



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

AIUNA KAWANE BARBOSA LOPES DA SILVA

ALTERAÇÕES NO SISTEMA NERVOSO OCASIONADAS PELO HIV- AIDS

Trabalho de conclusão de curso, apresentado no formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para a conclusão do curso de Bacharelado em Biomedicina, sob orientação da Professora Dra. Ana Claudia Souza.

BRASÍLIA

2018

“(…) Biomédicos, sem palco, sem luzes ofuscantes, sem cenários deslumbrantes. Às vezes sem nenhum aplauso. Heróis anônimos, que brilham nos bastidores criando scripts e roteiros de amor à vida”.

Fábio de França Martins.

Alterações no Sistema Nervoso Central ocasionadas pelo HIV-AIDS

Aiuna Kawane Barbosa Lopes da Silva¹
Ana Cláudia Souza²

Resumo: Pacientes infectados pelo HIV apresentam comprometimento imunológico grave e progressivo sendo responsável pela AIDS, o vírus tem tropismo pelo SNC desde o início da sua infecção e durante sua evolução o HIV tem sido encontrado no LCR e no tecido cerebral, o vírus atravessa a BHE dentro dos macrófagos infectados desencadeando distúrbios neurológicos. O objetivo deste trabalho é descrever a fisiopatologia e a patogenia do vírus HIV no sistema nervoso central, bem como apresentar a distribuição epidemiológica deste vírus no Brasil nos últimos anos por meio de uma revisão da literatura com o intuito de elucidar possíveis alterações neurológicas provocadas pelo HIV, que possa não estar associada a doenças oportunistas e sim a ação do próprio vírus no sistema nervoso. Embora a maior parte dos estudos sobre HIV se concentre nos efeitos sobre o sistema imunológico, a infecção do SNC é um problema crescente e merece atenção na saúde pública.

Palavras chave: AIDS, SNC, Alterações Fisiológicas e Barreira Hematoencefálica.

Central Nervous System Changes Caused by HIV-SIDA

Abstract: Patients infected by the HIV have severe and progressive immune compromised is responsible for the SIDA virus has tropism for the CNS from the beginning of their infection during their evolution and HIV has been found in CSF and brain tissue, the virus crosses the BBB within infected macrophages triggering neurological disorders. The objective of this work It is to describe the pathophysiology and pathogenesis of HIV virus in the central nervous system as well as presenting the epidemiological distribution of this virus in recent years in Brazil through a literature review in order to elucidate possible neurological changes caused by the HIV, which can not be associated with opportunistic infections, but the action of the virus itself in the nervous system. Although most studies on HIV to focus on the effects on the immune system, the infection of the CNS is a growing problem that deserves attention in public health.

Keywords: SIDA, CNS, Physical Changes and Blood brain barrier.

1. INTRODUÇÃO

¹Graduando do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB. aiuna_lopes@hotmail.com

²Doutora em Patologia Molecular pela Universidade de Brasília, graduada e mestre em Odontologia pela Universidade Federal de Uberlândia. Possui pós-graduação em Docência no ensino superior pela Faculdade LS- Brasília.

No início da década de 1980 se disseminou pelo mundo o vírus da imunodeficiência humana (HIV) responsável pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), que a partir de então se tornou um problema de saúde pública e que ainda ocorre nos anos atuais (CHRISTO, 2010).

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) age invadindo células do sistema imunológico por meio da ligação da molécula CD4 leucocitária à glicoproteína gp 120 viral com o apoio de um co-receptor, geralmente CXCR4 (principalmente macrófagos) ou CCR5 (característico do linfócito Thelper). Pode ocorrer também através da proteína gp4 que se funde a outro receptor de superfície celular. Assim, o material genético do vírus que é RNA fita simples é introduzido na célula alvo e ocorre a transcrição reversa que produz o ácido desoxirribonucléico (DNA) de cadeias duplas. Esta informação é armazenada no núcleo da célula, onde a integrase desempenha sua função, unindo o genoma viral ao genoma da célula. Assim, quando estimulada por diferentes agentes causa a replicação e expressão dos genes virais, resultando na multiplicação do vírus nas células infectadas (ESCOBAR, 2009; SAVI, 2015).

A AIDS é a principal consequência para a maioria dos portadores do vírus HIV. O tempo para a evolução da síndrome depende do tempo de destruição do sistema imune do hospedeiro, que fica, portanto, sujeito a vários agentes oportunistas (SAVI, 2015).

De acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), foram notificados 136.945 casos de infecção pelo HIV no Brasil entre os anos 2007 e 2016 (BRASIL, 2016). Atualmente, em todo o mundo, aproximadamente 40 milhões de pessoas estão infectadas pelo HIV (TORTORA, 2016).

Os pacientes infectados pelo vírus HIV apresentam comprometimento imunológico grave e progressivo (CHRISTO, 2010). O vírus danifica principalmente linfócitos T auxiliares levando-os a lise celular (TORTORA, 2016). Ao lado do sistema linfoide, o Sistema Nervoso Central (SNC) é o principal alvo para o vírus, desde o início da sua infecção e durante sua evolução o HIV tem sido encontrado no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no tecido cerebral, o vírus atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) dentro dos macrófagos infectados (CHRISTO, 2010).

Em seres humanos, o sistema nervoso representa a fonte de consciência, sensação, memória, aprendizado, movimento voluntário, pensamento e outras formas de comportamento cognitivo (LEVY, 2006).

A infecção encefálica pelo HIV tem como consequência danos cognitivos cujas causas ainda não estão totalmente esclarecidas. Uma hipótese é de que as microglias e macrófagos periventriculares infectados liberam neurotoxinas que causam a liberação de citocinas e quimiocinas que levam à alteração da estrutura sináptica do córtex e os mecanismos mais comuns que geram a perda celular é a apoptose ou a morte celular programada (CHRISTO, 2010). Outra hipótese é a indução de perfis alterados por expressão de genes e proteínas nos próprios neurônios prejudicando sua função (ROBERTS et al., 2003).

De acordo com Eliseo e colaboradores (2006) com a ação da terapia antirretroviral altamente ativa (TARV) houve uma queda na incidência dos efeitos causados no SNC pelo HIV, entretanto, está ocorrendo um maior acometimento do SNC à medida que os indivíduos infectados pelo HIV estão vivendo mais.

A infecção pelo vírus HIV apresenta comumente distúrbios neurológicos. Ocorre um estresse oxidativo que exerce um papel na patogênese da neuro-AIDS, desencadeando e modulando a formação de radicais livres nos tecidos cerebrais de pacientes com AIDS e o vírus também está envolvido na morte celular de astrócitos e neurônios. Sendo assim, para ter uma abordagem terapêutica bastante sucedida é importante compreender os processos que desencadearam a formação de radicais livres (MOLLACE et al., 2001).

Os principais mecanismos para explicar a neurotoxicidade são: a liberação de citocinas e fatores quimiotáticos que alteram o funcionamento das células da glia, linfócitos, neurônios, astrócitos e oligodendrócitos e o outro mecanismo é o efeito direto de macrófagos infectados que podem aderir ao neurônio e astrócitos (GONZÁLEZ, 2008). É possível detectar alterações neurológicas em crianças e adolescentes, e a presença do vírus tem sido amplamente demonstrada no parênquima cerebral e no LCR, seu diagnóstico ocorre por meio da detecção do genoma viral por técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR) e hibridização *in situ* (FISH).

Levando em consideração o panorama epidemiológico do HIV no Brasil e sua possível neurotoxicidade, o objetivo deste trabalho é descrever a fisiopatologia e a patogenia do vírus HIV no sistema nervoso central, bem como apresentar a distribuição epidemiológica deste vírus no Brasil nos últimos anos. O intuito do trabalho é elucidar possíveis alterações neurológicas provocadas pelo vírus HIV, que possa não estar associada a doenças oportunistas e sim a ação do próprio vírus no sistema nervoso.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura sobre as alterações no sistema nervoso central (SNC) ocasionadas pela AIDS. Essa categoria de revisão consiste em um trabalho mais amplo, apropriado para discutir e descrever o desenvolvimento de um determinado assunto, baseando-se em uma análise da literatura publicada em livros e artigos de revistas científicas (ROTHER, 2007).

As referências apresentadas pela literatura sobre essas alterações foram coletadas a partir das bases de dados, Google Scholar, PubMed e SciELO, Science Direct além disso também foram consultados livros acadêmicos publicados no acervo da biblioteca UniCEUB, sendo a base de maior relevância para o trabalho artigos das plataformas SciELO e PubMed por contar maior número de informações válidas e atuais. As palavras-chave utilizadas foram: “AIDS”, “Fisiopatologia”, “SNC”, “Alterações Fisiológicas” e “Barreira Hematoencefálica”. Os idiomas utilizados na pesquisa foram em inglês e espanhol. O período definido para a busca foi de 2001 até 2018.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Mecanismo de ação do HIV

Órgãos, proteínas, células e enzimas formam um agregado do sistema imunológico que possibilita de alguma maneira o desenvolvimento de uma resposta rápida, e bastante precisa tendo em vista a manutenção da homeostase fisiológica e defesa da integridade do organismo diante de agressões exógenas. A AIDS é causada pelo retrovírus pertencente à família *Retroviridae* e ao gênero *Lentivirus* conhecido como HIV, que tem como capacidade infectar as células do sistema imunológico, principalmente as células T, causando imunodepressão e maior vulnerabilidade a agentes infecciosos (CREPALDE, 2016; SAVI, 2015;).

A infecção pelo HIV causa uma extensa alteração no sistema imune, o vírus infecta células TCD4+ que são responsáveis por regular a resposta imunológica e contínua replicação viral, portanto, seu efeito se baseia na depressão deste sistema, gerando alterações imunológicas e infecções por patógenos oportunistas. O prognóstico, controle e acompanhamento da evolução da doença ocorre pela carga viral e a contagem de células TCD4+ (DAMINELLI, 2010; SIMÕES, 2006; NEMOTO et al., 2015).

A grande maioria dos pacientes no período de soro conversão apresenta síndrome febril com enfartamento de linfonodos e a minoria dos indivíduos apresenta sinais e sintomas neurológicos inespecíficos, esses sinais e sintomas podem desaparecer e muitos dos indivíduos apresentam-se assintomáticos pelo período de dois a oito anos (KALIL, 2005).

A infecção do vírus no SNC é ocasionada pela ruptura da BHE e favorece o desenvolvimento de disfunções neurológicas (NAKAGAWA, 2012). Na maioria das vezes, o vírus chega ao cérebro por meio de um infiltrado inflamatório de monócitos ou macrófagos que se expande até as células da glia (micróglia e astrócito), que são macrófagos imóveis, atingindo os neurônios cerebrais de forma indireta (YOSHIMURA, 2017).

De acordo com Nakagawa (2012) a micróglia e os macrófagos são fundamentais para a replicação produtiva do HIV no SNC, o que indica que o vírus pode desencadear neurotoxicidade. Sendo assim, consegue-se explicar a maior parte das alterações neuropsicológicas cognitivas dos soropositivos em sua forma de manifestações precoce ou tardia, leves, moderadas, graves e inexistentes ao longo do andamento clínico (KALIL, 2005).

Os astrócitos exercem um papel importante nas disfunções neurológicas pelo intermédio do HIV, servindo como um possível reservatório para o vírus e um produtor ativo de mediadores inflamatórios e fatores neurotóxicos. Os macrófagos infectados atravessam a BHE, em situações de vulnerabilidade desta barreira e, dessa forma permitindo a entrada do vírus HIV no SNC e, assim colaborando para o desenvolvimento de disfunções neurológicas e o desenvolvimento de reações inflamatórias vasculares. Estima-se que mais de 50% dos soropositivos sejam capazes de desenvolver demência associada ao HIV ainda no estágio inicial da infecção. E isso ocorre pela hipótese de interação de proteínas específicas do HIV com as células infectadas (ABIDIN et al., 2017; IVEY, 2009; NAKAGAWA, 2012).

3.2. Alterações no sistema nervoso associadas ao HIV

Existem duas maneiras diferentes que o HIV consegue comprometer o SNC, tanto de forma indireta por meio da imunossupressão e infecções oportunistas e, também de maneira direta, causando manifestações clínicas, sendo ela a neuropatia, mielopatia e encefalopatia pelo HIV (CREPALDE, 2016).

De acordo com Ellis e colaboradores (2011) os indivíduos soropositivos que nunca tiveram baixas contagens de células CD4 estavam relativamente protegidos de comprometimento neuropsicológico quando comparados com aqueles com histórico de imunossupressão grave.

As alterações neurocognitivas associadas ao HIV eram originalmente conhecidas como complexo de demência de AIDS e mais tarde alteradas por um grupo de trabalho do *National Institutes of Health para HIV-associated dementia* (HAD). Com a introdução dos antirretrovirais combinantes em 1996-1997, distúrbios cognitivos e motores leves que não preenchiam os critérios para demência se tornaram aparentes, e a necessidade de definir melhor esse aspecto levou ao termo *HIV-associated neurocognitive disorders* (HAND) (KIMANI, 2018).

Entre as proteínas virais neurotóxicas liberadas pelas células infectadas está a proteína trans-ativador de transcrição (Tat) que se faz necessária para a transcrição bem-sucedida do RNAm viral de comprimento total. O gene que codifica esta proteína é um dos primeiros a serem expressos no ciclo de replicação do vírus. Pesquisas atuais sugeriram que proteínas acessórias do vírus podem estar envolvidas nessas alterações e, muitos estudos indicaram que a proteína Tat pode perturbar a função neuronal e das células da glia. Dados indicam que a Tat pode atingir diretamente a neurotransmissão dopaminérgica, modulando a função transportadora de dopamina e, especificamente danificando as regiões ricas em dopamina no SNC. A infecção apresenta associação à disfunção dopaminérgica, mas os mecanismos permanecem indefinidos. O HIV introduz-se rápido no cérebro logo após a exposição inicial. Durante toda a infecção há uma ativação imune intratecal crônica. Ainda que os neurônios não sejam infectados pelo HIV, podem ser danificados indiretamente pelas proteínas virais, como a gp120 e Tat, e neurotoxinas resultantes da resposta imune neurológica (ARRAES, 2014; GASKILL et al., 2017).

O vírus no SNC pode não ser suprimido corretamente pela terapia antirretroviral por causa da diminuição do efeito citopatogênico e a não penetração das drogas antirretrovirais no SNC colabora para o desenvolvimento de resistência a drogas, sucedendo a disseminação do vírus em todo tecido do SNC. Esses mecanismos causam infecção e inflamação tecidual acarretando a ativação astrocitária, macrofágica e microglial, disfunção neuronal e do comportamento cognitivo (ALMEIDA, 2006; ARRAES, 2014; VALCOUR et al. 2011).

Depois que o HIV entra no Sistema Nervoso, ele ocupa suas células e resultando em lesões em todo tecido neural, iniciando diversos comprometimentos. Ocorre perda neural em todo córtex frontal, atrofia cerebral, desmielinização, fundamentalmente nas zonas periventriculares, corpo caloso, cápsula interna, comissura anterior e trato óptico (CRHISTO, 2010).

Pessoas infectadas pelo vírus podem desenvolver disfunções cognitivas, comportamentais e motoras. As reclamações mais comuns podem ser lentidão mental, perda de memória, distúrbios da marcha, tremor, comprometimento dos movimentos finos (MOTA, 2013).

A demência relacionada com a AIDS é decorrente do comportamento do vírus em conjunto com a resposta do organismo infectado. Assim, quando a doença já se apresenta num estágio avançado, os pacientes manifestam déficits em vários domínios cognitivos, enquanto portadores do vírus podem ter déficits sutis e limitados a poucos domínios cognitivos (CHRISTO, 2010).

Uma grande parte dos indivíduos infectados com HIV não apresenta alterações neuropsicológicas, tanto precoces como tardias ao longo do curso clínico da infecção. A partir da ação de monócitos infectados, não existem mecanismos que impeçam o vírus de entrar precocemente e alojar-se no cérebro (KALIL et al., 2005).

De acordo com Yoshimura (2017), a terapia antirretroviral se mostra eficaz na diminuição do número de casos novos de demência grave associada ao HIV (HAD), entretanto os distúrbios leves e assintomáticos associados ao HIV estão aumentando. Isso pode ser explicado por meio da lesão neuronal não apenas ocasionada diretamente pelo vírus, mas também por ativação neurológica crônica, inflamação e toxicidade de drogas anti-HIV.

Segundo Kalil e colaboradores (2005) o não desenvolvimento de alterações no SNC pode ser explicado por meio da manutenção da homeostase do cálcio que possibilita que os fatores de necrose tumoral (TNF) secretadas pelas células da glia e monócitos possam proteger os neurônios contra agressões tóxicas e metabólicas.

No Brasil há alguns estudos sobre a prevalência de HAND com n amostral distinto em cada um deles e conforme a tabela 1 é possível observar a prevalência de alguns casos de HAND nos anos 2005, 2006, 2011 e 2014.

Tabela 1: Prevalência de alguns casos de HAND no Brasil.

ANO	N amostral	DIAGNOSTICADOS COM HAND
2005	20	5%
2006	184	4,6%
2011	18	34%
2014	98	67,3%

Fonte: Da autora (2018).

Kalil e colaboradores (2005) avaliaram 20 indivíduos soropositivos para o HIV em um Hospital Universitário no Rio de Janeiro e apenas um apresentou atividades cognitivas muito abaixo da média, Oliveira e colaboradores (2006) analisaram 184 pacientes com doenças neurológicas de um hospital de Belo Horizonte e encontraram a presença de demência associada ao HIV em 4,6% deles e Rocha e colaboradores (2011) estudaram 18 pacientes com HIV/AIDS atendidos no Hospital Regional de Assis (Assis-SP) e apuraram algum tipo de dano cognitivo em 34% dos participantes.

Em um estudo com 98 pessoas diagnosticadas com HIV na faixa etária entre 18 e 50 anos de ambos os sexos atendidas no ambulatório de doenças infecciosas do Hospital das Clínicas e do Hospital Universitário Oswaldo Cruz em Recife-PE, no período de janeiro de 2013 a agosto de 2014, 66 foram diagnosticadas com HAND com o uso da Escala Internacional de Demência pelo HIV. Destes 33,7% tiveram o diagnóstico de demência associada ao HIV e 67,3% da população analisada mostrou frequência de todas as formas do HAND (assintomática, leve e demência). O estudo concluiu que pacientes do sexo feminino e com idade entre 31- 50 anos são mais propensas ao HAND (ARRAES, 2014).

O diagnóstico de distúrbios neurocognitivos associados ao HIV geralmente é feito excluindo outras patologias comuns em portadores do HIV. É realizada uma avaliação do histórico médico do paciente, avaliação neuropsicológica, exames de sangue, análise do LCR e exames de imagem, como a PET/CT que demonstram atividade reduzida no cérebro (TURNER et al., 2016).

A ressonância magnética nuclear do encéfalo é mais eficaz que a tomografia computadorizada do crânio e pode constatar lesões hiperintensas e levemente simétricas na substância branca. Podendo haver hipotrofia cortical e hidrocefalia, todavia estes sinais não são específicos de demência pelo HIV e, às vezes, os exames não apresentam alterações mesmo a doença estando presente (CHRISTO,2010).

Como a principal causa de degradação cognitiva em pacientes infectados pelo HIV é a infecção do vírus no SNC, o tratamento antirretroviral continua sendo a melhor escolha, no entanto, o tratamento isolado não teve sucesso na erradicação da HAND.

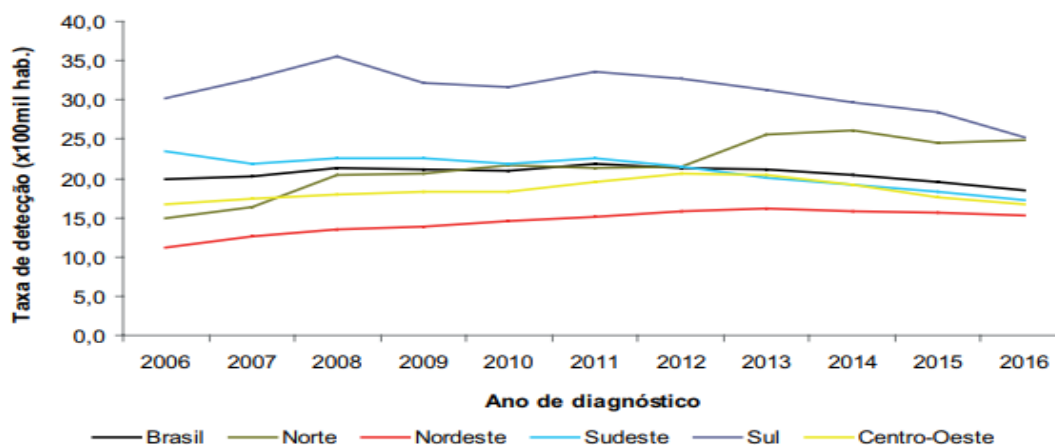
Ainda que os sintomas sejam normalmente leves e a demência grave seja rara, a deficiência afeta a qualidade de vida e funcionamento do dia-a-dia. A droga mais estudada foi a zidovudina que demonstrou eficácia na redução do comprometimento neuropsicológico nos pacientes. Julga-se que a eficácia da zidovudina na melhora da deterioração cognitiva possa ser devido à sua capacidade de atravessar a BHE e, portanto, ter boa penetrância no SNC (MORENO, 2009; VALCOUR et al., 2011).

3.3. Epidemiologia do HIV/AIDS

No Brasil, foram identificados 882.810 casos de AIDS entre os anos de 1980 e 2017. Anualmente, são registrados em média 40 mil novos casos da patologia no país (BRASIL, 2017).

De acordo com a tabela 2 é possível verificar que a taxa de detecção vem diminuindo gradualmente no Brasil nos últimos anos. Em uma década apresentou uma queda de 5,1%, revelando a taxa de 2006 que foi de 19,9/100.000 habitantes e, em 2016, de 18,5/100.000 habitantes (BRASIL, 2017).

Tabela 2: Apresentação de estudos epidemiológicos contendo taxa de detecção de AIDS (/100 mil hab.). Brasil, 2006 a 2016.



Fonte: Adaptado Ministério da Saúde - Brasil (2017).

Verifica-se que as regiões Norte e Nordeste apresentaram um aumento da taxa de detecção, sendo 24,8 e 15,2 no ano de 2016 respectivamente, havendo um aumento de 66,4% (Norte) e 35,7% (Nordeste) em comparação com as taxas mostradas no ano de 2006 que foram 14,9 (Norte) casos por 100/hab. e 15,2 (Nordeste). E nessas regiões tem indicação do aumento da mortalidade (BRASIL; GUIMARÃES et al., 2017).

Atualmente, a epidemiologia da AIDS é determinada por meio dos meios de heterossexualização, faixa etária jovem, pouca escolaridade e pobreza extrema. Apresentou aumento da transmissão por meio dos homossexuais podendo estar associado com o crescimento da incidência de casos da doença em mulheres, representando o ocorrido como algo muito importante na epidemia, é notável o aumento de casos em idosos, colaborando para uma mudança significativa nos dados do perfil de AIDS no Brasil (CREPALDE, 2016).

Segundo os dados apresentados pelo quadro 1 está havendo um decréscimo do número de pessoas infectadas pelo HIV nos últimos cinco anos, isso não significa que tem menos pessoas infectadas pelo vírus e/ou a doença, quer dizer que a população está se conscientizando a respeito do vírus e, assim se prevenindo adequadamente.

Quadro 1: Frequência por Ano Notificação

Região Res.: Região Norte, Região Nordeste, Região Sudeste, Região Sul, Região Centro-Oeste no período de 2013-2017.

Ano de Notificação	Região Norte	Região Nordeste	Região Sudeste	Região Sul	Região Centro-Oeste	TOTAL
2013	22.990	2	1	2	0	22.995
2014	4.807	21.951	3	5	0	26.766
2015	1225	4.037	19.824	7	1	25.094
2016	844	1.224	3.969	18.700	4	24.741
2017	543	619	844	2.870	8.022	12.898

Fonte: DATASUS (2017).

Destaca-se que a notificação compulsória do vírus HIV foi inserida em 17 de fevereiro de 2016 na Portaria nº 204, assim, resultando uma análise menos cautelosa com relação aos aspectos da infecção no país (BRASIL, 2017). Esse fato pode explicar a não corroboração dos dados disponibilizados sobre a detecção /100 mil hab. com a notificação do HIV/AIDS nos últimos cinco anos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O SNC possui uma proteção fazendo com que o mesmo não participe ativamente das respostas imunológicas, a proteção ocorre por meio da barreira hematoencefálica que é incumbida de impedir a entrada de macromoléculas, controlar e regular a homeostase do cérebro, medula espinhal e LCR junto com os demais sistemas do

organismo, contudo o SNC ainda é acometido diretamente pelo HIV, que consegue atravessar esta barreira utilizando monócitos ou macrófagos infectados que irão se alojar no encéfalo, além disso, o processo inflamatório que se instaura no SNC pela invasão viral libera substâncias neurotóxicas provocando perda e morte neural, consequentemente gerando danos neurocognitivos que por sua vez, as causas ainda não estão elucidadas.

A disseminação dos casos da AIDS no Brasil vem sendo reconhecida como uma epidemia de várias proporções, acometendo pessoas de classe social, sexo e faixa etária diferentes. A doença se destaca por evidenciar excessivas alterações em seu desenvolvimento e distribuição de casos, observou-se uma redução no número total de casos nos últimos cinco anos, porém houve uma mudança no perfil populacional com um aumento de casos em mulheres, idosos e população jovem.

Embora a maior parte dos estudos sobre HIV se concentre nos efeitos sobre o sistema imunológico, a infecção do SNC é um problema de saúde pública crescente. Implicações devido ao neurotropismo do vírus e, em particular, o comprometimento cognitivo na doença por HIV continua sendo comum apesar da terapia antirretroviral combinada e estudos sugerirem que quanto mais cedo der início a TARV menor é o risco de desenvolver HAND.

A carência de informações sobre as alterações neurológicas que o vírus provoca e o devido diagnóstico são umas das principais dificuldades na detecção dessas anomalias, justificando a necessidade de mais estudos nesta área.

5. REFERÊNCIAS

ABIDIN, A. et al. Alteration of brain network topology in HIV-associated neurocognitive disorder: A novel functional connectivity perspective. **NeuroImage Clinical**, Amsterdam, v.17, p. 768-777, dez. 2017.

ALMEIDA, S. M.; LETENDRE, S.; ELLIS, R. Human immunodeficiency virus and the central nervous system. **The Brazilian Journal of infectious diseases**, Curitiba, v. 10, n. 1, p. 41–50, fev. 2006.

ARRAES, L. Distúrbio neurocognitivo associado ao HIV, utilizando a escala internacional de demência por HIV, em Recife, PE. Tese (Mestrado)- Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico de AIDS-HIV**, Brasília, Centro de documentação do Ministério da Saúde, 2016. p. 7-10.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico de AIDS-HIV**. Brasília, Centro de documentação do Ministério da Saúde, 2017. p. 8-13.

CHRISTO, P. Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e AIDS. **Revista da Associação Médica Brasileira**, Belo Horizonte, v. 56, n. 2, p. 1-6, jan. 2010.

CREPALDE, F.; PREIRA, N.; BACELAR JÚNIOR, A. Comprometimento da barreira hematoencefálica pelo vírus HIV e complexo de demência associado a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, Minas Gerais, v.17, n. 02, p. 114-121, dez. 2016.

DAMINELLI, E.; TRITINGER, A.; SPADA, C. Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana submetidos à terapia antirretroviral com e sem inibidor de protease. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 10-15, fev. 2010

ELLIS, R. et al. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. **AIDS (London, England)**, London, v. 25, n. 14, p. 1747–1751, set. 2011.

ELISEO, A. et al. CCL2/ Monocyte chemoattractant protein-1 Mediates Enhanced Transmigration of Human Immunodeficiency Virus (HIV) – Infected Leukocytes across the blood-brain barrier: A potential mechanism of HIV-CNS Invasion and NeuroAIDS. **The Journal of Neuroscience**, New York, v. 26, n. 4, p. 2-6, jan. 2006.

ESCOBAR, M.; LÉON, J; PIÑEIRO, B. Manifestaciones neurológicas en el paciente com SIDA. **Revista Medica Electrónica**, Matanzas, v. 31, n. 2, s.p., abr. 2009.

- GALVÃO, M. et al. Qualidade de vida e adesão à medicação antirretroviral em pessoas com HIV. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 48-53, fev. 2015.
- GASKILL, P. et al. HIV, Tat and dopamine transmission. **Neurobiology of disease**. Oxford, v. 105, p. 51-73, set. 2017.
- GONZÁLEZ, F. Manifestaciones neurológicas em pacientes pediátricos y adolescentes mexicanos infectados com VIH/SIDA. Experiencia Del Hospital Infantil de México
- GUIMARAES, M. et al. Mortalidade por HIV/Aids no Brasil, 2000-2015: motivos para preocupação? **Revista brasileira de epidemiologia**. São Paulo, v. 20, n. 1, p. 182-190, maio, 2017.
- IVEY, N.; MACLEAN, A.; LACKNER, A. Acquired immunodeficiency syndrome and the blood-brain barrier. **Journal of Neurovirology**, v. 15, n. 02, p. 111-122, jul, 2009
- KALIL, R. et al. Infecção HIV no cérebro: As bases biológicas da neuropsicologia. **DST- J bras Doenças sexualmente transmissíveis**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, pp.71-75, mar. 2005.
- KIMANI, R. Assessment and Diagnosis of HIV- Associated dementia. **The Journal of Nurse Practitioners-JNP**, New York, v. 14, n. 03, p. 190-195, março 2018.
- LEVY, M. **Fundamentos de Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- MOLLACE, V. et al. Oxidative stress and neuroAIDS: triggers, modulators and novel antioxidants. **Trends in Neurosciences**. Cambridge, v. 24 n. 7, p. 411-416, jul. 2001.
- MORENO, J.; ANDREU, J. Trastornos neurocognitivos en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. **Medicina clínica**. Barcelona, v. 132, p. 787-791, maio, 2009.
- MOTA, V. Disfunção cognitiva no doente com infecção VIH: do saber ao fazer. Tese (Mestrado) – Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, Porto, 2013.
- NAKAGAWA, S.; CASTRO, V.; TOBOREK, M. Infection of human pericytes by HIV-1 disrupts the integrity of the blood-brain barrier. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, Miami, v. 16, n. 12, p. 2950-2957, ago. 2012.
- NEMOTO, T. et al. Examining the sociocultural context of HIV-related risk behaviors among kathoey (male-to-female transgender women) sex workers in Bangkok, Thailand. **The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care**, California, n. 27, v.2, p.153–165, nov. 2015.

OLIVEIRA, J. et al. Doença neurológica em pacientes infectados pelo HIV na era do tratamento anti-retroviral altamente ativo: uma experiência brasileira. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** Uberaba, v. 39, n. 2, p. 146-151, abril de 2006.

ROBERTS, E. et al. Induction of Pathogenic Sets of Genes in Macrophages and Neurons in NeuroAIDS. **American Journal of Pathology.** New York, v. 162, n. 6, p. 2041-2057, jun. 2003.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática x Revisão Narrativa. **Revista Acta Paulista de Enfermagem.** São Paulo, v. 20, n. 2, p. vii-viii, abr./jun. 2007.

SAVI, M. SOUZA, T. Dinâmica da interação entre o sistema imunológico e o vírus HIV. **Revista Militar de ciência e tecnologia.** Rio de Janeiro, v. XVI, n. 3, pp. 15-26, jun. 2015.

SIMÕES, E. Respostas Fisiológicas, hematológicas e bioquímicas do portador de HIV para um programa de atividade física orientada. **Revista Fitness e Performance.** Rio de Janeiro, v.5, n. 3, p. 139-145, maio/jun. 2006.

TORTORA, G. **Princípios da Anatomia e Fisiologia.** 2016. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788527728867>>. Acesso: 29 ago. 2017.

TURNER, R. et al. An individual with human immunodeficiency virus, dementia, and central nervous system amyloid deposition. **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring.** Washington, v. 4, p. 1-5, 2016.

VALCOUR V, et al. Pathogenesis of HIV in the central nervous system. **Current HIV/AIDS reports.** Philadelphia, v. 8, n. 6, p. 54-61, março. 2011.

YOSHIMURA, K. Current Status of HIV/AIDS in the ART era. **Journal of Infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy.** Japão. v. 23, n. 1, pp.12-16, jan. 2017.