

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO



# **Disfunção cognitiva no doente com infecção VIH: do saber ao fazer**

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Vasco Miguel de Almeida e Mota

Orientador:  
Dr. Arlindo Paulo de Sá Guimas

Porto, 2012/2013

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO



# **Disfunção cognitiva no doente com infeção VIH: do saber ao fazer**

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Vasco Miguel de Almeida e Mota

Contacto Telefónico: (+351) 91 3554593

Correio Electrónico: [vascomam@gmail.com](mailto:vascomam@gmail.com)

Orientador:

Dr. Arlindo Paulo de Sá Guimas

Porto, 2012/2013

## **RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** As perturbações neurocognitivas são manifestações que afectam entre 60 a 75% dos doentes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e, estão associadas a sobrevida reduzida.

**OBJECTIVOS:** Propõe-se com o presente trabalho, realizar uma revisão da literatura actual, com base na evidência científica disponível, de modo a elucidar a patofisiologia, os critérios de classificação, métodos de diagnóstico e opções terapêuticas.

**DESENVOLVIMENTO:** Com o advento da terapêutica retroviral combinada, o paradigma das perturbações neurocognitivas associadas ao vírus da imunodeficiência humana foi alterado. Apesar das manifestações mais graves terem diminuído drasticamente, as variantes ligeiras aumentaram. A patofisiologia caracteriza-se por gliose e inflamação persistente no sistema nervoso e, classicamente afecta a região subcortical, embora actualmente também haja envolvimento cortical. A perda de memória, dificuldades de concentração e lentificação psicomotora são queixas típicas destes doentes. O diagnóstico é realizado por exames neuropsicológico, testes de rastreio, neuroimagem e avaliação da imunossupressão e da carga viral no plasma e/ou no líquido cefalorraquidiano. O tratamento é realizado utilizando os esquemas habituais e, que tenham, preferencialmente uma boa penetração do parênquima cerebral.

**CONCLUSÃO:** O diagnóstico desta patologia é feito por exclusão, pelo que deve haver uma intervenção precoce para melhorar o prognóstico. A boa adesão terapêutica é a medida mais eficaz em doentes que não estão em tratamento. São necessários novos estudos para desenvolver um biomarcador que seja um preditor desta entidade e, para novas terapias direccionadas para o sistema nervoso.

**PALAVRAS-CHAVE:** “défice cognitivo”; “VIH”; “perturbações neurocognitivas associadas ao VIH”; “demência associada ao VIH “ e “HAART”.

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Neurocognitive disorders are manifestations that affects 60 to 75% of patients infected with the human immunodeficiency virus and are associated with shortened survival

**OBJECTIVES:** It is proposed that the present work, conduct a review of current literature, based on scientific evidence available, in order to elucidate the pathophysiology, classification criteria, diagnostic methods and treatment options of this disease.

**DEVELOPMENT:** With the advent of combination antiretroviral therapy, the paradigm of neurocognitive disorders associated with human immunodeficiency virus has changed. Despite the more severe manifestations have decreased dramatically, the minor variants have increased. The pathophysiology is characterized by persistent inflammation and gliosis in the nervous system, and classically affects the subcortical region, although currently there is also cortical involvement. Memory loss, difficulty concentrating, and psychomotor retardation are typical complaints of these patients. The diagnosis is made by neuropsychological tests, screening tests, and neuroimaging evaluation of immunosuppression and viral load in plasma and / or cerebrospinal fluid. The treatment is carried out using the usual schemes, and having preferably a good penetration of the brain parenchyma.

**CONCLUSION:** The diagnosis of this disease is made by exclusion, so there should be early intervention to improve prognosis. The good adherence to therapy is the most effective in patients who are not in treatment. Further studies are needed to develop a biomarker that is a predictor of this entity and for new therapies targeting the nervous system.

**KEYWORDS:** “cognitive impairment”; “HIV”; “hiv-associated neurocognitive disorders”; “HIV-associated dementia“ e “HAART”.

**ÍNDICE**

<u>Abreviaturas</u>	<u>6</u>
<u>Introdução</u>	<u>7</u>
<u>Material e métodos</u>	<u>10</u>
<u>Desenvolvimento</u>	<u>11</u>
Interacção do VIH com o Sistema Nervoso Central	<u>11</u>
Manifestações Clínicas do VIH no Sistema Nervoso Central	<u>12</u>
Relação da doença de Alzheimer com a Demência por VIH	<u>15</u>
Paradigma das PNVIH com o aparecimento da HAART	<u>17</u>
Factores de risco	<u>18</u>
Estudo Diagnóstico das PNVIH	<u>19</u>
Tratamento das PNVIH	<u>22</u>
Recomendações actuais e implicações na prática clínica	<u>23</u>
<u>Conclusão</u>	<u>25</u>
<u>Agradecimentos</u>	<u>27</u>
<u>Referências bibliográficas</u>	<u>28</u>
<u>Anexo 1 - HIV Dementia Scale</u>	<u>31</u>
<u>Anexo 2 - International HIV Dementia Scale</u>	<u>32</u>
<u>Anexo 3 - Montreal Cognitive Assessment versão portuguesa</u>	<u>33</u>
<u>Anexo 4 - Algoritmo para tratamento das alterações cognitivas devido ao VIH</u>	<u>34</u>

**ABREVIATURAS**

AAN - Associação Americana de Neurologia

APOE - apolipoproteína E

ARN - ácido ribonucleico

ARV - anti-retrovíricos

$\beta$ -amilóide - beta-amilóide

BHE - barreira hemato-encefálica

BHIVA - *British HIV Association*

CHARTER - *CNS Highly Activated Retroviral Therapy Effects Research*

CPE - *CNS Penetration-Effectiveness*

DAV - demência associada ao VIH

DCL - défice cognitivo ligeiro

DNA - Défice Neurocognitivo Assintomático (associado ao VIH)

EFV - efavirenz

HAART - *Highly Active Antiretroviral Therapy* (terapêutica anti-retrovírica de alta eficácia)

HDS - *HIV Dementia Scale*

HNRC - *HIV Neurobehavioral Research Center*

IP - inibidor da protease

ITRN - inibidores da transcriptase reversa nucleósidos

ITRNN - inibidores da transcriptase reversa não-nucleósidos

LCR - líquido cefalorraquidiano

MMSE - *Mini-Mental State Exam*

MoCA - *Montreal Cognitive Assessment*

OMS - Organização Mundial da Saúde

ONU - Organização das Nações Unidas

PNL - Perturbação Neurocognitiva Ligeira (associada ao VIH)

PNVIH - Perturbações Neurocognitivas (associadas ao VIH)

PNI VIH/SIDA - Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA

RMN - ressonância magnética nuclear

SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SNC - Sistema Nervoso Central

SRI - Síndrome de Reconstituição Imune

TARV - terapia antiretroviral

TC - tomografia computadorizada

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento normal, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), representa as alterações biológicas universais que ocorrem com a idade e que não são afectadas pela doença e pelas influências ambientais. (1) No entanto, em alguns casos é um processo, em que há redução progressiva, irreversível, da actividade funcional dos tecidos celulares e, por isso, há evidências de fragilidades, que se reflectem na incidência aumentada de doenças degenerativas, como são o caso das neurológicas e osteoarticulares. De facto, quando um doente refere queixas cognitivas, que não chegam à gravidade da demência e não implicam deterioração funcional, tal representa o défice cognitivo ligeiro (DCL). (2) Esta entidade é muito frequente e, apesar de ser subvalorizada, está a receber cada vez mais atenção na prática clínica e no contexto de investigação, uma vez que o risco é maior para a progressão para demência, que compreende um conjunto de sintomas e sinais caracterizado por 3 componentes: deterioração cognitiva, declínio nas actividades de vida diárias e alterações comportamentais. (3)

A classificação do DCL faz-se em dois subtipos: amnésico e não-amnésico (4). No primeiro há uma perda significativa da memória, enquanto as outras capacidades cognitivas, como a executiva, linguagem e visual-espacial, estão preservadas; ao invés, no segundo caso, existe declínio nas funções relacionadas com a atenção, linguagem e visual-espacial e, a memória está intacta. Considera-se a doença de Alzheimer como o acontecimento final do DCL amnésico e, por outro lado, o DCL não amnésico pode ser o precursor de demências menos comuns, como a demência frontotemporal ou demência por corpos de Lewy. Contudo, o processo para a decisão do diagnóstico de DCL, nem sempre é fácil, uma vez que outros domínios cognitivos podem ser afectados, levando a uma designação complementar de *domínio único* ou *múltiplos domínios* (Fig. 1). Para tal, o médico assistente deve ter um índice alto de suspeição, baseado na história clínica e no exame do estado mental e, em algumas situações, torna-se fundamental aplicar testes diagnósticos ou neuropsicológicos. (3, 4)

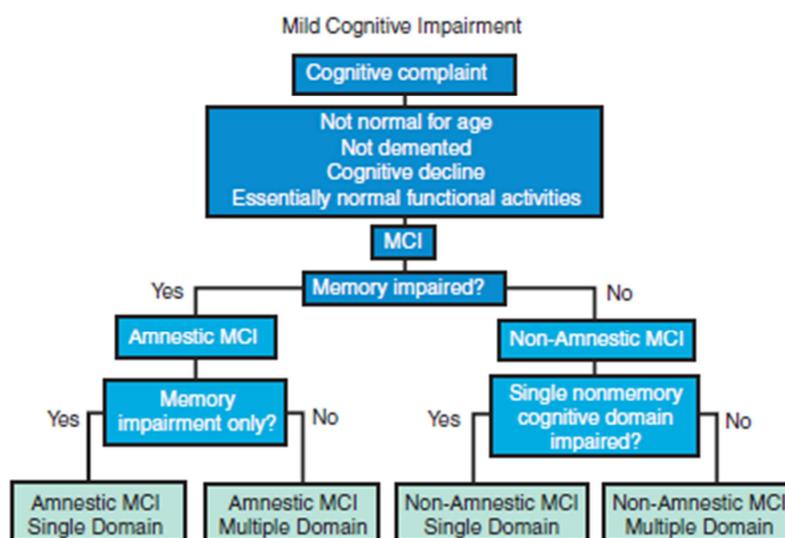


Figura 1 - Fluxograma para efectuar o diagnóstico de subtipos de défice cognitivo ligeiro. (4)

A Organização das Nações Unidas (ONU) estima que actualmente, o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) afecte cerca de 34 milhões de pessoas em todo o mundo, sobretudo nos países em desenvolvimento. Segundo a mesma fonte, em Portugal vivem 48 000 indivíduos com infecção VIH, que corresponde a 0,7 % da população do país. (5) Paralelamente, o Instituto Ricardo Jorge notificou 41 035 casos de infecção VIH/SIDA, em 2011, nos diferentes estadios de infecção. (6)

Uma multiplicidade de estudos demonstraram que os mecanismos neuropatológicos do VIH podem ser directos, produzindo síndromes neurológicas distintos, ou indirectamente, por causa da imunodeficiência resultante com susceptibilidade aumentada para infecções oportunistas. (7-10) Esta invasão dá-se pouco depois da exposição inicial, através da passagem de monócitos e linfócitos contaminados pelo VIH, que atravessam a barreira hemato-encefálica (BHE). Apesar de ocorrer lesão e morte neuronal nos indivíduos afectados, os neurónios, raramente, são infectados pelo VIH. Ao invés, mecanismos indirectos, como as proteínas virais (gp120 e tat) e neurotoxinas são responsáveis pelas alterações histopatológicas encontradas a nível cerebral, que se caracterizam por gliose, nódulos microgliais, inflamação e morte neuronal. (7, 9, 11)

Esta implicação é clinicamente relevante, pois em mais de 50% de doentes, que não recebem HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*), manifestam sinais e sintomas do Sistema Nervoso Central, relacionados com a infecção. (7, 11) Estes conjuntos de manifestações designam-se por Perturbações Neurocognitivas Associadas ao VIH (PNVIH) e, são divididas em três classes, consoante a gravidade: o Défice Neurocognitivo Assintomático (DNA), Perturbação Neurocognitiva Ligeira (PNL) e a Demência associada ao VIH (DAV). O diagnóstico de PNVIH requer a presença de pelo menos duas incapacidades cognitivas, que se

manifestam por diminuição da velocidade de pensamento, função executiva e, problemas de concentração e atenção. (12)

O diagnóstico de défice neurocognitivo ou demência associada à infecção pelo VIH baseia-se em critérios clínicos e exclusão de outras causas potenciais: as infecções oportunistas são a primeira causa para este sintoma, através da encefalite por *Toxoplasma*, Citomegalovirus ou Leucoencefalopatia progressiva multifocal e, também as lesões cerebrais estruturais, nomeadamente o Linfoma primário do SNC. (7-9) Portanto é necessário realizar a história clínica e exame neurológico, avaliação de co-morbilidades (como depressão, factores cardiovasculares, entre outros), testes neuropsicológicos, testes de rastreio (por exemplo, *Mini-Mental State Exam-MMSE*, *HIV Dementia Scale-HDS*, *International HIV Dementia Scale-iHDS*, *Montreal Cognitive Assessment-MoCA*), exames de neuroimagem (tomografia computadorizada-TC e ressonância magnética nuclear-RMN), análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) e neuropatologia. (7, 13)

A idade avançada, a sobrevida prolongada com a infecção, baixas contagens de CD4, maior carga viral são factores de mau prognóstico, pelo que é necessário ter em atenção esses parâmetros na prática clínica. (10)

O aparecimento da terapêutica anti-retrovírica de alta eficácia (HAART), na década 90, permitiu uma mudança no tratamento do doente com infecção VIH/SIDA, o qual passou a viver mais tempo, aumentando a prevalência da PNVIH de 20% para 50%. Assim, o paradigma levou a uma redução das PNVIH severas e, um aumento nas PNVIH ligeiras e moderadas. (7) Estes dados apoiam o conceito que os antiretrovirais têm características diferentes, no que diz respeito à permeabilidade na BHE, o que vai levar a diferenças de níveis terapêuticos no sangue e no LCR. (7, 11, 14)

A revisão bibliográfica das PNVIH (não associadas a doenças oportunistas), com particular destaque do DCL, tem como objectivos:

- a revisão do conhecimento no que diz respeito à fisiopatologia da infecção VIH no SNC e a sua relação com as PNVIH;
- averiguar a existência de algumas semelhanças e diferenças com outras doenças neurodegenerativas;
- métodos de rastreio e avaliação clínica do PNVIH e, suas vantagens;
- as possíveis abordagens destes problemas na prática clínica.

Estas conclusões poderão ser úteis para o médico assistente, pois a precocidade na avaliação das queixas cognitivas de um doente com infecção VIH, vai permitir, não só uma melhor qualidade de vida e, uma funcionalidade de vida diária ideal e, por conseguinte, uma melhor adesão aos diversos tratamentos, que são necessários efectuar, minimizando, assim, o impacto desta doença no indivíduo.

## MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho foram pesquisados artigos científicos nas bases de dados da *Pubmed* e *Science Direct*.

As palavras-chave utilizadas foram “cognitive impairment”; “HIV”; “hiv-associated neurocognitive disorders”; “HIV-associated dementia” e “HAART”.

Todos os artigos analisados foram publicados em revistas científicas internacionais com elevado índice de impacto. O período de pesquisa foi compreendido entre 1999 e 2013.

Foram também utilizados os dados epidemiológicos elaborados pela ONU/OMS e Instituto Ricardo Jorge, bem como as orientações de abordagem ao doente com infecção VIH preconizadas na Europa (*European AIDS Clinical Society-EACS*), Estados Unidos (*International Antiviral Society – USA Panel*), Reino Unido (*British HIV Association-BHIVA guidelines*) e Portugal (*Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA-PNI VIH/SIDA*).

## DESENVOLVIMENTO

### • Interação do VIH com o Sistema Nervoso Central

O VIH-1 é um retrovírus, com tropismo pelo sistema imunitário, em particular por monócitos e linfócitos CD4. Os macrófagos servem principalmente como reservatório para o VIH, uma vez que a infecção não é citopática nestas células; por outro lado, são igualmente locais importantes, onde o vírus sofre recombinação e diversidade genética. (9) Para além disso, o VIH-1 infecta, de igual modo, células CD4 negativas, como é o caso dos astrócitos, que demonstram uma quantidade surpreendente de ácido desoxirribonucleico integrante do VIH; contudo, não há resultados convincentes que demonstrem como o vírus infecta esta população celular. (15) Por conseguinte, as células neuronais não são afectadas directamente por esta infecção e, ao invés, sofrem lesões por mecanismos indirectos. (7, 11)

O genoma do VIH-1 é composto por 3 genes principais: *gag*, *pol* e *env*; o primeiro é responsável pela infraestrutura básica do vírus, o gene *pol* codifica as proteínas enzimaticamente activas e o último é abreviatura de “envelope”, o que significa que encripta as proteínas que estão localizadas na parte externa da partícula viral, como é o caso, da gp120 e da gp41. (7) São estas proteínas virais e outras citocinas proinflamatórias, como factor de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), óxido nítrico e proteases, libertadas por macrófagos infectados, que activam os astrócitos, na produção de citocinas e quimiocinas locais e a alteração da homeostasia neuronal, que provoca a inflamação parenquimatosa, gliose, e lesão sinaptodendrítica, isto é, perda significativa de sinapses e de alterações degenerativas das ramificações dendríticas (8, 9, 11).

Apesar do VIH invadir o SNC, logo após a exposição inicial, a microglia e os macrófagos conseguem evitar a infecção produtiva do CNS, por algum tempo, até que a imunossupressão se desenvolva. A activação crónica com a progressão do VIH conduz, então à sobreprodução de variadas citocinas e quimiocinas proinflamatórias no SNC e no Sistema Nervoso Periférico, mantendo o tecido cerebral num processo contínuo de inflamação. Portanto, o aparecimento de monócitos por quimiotaxia pela BHE é o passo crítico para o desenvolvimento de PNVIH (Fig. 2) e, por conseguinte, a gravidade das PNVIH correlaciona-se fortemente com a quantidade destes elementos celulares no SNC, bem como com a expressão aumentada de substâncias libertadas por estes e pelos astrócitos. (8, 9) .

No caso do Síndrome de Reconstituição Imune, ocorre uma resposta inflamatória severa no tecido cerebral, após a iniciação de anti-retrovíricos (ARV), que assinala a reconstituição imunológica característica. Surge, desta forma, uma resposta paradoxal e inadequada de linfócitos CD8, em resposta a infecções oportunistas, ou ao próprio VIH, devido ao estado de imunodeficiência, que mediados por receptores G<sub>i</sub>, provocam a morte neuronal. (16)

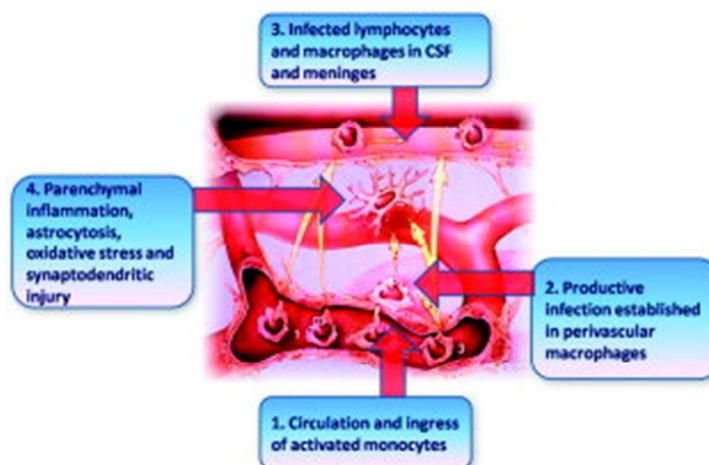


Figura 2 - Esquema da patogénese das PNVIH. O papel dos monócitos infectados na infecção cerebral através dos macrófagos perivascularares. Adaptado de (9).

Outro factor que pode contribuir para o défice cognitivo pelo VIH é o seu subtipo: as estirpes deste vírus são divididas de acordo com diferenças presentes no envelope viral. Desta forma, existem três classes principais: M (*major*), O (*outlying*) e N (*new*). Dentro da primeira classe, que representa mais de 90% casos de VIH/SIDA, houve a necessidade de uma nova classificação, em nove subclasses, que incluem A–D, F–H, J, K e formas recombinantes. (17) No continente europeu e americano a variante B é predominante, enquanto os subtipos A, C e D são os principais no continente africano; alguns estudos demonstram que o subtipo C é menos neurovirulento que os subtipos A e D, na África Subsaariana.

A nível patológico as características fundamentais da encefalite pelo VIH incluem a infecção produtiva dos macrófagos perivascularares e, muitas vezes, a formação de células gigantes multinucleadas. Estas alterações neuropatológicas são mais proeminentes nos gânglios da base e hipocampo, bem como nos circuitos fronto e nigro-estriado, em que a lesão sinaptodendrítica se traduz através da perda de substância branca e cinzenta cerebral, demonstrado por exames de neuroimagem (18, 19) e neuropatologia *post-mortem* (20).

Outra situação que pode levar ao desenvolvimento de défice neurocognitivo é a coinfeção por vírus da hepatite C. A patogenia deste vírus origina-se do mesmo modo, que o VIH, uma vez que também infecta a microglia e os astrócitos, através dos macrófagos que atravessam a BHE. Por outro lado, o núcleo do vírus da hepatite C também provoca lesão cerebral por intermédio de citocinas próinflamatórias. Por estes motivos, potencia o risco para PNVIH. (9, 18, 21)

#### • Manifestações Clínicas do VIH no Sistema Nervoso Central

Classicamente, as PNVIH são consideradas como sendo demências subcorticais, uma vez que atingem principalmente estruturas profundas do gânglio da base, poupando o córtex cerebral, que sendo mais superficial, manifestando-se apenas em situações mais avançadas.

No entanto, com o advento da terapia antiretroviral (TARV), este padrão foi alterado: os casos de problemas de atenção e lentificação psicomotora diminuíram e, actualmente, os sinais de envolvimento cortical e défices de memória ampliaram. Existe então um padrão misto e, a maioria dos doentes tem um défice cognitivo estático, em vez duma progressão temporal para demência. (7, 9) De facto, com o aumento da esperança de vida dos doentes com infecção VIH, a prevalência das PNVIH aumentou, principalmente nas variantes ligeiras, enquanto os casos severos houve uma diminuição da prevalência. (22, 23)

Geralmente, as PNVIH surgem, lentamente, ao fim de alguns meses, pelo que raramente se manifestam de forma aguda; nesses casos deve-se suspeitar de SRI ou de infecções oportunistas no SNC, como as meningites tuberculosa ou criptocócica, leucoencefalopatia progressiva multifocal ou, de linfoma do SNC ou. Existem, igualmente, outras condições que podem mimetizar DAV, ansiolíticos e a depressão major. Por este motivo, este diagnóstico apenas é estabelecido após várias consultas, para confirmar que os sinais sugestivos de demência se mantêm.

Presentemente existe uma combinação de disfunção cognitiva, comportamental e motora, que muitas vezes, é notada precocemente pelos familiares. As queixas típicas poderão ser perda de memória, lentidão mental, anedonia e, de igual modo, distúrbios da marcha, tremor e perda de destreza nos movimentos finos, como abotoar um casaco ou escrever ao computador. (7, 9) Os sintomas e sinais característicos das PNVIH encontram-se resumidos na Tabela 1.

**Tabela 1 - Sintomas e Sinais das PNVIH. Adaptado de (7).**

<b>SINTOMAS</b>	Cognição	Esquecimento, dificuldades de concentração, lentidão mental (apreensão, processamento)
	Emocional	Apatia, letargia. Humor depressivo, embotamento emocional
	Motor	Desaceleração e comprometimento dos movimentos finos e distúrbios da marcha
	Autonomia	Incontinência urinária, perda de libido sexual, disfunção erétil
<b>SINAIS</b>	Neurológicos	Estádios iniciais: diminuição da marcha, hipomimia, tremor. Depois: sinal de Babinski positivo, comprometimento dos esfíncteres. Reflexos palmomentoniano e glabella. Fases terminais: tetraplegia espástica.
	Neuro psicológicos	Lentificação psicomotora, diminuição da memória a curto prazo e da flexibilidade mental
	Psicológicos	Estádios iniciais: embotamento emocional, desaparecimento dos traços de personalidade, distração, apatia. Depois: desorientação de tempo, espaço e local. Mutismo

Em 2007, uma comissão internacional de peritos, o *HIV Neurobehavioral Research Center* (HNRC), reuniu-se, com o intuito de clarificar os conceitos relativos às PNVIH, que datavam de 1991, pertencentes à Associação Americana de Neurologia (AAN). As definições existentes até então tinham várias limitações de acordo com a não definição objectiva do número de domínios de incapacidade que deveriam ser examinados; a amplitude dos défices cognitivos não especificada, permitindo a variabilidade na estimativa da severidade; sobreposição de concepções de DAV com declínio funcional ligeiro e a perturbação cognitiva motora ligeira; e, por último, esta convenção, não considerava formas leves de défices cognitivos, que não interferiam com as actividades de vida diárias.

Desta forma, foram propostos os conceitos de DNA, PNL, DAV (Tabela 2), que se basearam nas noções anteriores da AAN. A DNA é definida pela performance, em pelo menos duas áreas cognitivas, em que esteja pelo menos um desvio-padrão abaixo dos valores ajustados demograficamente. Os cinco domínios cognitivos abordados são: verbal/linguagem, atenção/memória de trabalho, abstracção/memória executiva, rapidez do processamento de informação, habilidades motoras e percepção-sensorial e, requerem observação e examinação. Como estes diagnósticos são feitos por exclusão, torna-se necessário descartar quaisquer indícios de outras causas para existir um défice cognitivo, como por exemplo, infecções oportunistas ou lesões malignas do SNC, efeito de medicamentos ou doenças sistémicas.

**Tabela 2 - Sistema de classificação das PNVIH. Adaptado de (12).**

Entidade diagnóstica	Capacidade cognitiva	Capacidade funcional
<u>Cognição normal</u>	Normal	Normal
<u>Défice Neurocognitivo Assintomático associado ao VIH (DNA)</u>	Défice adquirido em pelo menos 2 domínios cognitivos (<1 DP)	Sem interferência nas actividades de vida diárias
<u>Perturbação Neurocognitiva Ligeira associada ao VIH (PNL)</u>	Défice adquirido em pelo menos 2 domínios cognitivos (<1 DP)	Interferência ligeira nas actividades de vida diárias, em que ocorra pelo menos uma: a) Auto-relato de diminuição da capacidade mental b) Observação de diminuição da capacidade mental por pacientes
<u>Demência associada ao VIH (DAV)</u>	Défice adquirido em pelo menos dois domínios, tipicamente em múltiplos domínios, com, pelo menos, dois domínios com deficiência grave (<2 DP)	Interferência severa nas actividades da vida diária

Todos os défices devem ser avaliados através de testes neuropsicológicos, ajustados para idade e nível de educação. Os domínios cognitivos são: verbal/linguagem, atenção/memória de trabalho, abstracção/memória executiva; rapidez do processamento de informação, habilidades motoras e percepção-sensorial. Para todas as categorias, o Delirium de qualquer etiologia tem de ser excluído.

Por sua vez, a PNL é semelhante à DNA, mas nesta situação é obrigatória a presença de um défice que afecte as actividades diárias do doente. Assim, esta entidade é definida pelas seguintes características: défice cognitivo adquirido ligeiro a moderado demonstrado através de uma pontuação, que seja pelo menos um desvio-padrão abaixo dos valores ajustados, em pelo menos duas das áreas cognitivas já referidas; défice cognitivo que interfira nas acções diárias do doente; não existir evidências que o défice seja justificado por delirium, demência ou por outras co-morbilidades.

Em último lugar, a DAV de acordo com os critérios do HNRC requer os seguintes pressupostos: défice cognitivo adquirido moderado a grave demonstrado através de uma pontuação, que seja pelo menos dois desvios-padrão abaixo dos valores ajustados demograficamente, em pelo menos duas das áreas cognitivas já referidas; défice cognitivo grave que interfira, de modo acentuado, na dinâmica do doente; e, também, como já referido, para os outros conceitos, a exclusão de outros motivos passíveis de causar estas incapacidades.

A alteração mais importante destes critérios foi a inclusão da DNA, que permitiu a classificação de indivíduos que demonstram défices cognitivos, através de testes neuropsicológicos, sem que haja interferência na vida destes, nem referida pelos próprios ou pelos parentes. Para além disso, com a adição desta categoria, obtém-se um valor prognóstico aumentado para possível evolução para situações mais severas. (12)

- **Relação da doença de Alzheimer com a Demência por VIH**

Com o avanço na esperança da média de vida dos doentes com infecção VIH, através da HAART, coloca-se a dúvida num doente que manifeste défice cognitivo, se sofrerá de alguma doença neurodegenerativa, como a doença de Alzheimer por exemplo, ou se será uma consequência desta infecção, ou se existirá alguma correlação entre ambas. Para tal é necessário clarificar as várias demências e, fazer a comparação com a DAV (Tabela 3).

Como foi referido anteriormente, o DCL é uma entidade que deve ser investigada atentamente, uma vez que se sabe que existe risco para a sua progressão para demência, que leva a que haja a uma consequências graves como a perda cognitiva, declínio na autonomia do indivíduo e a alterações comportamentais. Assim, a doença de Alzheimer é a mais comum das demências e, a suas características principais são a perda da memória de armazenamento, o início insidioso e agravamento progressivo. A causa desta doença é a produção e acumulação de proteína beta-amilóide ( $\beta$ -amilóide), que promove a formação de depósitos neurofibrilares no tecido cerebral, que leva à inflamação e, à consequente morte celular por apoptose. À medida que a doença progride, surgem também alterações comportamentais, como depressão, apatia e agressão, para além de alterações da marcha e sensoriais.

Tabela 3 – Tipos mais comuns de demência. Adaptado de (24).

Demência	Sintomas predominantes	Neuropatologia	Proporção
<u>Doença de Alzheimer</u>	Perda de memória, depressão, inexistência de pensamento crítico e confusão	Placas de amiloide e emaranhado de neurofibrilares	50–80%
<u>Demência Vascular</u>	Idêntica à doença de Alzheimer, mas memória menos afectada	Fluxo sanguíneo cerebral reduzido devido a pequenos acidentes vasculares cerebrais	20–30%
<u>Demência Frontotemporal</u>	Alterações da personalidade e humor e dificuldades na linguagem	Lesão limitada aos lobos frontal e temporal	5–10%
<u>Demência por corpos de Lewy</u>	Idêntica à doença de Alzheimer, alucinações, tremores	Corpos de Lewy intracelulares nas áreas corticais	<5%

A demência vascular, por seu turno, é causada pela diminuição da perfusão cerebral por diversos mecanismos, como é o caso dos acidentes vasculares cerebrais isquémicos ou hemorrágicos, ou anemia. O aparecimento pode ser abrupto ou insidioso e as manifestações clínicas podem ser diversas desde sinais focais motores e défices cognitivos, ou pode haver lentificação psicomotora.

A demência frontotemporal é devida a mutações de genes, na maior parte dos casos no que codifica a proteína *tau*, responsável pela estabilização dos microtúbulos, componente principal do citoesqueleto, que se acumulam nos neurónios, formando os corpos de Pick. As características clínicas mais importantes são as alterações evidentes da personalidade e do comportamento, podendo por isso, ser confundidas com perturbações da personalidade ou outras perturbações psiquiátricas.

Por fim, a demência por corpos de Lewy não tem causa completamente conhecida, mas sabe-se que se deve ao desenvolvimento de inclusões citoplasmáticas de  $\alpha$ -sinucleína no do tecido nervoso. Esta doença é definida por um síndrome particular que engloba défice cognitivo flutuante, alucinações visuais e características de parkinsonismo, como marcha arrastada, rigidez de movimentos e bradicinesia. (24)

Os principais estudos que relacionam o défice cognitivo da doença de Alzheimer com as PNVIH debruçam-se sobre a apolipoproteína E (APOE). No SNC, é principalmente produzida pelos astrócitos e microglia, essencial para o metabolismo e transporte dos lípidos e, no metabolismo do colesterol nas células nervosas. (25) Existem sete polimorfismos para esta lipoproteína, sendo que a variante E4 está directamente relacionada com o DCL e com a doença de Alzheimer. (3, 26)

De facto, os estudos que pretendiam avaliar a importância da APOE4 com potencial factor de risco para PNVIH são diversos. Assim, de acordo com Corder *et al.*, que comparou a frequência de sintomas neurológicos em indivíduos com infecção VIH, os que possuíam o alelo

E4 tinham duas vezes mais demência dos que não tinham o alelo; para além disso, os sujeitos com sobrevivência prolongada com a infecção VIH e, ao mesmo tempo, portadores de E4 apresentavam maior risco para doença de Alzheimer. (27)

Noutro estudo realizado por Valcour *et al.*, na coorte *Hawaii Aging with HIV*, a associação entre APOE4 e DAV não é estabelecida de modo consistente. A idade intervém no risco, uma vez que na comparação de indivíduos infectados por VIH, dum grupo jovem com um grupo idoso, foi demonstrada a existência de um risco acrescido no segundo grupo, mas não para o primeiro. Foi sugerido que se houver *a priori* um processo neurodegenerativo coexistente, a probabilidade de manifestações cognitivas pelo VIH aumenta, sendo que o APOE4 pode funcionar como um marcador dessa neurodegeneração. (25)

No estudo conjunto entre as coortes *National NeuroAIDS Tissue Consortium* e da *CNS Highly Activated Retroviral Therapy Effects Research* (CHARTER) foram analisados os valores de  $\beta$ -amilóide 40 e 42 e proteína *tau*, no LCR, de indivíduos com infecção VIH com indivíduos controlo sem infecção VIH e doentes com demência leve do tipo Alzheimer, pareados por idade. Os resultados obtidos revelaram que os indivíduos com PNVIH apresentaram valores de  $\beta$ -amilóide 42 menores que os sujeitos controlo, e idênticos aos dos doentes com Alzheimer leve; contudo, enquanto os valores de proteína *tau* sofrem um aumento nos doentes com Alzheimer, os doentes com infecção VIH sem repercussões neurológicas e os com PNVIH revelam valores inferiores aos controlos. Este perfil permite, por isso, a distinção de doentes com PNVIH dos doentes com demência do tipo Alzheimer, principalmente, na população idosa com infecção VIH. (28)

- **Paradigma das PNVIH com o aparecimento da HAART**

Como foi dito anteriormente, o aparecimento da HAART veio revolucionar o tratamento da infecção por VIH. Vários estudos demonstraram que a precocidade do início da terapêutica traduz-se em melhoria dos resultados laboratoriais, que são importantes para o estadiamento da infecção, nomeadamente a diminuição da quantidade de cópias de ácido ribonucleico (ARN) de VIH no plasma e aumento do número de linfócitos CD4 positivos; bem como, melhoria clínica da sintomatologia e aumento da sobrevida dos doentes. (29, 30) Com efeito, segundo a OMS houve menos 20% de novos casos de infecção em 2011, em comparação com 2001 e, também menos 25% de mortes relacionadas com SIDA, quando comparado com o ano de 2005. (5)

Relativamente, às PNVIH sabe-se que a prevalência continuou nas mesmas taxas, apesar de ter havido uma queda na severidade nas manifestações neurológicas, nomeadamente através da menor incidência de DAV. (9) Assim, num estudo comparativo foi analisado o efeito da TARV na dinâmica das PNVIH, através duma coorte pré-HAART e outra

pós-HAART. Os resultados obtidos demonstraram que a prevalência destes problemas se mantém elevada (74% na pré-HAART e 76% na pós-HAART), desde a introdução da HAART, apesar de uma diminuição de DAV não significativa. (31) Este padrão também se manifesta, de modo semelhante, em países subdesenvolvidos, nos quais se observou uma taxa de PNVIH de cerca de 78%. (32)

Na coorte CHARTER foram recrutados 1555 indivíduos infectados com VIH e foram avaliados quanto as condições médica, psiquiátrica e neuropsicológica. A DNA foi a entidade mais comum atingindo 33% dos doentes, a PNL obteve 12% e, por fim, a DAV apenas 2%. (22)

No estudo comparativo de uma coorte pré-HAART (de 1988 a 1995) com a coorte CHARTER foram examinadas as diferenças das prevalências nestes dois períodos. A taxa dos doentes assintomáticos com a infecção VIH registou, então um aumento, de 25% para 32%; a taxa dos doentes com défices neurocognitivos severos, compatível com DAV, apresentou um decréscimo de 17% para 7%. (33)

As causas para as PNVIH serem ainda tão elevadas são incertas, mas várias possibilidades foram sugeridas, nomeadamente, a existência de lesões cerebrais irreversíveis prévias ao início da ARV, inflamação persistente no SNC, incapacidade da imunossupressão viral no LCR devido à pouca penetração da TARV ou estirpes com resistências a estas, neurotoxicidade destes fármacos, aumento da esperança média de vida destes doentes. (9, 33) Efectivamente, alguns estudos mostram que o efavirenz (EFV) provoca efeitos adversos no SNC, pelo que deve ser alterado por outro antirviroc da mesma classe. (7, 34)

No entanto, na investigação de Simioni *et al.*, demonstra que mesmo em doentes com supressão da virémia de longa data existe uma grande prevalência de PNVIH, sendo que DNA é o subtipo mais observado. (23)

### Factores de risco

De facto, também existe uma mudança de padrão, no que diz respeito aos factores de risco que sugerem o desenvolvimento de PNVIH. Na época pré-HAART, os preditores eram a carga viral existente no LCR e plasma e, também a contagem de linfócitos CD4. Por outro lado, os factores de risco, pós-HAART, para o desenvolvimento de PNVIH são os baixos níveis de linfócitos CD4 no momento do diagnóstico, episódio de doença definidora de SIDA prévio, sobrevivida prolongada com a infecção, idade avançada e baixa escolaridade. Portanto, será fácil compreender também, que as PNVIH estão associadas a mortalidade aumentada. (10, 22, 23, 33, 35)

No estudo de Heaton *et al.*, demonstra-se, com efeito, que os indivíduos da coorte pré-TARV apresentaram evidências de imunossupressão no plasma e no LCR relacionadas com défices neurocognitivos. No entanto, em ambos os períodos, os baixos níveis de CD4 no momento do diagnóstico também eram preditores de défices neurocognitivos. (33)

No ensaio CHARTER, as conclusões foram idênticas às anteriores, uma vez que os baixos níveis de CD4 no momento do diagnóstico foram igualmente preditores para a existência de PNVIH e, ao invés, carga plasmática viral e valores de CD4 acima das 200 células por mm<sup>3</sup> no diagnóstico, foram factores de bom prognóstico. (22)

Relativamente ao estudo de McCombe *et al*, foram analisados doentes com PNVIH sintomáticas, portanto PNL e DAV, num coorte longitudinal de base populacional de pacientes infectados pelo VIH, com o intuito de determinar os factores de risco para estas situações. Assim, foram observadas provas consistentes com a existência de PNVIH sintomáticas quanto à idade avançada, sobrevida prolongada com a infecção, baixos níveis de CD4 e altas cargas virais no momento do diagnóstico. (10)

Outros factores de risco sugeridos para o aparecimento destas manifestações são as como as comorbilidades associadas com o risco vascular, anemia, e distúrbios metabólicos, nomeadamente obesidade e diabéticos, principalmente em idosos. A coinfeção por vírus da hepatite C também um risco possível para o aumento de défice neurocognitivo para doentes com infecção VIH, provavelmente devido ao seu efeito neurotóxico. No entanto, mais estudos são necessários nesta área para garantir esta relação. (8)

Quanto aos factores do hospedeiro, já foi referido que polimorfismos em vários genes, especialmente os que codificam a APOE4 (25, 27), TNF- $\alpha$  e, proteínas quimiotáxicas foram associados à presença de PNVIH; contudo, também são precisos mais estudos neste campo. (9, 14)

- **Estudo Diagnóstico das PNVIH**

O diagnóstico das PNVIH como já foi mencionado é, essencialmente, um diagnóstico de exclusão. Para tal é imprescindível a existência de informação clínica e laboratorial, que o comprove, para inicialmente, eliminar outras hipóteses diagnosticas mais prováveis, para a presença de problemas neurocognitivos. No entanto, não existe nenhum exame complementar definitivo que garanta este diagnóstico.

Assim, a primeira etapa a ser tomada é a investigação da existência de défice cognitivo, declínio nas actividades de vida diárias e a existência de elementos confundidores, que como o próprio nome indica, podem explicar completamente as limitações neuropsicológicas, por exemplo as infecções oportunistas do SNC relacionadas com o VIH, doenças neuropsiquiátricas prévias ou, consumo de drogas ilícitas. Nesse sentido, têm de ser realizados testes para detectar alterações cognitivas, uma vez que este é o sintoma mais prevalente e importante nas PNVIH, mais concretamente a perda de memória e de concentração.

Estes testes podem ser neuropsicológicos ou de avaliação do estado mental. Os primeiros são considerados *gold standard* na detecção de défice cognitivo e devem avaliar os

seguintes domínios cognitivos: verbal/linguagem, atenção/memória de trabalho, abstracção/memória executiva; rapidez do processamento de informação, habilidades motoras e percepção-sensorial. Desta forma, é possível a classificação dos indivíduos nas categorias de PNVIH, ou seja, DNA, PNL ou, DAV, consoante o resultados dos testes e gravidade dos sintomas (Tabela 2). Porém, este tipo de avaliação é dispendioso e exige profissionais altamente especializados que possam administrar e interpretar os resultados, para além do facto que estas provas têm de estar validadas na língua materna dos indivíduos e ajustados consoante as diferenças culturais e educacionais da população em questão. (12)

Portanto, para contornar esta questão foram elaborados instrumentos mais acessíveis e gratuitos, que podem ser utilizados por qualquer médico no consultório. Existem, então, várias ferramentas, designadamente o MMSE, HDS (36), iHDS (37) e o MoCA. (38, 39). Naturalmente, que diferem quanto à sensibilidade e especificidade, bem como às limitações; todavia alguns demonstram melhores resultados.

Relativamente ao MMSE é um exame muito utilizado na prática clínica, uma vez que é de fácil realização e bastante acessível para detecção de DCL. No entanto, tem demonstrado pouca sensibilidade para o rastreio de doentes com PNVIH, uma vez que não avalia as funções executiva e motora, relacionadas com os défices subcorticais.

Quanto ao HDS (Anexo 1) e ao iHDS (Anexo 2), são também provas fáceis e rápidos de realizar. Como foram testes elaborados especialmente para a detecção de DAV, actualmente, não são tão úteis, visto que a prevalência desta diminui muito. O primeiro envolve testes que estima a rapidez motora, memória, desenho de um cubo e a avaliação dos movimentos oculares; no caso, do iHDS, é eliminada o teste dos movimentos anti-sacádicos, uma vez que é essencial o treino nesta apreciação e, substituídos os testes da rapidez motora e do cubo, de modo a que os resultados sejam uniformes conforme as diferenças culturais de cada região. (36, 37, 40)

Por sua vez, o MoCA (Anexo 3) tem como objectivo auxiliar os profissionais de saúde na detecção de DCL e, de facto, tem mesmo com resultados superiores ao MMSE; além disso, já foi também validado para várias línguas e populações específicas e, que avalia 30 em itens múltiplos domínios, principalmente as áreas cortical e subcortical, através de exercícios de concentração, atenção e de memória. Num estudo piloto apresentou uma sensibilidade de 59% e uma especificidade de 81%, se utilizado um valor igual ou inferior a 25; no entanto, se o valor limite for igual ou inferior a 27, a sensibilidade melhora para 83%, mas tal implica uma perda na especificidade. (41) Por outro lado, este teste pode aumentar a sensibilidade, se for utilizado juntamente com outros testes. (42)

Uma outra possibilidade que parece revelar também resultados promissores é o desenvolvimento de equações matemáticas, que poderão prever quais os doentes com défices neurocognitivos que possam precisar de avaliação neuropsicológica formal. Para tal, são

utilizados os seguintes parâmetros: idade, contagem de linfócitos CD4 actuais, antecedentes de doenças do SNC relacionadas com o VIH e o número de meses em TARV. A aplicação do algoritmo demora cerca de três minutos e exibiu uma sensibilidade de 78% e uma especificidade de 70% face aos resultados dos testes neuropsicológicos. (43)

De qualquer forma, em todos os casos é imprescindível, uma revisão dos parâmetros que poderão indicar a presença para outra etiologia que origine o défice cognitivo. Inicialmente deve ser realizada uma história clínica e exame físico detalhado, com especial atenção para o exame neurológico, nomeadamente, função motora, tónus muscular e pesquisa de reflexos.

A nível analítico, é obrigatório pesquisar os níveis plasmáticos de vitamina B12, ácido fólico, hormona estimulante da tiróide, avaliação metabólica completa com inclua enzimas hepáticas e glicose; e, a nível microbiológico, pesquisa de outras doenças sexualmente transmissíveis, mais concretamente, a sífilis e a hepatite C. Relativamente à infecção VIH, é importante rever a medicação prescrita e, avaliar a possibilidade de efeitos adversos que possam afectar a cognição, como também a confirmação da adesão terapêutica; mensurar as contagens de linfócitos CD4 e os níveis plasmáticos da carga viral. (7, 13)

Em casos mais graves, poderá ser fundamental, a análise do LCR, principalmente se o indivíduo estiver febril ou apresentar outros sinais para infecções oportunistas do SNC; portanto, deve ser medida a quantidade de cópias de ARN do VIH existentes no LCR, uma vez que há correlação deste critério com a severidade dos défices neurológicos, mas apenas nos doentes não tratados com TARV. Inversamente, o declínio da carga viral no LCR, em doentes a realizar HAART, tem correspondência com a restituição dos problemas cognitivos. (9) Outra situação já exposta foi a diferenciação dos valores de  $\beta$ -amilóide 42 e proteína *tau*, entre as PNVIH e a doença de Alzheimer; assim, ambas têm níveis baixos de  $\beta$ -amilóide 42, no LCR, mas, em contraste com a doença de Alzheimer não há elevação da proteína *tau*. (28)

Os estudos de imagem são outra componente dos exames complementares, para despistar patologias que possam originar os défices cognitivos, que não relacionadas com as PNVIH. Então, os objectivos ideais são: diagnosticar uma lesão do SNC relacionada com o VIH, detectar alterações pré-sintomáticas devidas ao VIH e, avaliar os efeitos dos ARV.

Geralmente, quando é definida a necessidade de realizar um exame de imagem cerebral, opta-se pela RMN em detrimento da TC, uma vez que o primeiro tem mais acuidade para o tecido cerebral. No casos das PNVIH, também não é excepção, pelo que a RMN é a técnica preferida. Esta técnica permite demonstrar a atrofia cortical e subcortical frequente, que pode ser revertida com administração de HAART; todavia, não tem valor específico para PNVIH. (7, 20, 44)

Outra técnica que pode ser empregue é a espectroscopia de RMN, que mede diferenças metabolitos nas varias regiões do cérebro, demonstrando reduções de N-acetilaspártato, que sugere lesão neuronal e, aumentos de mioinositol e colina, marcadores de

astrocitose. Estas alterações têm correspondência fortes com a gravidade de DAV, número de linfócitos CD4 e da carga viral plasmática e do LCR. (9, 11)

No entanto, estas técnicas de imagem para além de muito onerosas, só estão disponíveis em centros especializados e necessitam de estudos de maior dimensão e com a utilização de novos biomarcadores. (11)

- **Tratamento das PNVIH**

O principal objectivo da HAART nas PNVIH é, naturalmente, a supressão virológica tanto no plasma como no LCR. De facto, logo nos primeiros meses há diminuição da carga viral no LCR e melhoria significativa dos domínios cognitivos. (45, 46) Actualmente está preconizada na HAART, a utilização de três ou mais ARV, habitualmente dois inibidores da transcriptase reversa nucleósidos (ITRN) e um inibidor da protease (IP); com efeito, os IP revertem os défices neurocognitivos. (7, 9)

Porém, os ARV nem sempre atingem os níveis terapêuticos desejados no LCR devido a várias situações. A BHE é uma estrutura muito coesa, visto que as células endoteliais estão unidas por *tight junctions* e expressam também bombas de efluxo, que impedem os antivirais de penetrar no tecido cerebral. Outra situação é referente às características dos ARV, que podem influenciar a passagem pela BHE, nomeadamente, a ligação às proteínas plasmáticas e o peso molecular; será, então, claro de compreender que quanto maior a ligação a estas proteínas e, quanto maior o peso dos ARV, menor será a sua concentração no LCR. Por outro lado, a lipossolubilidade é uma característica que favorece a penetração pela BHE. (9, 14)

No estudo de Letendre et al., a penetração de um regime terapêutico foi avaliada através do conceito *CNS Penetration-Effectiveness* (CPE), para averiguar se haveria diminuição da carga viral no LCR. Para tal, consideraram que valores altos de CPE estimavam melhor penetração, se os ARV respeitassem determinadas características farmacocinéticas e se houvesse evidências em estudos em animais ou humanos que demonstrassem eficácia na redução da carga viral no LCR ou melhoria da cognição. Assim, os resultados obtidos demonstraram que valores baixos de CPE estavam relacionados com cargas virais elevadas no LCR. (47) Contudo, algumas investigações não confirmam que melhor penetração no SNC melhore as lesões criadas pelo VIH; de facto, num ensaio não controlado, observou-se que valores elevados de CPE originaram melhor supressão viral no LCR, mas os doentes tiveram piores resultados cognitivos, provavelmente devido a efeitos neurotóxicos. (48) Contrariamente, no estudo de Simioni et al., CPE alto foi associado a menos défices funcionais, mas sem significância. (23) Na tabela 4, encontram-se as classes de ARV consoante o seu valor de CPE. (49)

Tabela 4 - Ranking dos ARV conforme o *Central Nervous System Penetration-Effectiveness*. (49)

Drug Class	CPE Score			
	4	3	2	1
<b>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</b>	Zidovudine	Abacavir Emtricitabine	Didanosine Lamivudine Stavudine	Tenofovir Zalcitabine
<b>Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</b>	Nevirapine	Delavirdine Efavirenz	Etravirine	
<b>Protease Inhibitors</b>	Indinavir/r	Darunavir/r Fosamprenavir/r Indinavir Lopinavir/r	Atazanavir Atazanavir/r Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r Tipranavir/r
<b>Entry/Fusion Inhibitors</b>		Maraviroc		Enfuvirtide
<b>Integrase Strand Transfer Inhibitors</b>		Raltegravir		

Com o objectivo de atenuar a inflamação persistente do SNC foram criados vários ensaios clínicos, baseando-se em terapias coadjuvantes, nomeadamente memantina, lítio, valproato e psicoestimulantes. Contudo, nenhum teve efeitos satisfatórios que justificassem a sua utilização. (7, 9, 34) Doutra forma, as intervenções psicoterapêuticas e o tratamento das comorbilidades associadas ao VIH e, mesmo com a HAART são imprescindíveis para aumentar a adesão à terapêutica. Caso contrário, pode contribuir para a mutação viral e resistência aos fármacos. (34)

- **Recomendações actuais e implicações na prática clínica**

A maioria das *guidelines* actuais recomenda o início de HAART, em indivíduos com infecção VIH e, sem TARV prévia. (21, 50-55) Na realidade, todas elas preconizam tratamento em doentes que manifestem PNVIH sintomáticas, independentemente da contagem dos linfócitos CD4.

A BHIVA e PNI VIH/SIDA propõem um esquema composto por dois ITRN e um fármaco de uma das seguintes classes: inibidores da transcriptase reversa não-nucleósidos (ITRNN), inibidores da protease potenciados com ritonavir ou inibidor da integrase. O EFV deve ser preterido por outro ITRNN, uma vez que são conhecidos os efeitos laterais nos circuitos neurocognitivos. (53, 55)

A EACS vai mais longe na distinção das PNVIH e, propõe mesmo um algoritmo para a sua abordagem (Anexo 4) (51, 52). Após a exclusão de outras causas para défice neurocognitivo, como rastreio inicial, devem ser feitas três perguntas de rastreio para as

PNVIH, como propostas no estudo de Simioni *et al.* (23); devem ser feitas no diagnóstico de VIH e antes de iniciar TARV e, repetir após 2 anos. O inquérito inclui as seguintes questões: “*Sofre com frequência de perda de memória (ex., esquece-se de ocasiões especiais, mesmo os mais recentes, consultas, etc.)?*”, “*Sente que está mais lento a raciocinar, a planear actividades ou a resolver problemas?*”, “*É-lhe difícil prestar atenção (ex., a uma conversa, um livro ou um filme)?*”. Para cada pergunta, os doentes podem responder: a) *nunca*, b) *quase nunca* ou c) *sim, de certeza*. Os doentes são considerados como tendo um resultado "anormal" se responderem "*sim, de certeza*" a pelo menos uma pergunta.

Depois, avaliar a funcionalidade para as actividades diárias e por exame neuropsicológico. Se ambos forem anormais, então prossegue-se a investigação com realização de exame neurológico, RMN cerebral e exame do LCR e, posterior definição de PNL ou DAV. Se o doente não estiver em HAART, deve iniciar regime com fármacos activos no SNC; se já estiver sob TARV, deve fazer, se possível, testes de resistência a fármacos e otimizar o esquema terapêutico, incluindo fármacos que revelam consistência na penetração do SNC ou com melhorias significativas da cognição. Estes medicamentos podem ser de várias classes: no grupo dos ITRNN, as opções poderão ser a zidovudina e o abacavir; relativamente à classe dos ITRNN, pode-se escolher o EFV e nevirapina; quanto aos fármacos potenciados com ritonavir, pode-se associar indinavir, lopinavir ou darunavir; por fim, o maraviroc, que é um IP. Finalmente devem ser reavaliados ao fim de 6 meses, através do inquérito inicial e, novo exame ao LCR, caso a carga viral tenha sido maior que 50 cópias por mililitro.

## CONCLUSÃO

O défice neurocognitivo continua a ser um problema comum, na era da TARV, ocorrendo em mais de metade dos doentes infectados com VIH. De facto, com o aumento da esperança média de vida destes doentes, a combinação de declínios cognitivos relacionado com o envelhecimento e o com o VIH, irão se sobrepor, pelo que haverá maior vulnerabilidade para DCL e, possivelmente, demência.

A principal causa para as PNVIH é a infecção do SNC pelos mecanismos indirectos do próprio vírus, nomeadamente proteínas virais e citocinas proinflamatórias e da actividade dos macrófagos infectados, que originam gliose, inflamação persistente no SNC e perda de sinapses e alterações nas ramificações dendríticas. Por outro lado, a quantidade aumentada destes elementos celulares e destas substâncias no SNC correlaciona-se com a gravidade das PNVIH.

Apesar de classicamente ser a região subcortical a mais atingida, na era da HAART, o envolvimento cortical e a perda de memória tornaram-se mais proeminentes, pelo que os gânglios da base e o hipocampo são as estruturas mais afectadas por esta patologia. As PNVIH requerem a presença de pelo menos 2 incapacidades cognitivas, que se manifestam por diminuição da velocidade de pensamento, função executiva e, problemas de concentração e atenção. Pode haver também anedonia e alterações da marcha como queixas típicas destes doentes.

A relação das PNVIH com a doença de Alzheimer necessita de mais estudos conclusivos, no entanto, sabe-se que compartilham algumas substâncias na sua patofisiologia. De facto, ambas apresentam níveis aumentados de  $\beta$ -amilóide 42 no LCR, contudo, as PNVIH não mostram a elevação característica típica da doença de Alzheimer.

Com o aparecimento da HAART, a severidade das PNVIH está a diminuir, porém a prevalência mantém-se sem alterações e, a maioria dos doentes é classificado com DNA. Os motivos para continuarem elevadas são incertas, por exemplo, existência de inflamação persistente no SNC, incapacidade de imunossupressão viral no SNC, penetração deficiente ou neurotoxicidade dos ARV. Os níveis baixos de CD4 no sangue, doença definidora de SIDA, idade avançada e baixa escolaridade são factores de risco para o desenvolvimento de PNVIH. Outras condições importantes poderão ser as comorbilidades vasculares, coinfeção com o vírus da hepatite C e polimorfismos genéticos.

O diagnóstico desta patologia é de exclusão, pelo que é imprescindível afastar situações mais frequentes, como infecções oportunistas ou doenças malignas do SNC. Os testes neuropsicológicos são o *gold standard* para identificar esta doença; porém, são caros e necessitam de profissionais especializados. Tal implica, que haja ferramentas de rastreio adequadas, no entanto, tanto o MMSE e o HDS não têm resultados satisfatórios, enquanto o

MoCA embora seja promissor, necessita de ser validado em populações maiores. Nos casos graves devem ser realizadas RMN e análise do LCR.

O tratamento das PNVIH consiste na supressão virológica no plasma e no LCR. O início precoce dos ARV, com boa penetração no SNC e a boa adesão terapêutica são as medidas mais eficazes no tratamento das PNVIH. Para além disso, o tratamento das comorbilidades, o incentivo ao exercício físico e à estimulação intelectual pode igualmente trazer benefícios. Infelizmente, as tentativas de terapias adjuvantes foram infrutíferas.

Assim, várias áreas de investigação precisam de ser exploradas. É necessário o desenvolvimento de biomarcadores analíticos, clínicos e imagiológicos que possam prever as PNVIH Outra área da pesquisa deve focar a análise da farmacocinética dos ARV no SNC e desenvolver novas estratégias para melhorar a sua distribuição pela BHE. Por fim, o desenvolvimento de correlações neuropatológicas e clínicas, nos doentes idosos, poderá facilitar a compreensão dos mecanismos patofisiológicos à medida que a população com infecção crónica pelo VIH envelhece.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Dr. Arlindo Guimas pelo entusiasmo e paciência que demonstrou no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus pais e irmão que sempre me apoiaram nestes longos e saudosos anos e, que sempre abdicaram do seu tempo para me ajudar em todas as adversidades.

À Isabel por me aturar e compreender todas as minhas incertezas e dúvidas.

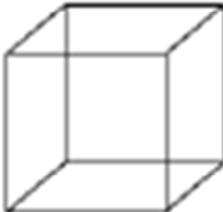
## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ageing WHO, Unit LC. Men, Ageing, and Health: Achieving Health Across the Life Span. World Health Organization; 2001.
2. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):303-8. [Erratum, *Arch Neurol* 1999;56:760.]. PubMed PMID: 10190820. Epub 1999/04/06. eng.
3. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(23):2227-34. PubMed PMID: 21651394.
4. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*. 2004 Sep;256(3):183-94. PubMed PMID: 15324362. Epub 2004/08/25. eng.
5. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012. 2012.
6. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Infeção VIH/SIDA: A Situação em Portugal a 31 de Dezembro de 2011. In: *Infeciosas DdD*, editor. 2012.
7. Hoffmann C, Rockstroh JK, editors. HIV 2012/2013. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2012.
8. McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *The Lancet Neurology*. 2005 9//;4(9):543-55.
9. McArthur JC, Steiner J, Sacktor N, Nath A. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: Mind the gap. *Annals of neurology*. 2010 Jun;67(6):699-714. PubMed PMID: 20517932. Epub 2010/06/03. eng.
10. McCombe JA, Vivithanaporn P, Gill MJ, Power C. Predictors of symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders in universal health care. *HIV Medicine*. 2013;14(2):99-107. eng.
11. Valcour V, Sithinamsuwan P, Letendre S, Ances B. Pathogenesis of HIV in the central nervous system. *Current HIV/AIDS reports*. 2011 Mar;8(1):54-61. PubMed PMID: 21191673. Pubmed Central PMCID: PMC3035797. Epub 2010/12/31. eng.
12. 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. PubMed PMID: 17914061. Epub 2007/10/05. eng.
13. Valcour VG. Evaluating cognitive impairment in the clinical setting: practical screening and assessment tools. *Topics in antiviral medicine*. 2011 Dec;19(5):175-80. PubMed PMID: 22298886. Epub 2012/02/03. eng.
14. Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Topics in antiviral medicine*. 2011 Nov;19(4):137-42. PubMed PMID: 22156215. Epub 2011/12/14. eng.
15. Bissel SJ, Wiley CA. Human immunodeficiency virus infection of the brain: pitfalls in evaluating infected/affected cell populations. *Brain pathology*. 2004;14(1):97-108.
16. Mayer KH, French MA. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Reappraisal. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 January 1, 2009;48(1):101-7.
17. Wainberg MA. HIV-1 subtype distribution and the problem of drug resistance. *AIDS*. 2004;18:S63-S8.
18. Ellis RJ, Calero P, Stockin MD. HIV infection and the central nervous system: a primer. *Neuropsychology review*. 2009 Jun;19(2):144-51. PubMed PMID: 19415500. Pubmed Central PMCID: PMC2690832. Epub 2009/05/06. eng.
19. Kuper 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. PubMed PMID: 21207051. Epub 2011/01/06. eng.

20. Moore DJ, Masliah E, Rippeth JD, Gonzalez R, Carey CL, Cherner M, et al. Cortical and subcortical neurodegeneration is associated with HIV neurocognitive impairment. *AIDS*. 2006 Apr 4;20(6):879-87. PubMed PMID: 16549972. Epub 2006/03/22. eng.
21. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2013. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>.
22. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Jr., 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. PubMed PMID: 21135382. Pubmed Central PMCID: PMC2995535. Epub 2010/12/08. eng.
23. 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*. 2010;24(9):1243-50. 10.097/QAD.0b013e3283354a7b.
24. Abbott A. Dementia: A problem for our age. *Nature*. 2011 07/14/print;475(7355):S2-S4.
25. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes OA, et al. Age, apolipoprotein E4, and the risk of HIV dementia: the Hawaii Aging with HIV Cohort. *Journal of neuroimmunology*. 2004 Dec;157(1-2):197-202. PubMed PMID: 15579298. Epub 2004/12/08. eng.
26. Petersen R.C. RRO, Knopman D.S. et al. Mild cognitive impairment: Ten years later. *Archives of Neurology*. 2009;66(12):1447-55.
27. Corder EH, Robertson K, Lannfelt L, Bogdanovic N, Eggertsen G, Wilkins J, et al. HIV-infected subjects with the E4 allele for APOE have excess dementia and peripheral neuropathy. *Nat Med*. 1998 10//print;4(10):1182-4.
28. Clifford DB, Fagan AM, Holtzman DM, Morris JC, Teshome M, Shah AR, et al. CSF biomarkers of Alzheimer disease in HIV-associated neurologic disease. *Neurology*. 2009 Dec 8;73(23):1982-7. PubMed PMID: 19907013. Pubmed Central PMCID: PMC2790234. Epub 2009/11/13. eng.
29. Zolopa AR, Andersen J, Komarow L, Sanne I, Sanchez A, Hogg E, et al. Early Antiretroviral Therapy Reduces AIDS Progression/Death in Individuals with Acute Opportunistic Infections: A Multicenter Randomized Strategy Trial. *PLoS ONE*. 2009;4(5):e5575.
30. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(18):1815-26.
31. Sacktor N, McDermott MP, Marder K, Schifitto G, Selnes OA, McArthur JC, et al. HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy. *Journal of neurovirology*. 2002;8(2):136-42.
32. Wong MHM, Robertson KP, Nakasujja NMBC, Skolasky RM, Musisi SMBC, Katabira EMBC, et al. Frequency of and risk factors for HIV dementia in an HIV clinic in sub-Saharan Africa. *Neurology*. 2007;68(5):350-5.
33. 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. *Journal of neurovirology*. 2011;17(1):3-16.
34. Vance DE, Fazeli PL, Moneyham L, Keltner NL, Raper JL. Assessing and Treating Forgetfulness and Cognitive Problems in Adults With HIV. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*. 2013 1//;24(1, Supplement):S40-S60.
35. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes O, et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology*. 2004 Sep 14;63(5):822-7. PubMed PMID: 15365130. Pubmed Central PMCID: PMC1382180. Epub 2004/09/15. eng.
36. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association*. 1995 Mar 1;8(3):273-8. PubMed PMID: 7859139. Epub 1995/03/01. eng.
37. 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*. 2005;19(13):1367-74.

38. Simões M, Freitas S, Santana I, Firmino H, Martins C, Nasreddine Z, et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Versão final portuguesa. Serviço de Avaliação Psicológica, Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra Coimbra. 2008.
39. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(4):695-9.
40. Valcour V, Paul R, Chiao S, Wendelken LA, Miller B. Screening for Cognitive Impairment in Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases*. 2011 October 15, 2011;53(8):836-42.
41. Overton E, Ances B, Grubb J, Parker N, Spitz T, Frain J, et al. Novel screening tools for HIV-associated neurocognitive disorders. *Women*. 2011;96:15.4.
42. Koski L, Brouillette MJ, Lalonde R, Hello B, Wong E, Tsuchida A, et al. Computerized testing augments pencil-and-paper tasks in measuring HIV-associated mild cognitive impairment\*. *HIV Medicine*. 2011;12(8):472-80.
43. Cysique L, Murray J, Dunbar M, Jeyakumar V, Brew B. A screening algorithm for HIV-associated neurocognitive disorders. *HIV medicine*. 2010;11(10):642-9.
44. Thompson PM, Dutton RA, Hayashi KM, Toga AW, Lopez OL, Aizenstein HJ, et al. Thinning of the cerebral cortex visualized in HIV/AIDS reflects CD4+ T lymphocyte decline. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005 October 25, 2005;102(43):15647-52.
45. Schmitt FA, Bigley JW, McKinnis R, Logue PE, Evans RW, Drucker JL. Neuropsychological Outcome of Zidovudine (AZT) Treatment of Patients with AIDS and AIDS-Related Complex. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(24):1573-8. PubMed PMID: 3059187.
46. 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. PubMed PMID: 19474412. Pubmed Central PMCID: PMC2725933. Epub 2009/05/29. eng.
47. 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. PubMed PMID: 18195140. Pubmed Central PMCID: PMC2763187. Epub 2008/01/16. eng.
48. 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*. 2009 Jul 17;23(11):1359-66. PubMed PMID: 19424052. Pubmed Central PMCID: PMC2706549. Epub 2009/05/09. eng.
49. Letendre SL, Ellis RJ, Ances BM, McCutchan JA. Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Topics in HIV medicine : a publication of the International AIDS Society, USA*. 2010 Apr-May;18(2):45-55. PubMed PMID: 20516524. Epub 2010/06/03. eng.
50. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010 revision. WHO Library; 2010.
51. European AIDS Clinical Society. Linhas de Orientação para a Gestão Clínica e Tratamento de Adultos com a Infeção pelo VIH na Europa. Versão 6.0. 2011.
52. European AIDS Clinical Society. European Guidelines for treatment of HIV infected adults in Europe. Version 6.1. November 2012 ed2012.
53. Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA. Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2 2012. 2012.
54. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012 Jul 25;308(4):387-402. PubMed PMID: 22820792. Epub 2012/07/24. eng.
55. Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, Cairns G, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. *HIV Medicine*. 2012;13(S2):1-6.

**ANEXO 1 - HIV Dementia Scale (HDS)**

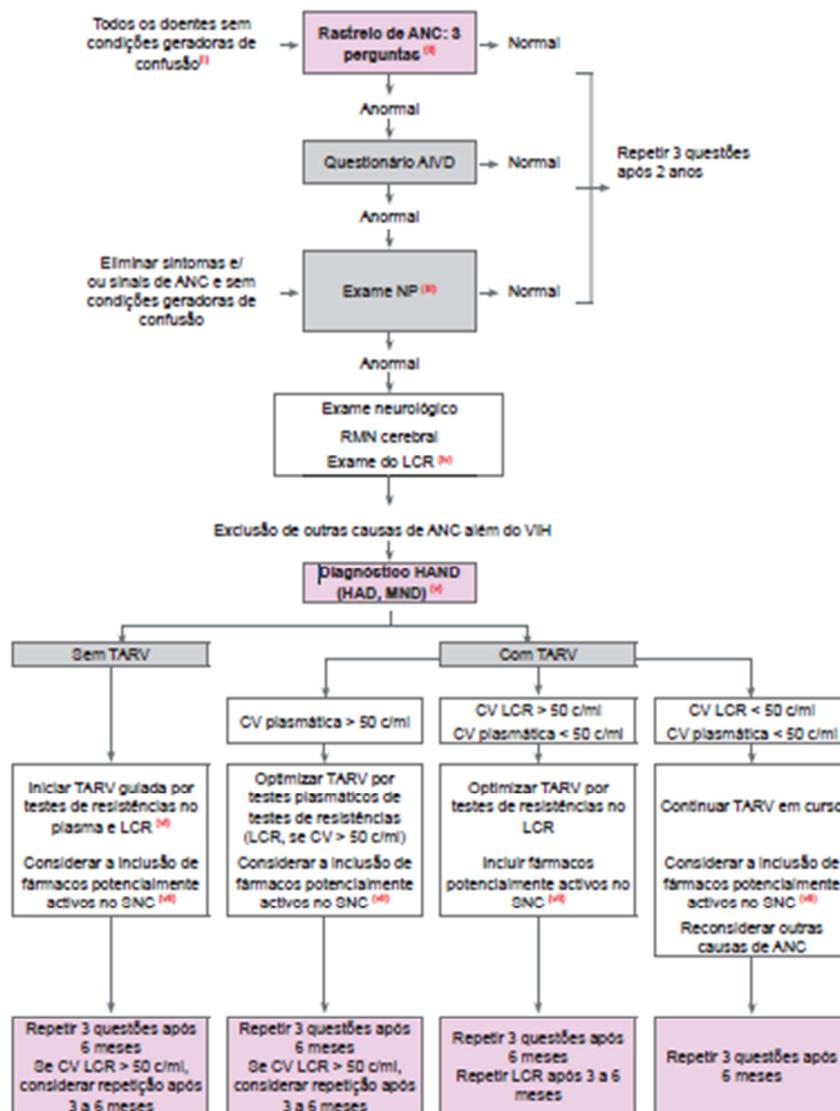
Max score	Score	
		<p><b>Memory - registration</b> Give four words to recall (dog, hat, green, peach) - 1 second to say each. Then ask the patient all 4 after you have said them.</p>
4	( )	<p><b>Attention</b> Anti-saccadic eye movements: 20 (twenty) commands.</p> <p>_____ errors of 20 trials 53 errors = 4; 4 errors = 3; 5 errors = 2; 6 errors = 1; &gt;6 errors = 0</p>
6	( )	<p><b>Psychomotor speed</b> Ask patient to write the alphabet in upper case letters horizontally across the page (use back of this form) and record time:</p> <p>_____ seconds 521 sec = 6; 21.1 - 24 = 5; 24.1 - 27 sec = 4; 27.1 - 30 sec = 3; 30.1 - 33 sec = 2; 33.1 - 36 sec = 1; &gt;36 sec = 0</p>
4	( )	<p><b>Memory - recall</b> Ask for 4 words from registration above. Give 1 point for each correct. For words not recalled, prompt with a "semantic" clue, as follows: animal (dog); piece of clothing (hat), color (green), fruit (peach). Give 1/2 point for each correct after prompting.</p>
2	( )	<p><b>Construction</b> Copy the cube below; record time:</p> <p>_____ seconds &lt;25 sec = 2; 25 - 35 sec = 1; &gt;35 sec = 0</p>
		
<b>Total score:</b>		
_____ /16		

**ANEXO 2 - International HIV Dementia Scale (iHDS) (37)**

<p>Memory registration: Give four words to recall (dog, hat, bean, red) - 1 second to say each. Then ask the patient all four words after you have said them. Repeat words if the patient does not recall them all immediately. Tell the patient you will ask for recall of the words again a bit later.</p>	
<p>1. Motor speed: Have the patient tap the first two fingers of the non-dominant hand as widely and as quickly as possible</p>	4 = 15 in 5 seconds
	3 = 11 to 14 in 5 seconds
	2 = 7 to 10 in 5 seconds
	1 = 3 to 6 in 5 seconds
	0 = 0 to 2 in 5 seconds
<p>2. Psychomotor speed: Have the patient perform the following movements with the non-dominant hand as quickly as possible:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Clench hand in fist on flat surface</li> <li>2. Put hand flat on surface with palm down</li> <li>3. Put hand perpendicular to flat surface on the side of the fifth digit</li> </ol> <p>Demonstrate and have patient perform twice for practice</p>	4 = 4 sequences in 10 seconds
	3 = 3 sequences in 10 seconds
	2 = 2 sequences in 10 seconds
	1 = 1 sequence in 10 seconds
	0 = Unable to perform
<p>3. Memory recall: Ask the patient to recall the four words. For words not recalled, prompt with a semantic cue as follows: animal (dog); piece of clothing (hat); vegetable (bean); color (red).</p>	Give 1 point for each word spontaneously recalled
	Give 0.5 points for each correct answer after prompting
	Maximum: 4 points
<p>Total International HIV Dementia Scale score: This is the sum of the scores on items 1-3. The maximum possible score is 12 points. A patient with a score of <math>\leq 10</math> should be evaluated further for possible dementia.</p>	



**ANEXO 4 - Algoritmo para diagnóstico e tratamento das alterações neurocognitivas (ANC) associadas à infecção pelo VIH (51, 52)**



**i Condições geradoras de confusão**

1. Doenças psiquiátricas graves
2. Abuso de fármacos psicotrópicos
3. Alcoolismo
4. Sequelas de infeções oportunistas do SNC ou de outras doenças neurológicas
5. Infeções oportunistas do SNC ou outras doenças neurológicas

**ii 3 perguntas (ref. Simioni et al., AIDS 2009)**

1. Sofre com frequência de perda de memória (ex., esquece-se de ocasiões especiais, mesmo as mais recentes, consultas, etc.)?
  2. Sente que está mais lento a raciocinar, a planejar actividades ou a resolver problemas?
  3. É-lhe difícil prestar atenção (ex., a uma conversa, um livro ou um filme)?
- Para cada pergunta, os doentes podem responder: a) nunca, b) quase nunca ou c) sim, de certeza.
- Os doentes são considerados como tendo um resultado "anormal" se responderem "sim, de certeza" a pelo menos uma pergunta.

**iii O exame NP terá de incluir testes que explorem os seguintes domínios cognitivos: fluência, funções executivas, rapidez de processamento das informações, atenção/memória de trabalho, aprendizagem verbal e visual, capacidades motoras (ref. Artinori et al., Neurology 2007).**

**iv RMN cerebral e exame do LCR**  
São necessários para excluir outras patologias e para caracterizar HAND, incluindo a avaliação da carga viral do VIH no LCR e, quando adequado, evidências de resistência genotípica a fármacos (GDR) numa amostra de LCR e plasma emparelhadas.

**v Definições de HAD e MND (ref. Artinori et al., Neurology 2007).**

- **HAD** é definido na presença de 1) alterações acentuadas adquiridas na função cognitiva envolvendo pelo menos 2 domínios cognitivos, conforme documentado pelo desempenho de pelo menos 2 DP abaixo da média para normas adequadas idade-educação nos testes de NP; 2) interferência acentuada no funcionamento diário; 3) sem evidências de outras causas preexistentes para a demência
- **MND** é definido na presença de 1) alterações adquiridas na função cognitiva envolvendo pelo menos 2 domínios cognitivos, conforme documentado pelo desempenho de pelo menos 1 DP abaixo da média para normas adequadas idade-educação nos testes de NP; 2) interferência ligeira no funcionamento diário; 3) sem evidências de outras causas preexistentes para a MND

**vi Se os testes de resistências no LCR e/ou plasma não estiverem disponíveis, conserve amostras para possível utilização futura**

**vii Definição de fármacos "potencialmente activos no SNC"**

Fármacos antiretrovirais com penetração evidente no LCR comprovada, quando estudados em populações infectadas pelo VIH saudáveis (concentração acima do IC90 em > 90% doentes examinados) ou com eficácia de curta duração comprovada (>8 meses) sobre a função cognitiva ou diminuição de carga viral no LCR, quando avaliados como agentes únicos ou em estudos controlados em documentos revisados por pares.

- Agentes com penetração no LCR demonstrada:
  - ITRNs: ZDV, ABC
  - ITRNs: EFV, NVP
  - IPrs potenciados: INDI, LPVr, DRVr
  - Outras classes: maraviroc
- Fármacos com "eficácia" comprovada:
  - ITRNs: ZDV, d4T, ABC
  - IPrs potenciados: LPVr