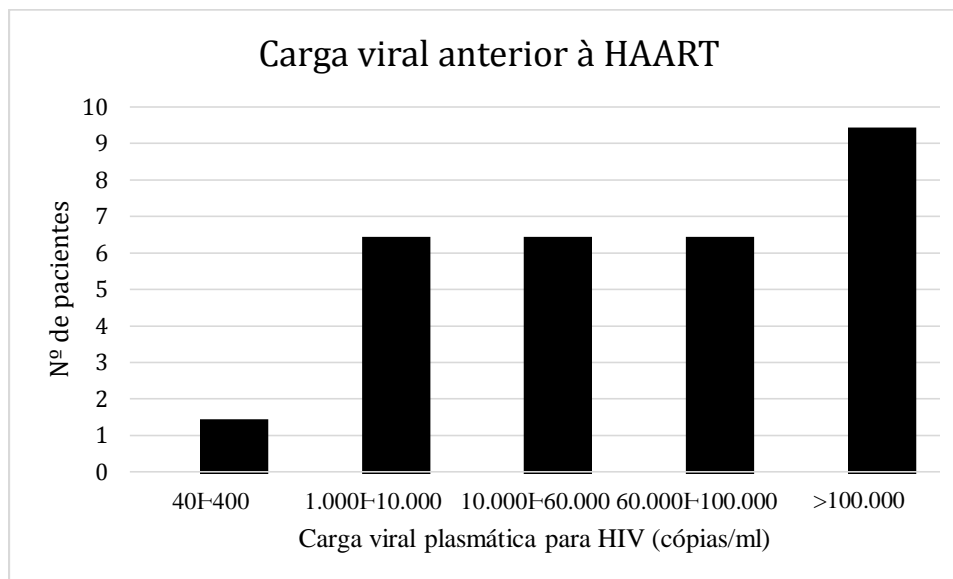
**Gráfico 7. Tempo de uso de HAART dos pacientes.**

Fonte: Elaborado pelo autor.



**Gráfico 8. Carga viral plasmática dos pacientes no momento da avaliação.**

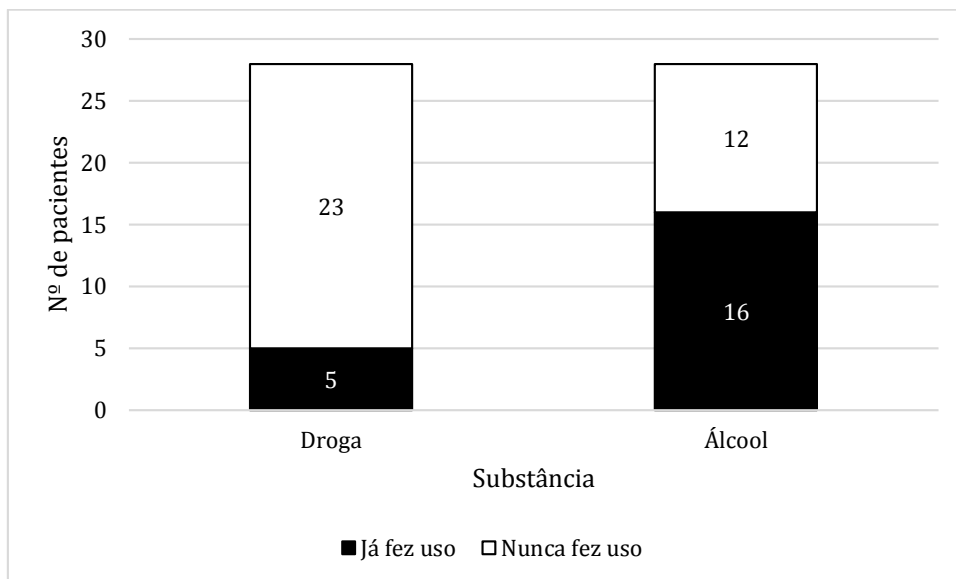
Fonte: Elaborado pelo autor.



**Gráfico 9. Carga viral plasmática dos pacientes anterior à HAART.**

Fonte: Elaborado pelo autor.

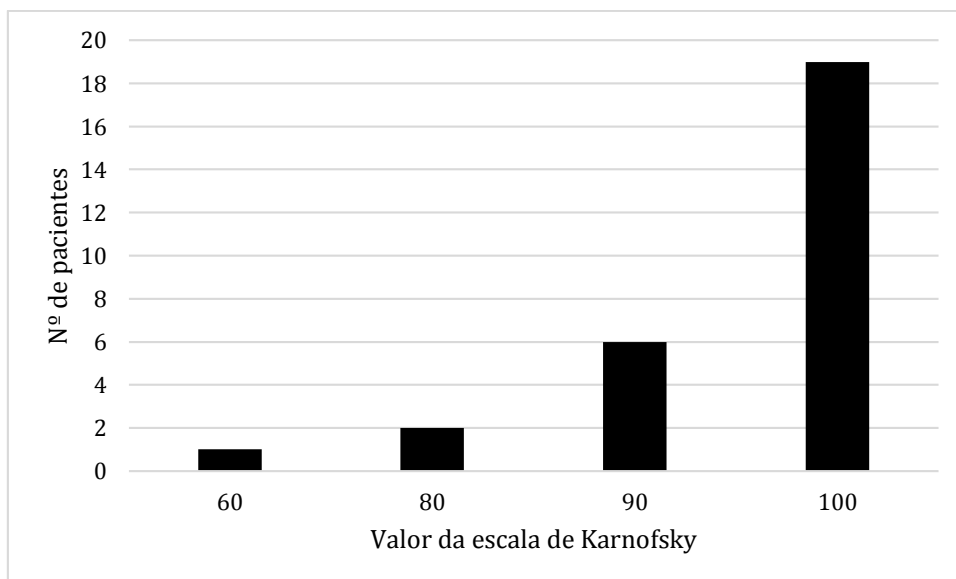
Em relação ao uso de álcool e consumo de qualquer tipo de droga ilícita, apenas 5 pacientes (17,9%) relataram uso de drogas ilícitas (um relato de uso de anabolizantes, um de uso contínuo com interrupção há mais de 5 anos, um de uso de diversas drogas recentemente e os demais de uso único ou eventual interrompidos há mais de 5 anos), mas 16 pacientes (57,1%) relataram uso de bebida alcoólica eventualmente. Os resultados estão detalhados no gráfico 10.



**Gráfico 10. Uso de álcool e drogas dos pacientes avaliados.**

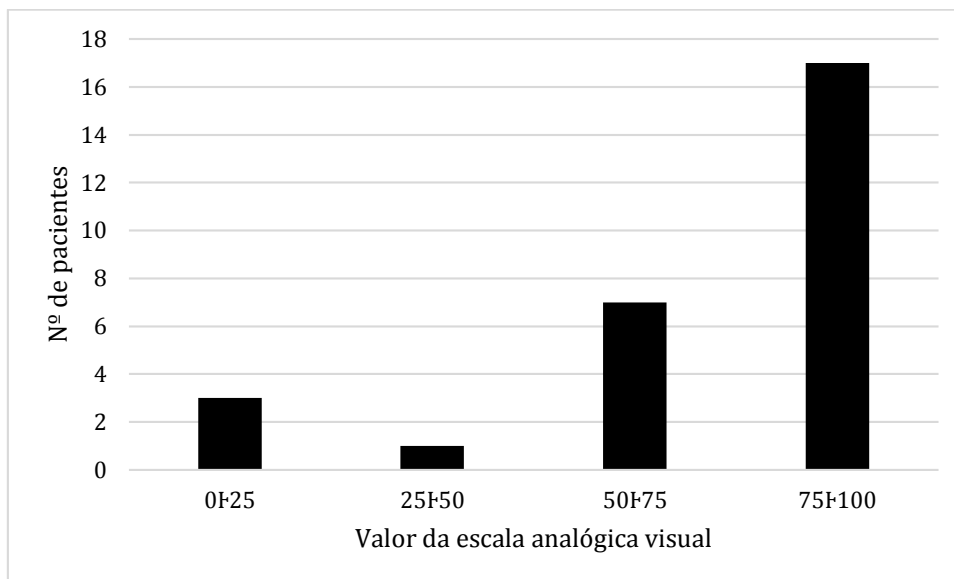
Fonte: Elaborado pelo autor.

Foi feita avaliação de sintomas de depressão pela escala de Karnofsky e escala analógica visual. O resultado está detalhado nos gráficos 11 e 12.



**Gráfico 11. Escala de Karnofsky dos pacientes avaliados.**

Fonte: Elaborado pelo autor.



**Gráfico 12. Escala analógica visual dos pacientes avaliados.**

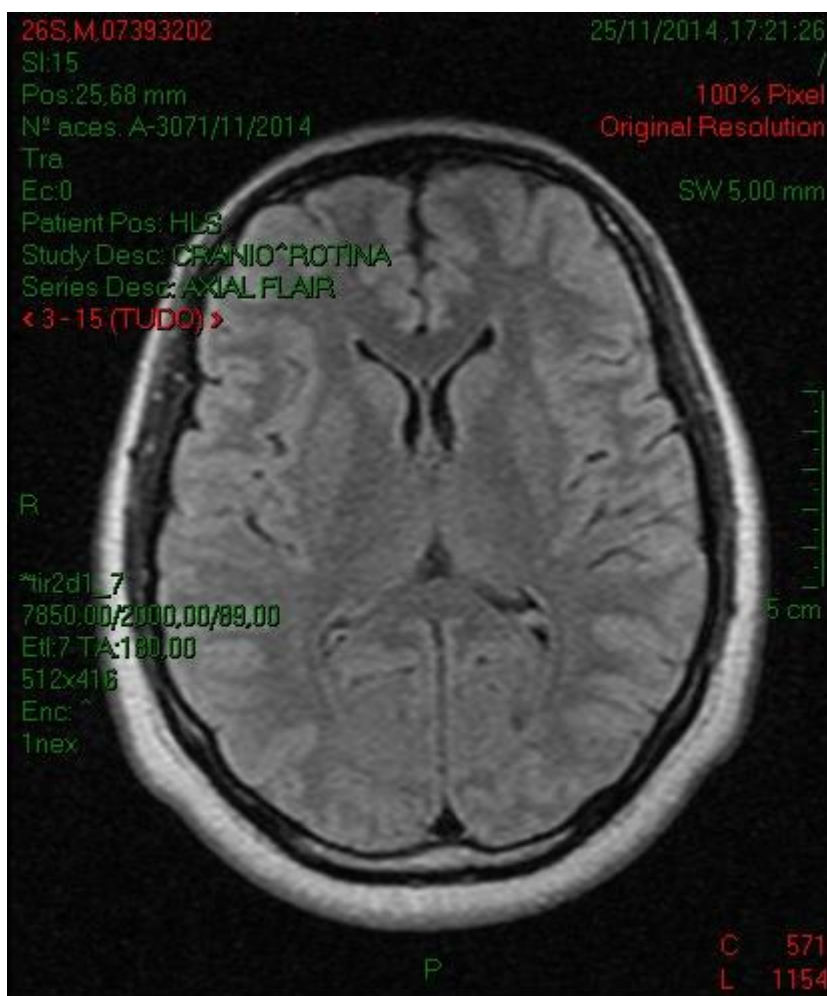
Fonte: Elaborado pelo autor.

Dos 28 pacientes avaliados, um paciente apresentou baixos níveis de vitamina B12, um paciente apresentou baixos níveis de TSH com T4 livre normal, um paciente apresentou baixos níveis de T4 livre com TSH normal. Um paciente apresentou VDRL de 1/32, foi diagnosticado com sífilis latente e tratado adequadamente. Nenhum dos pacientes com essas alterações teve alteração ao exame cognitivo.

Nove pacientes (32,1%) apresentaram alterações na IHDS, porém HAND não foi diagnosticada, pois nenhum deles apresentou alterações ao exame cognitivo.

Apenas um paciente apresentou alteração no exame neurocognitivo e foi diagnosticado com ANI. Trata-se de um homem de 25 anos de idade, sem comorbidades ou outros fatores de risco para HAND. Diagnosticado com HIV 4 meses antes da avaliação, último Anti-HIV negativo realizado três anos e três meses antes da avaliação, última carga viral de 53 cópias/ml<sup>3</sup> (realizada 8 semanas após início de HAART). Estava em uso de lamivudina, tenofovir e efavirenz há cerca de 11 semanas e no exame seguinte apresentou carga viral indetectável. Não referiu uso de nenhum

outro tipo de medicação além da HAART. Linfometria T CD4<sup>+</sup> 445 células/mm<sup>3</sup>, nadir de linfócitos T CD4<sup>+</sup> 294 células/mm<sup>3</sup>. Na IHDS o paciente obteve pontuação 11, que corresponde a resultado dentro da normalidade. Não apresentava sinais clínicos de depressão, além de índice de Karnofsky 100 e escala analógica visual 80. Não apresentou nenhuma alteração na RNM de crânio. Uma imagem do exame pode ser visualizada na figura 6. Os resultados de todos os testes e pacientes foram resumidos nas tabelas 2 e 3.



**Figura 6. RNM de crânio do paciente com ANI.**  
Sem alterações ou desvios da normalidade.  
Fonte: Elaborado pelo autor.



**Tabela 2. Resultados dos exames neurocognitivos apresentados pelos pacientes com menos de 35 anos de idade**

Dígito símbolo normal = 41,29	Hopkins tardio normal = 6,85	Teste de Trilhas A normal = 72,65	Teste de Trilhas B normal = 141,42	Fluência verbal categorica normal = 12,85	Grooved Pegboard dominante normal = 82,14	Grooved Pegboard não dominante normal = 94,11	Marcha normal = 12,94	Finger Tap dominante normal = 33,67	Finger Tap não dominante normal = 32,66
45	7	54	120	11	67	82	6,3	38,3	34,0
49	11	33	92	13	73	85	6,0	51,3	46,3
55	11	47	91	16	60	75	6,0	53,0	46,3
56	11	34	74	20	74	67	6,7	38,0	40,7
45	10	30	78	21	58	70	7,3	51,7	46,3
54	10	42	81	10	65	80	6,3	51,7	54,0
53	12	22	61	17	64	76	6,7	46,0	33,7
65	10	52	65	24	78	85	6,7	61,7	39,0
66	10	30	51	14	58	80	5,3	54,0	47,3
33	10	77	107	13	84	90	5,0	43,3	40,7
67	10	20	52	20	58	58	4,7	64,3	49,3
64	12	46	90	22	51	69	6,3	45,7	35,7
46	10	47	76	19	64	80	6,3	48,3	44,0
49	11	41	82	17	71	79	7,7	59,0	50,0
41	10	35	100	20	64	72	6,7	57,3	49,0
40	9	43	72	17	60	71	6,7	49,0	38,7
50	9	52	99	14	79	72	6,7	46,3	38,7
53	9	38	94	14	59	58	5,3	57,7	47,0

Elaborado pelo autor com dados de Robertson, K *et al* (In press)<sup>(159)</sup>

**Tabela 3. Resultados dos exames neurocognitivos apresentados pelos pacientes com 35 ou mais anos de idade**

	Dígito símbolo normal = 34,04	Hopkins tardio normal = 6,13	Teste de Trilhas A normal = 92,57	Teste de Trilhas B normal = 174,85	Fluência verbal categorica normal = 11,77	Grooved Pegboard dominante normal = 99,07	Grooved Pegboard não dominante normal = 112,81	Marcha normal = 13,6	Finger Tap dominante normal = 32,4	Finger Tap não dominante normal = 31,11
63	8	38	56	24	61	70	5,7	58,0	40,0	
49	6	54	67	13	60	68	6,3	53,0	44,3	
45	9	35	85	18	74	69	7,0	55,7	52,0	
45	11	57	123	21	74	80	7,3	51,3	42,7	
65	11	45	78	21	56	62	7,0	50,0	42,7	
38	10	33	116	18	55	76	5,3	59,7	42,0	
45	11	24	62	21	67	66	5,0	50,0	38,7	
36	10	32	93	15	65	69	6,0	61,3	58,3	
40	7	47	90	12	59	58	5,7	50,7	45,7	
49	10	58	118	19	80	118	7,3	47,0	36,7	

Elaborado pelo autor com dados de Robertson, K et al (In press)<sup>(159)</sup>

## 6 DISCUSSÃO

O estudo possui dois méritos que o diferenciam dos demais estudos publicados: (1) pacientes com infecção pelo HIV recente documentada, o que possibilita estudar HAND na fase inicial da infecção (na maioria dos estudos previamente realizados na área, os estágios precoces da infecção são medidos por pouco tempo de diagnóstico ou tem seu diagnóstico baseado no status imunológico do paciente)<sup>(77-79)</sup>; (2) pacientes sem fatores de risco/comorbidades para HAND, que permite maior segurança em associar alterações encontradas com os efeitos do HIV no SNC. Três limitações importantes do estudo devem ser levadas em consideração ao interpretar os resultados: (1) ausência de um grupo controle; (2) número de pacientes avaliados pouco expressivo; (3) a população estudada muito específica (todos homens, jovens, alta escolaridade, sem fatores de risco), que faz com que seja difícil extrapolar os resultados encontrados para a população geral.

Os militares da ativa atendidos realizam sorologia para o HIV de forma periódica no exame médico ocupacional. Essa estratégia de diagnóstico precoce possibilita tratamento precoce e menos complicações para os pacientes. Além do benefício de intervir precocemente na evolução da doença, evitando níveis mais elevados de carga viral e inflamação, existe benefício importante na diminuição da transmissão<sup>(167)</sup>. Além disso, o reconhecimento do diagnóstico está relacionado à modificação de comportamentos de risco<sup>(168)</sup>. Testes de rastreamento para infecção pelo HIV são uma medida custo efetiva e foram estudados nos Estados Unidos em diferentes períodos de tempo. Em 2005 o custo para realização de exames a cada 3 anos, como é feito nas forças armadas brasileiras, foi de 63.000 dólares por ano de vida ganho ajustado para qualidade<sup>(169)</sup>. O mesmo

grupo concluiu que rastreamento para HIV é custo efetivo em locais de prevalência igual ou maior que 0,2% (no Brasil a prevalência geral é 0,4%)<sup>(170)</sup>. Acreditamos que seja melhor para o paciente que o exame seja ofertado e colhido no exame ocupacional, porém que o resultado não fosse disponível ao empregador para proteção do paciente. Qualquer programa de diagnóstico precoce deve ter atenção máxima voltada para a confidencialidade e aconselhamento pós teste do paciente, de forma a minimizar a discriminação, e suas consequências no emprego e nas relações pessoais.

No teste de triagem feito com a IHDS, nove pacientes apresentaram alteração, sem que nenhum tenha apresentado transtorno neurocognitivo na avaliação neurocognitiva detalhada. Esse resultado encontrado demonstra não só a dificuldade de se identificar as formas leves de HAND com os testes de triagem, mas também a alta frequência de resultados falso positivos. O resultado encontrado no nosso estudo é compatível com os dados publicados, citados anteriormente <sup>(119,120)</sup>.

Encontramos uma baixa frequência de HAND nos pacientes avaliados (aproximadamente 3,6%), sugerindo que os pacientes que se encontram no início do desenvolvimento da doença tenham um risco mais baixo de apresentar HAND. Um estudo da prevalência de HAND em militares com infecção recente pelo HIV encontrou prevalência de déficit neurocognitivo igual ao do grupo controle (200 pacientes e 50 controles). Os pacientes tem características parecidas com os do nosso estudo (jovens, alta escolaridade, alta linfometria T CD4<sup>+</sup> e nadir de linfócitos T CD4<sup>+</sup>) e reforçam o resultado encontrado<sup>(79)</sup>. Em outra publicação de 2011, um resultado semelhante foi publicado. Foram avaliados 38 participantes HIV negativos, 63 pacientes cronicamente infectados com HIV e 39 pacientes recentemente diagnosticados (menos de 1 ano de diagnóstico, tempo de infecção baseado na classificação de Fiebig<sup>(80)</sup>) e o resultado foi que o grupo cronicamente infectado apresentou maior prevalência de HAND. O grupo recentemente infectado não apresentou diferença em relação ao grupo não infectado pelo HIV<sup>(77)</sup>.

Na literatura também existem resultados divergentes. Uma pesquisa procurou a prevalência de HAND em 220 jovens que adquiriram HIV de forma comportamental, antes do início de HAART e encontrou alta prevalência (67%, sendo 96,4% destes assintomáticos), apesar do estimado pouco tempo de infecção. A maior parte dos participantes tinha alta escolaridade (apesar de 26,9% não haver concluído o ensino médio), mas 39% tinham comorbidades onde seriam esperadas alterações neurocognitivas. Neste estudo não é descrito o espectro ou natureza dessas comorbidades<sup>(78)</sup>. Outro estudo avaliou pacientes jovens, porém com objetivo de observar alterações nas atividades de vida diária. Foram avaliados pacientes com infecção pelo HIV recente estimada assintomáticos e um grupo controle HIV negativo e pesquisadas alterações nas atividades diárias através de uma versão modificada do IADL e outro questionário voltado para o mesmo fim (também foi realizada avaliação neurocognitiva). Nos resultados foi evidenciado prejuízo neurocognitivo em 35,3% dos pacientes com infecção recente pelo HIV e 20,5% no grupo controle, mas no grupo com HIV havia significativamente mais pacientes com transtornos psiquiátricos e/ou transtornos do humor (61,8% contra 15,4% no grupo controle), assim como maior uso de álcool e drogas, notadamente metanfetamina e maconha (50% contra 5,1% no grupo controle). Apenas 9% dos pacientes com ANI tinham atividades de vida diária normais<sup>(171)</sup>.

Nesses estudos, a diferença entre o grupo estudado e o grupo controle pode ser a causa de maior prevalência de HAND/déficit de atividade de vida diária. Um estudo não controlado em pacientes sem comorbidades encontrou prevalência de HAND de 18%, o que sugere uma prevalência mais baixa de HAND devido a ausência de fatores de risco/comorbidades<sup>(44)</sup>. Em geral, as comorbidades, sejam metabólicas (que podem ser causadas pelo uso prolongado de HAART), cardiovasculares, neuropsiquiátricas, coinfeções ou uso de drogas podem causar transtorno neurocognitivo e justificam pelo menos de forma parcial os diferentes resultados de estudos relacionados a prevalência de HAND na era pós HAART. Além disso, podem também alterar o

IADL ou inibir o relato de queixas na consulta médica, alterando o diagnóstico no cenário clínico (por exemplo entre ANI e MND). Pacientes com ANI apresentaram menor desempenho nas atividades de vida diária comparado aos demais grupos (não infectados pelo HIV e infectados pelo HIV sem alterações neurocognitivas)<sup>(171)</sup>.

A etnia também pode intervir na prevalência de HAND. Um estudo encontrou etnia como fator de risco para HAND, sem ter encontrado relação entre outros fatores associados à doença pelo HIV<sup>(172)</sup>. O nosso estudo não abordou a etnia dos pacientes devido a intensa miscigenação observada na população brasileira.

Uma explicação possível para a baixa frequência de HAND em nosso estudo seria que as alterações neurológicas nesta fase mais inicial da infecção não são suficientes para causar sintomatologia clínica detectável, ou pelo menos causá-la em menor escala em pacientes jovens com baixo risco ou sem comorbidades. Nesse caso, é possível que o nosso estudo não tenha tido o número adequado de pacientes e/ou o poder necessário para detectar essas alterações. Dados de neuroimagem são compatíveis com a presença de lesão cerebral precoce, mostrando alterações em períodos recentes da infecção pelo HIV, como reduções regionais do fluxo sanguíneo cerebral após a soroconversão<sup>(173)</sup>. Exames de RM com espectroscopia mostraram lesão/perda neuronal em pacientes com síndrome de soroconversão pelo HIV sem sintomatologia neurológica<sup>(174)</sup>. Wang *et al* mostrou alterações em RM relacionadas a pior desempenho cognitivo envolvendo coordenação visual e motora (Grooved Pegboard e Cópia de Figuras de Rey) em 15 pacientes recentemente infectados com HIV e 15 controles<sup>(175)</sup>.

Outra hipótese para menor prevalência de transtorno neurocognitivo em pacientes jovens e com alta escolaridade é a reserva cognitiva e reserva cerebral. O conceito de reserva cognitiva se constitui do cérebro, de forma ativa, se valer do processamento cognitivo diário de forma compensatória para amenizar as consequências do dano cerebral, fortalecendo a rede/capacidade

neurocognitiva. A reserva cerebral, um conceito mais passivo, seria a sugestão de que existe um limite de dano cerebral necessário para que se manifestem os sintomas clínicos, de forma que os pacientes com a maior reserva poderiam sofrer os efeitos patológicos por mais tempo sem desenvolver doença clínica. A reserva cognitiva é traduzido na prática como o Quociente de Inteligência, escolaridade, maior nível de ocupação exercido ou uma combinação destes. Um estudo avaliou a reserva cognitiva em pacientes com ANI e MND e encontrou valores de reserva cognitiva mais baixos nos pacientes com MND, sugerindo que a reserva cognitiva possa explicar em parte, a ausência de sintomas no grupo com ANI<sup>(176)</sup>.

O fato de pacientes com baixo nadir de linfócitos T CD4<sup>+</sup> apresentarem taxas mais altas de HAND pode estar relacionado a dano cerebral prévio irreversível no período de imunodepressão. Devido ao diagnóstico precoce, o grupo apresenta não só altos valores de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, mas alto valores de nadir de linfócitos T CD4<sup>+</sup>. Como esse período cursa com altos valores de carga viral no sangue, talvez fosse interessante avaliar, de forma análoga ao nadir de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, a maior carga viral plasmática já apresentada pelo paciente e sua correlação com HAND. A carga viral mais elevada do paciente poderia também ser usada em grupos de pacientes que nunca apresentaram AIDS e com poucos fatores de risco/comorbidades para HAND, visto que o nadir de linfócitos CD4<sup>+</sup> desse tipo de paciente é alto.

A maior parte dos estudos da literatura mostra alta prevalência das formas mais leves de transtorno neurocognitivo, diferente desta pesquisa. Porém, como o diagnóstico das formas menos graves é baseado na alteração maior do que um desvio padrão na avaliação neurocognitiva de pelo menos dois domínios da cognição, vale a pena lembrar que em uma distribuição normal, 15,85% da população normal será diagnosticada como HAND. Não existe um consenso com relação ao número de testes que podem ser realizados, desde que sejam avaliados pelo menos 5 domínios da cognição. Além disso, mais de um teste pode ser usado para avaliar o mesmo domínio. Obviamente,

quanto maior for o número de testes e/ou domínios avaliados, maior a chance de uma pessoa normal ser classificada como enferma. A vida real torna o cálculo dessa probabilidade mais trabalhoso, pelo fato de certos testes se relacionarem no que diz respeito aos domínios cognitivos avaliados. Um trabalho da literatura postulou o risco de uma pessoa normal ser diagnosticada com ANI através de simulações e chegou ao valor de 18-21%<sup>(177)</sup>. As implicações de um resultado falso positivo pode ter consequências para um paciente assintomático, como ansiedade, depressão, necessidade de realizar avaliações clínicas e exames radiológicos sem necessidade. Além disso, superestimar a prevalência traz inseguranças para o dia a dia do profissional de saúde da assistência. O mesmo estudo sugere que seja usado 1,5 desvios padrão como ponto de corte na avaliação neurocognitiva em pacientes sem queixas/comorbidades para diminuir esse efeito. Um estudo inglês com pacientes mais idosos (idade média 45,9 anos) encontrou prevalência mais baixa de HAND em pacientes com HIV (21%) e a mesma prevalência no grupo controle com pacientes não infectados, o que também despertou o mesmo raciocínio<sup>(178)</sup>. O estudo entre militares anteriormente citado encontrou prevalência de HAND no grupo de não infectados de 16%<sup>(79)</sup>.

O nosso único paciente com déficit neurocognitivo, que iniciou HAART 8 semanas antes da avaliação clínica e não havia ainda atingido carga viral indetectável, tem no próprio tratamento uma possível explicação para o diagnóstico. A neurotoxicidade da própria HAART é sugerida por um estudo clínico em que foi constatada melhora cognitiva após a interrupção da HAART<sup>(75)</sup>. Um estudo *in vitro* utilizando neurônios de ratos mostrou risco de lesão neuronal direta usando diferentes tipos de antirretrovirais e suas combinações<sup>(179)</sup>. Outro estudo observou efeitos tóxicos *in vitro* dos seguintes antirretrovirais: zidovudina, lamivudina, abacavir e indinavir<sup>(180)</sup>. O efavirenz, droga da classe dos inibidores da enzima transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo, é uma das drogas mais prescritas no tratamento do HIV. Seus efeitos sobre o SNC talvez sejam os mais conhecidos dos médicos infectologistas e neurologistas, porém seus efeitos



são mais proeminentes na primeira semana e não demonstrada piora neurocognitiva comparada a grupo controle que não recebeu a droga<sup>(181)</sup>. Além da neurotoxicidade direta, é importante se considerar a toxicidade indireta a longo prazo. A HAART constitui importante fator de risco para o desenvolvimento de síndrome metabólica e doença cardiovascular, que por sua vez são patologias que cursam com lesão vascular. A lesão vascular é fortemente associada às patologias demenciais e transtorno neurocognitivo.

O início recente de terapia antirretroviral é relacionado à síndrome de reconstituição imunológica, que, por sua vez, pode estar relacionada a um pior desempenho na avaliação neurocognitiva. Nosso paciente com ANI havia iniciado HAART há relativamente pouco tempo (8 semanas), mas não apresentou sintomas de síndrome de reconstituição imunológica. É possível que uma avaliação neurocognitiva pré HAART indicasse uma causa provável de HAND neste paciente. Uma avaliação neurocognitiva prévia normal tornaria a hipótese de neurotoxicidade da HAART mais provável, enquanto que uma avaliação já alterada poderia indicar melhora do quadro com a HAART.

Existe uma importante discussão sobre a necessidade de se realizar rastreamento de transtorno neurocognitivo em pacientes assintomáticos. A justificativa para o seu uso seria a progressão para um estágio mais avançado da doença caso não seja instituída uma intervenção. O único tratamento/intervenção disponível é a própria HAART, que já é utilizada precocemente para controle do vírus no plasma. Esse raciocínio, somado ao baixo desempenho dos testes de *screening* para as formas iniciais de HAND e ao resultado discutível do ajuste do tratamento baseado no escore de penetração no SNC fazem com que o benefício frente ao custo e consequências de expor um paciente assintomático a um diagnóstico de disfunção neurocognitiva seja discutível. Por outro lado, um estudo recente demonstrou a importância clínica de se diagnosticar ANI ao documentar um risco de 2 a 6 vezes maior de progressão para MND comparado ao grupo de pacientes infectados

pelo HIV neurologicamente normais<sup>(57)</sup>. Alguns dos fatores de risco podem ser controlados por intervenções, tratamento pode ser ajustado (também com relação a neurotoxicidade da HAART e pela atividade nos monócitos/macrófagos) e a identificação dos pacientes com ANI permite ao médico assistente monitorar a evolução da doença. Estudos clínicos de maior porte ainda são necessários para avaliar se essas atitudes terão impacto na clínica dos pacientes.

Seria ideal o acompanhamento dos pacientes da pesquisa de forma anual e o recrutamento de mais pacientes com finalidade de pesquisa, para observar a incidência e acompanhar a prevalência de HAND ao longo do tempo, assim como demonstrar a evolução dos diversos subtipos de disfunção cognitiva. No que se refere a rastreamento de HAND na prática clínica, sugerimos que sejam avaliadas as características do grupo de pacientes e os fatores de risco a que estejam expostos. Os grupos de pacientes jovens, sem comorbidades e de alta escolaridade parecem ter prevalência muito baixa para se justificar o rastreio. Talvez seja interessante se avaliar uma idade a partir da qual seja mais proveitoso se buscar esse diagnóstico em pacientes sem fatores de risco. Sugerimos também que os médicos infectologistas assistentes sejam treinados para usar os testes neurocognitivos segundo os critérios de Frascati na prática clínica (como alternativa aos testes de triagem, como o IHDS), devido ao alto número de falsos negativos e também de falsos positivos.

## 7 CONCLUSÃO

- Foi encontrada prevalência de 3,58% de HAND em população de militares da ativa, homens, jovens, de alta escolaridade, recentemente infectados pelo HIV com o uso de uma avaliação neurocognitiva em 5 domínios da cognição. O teste de triagem rápida (IHDS) resultou em nove resultados falso positivos e falhou em detectar alteração cognitiva no único caso diagnosticado.
- A população do estudo foi composta de homens jovens e de alta escolaridade, com poucos confundidores ou fatores de risco para HAND. Os pacientes apresentavam altos índices de linfometria T CD4<sup>+</sup>, alto nadir de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, a maior parte encontrava-se em uso de HAART (75%), mas seu uso era recente na maioria dos pacientes. Não foram observadas comorbidades neurológicas ou metabólicas que estivessem implicadas em alterações cognitivas.
- Um baixo número de pacientes foi avaliado nesse estudo e apenas um paciente foi diagnosticado com HAND (ANI) e não houve alterações na RM realizada. Dessa forma, não foi possível correlacionar os achados com alterações radiológicas.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO | Global AIDS response progress reporting 2013 [Internet]. WHO. [cited 2014 Dec 12]. Available from: [http://www.who.int/hiv/pub/me/ua\\_indicator\\_guide/en/](http://www.who.int/hiv/pub/me/ua_indicator_guide/en/)
2. WHO | Global update on the health sector response to HIV, 2014 [Internet]. WHO. [cited 2014 Dec 12]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/progressreports/update2014/en/>
3. Van Sighem AI, Gras LAJ, Reiss P, Brinkman K, de Wolf F, ATHENA national observational cohort study. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS Lond Engl*. 2010 Jun 19;24(10):1527–35.
4. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais - Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico 2014 [Internet]. [cited 2014 Dec 12]. Available from: <http://www.aids.gov.br/publicacao/2014/boletim-epidemiologico-2014>
5. Shaw GM, Harper ME, Hahn BH, Epstein LG, Gajdusek DC, Price RW, et al. HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science*. 1985 Jan 11;227(4683):177–82.
6. Gabuzda DH, Ho DD, de la Monte SM, Hirsch MS, Rota TR, Sobel RA. Immunohistochemical identification of HTLV-III antigen in brains of patients with AIDS. *Ann Neurol*. 1986 Sep;20(3):289–95.
7. Janssen RS, Cornblath DR, Epstein LG, McArthur J, Price RW. Human immunodeficiency virus (HIV) infection and the nervous system: report from the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology*. 1989 Jan;39(1):119–22.
8. Harrison MJG (Michael JG), McArthur JC. AIDS and neurology / Michael J.G. Harrison, Justin C. McArthur ; foreword by Richard T. Johnson. Edinburgh ; New York: Churchill Livingstone; 1995.
9. Merigan TC, Bartlett JG, Bolognesi D. Textbook of AIDS Medicine. 2 Sub edition. Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. 1063 p.
10. Williams DW, Eugenin EA, Calderon TM, Berman JW. Monocyte maturation, HIV susceptibility, and transmigration across the blood brain barrier are critical in HIV neuropathogenesis. *J Leukoc Biol*. 2012 Mar;91(3):401–15.
11. Kaul M. HIV-1 associated dementia: update on pathological mechanisms and therapeutic approaches. *Curr Opin Neurol*. 2009 Jun;22(3):315–20.
12. McArthur JC, Steiner J, Sacktor N, Nath A. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: Mind the gap. *Ann Neurol*. 2010 Jun;67(6):699–714.
13. Gannon P, Khan MZ, Kolson DL. Current understanding of HIV-associated neurocognitive disorders pathogenesis: *Curr Opin Neurol*. 2011 Jun;24(3):275–83.
14. Ho DD, Rota TR, Hirsch MS. Infection of monocyte/macrophages by human T lymphotropic virus type III. *J Clin Invest*. 1986 May;77(5):1712–5.

15. Kusao I, Shiramizu B, Liang C-Y, Grove J, Agsalda M, Troelstrup D, et al. Cognitive performance related to HIV-1-infected monocytes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24(1):71–80.
16. Valcour VG, Shiramizu BT, Sithinamsuwan P, Nidhinandana S, Ratto-Kim S, Ananworanich J, et al. HIV DNA and cognition in a Thai longitudinal HAART initiation cohort: the SEARCH 001 Cohort Study. *Neurology*. 2009 Mar 17;72(11):992–8.
17. Valcour VG, Ananworanich J, Agsalda M, Sailasuta N, Chalermchai T, Schuetz A, et al. HIV DNA reservoir increases risk for cognitive disorders in cART-naïve patients. *PLoS One*. 2013;8(7):e70164.
18. Valcour V, Sithinamsuwan P, Letendre S, Ances B. Pathogenesis of HIV in the central nervous system. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011 Mar;8(1):54–61.
19. Glass JD, Fedor H, Wesselingh SL, McArthur JC. Immunocytochemical quantitation of human immunodeficiency virus in the brain: correlations with dementia. *Ann Neurol*. 1995 Nov;38(5):755–62.
20. Nath A. Human immunodeficiency virus (HIV) proteins in neuropathogenesis of HIV dementia. *J Infect Dis*. 2002 Dec 1;186 Suppl 2:S193–8.
21. Ellis R, Langford D, Masliah E. HIV and antiretroviral therapy in the brain: neuronal injury and repair. *Nat Rev Neurosci*. 2007 Jan;8(1):33–44.
22. Alirezaei M, Watry DD, Flynn CF, Kiosses WB, Masliah E, Williams BRG, et al. Human immunodeficiency virus-1/surface glycoprotein 120 induces apoptosis through RNA-activated protein kinase signaling in neurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2007 Oct 10;27(41):11047–55.
23. Li W, Galey D, Mattson MP, Nath A. Molecular and cellular mechanisms of neuronal cell death in HIV dementia. *Neurotox Res*. 2005 Oct;8(1-2):119–34.
24. Maragos WF, Tillman P, Jones M, Bruce-Keller AJ, Roth S, Bell JE, et al. Neuronal injury in hippocampus with human immunodeficiency virus transactivating protein, Tat. *Neuroscience*. 2003;117(1):43–53.
25. Kovalevich J, Langford D. Neuronal toxicity in HIV CNS disease. *Future Virol*. 2012 Jul;7(7):687–98.
26. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th Edition. 15th edition. New York: McGraw-Hill Professional Publishing; 2001. 2629 p.
27. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JW, Metroka CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol*. 1983 Oct;14(4):403–18.
28. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol*. 1986 Jun;19(6):517–24.
29. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology*. 1991 Jun;41(6):778–85.
30. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007 Oct 30;69(18):1789–99.
31. Brew BJ. *HIV Neurology*. 1 edition. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2001. 276 p.
32. Pandya R, Krentz HB, Gill MJ, Power C. HIV-related neurological syndromes reduce health-related quality of life. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2005 May;32(2):201–4.

33. Yeung H, Krentz HB, Gill MJ, Power C. Neuropsychiatric disorders in HIV infection: impact of diagnosis on economic costs of care. *AIDS Lond Engl*. 2006 Oct 24;20(16):2005–9.
34. McArthur JC, Hoover DR, Bacellar H, Miller EN, Cohen BA, Becker JT, et al. Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2245–52.
35. Dore GJ, Correll PK, Li Y, Kaldor JM, Cooper DA, Brew BJ. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl*. 1999 Jul 9;13(10):1249–53.
36. Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, Kleeberger C, Selnes OA, Miller EN, et al. HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology*. 2001 Jan 23;56(2):257–60.
37. Berger JR, Brew B. An international screening tool for HIV dementia. *AIDS Lond Engl*. 2005 Dec 2;19(18):2165–6.
38. Moroni M, Antinori S. HIV and direct damage of organs: disease spectrum before and during the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS Lond Engl*. 2003 Apr;17 Suppl 1:S51–64.
39. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Woods SP, Ake C, Vaida F, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*. 2010 Dec 7;75(23):2087–96.
40. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, Wu K, Bosch RJ, Wu J, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS Lond Engl*. 2007 Sep 12;21(14):1915–21.
41. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SL, Leblanc S, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol*. 2011 Feb;17(1):3–16.
42. Simioni S, Cavassini M, Annoni J-M, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS Lond Engl*. 2010 Jun 1;24(9):1243–50.
43. Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. 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. *J Neurovirol*. 2004 Dec;10(6):350–7.
44. Cysique LA, Brew BJ. Prevalence of non-confounded HIV-associated neurocognitive impairment in the context of plasma HIV RNA suppression. *J Neurovirol*. 2011 Apr;17(2):176–83.
45. Dore GJ, McDonald A, Li Y, Kaldor JM, Brew BJ, National HIV Surveillance Committee. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl*. 2003 Jul 4;17(10):1539–45.
46. Brew BJ. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS Lond Engl*. 2004 Jan 1;18 Suppl 1:S75–8.
47. Rippeth JD, Heaton RK, Carey CL, Marcotte TD, Moore DJ, Gonzalez R, et al. Methamphetamine dependence increases risk of neuropsychological impairment in HIV infected persons. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2004 Jan;10(1):1–14.

48. Jernigan TL, Gamst AC, Archibald SL, Fennema-Notestine C, Mindt MR, Marcotte TD, et al. Effects of methamphetamine dependence and HIV infection on cerebral morphology. *Am J Psychiatry*. 2005 Aug;162(8):1461–72.
49. Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, Letendre S, Heaton RK, Clifford D, et al. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl*. 2011 Sep 10;25(14):1747–51.
50. Robinson-Papp J, Byrd D, Mindt MR, Oden NL, Simpson DM, Morgello S, et al. Motor function and human immunodeficiency virus-associated cognitive impairment in a highly active antiretroviral therapy-era cohort. *Arch Neurol*. 2008 Aug;65(8):1096–101.
51. Tross S, Price RW, Navia B, Thaler HT, Gold J, Hirsch DA, et al. Neuropsychological characterization of the AIDS dementia complex: a preliminary report. *AIDS Lond Engl*. 1988 Apr;2(2):81–8.
52. Maruff P, Currie J, Malone V, McArthur-Jackson C, Mulhall B, Benson E. Neuropsychological characterization of the AIDS dementia complex and rationalization of a test battery. *Arch Neurol*. 1994 Jul;51(7):689–95.
53. Abuse WHOD of MH and S. Psychiatric care in anti-retroviral (ARV) therapy : for second level care. 2005 [cited 2014 Dec 12]; Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/43197>
54. Stern Y, McDermott MP, Albert S, Palumbo D, Selnes OA, McArthur J, et al. Factors associated with incident human immunodeficiency virus-dementia. *Arch Neurol*. 2001 Mar;58(3):473–9.
55. McCutchan JA, Wu JW, Robertson K, Koletar SL, Ellis RJ, Cohn S, et al. HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients. *AIDS Lond Engl*. 2007 May 31;21(9):1109–17.
56. Gendelman HE, Grant I, Everall IP, Lipton SA, Swindells S, editors. *The Neurology of AIDS*. 2 edition. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2005. 858 p.
57. Grant I, Franklin DR, Deutsch R, Woods SP, Vaida F, Ellis RJ, et al. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology*. 2014 Jun 10;82(23):2055–62.
58. Cherner M, Masliah E, Ellis RJ, Marcotte TD, Moore DJ, Grant I, et al. Neurocognitive dysfunction predicts postmortem findings of HIV encephalitis. *Neurology*. 2002 Nov 26;59(10):1563–7.
59. Grant I. Neurocognitive disturbances in HIV. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*. 2008 Feb;20(1):33–47.
60. Wilkie FL, Goodkin K, Eisdorfer C, Feaster D, Morgan R, Fletcher MA, et al. Mild cognitive impairment and risk of mortality in HIV-1 infection. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998;10(2):125–32.
61. Sacktor NC, Bacellar H, Hoover DR, Nance-Sproson TE, Selnes OA, Miller EN, et al. Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death. *J Neurovirol*. 1996 Dec;2(6):404–10.
62. Mayeux R, Stern Y, Tang MX, Todak G, Marder K, Sano M, et al. Mortality risks in gay men with human immunodeficiency virus infection and cognitive impairment. *Neurology*. 1993 Jan;43(1):176–82.
63. Ellis RJ, Deutsch R, Heaton RK, Marcotte TD, McCutchan JA, Nelson JA, et al. Neurocognitive impairment is an independent risk factor for death in HIV infection. San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group. *Arch Neurol*. 1997 Apr;54(4):416–24.
64. Price RW, Yiannoutsos CT, Clifford DB, Zaboriski L, Tselis A, Sidtis JJ, et al. Neurological outcomes in late HIV infection: adverse impact of neurological impairment on survival and protective effect of antiviral

- therapy. AIDS Clinical Trial Group and Neurological AIDS Research Consortium study team. *AIDS Lond Engl*. 1999 Sep 10;13(13):1677–85.
65. Hinkin CH, Castellon SA, Durvasula RS, Hardy DJ, Lam MN, Mason KI, et al. Medication adherence among HIV+ adults: effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology*. 2002 Dec 24;59(12):1944–50.
  66. Andrade ASA, Deutsch R, A Celano S, Duarte NA, Marcotte TD, Umlauf A, et al. Relationships among neurocognitive status, medication adherence measured by pharmacy refill records, and virologic suppression in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2013 Mar 1;62(3):282–92.
  67. Albert SM, Marder K, Dooneief G, Bell K, Sano M, Todak G, et al. Neuropsychologic impairment in early HIV infection. A risk factor for work disability. *Arch Neurol*. 1995 May;52(5):525–30.
  68. Grant I, Atkinson JH, Hesselink JR, Kennedy CJ, Richman DD, Spector SA, et al. Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections. Studies with neuropsychologic testing and magnetic resonance imaging. *Ann Intern Med*. 1987 Dec;107(6):828–36.
  69. Fernandes Filho SMM, de Melo HRL. Frequency and risk factors for HIV-associated neurocognitive disorder and depression in older individuals with HIV in northeastern Brazil. *Int Psychogeriatr IPA*. 2012 Oct;24(10):1648–55.
  70. Kaplan HI. *Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI, 30th Anniversary Edition*. 6th edition. Sadock BJ, M. D., editor. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1995. 2976 p.
  71. Byrd DA, Fellows RP, Morgello S, Franklin D, Heaton RK, Deutsch R, et al. Neurocognitive impact of substance use in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2011 Oct 1;58(2):154–62.
  72. Martin-Blondel G, Delobel P, Blancher A, Massip P, Marchou B, Liblaur RS, et al. Pathogenesis of the immune reconstitution inflammatory syndrome affecting the central nervous system in patients infected with HIV. *Brain*. 2011 Apr 1;134(4):928–46.
  73. Wallace MR, Nelson JA, McCutchan JA, Wolfson T, Grant I, HNRC (HIV Neurobehavioral Research Center) Group. Symptomatic HIV seroconverting illness is associated with more rapid neurological impairment. *Sex Transm Infect*. 2001 Jun;77(3):199–201.
  74. Marcotte TD, Deutsch R, McCutchan JA, Moore DJ, Letendre S, Ellis RJ, et al. Prediction of incident neurocognitive impairment by plasma HIV RNA and CD4 levels early after HIV seroconversion. *Arch Neurol*. 2003 Oct;60(10):1406–12.
  75. Robertson KR, Su Z, Margolis DM, Krambrink A, Havlir DV, Evans S, et al. Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. *Neurology*. 2010 Apr 20;74(16):1260–6.
  76. Marra CM, Zhao Y, Clifford DB, Letendre S, Evans S, Henry K, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS Lond Engl*. 2009 Jul 17;23(11):1359–66.
  77. Moore DJ, Letendre SL, Morris S, Umlauf A, Deutsch R, Smith DM, et al. Neurocognitive functioning in acute or early HIV infection. *J Neurovirol*. 2011 Feb;17(1):50–7.
  78. Nichols SL, Bethel J, Garvie PA, Patton DE, Thornton S, Kapogiannis BG, et al. Neurocognitive Functioning in Antiretroviral Therapy–Naïve Youth With Behaviorally Acquired Human Immunodeficiency Virus. *J Adolesc Health*. 2013 Dec;53(6):763–71.



79. Crum-Cianflone NF, Moore DJ, Letendre S, Poehlman Roediger M, Eberly L, Weintrob A, et al. Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. *Neurology*. 2013 Jan 22;80(4):371–9.
80. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS Lond Engl*. 2003 Sep 5;17(13):1871–9.
81. Volberding P, Demeter L, Bosch RJ, Aga E, Pettinelli C, Hirsch M, et al. Antiretroviral therapy in acute and recent HIV infection: a prospective multicenter stratified trial of intentionally interrupted treatment. *AIDS Lond Engl*. 2009 Sep 24;23(15):1987–95.
82. Rodrigues RA, Oliveira RL, Grinsztejn B, Silva MTT. Validity of the International HIV dementia scale in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Jun;71(6):376–9.
83. De Almeida SM, Ribeiro CE, de Pereira AP, Badiee J, Cherner M, Smith D, et al. Neurocognitive Impairment in HIV-1 Clade C versus B Infected Individuals in Southern Brazil. *J Neurovirol*. 2013 Dec;19(6):550–6.
84. Ancuta P, Kamat A, Kunstman KJ, Kim E-Y, Autissier P, Wurcel A, et al. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. *PloS One*. 2008;3(6):e2516.
85. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006 Dec;12(12):1365–71.
86. Lyons JL, Uno H, Ancuta P, Kamat A, Moore DJ, Singer EJ, et al. Plasma sCD14 is a biomarker associated with impaired neurocognitive test performance in attention and learning domains in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999*. 2011 Aug 15;57(5):371–9.
87. Wang H, Sun J, Goldstein H. Human immunodeficiency virus type 1 infection increases the in vivo capacity of peripheral monocytes to cross the blood-brain barrier into the brain and the in vivo sensitivity of the blood-brain barrier to disruption by lipopolysaccharide. *J Virol*. 2008 Aug;82(15):7591–600.
88. Vassallo M, Dunais B, Durant J, Carsenti-Dellamonica H, Harvey-Langton A, Cottalorda J, et al. Relevance of lipopolysaccharide levels in HIV-associated neurocognitive impairment: the Neuradapt study. *J Neurovirol*. 2013 Aug;19(4):376–82.
89. Vassallo M, Mercié P, Cottalorda J, Ticchioni M, Dellamonica P. The role of lipopolysaccharide as a marker of immune activation in HIV-1 infected patients: a systematic literature review. *Virol J*. 2012 Aug 27;9:174.
90. Kamat A, Lyons JL, Misra V, Uno H, Morgello S, Singer EJ, et al. Monocyte activation markers in cerebrospinal fluid associated with impaired neurocognitive testing in advanced HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999*. 2012 Jul 1;60(3):234–43.
91. Marcotte TD, Deutsch R, Michael BD, Franklin D, Cookson DR, Bharti AR, et al. A concise panel of biomarkers identifies neurocognitive functioning changes in HIV-infected individuals. *J Neuroimmune Pharmacol Off J Soc NeuroImmune Pharmacol*. 2013 Dec;8(5):1123–35.
92. Kallianpur KJ, Valcour VG, Lerdlum S, Busovaca E, Agsalda M, Sithinamsuwan P, et al. HIV DNA in CD14+ reservoirs is associated with regional brain atrophy in patients naive to combination antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl*. 2014 Jul 17;28(11):1619–24.
93. Pulliam L, Gascon R, Stubblebine M, McGuire D, McGrath MS. Unique monocyte subset in patients with AIDS dementia. *Lancet*. 1997 Mar 8;349(9053):692–5.

94. Williams DW, Byrd D, Rubin LH, Anastos K, Morgello S, Berman JW. CCR2 on CD14(+)CD16(+) monocytes is a biomarker of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2014 Oct;1(3):e36.
95. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab*. 2002 Apr;3(2):175–87.
96. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al*. 2003 Aug;52(8):313–21.
97. Calcagno A, Alberione MC, Romito A, Imperiale D, Ghisetti V, Audagnotto S, et al. Prevalence and predictors of blood-brain barrier damage in the HAART era. *J Neurovirol*. 2014 Oct;20(5):521–5.
98. Abdulle S, Mellgren A, Brew BJ, Cinque P, Hagberg L, Price RW, et al. CSF neurofilament protein (NFL) -- a marker of active HIV-related neurodegeneration. *J Neurol*. 2007 Aug;254(8):1026–32.
99. Gisslen M, Hagberg L, Brew BJ, Cinque P, Price RW, Rosengren L. Elevated cerebrospinal fluid neurofilament light protein concentrations predict the development of AIDS dementia complex. *J Infect Dis*. 2007 Jun 15;195(12):1774–8.
100. Jessen Krut J, Mellberg T, Price RW, Hagberg L, Fuchs D, Rosengren L, et al. Biomarker evidence of axonal injury in neuroasymptomatic HIV-1 patients. *PloS One*. 2014;9(2):e88591.
101. Peluso MJ, Meyerhoff DJ, Price RW, Peterson J, Lee E, Young AC, et al. Cerebrospinal fluid and neuroimaging biomarker abnormalities suggest early neurological injury in a subset of individuals during primary HIV infection. *J Infect Dis*. 2013 Jun 1;207(11):1703–12.
102. Becker JT, Kingsley L, Mullen J, Cohen B, Martin E, Miller EN, et al. Vascular risk factors, HIV serostatus, and cognitive dysfunction in gay and bisexual men. *Neurology*. 2009 Oct 20;73(16):1292–9.
103. Wright EJ, Grund B, Robertson K, Brew BJ, Roediger M, Bain MP, et al. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology*. 2010 Sep 7;75(10):864–73.
104. McCutchan JA, Marquie-Beck JA, Fitzsimons CA, Letendre SL, Ellis RJ, Heaton RK, et al. Role of obesity, metabolic variables, and diabetes in HIV-associated neurocognitive disorder. *Neurology*. 2012 Feb 14;78(7):485–92.
105. Kalayjian RC, Wu K, Evans S, Clifford DB, Pallaki M, Currier JS, et al. Proteinuria is associated with neurocognitive impairment in antiretroviral therapy treated HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2014 Sep 1;67(1):30–5.
106. Letendre S, FitzSimons C, Ellis R, et al Letendre S (último). Correlates of CSF viral loads in 1,221 volunteers of the CHARTER cohort. San Francisco, California; 2010.
107. Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, Marovich M, Lerdlum S, Suttichom D, et al. Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J Infect Dis*. 2012 Jul 15;206(2):275–82.
108. Edén A, Fuchs D, Hagberg L, Nilsson S, Spudich S, Svennerholm B, et al. HIV-1 viral escape in cerebrospinal fluid of subjects on suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis*. 2010 Dec 15;202(12):1819–25.
109. Letendre S, McClemon D, Ellis R, et al. Persistent HIV in the central nervous system during treatment is associated with worse ART penetration and cognitive impairment. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 484b. Montreal, Canada; 2009.

110. Sönnnerborg AB, Ehrnst AC, Bergdahl SK, Pehrson PO, Sköldenberg BR, Strannegård OO. HIV isolation from cerebrospinal fluid in relation to immunological deficiency and neurological symptoms. *AIDS Lond Engl*. 1988 Apr;2(2):89–93.
111. Brew BJ, Pemberton L, Cunningham P, Law MG. Levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in cerebrospinal fluid correlate with AIDS dementia stage. *J Infect Dis*. 1997 Apr;175(4):963–6.
112. Ellis RJ, Moore DJ, Childers ME, Letendre S, McCutchan JA, Wolfson T, et al. Progression to neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus infection predicted by elevated cerebrospinal fluid levels of human immunodeficiency virus RNA. *Arch Neurol*. 2002 Jun;59(6):923–8.
113. Ho DD, Rota TR, Schooley RT, Kaplan JC, Allan JD, Groopman JE, et al. Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1985 Dec 12;313(24):1493–7.
114. Tyler KL, McArthur JC. Through a glass, darkly: cerebrospinal fluid viral load measurements and the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection of the central nervous system. *Arch Neurol*. 2002 Jun;59(6):909–12.
115. Ortega M, Ances BM. Role of HIV in amyloid metabolism. *J Neuroimmune Pharmacol Off J Soc NeuroImmune Pharmacol*. 2014 Sep;9(4):483–91.
116. DA INFECÇÃO TPM. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS. 2013 [cited 2015 Jan 10]; Available from: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolo\\_13\\_3\\_2014\\_pdf\\_28003.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolo_13_3_2014_pdf_28003.pdf)
117. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology Off Publ Int Retrovirology Assoc*. 1995 Mar 1;8(3):273–8.
118. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS Lond Engl*. 2005 Sep 2;19(13):1367–74.
119. Haddow LJ, Floyd S, Copas A, Gilson RJC. A systematic review of the screening accuracy of the HIV Dementia Scale and International HIV Dementia Scale. *PloS One*. 2013;8(4):e61826.
120. Zipursky AR, Gogolishvili D, Rueda S, Brunetta J, Carvalhal A, McCombe JA, et al. Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literature. *AIDS Lond Engl*. 2013 Sep 24;27(15):2385–401.
121. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais - Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. 2013 [cited 2015 Jan 10]; Available from: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolo\\_13\\_3\\_2014\\_pdf\\_28003.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolo_13_3_2014_pdf_28003.pdf)
122. Boissé L, Gill MJ, Power C. HIV infection of the central nervous system: clinical features and neuropathogenesis. *Neurol Clin*. 2008 Aug;26(3):799–819, x.
123. Davis HF, Skolasky RL, Selnes OA, Burgess DM, McArthur JC. Assessing HIV-associated dementia: modified HIV dementia scale versus the Grooved Pegboard. *AIDS Read*. 2002 Jan;12(1):29–31, 38.
124. Roc AC, Ances BM, Chawla S, Korczykowski M, Wolf RL, Kolson DL, et al. Detection of human immunodeficiency virus induced inflammation and oxidative stress in lenticular nuclei with magnetic resonance spectroscopy despite antiretroviral therapy. *Arch Neurol*. 2007 Sep;64(9):1249–57.

125. Ances BM, Christensen JJ, Teshome M, Taylor J, Xiong C, Aldea P, et al. Cognitively unimpaired HIV-positive subjects do not have increased 11C-PiB: a case-control study. *Neurology*. 2010 Jul 13;75(2):111–5.
126. Castelo JMB, Courtney MG, Melrose RJ, Stern CE. Putamen hypertrophy in nondemented patients with human immunodeficiency virus infection and cognitive compromise. *Arch Neurol*. 2007 Sep;64(9):1275–80.
127. Dal Pan GJ, McArthur JH, Aylward E, Selnes OA, Nance-Sproson TE, Kumar AJ, et al. Patterns of cerebral atrophy in HIV-1-infected individuals: results of a quantitative MRI analysis. *Neurology*. 1992 Nov;42(11):2125–30.
128. Simpson DM, Tagliati M. Neurologic manifestations of HIV infection. *Ann Intern Med*. 1994 Nov 15;121(10):769–85.
129. Silva MMG da. Neurologic complications of HIV in the HAART era: where are we? *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2012 Aug;16(4):373–8.
130. Küper M, Rabe K, Esser S, Gizewski ER, Husstedt IW, Maschke M, et al. Structural gray and white matter changes in patients with HIV. *J Neurol*. 2011 Jun;258(6):1066–75.
131. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*. 1969;9(3):179–86.
132. Santos RL dos, Júnior JSV. Confiabilidade Da Versão Brasileira Da Escala De Atividades Instrumentais Da Vida Diária [Internet]. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*. 2008 [cited 2015 Jan 10]. Available from: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=40811508010>
133. Major EO, Rausch D, Marra C, Clifford D. HIV-associated dementia. *Science*. 2000 Apr 21;288(5465):440–2.
134. Cysique LAJ, Maruff P, Brew BJ. Variable benefit in neuropsychological function in HIV-infected HAART-treated patients. *Neurology*. 2006 May 9;66(9):1447–50.
135. Larussa D, Lorenzini P, Cingolani A, Bossolasco S, Grisetti S, Bongiovanni M, et al. Highly active antiretroviral therapy reduces the age-associated risk of dementia in a cohort of older HIV-1-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006 May;22(5):386–92.
136. Giancola ML, Lorenzini P, Balestra P, Larussa D, Baldini F, Corpolongo A, et al. Neuroactive antiretroviral drugs do not influence neurocognitive performance in less advanced HIV-infected patients responding to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2006 Mar;41(3):332–7.
137. Sacktor N, Nakasujja N, Skolasky R, Robertson K, Wong M, Musisi S, et al. Antiretroviral therapy improves cognitive impairment in HIV+ individuals in sub-Saharan Africa. *Neurology*. 2006 Jul 25;67(2):311–4.
138. Joska JA, Gouse H, Paul RH, Stein DJ, Flisher AJ. Does highly active antiretroviral therapy improve neurocognitive function? A systematic review. *J Neurovirol*. 2010 Apr;16(2):101–14.
139. Marra CM, Lockhart D, Zunt JR, Perrin M, Coombs RW, Collier AC. Changes in CSF and plasma HIV-1 RNA and cognition after starting potent antiretroviral therapy. *Neurology*. 2003 Apr 22;60(8):1388–90.
140. Cysique LA, Vaida F, Letendre S, Gibson S, Cherner M, Woods SP, et al. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology*. 2009 Aug 4;73(5):342–8.
141. Ellis RJ, Letendre S, Vaida F, Haubrich R, Heaton RK, Sacktor N, et al. Randomized trial of central nervous system-targeted antiretrovirals for HIV-associated neurocognitive disorder. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Apr;58(7):1015–22.

142. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*. 2008 Jan;65(1):65–70.
143. Letendre SL, Ellis RJ, Ances BM, McCutchan JA. Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med Publ Int AIDS Soc USA*. 2010 May;18(2):45–55.
144. Shikuma CM, Nakamoto B, Shiramizu B, Liang C-Y, DeGruttola V, Bennett K, et al. Antiretroviral monocyte efficacy score linked to cognitive impairment in HIV. *Antivir Ther*. 2012;17(7):1233–42.
145. Caniglia EC, Cain LE, Justice A, Tate J, Logan R, Sabin C, et al. Antiretroviral penetration into the CNS and incidence of AIDS-defining neurologic conditions. *Neurology*. 2014 Jul 8;83(2):134–41.
146. Libertone R, Lorenzini P, Balestra P, Pinnetti C, Ricottini M, Plazzi MM, et al. Central nervous system penetration-effectiveness rank does not reliably predict neurocognitive impairment in HIV-infected individuals. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19655.
147. Pérez-Valero I, González-Baeza A, Estébanez M, Montes M, Bayon C, Pulido F, et al. Prolonged treatment with boosted protease inhibitor monotherapy is not associated with a higher rate of neurocognitive impairment than triple drug ART. *J Int AIDS Soc [Internet]*. 2012 Nov 11 [cited 2015 Jan 16];15(6(Suppl 4)). Available from: <http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/18179>
148. Pérez-Valero I, González-Baeza A, Estébanez M, Montes-Ramírez ML, Bayón C, Pulido F, et al. Neurocognitive Impairment in Patients Treated with Protease Inhibitor Monotherapy or Triple Drug Antiretroviral Therapy. *PLoS ONE [Internet]*. 2013 Jul 25 [cited 2015 Jan 17];8(7). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3723908/>
149. Calcagno A, Simiele M, Alberione MC, Bracchi M, Marinaro L, Ecclesia S, et al. Cerebrospinal Fluid Inhibitory Quotients of Antiretroviral Drugs in HIV-Infected Patients Are Associated With Compartmental Viral Control. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 Jan 15;60(2):311–7.
150. Palmer AM. The role of the blood-CNS barrier in CNS disorders and their treatment. *Neurobiol Dis*. 2010 Jan;37(1):3–12.
151. Gibbs JE, Gaffen Z, Thomas SA. Nevirapine uptake into the central nervous system of the Guinea pig: an in situ brain perfusion study. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 May;317(2):746–51.
152. Antinori A, Perno CF, Giancola ML, Forbici F, Ippolito G, Hoetelmans RM, et al. Efficacy of cerebrospinal fluid (CSF)-penetrating antiretroviral drugs against HIV in the neurological compartment: different patterns of phenotypic resistance in CSF and plasma. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005 Dec 15;41(12):1787–93.
153. Peluso MJ, Ferretti F, Peterson J, Lee E, Fuchs D, Boschini A, et al. Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load. *AIDS Lond Engl*. 2012 Sep 10;26(14):1765–74.
154. Canestri A, Lescure F-X, Jaureguiberry S, Moulignier A, Amiel C, Marcelin AG, et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010 Mar 1;50(5):773–8.
155. Rossi R, Lichtner M, De Rosa A, Sauzullo I, Mengoni F, Massetti AP, et al. In vitro effect of anti-human immunodeficiency virus CCR5 antagonist maraviroc on chemotactic activity of monocytes, macrophages and dendritic cells. *Clin Exp Immunol*. 2011 Nov;166(2):184–90.

156. Rossi R, Lichtner M, Sauzullo I, Mengoni F, Marocco R, Massetti AP, et al. Downregulation of leukocyte migration after treatment with CCR5 antagonist maraviroc. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2010 Aug;54(5):e13–4.
157. Kelly KM, Beck SE, Metcalf Pate KA, Queen SE, Dorsey JL, Adams RJ, et al. Neuroprotective maraviroc monotherapy in simian immunodeficiency virus-infected macaques: reduced replicating and latent SIV in the brain. *AIDS Lond Engl*. 2013 Nov 28;27(18):F21–8.
158. Ndhlovu LC, Umaki T, Chew GM, Chow DC, Agsalda M, Kallianpur KJ, et al. Treatment intensification with maraviroc (CCR5 antagonist) leads to declines in CD16-expressing monocytes in cART-suppressed chronic HIV-infected subjects and is associated with improvements in neurocognitive test performance: implications for HIV-associated neurocognitive disease (HAND). *J Neurovirol*. 2014 Dec;20(6):571–82.
159. Robertson K, Jiang H, Evans SR, Marra C, Berzins B, Hakim J, et al. NEUROCOGNITIVE NORMATIVE AND RESOURCE-LIMITED SETTINGS. International Neuropsychological Normative Study: Neurocognitive Comparison Data in Diverse Resource Limited Settings: AIDS Clinical Trials Group A5271. In press.
160. Tran BX, Ohinmaa A, Nguyen LT. Quality of life profile and psychometric properties of the EQ-5D-5L in HIV/AIDS patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:132.
161. Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013;13:72.
162. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological Assessment*. Fifth edition. OUP USA; 2012. 1200 p.
163. Maj M, Satz P, Janssen R, Zaudig M, Starace F, D’Elia L, et al. WHO Neuropsychiatric AIDS study, cross-sectional phase II. Neuropsychological and neurological findings. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Jan;51(1):51–61.
164. Diniz LFM, Cruz M de F da, Torres V de M, Cosenza RM. O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: normas para uma população brasileira. *Rev Bras Neurol*. 2000 Jun;36(3):79–83.
165. Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PE, Sauaia N, et al. [Neuropsychological tests of simple application for diagnosing dementia]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994 Dec;52(4):457–65.
166. Robertson KR, Parsons TD, Sidtis JJ, Hanlon Inman T, Robertson WT, Hall CD, et al. Timed Gait test: normative data for the assessment of the AIDS dementia complex. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006 Oct;28(7):1053–64.
167. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11;365(6):493–505.
168. Marks G, Crepaz N, Janssen RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS Lond Engl*. 2006 Jun 26;20(10):1447–50.
169. Paltiel AD, Weinstein MC, Kimmel AD, Seage GR, Losina E, Zhang H, et al. Expanded screening for HIV in the United States--an analysis of cost-effectiveness. *N Engl J Med*. 2005 Feb 10;352(6):586–95.
170. Paltiel AD, Walensky RP, Schackman BR, Seage GR, Mercincavage LM, Weinstein MC, et al. Expanded HIV screening in the United States: effect on clinical outcomes, HIV transmission, and costs. *Ann Intern Med*. 2006 Dec 5;145(11):797–806.

171. Doyle KL, Morgan EE, Morris S, Smith DM, Little S, Iudicello JE, et al. Real-World Impact of Neurocognitive Deficits in Acute and Early HIV Infection. *J Neurovirol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2015 Jan 16];19(6). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3865175/>
172. Winston A, Arenas-Pinto A, Stöhr W, Fisher M, Orkin CM, Aderogba K, et al. Neurocognitive function in HIV infected patients on antiretroviral therapy. *PloS One*. 2013;8(4):e61949.
173. Ances BM, Sisti D, Vaida F, Liang CL, Leontiev O, Perthen JE, et al. Resting cerebral blood flow: a potential biomarker of the effects of HIV in the brain. *Neurology*. 2009 Sep 1;73(9):702–8.
174. Lentz MR, Kim WK, Lee V, Bazner S, Halpern EF, Venna N, et al. Changes in MRS neuronal markers and T cell phenotypes observed during early HIV infection. *Neurology*. 2009 Apr 28;72(17):1465–72.
175. Wang X, Foryt P, Ochs R, Chung J-H, Wu Y, Parrish T, et al. Abnormalities in resting-state functional connectivity in early human immunodeficiency virus infection. *Brain Connect*. 2011;1(3):207–17.
176. Morgan EE, Woods SP, Smith C, Weber E, Scott JC, Grant I, et al. Lower cognitive reserve among individuals with syndromic HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *AIDS Behav*. 2012 Nov;16(8):2279–85.
177. Gisslén M, Price RW, Nilsson S. The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: are we overestimating the real prevalence? *BMC Infect Dis*. 2011;11:356.
178. McDonnell J, Haddow L, Daskalopoulou M, Lampe F, Speakman A, Gilson R, et al. Minimal cognitive impairment in UK HIV-positive men who have sex with men: effect of case definitions and comparison with the general population and HIV-negative men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2014 Oct 1;67(2):120–7.
179. Robertson K, Liner J, Meeker RB. Antiretroviral neurotoxicity. *J Neurovirol*. 2012 Oct;18(5):388–99.
180. Giunta B, Ehrhart J, Obregon DF, Lam L, Le L, Jin J, et al. Antiretroviral medications disrupt microglial phagocytosis of  $\beta$ -amyloid and increase its production by neurons: implications for HIV-associated neurocognitive disorders. *Mol Brain*. 2011;4(1):23.
181. Clifford DB, Evans S, Yang Y, Acosta EP, Goodkin K, Tashima K, et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143(10):714–21.

## **ANEXO A - Termo de consentimento livre e esclarecido**

### **PREVALÊNCIA DE TRANSTORNOS NEUROCOGNITIVOS EM PACIENTES RECENTEMENTE INFECTADOS PELO HIV**

**NOME RESUMIDO PARA O ESTUDO:** PREVALÊNCIA DE TRANSTORNOS NEUROCOGNITIVOS EM PACIENTES RECENTEMENTE INFECTADOS PELO HIV.

### **INTRODUÇÃO**

Você está sendo convidado a participar neste estudo de Neurologia, que será realizado em pacientes infectados com o vírus HIV, o vírus que causa a AIDS.

Este é um formulário de consentimento, que fornecerá a você informações sobre o estudo. Queremos que você conheça o estudo antes de decidir se quer ou não participar. A equipe do estudo conversará com você sobre estas informações. Você é livre para perguntar, a qualquer momento, sobre o estudo.

A participação neste estudo é voluntária. Se você decidir não participar deste estudo, você ainda poderá continuar sendo atendido neste ambulatório, sua decisão não afeta seu cuidado médico.



O médico responsável do estudo neste centro é Rodrigo Schrage Lins. Se você concordar em participar deste estudo, o médico manterá a cópia original de seu consentimento informado assinado. Você também receberá uma cópia de seu consentimento informado.

## **POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO FEITO?**

O HIV pode afetar o cérebro em qualquer momento da infecção, principalmente quando a contagem das células CD4+ da pessoa for menor que 200 células/mm<sup>3</sup>. Os efeitos podem ser tão pequenos que você não percebe. Com o tempo, problemas mais sérios podem ocorrer, podendo incluir dificuldade ao caminhar, tremores, memória fraca, dificuldade de concentração, dificuldade para tomar decisões e raciocínio, ficando com o pensamento mais lento.

Este estudo irá definir qual a melhor maneira para se descobrir se você tem alguma manifestação, mesmo que leve e inicial, que possa estar sendo provocada pela presença do HIV no seu cérebro. Ele vai tentar descobrir quantas pessoas que vivem com o vírus HIV há pouco tempo, assim como você, tem este problema.

## **QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DESTE ESTUDO?**

Aproximadamente 80 pessoas terão as funções cerebrais verificadas em uma bateria de exames clínicos na forma de uma entrevista. Os que apresentarem alteração no exame clínico serão submetidos a uma RNM de crânio.

## **QUANTO TEMPO VOCÊ FICARÁ/PARTICIPARÁ NESTE ESTUDO?**

Você participará neste estudo durante uma bateria de avaliações clínicas que vai durar aproximadamente 1 hora. O profissional que vai fazer a sua avaliação pode pedir para que você volte para mais uma visita, mas você não é obrigado, se não quiser. Além disso, você fará um exame de ressonância magnética que durará cerca de 30 minutos, caso apresente alguma alteração no exame clínico.

## **O QUE VOCÊ DEVE FAZER SE VOCÊ PARTICIPAR DESTES ESTUDOS?**

O médico vai fazer um exame neurológico detalhado em você. Isso levará aproximadamente 10 minutos.

Alguns testes serão feitos para verificar como seu cérebro está trabalhando/funcionando. Isso levará entre 40 a 60 minutos para ser concluído.

Os testes seguintes medirão seu pensamento, memória, atenção, concentração, movimento e coordenação. Incluem:

- Encaixar pinos em uma prancha com buracos.
- Ligar círculos coloridos em um pedaço de papel.
- Caminhar rapidamente de um lado para o outro por 15 metros.
- Bater seu dedo indicador numa prancha de madeira.
- Prestar atenção em listas de números e palavras, e depois tentar lembrar delas.

- Copiar desenhos.
- Dar nomes a figuras, e falar nomes de objetos que você conhece.

Será solicitado que você preencha um pequeno questionário a respeito de qualquer depressão que você possa estar tendo.

Será solicitado a você que preencha um pequeno questionário sobre uso de álcool e drogas.

Será perguntado a você a sua escolaridade.

Você poderá ser submetido a uma ressonância magnética de crânio. Neste exame, você ficará deitado em uma maca que por sua vez entrará em um aparelho em forma de tubo. Durante a realização do exame, lhe será pedido para permanecer imóvel e pode haver um ruído moderado do próprio aparelho. A qualquer momento você poderá comunicar-se com o técnico responsável e solicitar a interrupção do mesmo se não estiver confortável.

## **VOCÊ ADQUIRIRÁ OS RESULTADOS DOS TESTES FEITOS NESTE ESTUDO?**

O investigador deste estudo em seu centro ou na clínica compartilhará com você os resultados do exame neurológico e radiológico. Ele/ela também explicará e recomendará opções de tratamentos disponíveis, se você tem ou pode desenvolver algum problema.

Os resultados dos seus testes estarão disponíveis a você. Isso porque, no momento, está claro que estes resultados ajudarão no seu cuidado ou tratamento. O investigador deste estudo no seu centro ou na clínica explicará e recomendará opções de tratamentos disponíveis, se você tem ou vier a desenvolver problemas cerebrais sérios.

## **EXISTEM BENEFÍCIOS POR PARTICIPAR DESTE ESTUDO?**

Você poderá beneficiar-se diretamente ao ter o exame neurológico e radiológico realizados no sentido de diagnosticar precocemente uma patologia que não é rastreada de forma rotineira nos ambulatórios e assim possibilitar um acompanhamento/tratamento precoces, porém nenhuma garantia pode ser feita. Até mesmo se não houver nenhum benefício a você, há uma possibilidade deste estudo poder ajudar outros que têm infecção por HIV e estão em risco de desenvolver sérios problemas cerebrais ou nos nervos.

## **NOVOS ACHADOS**

Você será informado sobre qualquer nova descoberta feita durante o decorrer do estudo, o que poderá mudar sua permanência no estudo. Ao final do estudo, você será informado quando os resultados do estudo poderão estar disponíveis e como tomar conhecimento dos mesmos.

## **EXISTEM RISCOS POR PARTICIPAR NESTE ESTUDO?**

Existe a possibilidade de você sentir-se embaraçado ou inquieto com perguntas de natureza pessoal feitas no estudo.

Você pode sentir um leve desconforto quando for tocado pelo diapasão ou quando alguma parte do seu corpo for levemente batida com martelo de reflexos, especialmente se seus nervos estão afetados. Os clínicos que fazem os testes serão gentis e tentarão diminuir qualquer desconforto para você. Você também pode sentir-se cansado durante os testes de função cerebral.

Durante a realização do exame de ressonância magnética, você poderá sentir-se desconfortável devido ao espaço restrito e ao ruído emitido pelo aparelho além de possíveis efeitos adversos do contraste paramagnético utilizado para o exame.

### **O QUE OCORRE SE VOCÊ FOR PREJUDICADO/FERIDO?**

Se houver qualquer tipo de problema em decorrência do estudo, você receberá tratamento imediato. Ao assinar este formulário de consentimento, você não estará desistindo de quaisquer direitos legais.

### **QUE OUTRAS ESCOLHAS VOCÊ TEM ALÉM DESTE ESTUDO?**

Você não tem que tomar parte deste estudo. Você pode obter cuidados de seu médico pessoal. Favor contatar seu médico pessoal para informações sobre riscos e benefícios de participar neste estudo e outras escolhas disponíveis a você.

### **A RESPEITO DA CONFIDENCIALIDADE?**

Todas as suas informações são consideradas confidenciais e serão mantidas em sigilo pelo pesquisador. O pesquisador fará esforços para manter o sigilo das informações em qualquer situação. Suas informações pessoais somente serão expostas a uma outra pessoa se exigido por lei. Dessa forma, não é possível dizer que existe garantia absoluta. Qualquer publicação deste estudo não utilizará seu nome ou o identificará pessoalmente.

## **VOCÊ RECEBERÁ ALGUM PAGAMENTO?**

Não. Você não receberá nenhum pagamento por estar participando desse estudo.

## **QUAIS SÃO OS SEUS DIREITOS COMO VOLUNTÁRIO DA PESQUISA?**

A participação neste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar do mesmo. Você pode se retirar do estudo a qualquer momento e por qualquer razão/motivo. Se você decidir retirar-se do estudo, sua decisão não afetará o recebimento de cuidados médicos. Se você decidir-se por retirar-se do estudo, você deverá informar a pessoa que cuida de sua saúde.

## **PARA QUEM LIGAR EM CASO DE DÚVIDAS OU PROBLEMAS?**

Para perguntas a respeito do estudo ou danos relacionados ao estudo, contatar:

Dr. Rodrigo Schrage Lins

Telefone: 21 2599-5505

## PÁGINA DE ASSINATURA

Se você leu este formulário de consentimento e entendeu as informações nelas contidas (ou alguém explicou elas a você), e todas as suas dúvidas foram esclarecidas, e você concorda em **participar do estudo de Neurologia**, favor anotar o seu nome e assinar o termo abaixo.

---

Nome, assinatura do participante e data.

---

Nome, assinatura do responsável legal e data (Se apropriado).

---

Equipe do Estudo que Conduz a Discussão de Consentimento.

**ANEXO B – Testes da avaliação cognitiva realizada****Nome:** \_\_\_\_\_**Data de Nascimento:** □□/□□/□□ **Prontuário:** \_\_\_\_\_**Data:** □□/□□/□□ **Anos de escolaridade:** □□**Mão dominante:** D  E 

*Sequência a ser seguida e tempo máximo ou previsto para cada teste.*

1. Índice de Karnofsky: 15 seg (aproximadamente)
2. Escala analógica visual: 10seg (aproximadamente)
3. Escala Internacional de Demência pelo HIV: 1,5min (aproximadamente)
4. Teste da substituição de dígitos por símbolos: 90seg (máximo)
5. Lista de palavras: 6min (aproximadamente)
6. Teste de trilhas parte A: 300seg (máximo)
7. Teste de trilhas parte B: 300seg (máximo)
8. Fluência verbal categórica: 1min (máximo)
9. Grooved pegboard: 2min (aproximadamente, para cada mão)
10. Tempo de marcha: 20seg (aproximadamente, para cada uma das 3 etapas)

**Tempo total estimado: 30min**



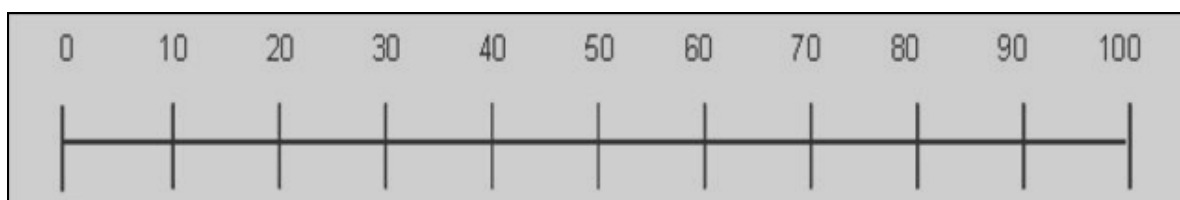
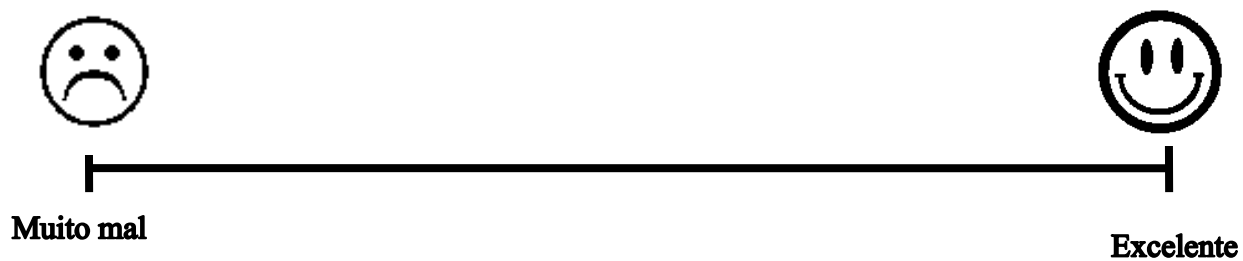
## ÍNDICE DE KARNOFSKY

Capaz de levar uma vida normal e de trabalhar; sem necessidade de cuidados especiais.	<b>100</b>	Nenhuma queixa: ausência de evidência da doença.
	<b>90</b>	Capaz de levar vida normal; discretos sinais ou sintomas da doença.
	<b>80</b>	Atividade normal com algum esforço; alguns sinais ou sintomas da doença.
Incapaz de trabalhar; capaz de viver em sua residência e cuidar de suas necessidades pessoais; pode necessitar de alguma assistência.	<b>70</b>	Capaz de cuidar de si mesmo; incapaz de levar suas atividades normais ou exercer trabalho ativo.
	<b>60</b>	Necessita de assistência ocasional, mas ainda é capaz de prover a maioria de suas necessidades.
	<b>50</b>	Requer assistência e cuidados médicos frequentes.
Incapaz de cuidar de si próprio; necessita de cuidados hospitalar ou institucional; a doença pode progredir rapidamente.	<b>40</b>	Incapaz; requer cuidados especiais e assistência.
	<b>30</b>	Muito incapaz; indicada hospitalização, apesar da morte não ser iminente.
	<b>20</b>	Muito debilitado; hospitalização necessária; necessitando de tratamento de suporte.
	<b>10</b>	Moribundo; doença progredindo rapidamente.
	<b>0</b>	Morte.

Score:

## ESCALA ANALÓGICA VISUAL

*Faça uma linha vertical na escala abaixo para demonstrar como você se sente hoje.*



Score:

## ESCALA INTERNACIONAL DE DEMÊNCIA PELO HIV

*Peça-o para memorizar estas 4 palavras: cadeira-sapato-tijolo-biscoito*

### SUBTESTE 1: Teste de velocidade motora

*O paciente deverá realizar a oponência dos dois primeiros dedos da mão não dominante o mais rápido possível e com a maior amplitude possível*

- 4 → 15 em 5 segundos
- 3 → 11 a 14 em 5 segundos
- 2 → 7 a 10 em 5 segundos
- 1 → 3 a 6 em 5 segundos
- 0 → 0 a 2 em 5 segundos

### SUBTESTE 2: Teste de velocidade psicomotora

*O paciente deverá realizar os seguintes movimentos com a mão não dominante: 1) Bater com o punho cerrado em uma superfície plana; 2) Bater com a mão espalmada nesta superfície e 3) Com a mão aberta, bater com a face lateral do quinto dígito. O examinador deverá demonstrar e o paciente poderá praticar duas vezes antes do início do teste.*

- 4 = 4 sequências em 10 segundos
- 3 = 3 sequências em 10 segundos
- 2 = 2 sequências em 10 segundos
- 1 = 1 sequência em 10 segundos
- 0 = incapaz de realizar

### SUBTESTE 3: Teste de memória

*Solicitar ao paciente que repita as quatro palavras que foram pronunciadas no início da avaliação. Para cada palavra não memorizada o examinador poderá fornecer uma pista semântica (vale 0,5 ponto).*

- |              |                            |                              |                            |
|--------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 1º palavra → | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0.5 | <input type="checkbox"/> 0 |
| 2º palavra → | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0.5 | <input type="checkbox"/> 0 |
| 3º palavra → | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0.5 | <input type="checkbox"/> 0 |
| 4º palavra → | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0.5 | <input type="checkbox"/> 0 |

**TOTAL DE PONTOS:**

		,	
--	--	---	--



## HOPKINS VERBAL LEARNING TEST - RAVLT

### HOPKINS VERBAL LEARNING TEST – REVISED (STEP 1)

#### BASELINE FORM

#### WORD LIST

PALAVRAS	1	2	3	TARDIO
Professor				
Basquete				
Alface				
Dentista				
Tênis				
Feijão				
Engenheiro				
Batata				
Professor Universitário				
Golfe				
Milho				
Futebol				

### DELAYED RECOGNITION ( FORCED OPTION) ( STEP1)

#### WORDLIST

PALAVRAS	1
Tênis	
Futebol	
Professor Universitário	
Espinafre	
Advogada	
Submarino	
Golfe	
Dentista	
Alface	
Aranha	
Água	
Feijão	
Basquete	
Médico	
Milho	
Beisebol	
Professor	
Cobra	
Cenoura	
Engenheiro	
Luva	
Batata	
Tulipa	

1:

2:

3:

Tardio:

Reconhecimento:

Verdadeiras:

Falsas:

# TESTE DE TRILHAS PARTE A (Treino)



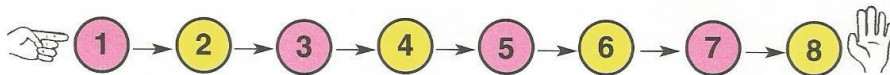
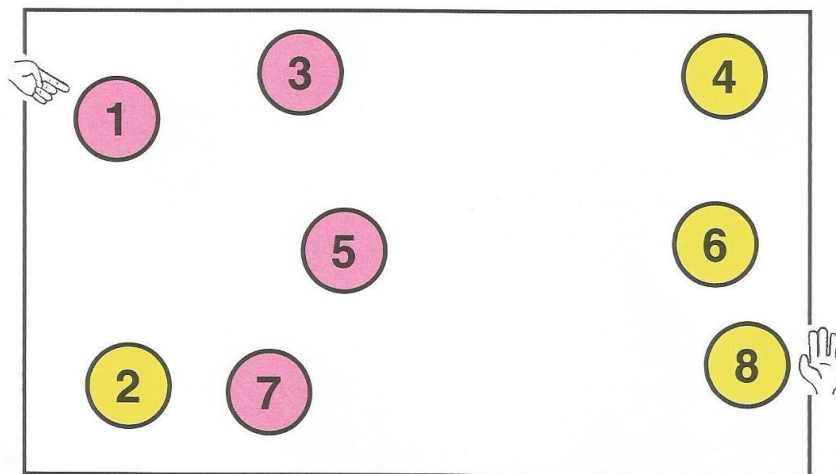
## Color Trails I

Louis F. D'Elia, PhD, and Paul Satz, PhD

### Form A

Name: \_\_\_\_\_

ID#: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_



### TESTE DE TRILHAS PARTE A

A 5x5 grid of 25 numbered circles. The circles are arranged in a grid with numbers 1-25. Pink circles are 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25. Yellow circles are 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24. Hand icons are near circles 1 and 25.

5		9		11
	7	6		
	21	8	19	10
4		23	20	13
	2	25	22	18
				12
		24	17	16
3	1	15		
				14

# TESTE DE TRILHAS PARTE B (Treino)



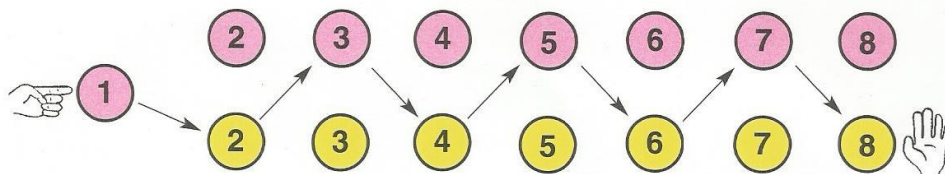
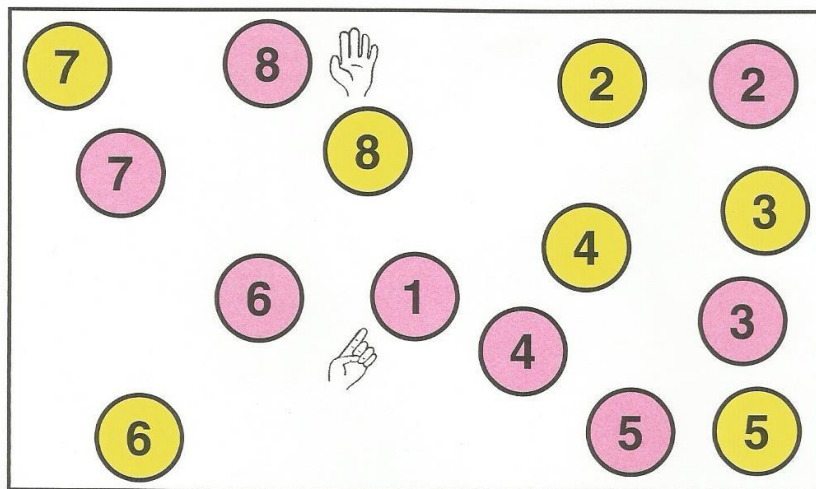
## Color Trails 2

Louis F. D'Elia, PhD, and Paul Satz, PhD

### Form A

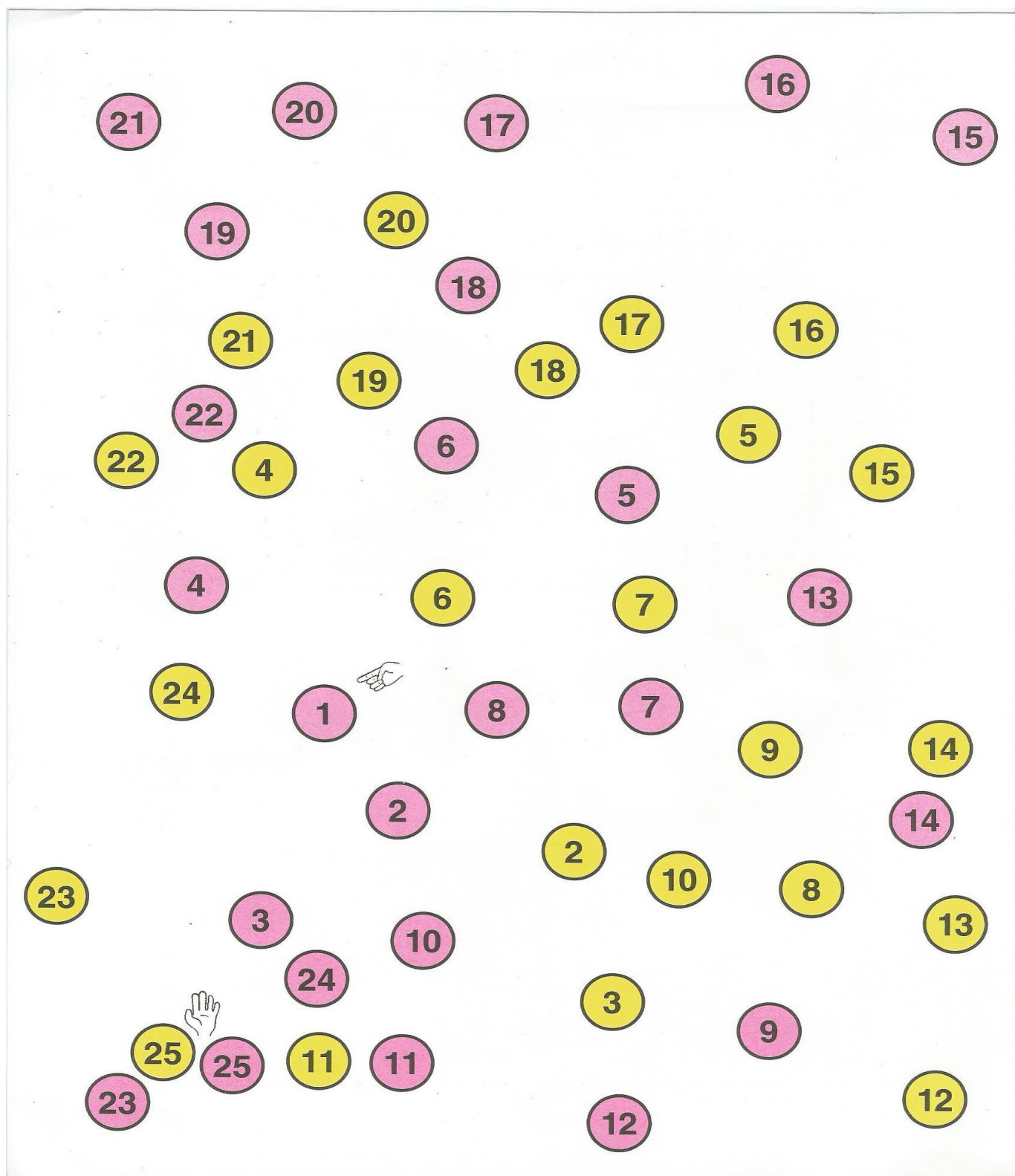
Name: \_\_\_\_\_

ID#: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_





## TESTE DE TRILHAS PARTE B



**Teste de trilhas parte A**

Tempo gasto em segundos →

Não realizado  (parar se ultrapassar 180 segundos)

**Teste de trilhas parte B**

Tempo gasto em segundos →

Não realizado  (parar se ultrapassar 180 segundos)

## FLUÊNCIA VERBAL CATEGÓRICA (Animais)


Total de palavras ditas e não repetidas:

--	--

## GROOVED PEGBOARD

**Mão dominante:**     Direita     Esquerda     Não realizado

Tempo:   :    
           Min        Seg

Número de pinos que caíram:

**Mão não-dominante:**  Direita     Esquerda     Não realizado

Tempo:   :    
           Min        Seg

Número de pinos que caíram:

## TEMPO DE MARCHA

1º Tentativa:   :    
                   Min        Seg

**Não realizado**

2º Tentativa:   :    
                   Min        Seg

**Não realizado**

3º Tentativa:   :    
                   Min        Seg

**Não realizado**