

HUM@NÆ

Questões controversas do mundo contemporâneo

v 12, n. 1

ATUALIZAÇÕES SOBRE DEMÊNCIA CORTICAL EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV⁺

Dayse Maria Vasconcelos de Deus¹
Cristiane Cordeiro Possas²

Resumo

Os Distúrbios Neurocognitivos Associados ao HIV (HAND) representa uma realidade para uma parte dos indivíduos infectados pelo HIV. Mesmo com o advento da Terapia Antiretroviral combinada (cART), essa tendência de patologia é crescente na atualidade. Dessa forma, o melhor entendimento da neuropatologia HAND se faz necessário, principalmente nos âmbitos associativos (e/ou desencadeadores) das ciências que promovem o desenvolvimento de formas mais graves de HAND (distúrbios leves / demência – ANI / MND). O presente artigo objetivou evidenciar as diferenças neuroanatômicas, em indivíduos com e sem HAND, bem como evidenciar o papel da Neuroimunologia e Neurovirologia fomentando o desenvolvimento da HAND. Os artigos analisados foram oriundos da base de dados PubMed (2016 - 2017). O entendimento dessas evidências científicas pode proporcionar um conhecimento direcionado a estudos, os quais possam ser somatórios para uma compreensão holística do indivíduo, quanto ao desenvolvimento de ansiedade e depressão (por exemplo). Os artigos abordados no presente trabalho são artigos-representativos quanto às novas vertentes sobre o entendimento dessa neuropatologia.

Palavras-chave: Distúrbios Neurocognitivos Associados ao HIV (HAND). Terapia Antiretroviral combinada (cART). Atualizações sobre HAND

1 Professora do Curso de Psicologia da Faculdade de Ciência Humana – ESUDA (Recife, PE, Brasil), Mestre em Biologia Molecular – UPE e Doutora em Medicina Tropical – UFPE, Pernambuco, Brasil. dayvasconcelos@gmail.com

2 Aluna de graduação do Curso de Psicologia da Faculdade de Ciência Humana – ESUDA (Recife, PE, Brasil), Pernambuco, Brasil. cristianepossas@outlook.com.br

Abstract

HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND) is a reality for some HIV-infected individuals. Even with the advent of combined Antiretroviral Therapy (cART), this is an increasing trend of pathology, nowadays. Thus, a better understanding of HAND neuropathology is necessary, especially in the associative (and / or triggering) environments of the sciences that promote the development of more severe forms of HAND (mild disorders / dementia - ANI / MND). The present article aimed to highlight the neuroanatomic differences among individuals with and without HAND, as well as to highlight the role of Neuroimmunology and Neurovirology promoting the development of HAND. The articles analyzed were the PubMed database (2016 - 2017). The understanding of these scientific evidences can provide knowledge directed to studies, which may be added for an individual holistic understanding, regarding the development of anxiety and depression (for example). The articles selected in the present study are representative-articles regarding the new perspectives on the understanding of this neuropathology.

Keywords: HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND). combined Antiretroviral Therapy (cART). Updates about HAND

INTRODUÇÃO

Logo após a infecção pelo HIV, o vírus penetra no Sistema Nervoso Central e estabelece um reservatório viral protegido, a inflamação seguinte dá origem a diferentes graus de declínios cognitivos denominado de distúrbios neurocognitivo associado ao HIV (HAND), (ANTINORI et al, 2007).

O cérebro serve como um potencial reservatório para o vírus, mesmo com a terapia antirretroviral promovendo cargas virais sistêmicas em baixos níveis ou indetectáveis e prolongando a longevidade do indivíduo infectado, fármacos que possam ter uma maior penetrabilidade sem causar danos ao cérebro ainda continuam sendo uma abordagem científica em experimentação (SAYLOR et al, 2016).

A HAND é agrupada em três categorias: comprometimento neurocognitivo assintomático (ANI), distúrbio neurocognitivo leve (MND) e a demência associada ao HIV (HAD), sendo estas duas últimas as formas mais graves. Antes da Terapia Antirretroviral combinada (cART) a demência associada ao HIV era rapidamente progressiva. Atualmente, com o uso dos antirretrovirais, indivíduos com HAND permanecem “estáveis”, uma vez que a cART permitiu uma maior longevidade, reduzindo a alta incidência das categorias de demências moderadas/grave, porém, a prevalência crescente dos subtipos mais leves (ANI/MND) continuam ocorrendo (SACKTOR et al, 2017).

O agravamento da infecção pelo HIV decorre de suas proteínas, as quais apresentam um papel importante na neuroinflamação, sendo também correlacionadas com o comprometimento neurocognitivo em indivíduos com HAND. Adicionalmente, não havendo ainda um rastreador específico para estas estratificações da HAND, o diagnóstico é feito após abrangentes avaliações e exclusões de outras possíveis causas reunindo um detalhado histórico-clínico e neurológico, avaliando sintomas como: prejuízos na atenção, perda de memória,

déficit em habilidades motoras e/ou atividades diárias e demência. Métodos de triagem (testes neuropsicológicos e neuroimagem) podem alcançar um diferencial mais preciso para o diagnóstico da HAND. A análise do líquido cefalorraquidiano e plasma também são métodos que promovem um conhecimento mais detalhado das mudanças do sistema Nervoso Central (SNC) durante a infecção pelo HIV. Esses múltiplos métodos são de grande importância para diferenciar a HAND de outros distúrbios do SNC. Além disso, fatores de risco como: doenças cerebrovasculares, doença de Alzheimer ou Parkinson podem ter participações para o início do desenvolvimento HAND, bem como, alguns antirretrovirais foram associados a efeitos neurotóxicos que podem contribuir ou acentuar formas mais agressivas de HAND (SERRANO-VILLAR et al, 2016).

NEUROIMAGEM, NEUROIMUNOLOGIA E NEUROVIROLOGIA EM INDIVÍDUOS COM HAND QUE UTILIZAM cART

Com a terapia anti-retroviral houve uma mudança nas sequelas severas neurológicas ocasionada pelo HIV, mesmo assim, transtornos neurocognitivos associado ao HIV continuam sendo um problema crônico causando efeitos significativos nos indivíduos para realização das atividades cotidianas, comprometendo a qualidade de vida e a adesão à medicação (GISSLÉN et al, 2015; HENDERSON et al, 2016).

A cART ainda é o tratamento primário para HAND impedindo ou atrasando sua progressão, porém, mostra eficácia apenas num subconjunto de indivíduos, embora a prevalência da demência associada ao HIV tenha diminuído significativamente, fases mais leves da HAND surgem com predominância na era cART, apresentando um padrão de danos corticais e subcorticais com déficits no funcionamento executivo e memória de trabalho (TOZZ et al, 1999; SACKTOR, 2017).

Alguns indivíduos com HIV⁺ assintomáticos, podem apresentar de duas a seis vezes mais propensão para desenvolver a HAND sintomática, estes também

apresentam um risco 3 vezes maior de mortalidade, quando comparados com indivíduos sem HAND (VALCOUR et al, 2009). Mesmo com os fenótipos clínicos mais leves (na era cART), indivíduos com HAND ainda desenvolvem anormalidades persistentes no SNC, mesmo com a supressão viral sistêmica. A probabilidade de desenvolver demência associada ao HIV⁺ é duas vezes maior em indivíduos com mais de 50 anos, comparados com jovens na faixa de 20 a 39 anos. Este risco aumenta com a idade avançada e quando o indivíduo tem fatores de risco cardiovasculares. Foi evidenciado que componentes da cART podem ser neurotóxicos, para indivíduos HIV⁺ que fazem uso da cART, comprometendo a homeostase neuronal e desencadeando lesões neuronais (BANDARU et al, 2013) .

Diante de uma tendência crescente quanto à prevalência de HAND, torna-se necessária a busca pelo entendimento da neuropatogenia(s) em um cenário tão complexo, o SNC.

Assim, evidenciam-se neste presente estudo algumas pesquisas atuais (entre 2016 e 2017) que abordaram componentes / regiões cerebrais desencadeadores / susceptíveis ao agravamento da HAND em indivíduos com HIV⁺. Sendo elas:

Guha et al, (2017) analisaram, pois meio de imagens obtidas por ressonância magnética (MRI, do inglês *Magnetic Resonance Imaging*) as mudanças na topografia dos volumes cerebrais em indivíduos com HIV⁺. Eles informam que as mudanças volumétricas mais proeminentes estão associadas com o envelhecimento e o HIV. Mais precisamente, os volumes corticais (funções cognitivas) foram associados à história imunológica (longos períodos de nadir³ CD4+), enquanto alterações subcorticais foram correlacionadas com a função imune atual. Além disso, este trabalho sugere que outros fatores sejam preditores mais salientes de mudanças volumétricas, tais como: carga viral detectável e duração da infecção antes da iniciação do cART, muito mais do que o regime atual do cART. Os autores sugerem que tais fatores podem contribuir para a atrofia em diferentes partes do cérebro, resultando em mudanças cognitivas distintas. Os locais, em ordem de evidência são: As regiões corticais, particularmente nas regiões frontal e parietal;

3 **Nadir CD4+**: Mínima contagem sanguínea periférica dos linfócitos TCD4⁺

regiões subcorticais, particularmente o pallidum, putamen e hipocampo; ventrículos, caudados, amígdala, córtex entorrinal e pálido.

Valdez et al (2017) reúnem em um artigo que aborda as principais arestas que sustentam a cronicidade da infecção pelo HIV. Reconhecendo que o HIV, os processos inflamatórios e o estresse podem interagir entre si e impactar a capacidade cognitiva, sendo este um passo importante para entender o quadro clínico completo de um indivíduo. As interações do estresse com estados de doença complexa crônica e o envelhecimento geram um “pântano mecanicista”, tornando difícil isolar, estudar e desenvolver uma compreensão da patologia.

O sistema imunológico aparece como a principal conexão entre HIV, estresse e cognição. Após a infecção pelo HIV, inúmeras citocinas pró-inflamatórias são produzidas, destacando a Interleucina-2 (IL-2) e a interleucina-6 (IL-6). Essas citocinas específicas levam à resistência aos glicocorticóides⁴, causando um nível basal elevado de cortisol em pessoas vivendo com HIV. Esse aumento nas concentrações basais de cortisol, comparado com controles saudáveis, e a presença elevada de citocinas são uma hipótese que pode contribuir para a susceptibilidade dos indivíduos infectados pelo HIV aos distúrbios de humor e ansiedade, bem como distúrbios cognitivos.

Quanto à Conectividade Funcional (CF) entre os lobos cerebrais, em um estudo transversal (*cross-sectional study*), Ann et al (2016) analisaram (utilizando imagem por ressonância magnética funcional - fMRI) 10 indivíduos com HAND (idade \pm desvio padrão; $56 \pm 8,2$) e 13 indivíduos sem HAND (idade \pm desvio padrão; $52,8 \pm 6,2$), previamente diagnosticados após 2,5 anos da infecção, em comparação com 11 indivíduos controles (idade \pm desvio padrão; $54,7 \pm 4,2$). Descobriram que 8,3% desses indivíduos apresentaram declínio neurocognitivo, 75% eram estáveis e 12,5% melhoraram o estado da patologia. Entre indivíduos com HAND (em comparação com indivíduos sem-HAND) encontraram menor capacidade para os domínios de: memória (aprendizagem / recordação); abstração e percepção sensorial / habilidades motoras. Particularmente, esses resultados sugerem que um

4 Glicocorticóides: Hormônios esteroides produzidos naturalmente ou compostos sintéticos que inibem o processo de inflamação.

padrão de fMRI pode ser usado para distinguir pessoas infectadas pelo HIV com e sem HAND, principalmente associadas a diferenças no FC nas regiões do precuneus⁵ esquerdo e direito e do córtex pré-frontal. Em geral, este estudo encontrou diferenças nos padrões de fMRI entre HIV-infectados com HAND e sem HAND, e também entre indivíduos sem-HAND e soronegativos (indivíduos controles).

Quando se refere à patogenia associada ao vírus, um estudo atual que enfatiza estes achados é o de Wang et al (2017), que revelam um papel pró-apoptótico (morte programada de células) no sistema nervoso central da proteína Tat HIV-1 (uma proteína reguladora que melhora drasticamente a eficiência da transcrição viral, ou seja, beneficia a replicação do HIV) racionada ao gene *main* em cérebros dos macacos infectados com o vírus SIV (Vírus da Imunodeficiência Símia, do inglês *Simian Immunodeficiency Virus* – um arquétipo comparativo ao HIV para os macacos) e os neurônios cultivados.

Estudos anteriores também demonstraram que Tat extracelular atinge o cérebro através da barreira hematoencefálica (BANKS et al, 2005), cruza a membrana em células adjacentes (HERCE e ROBINSON, 2007) e induz apoptose neuronal (BONAVIA et al, 2001). Isso sugere que o aumento dos níveis de Tat solúvel no sangue poderia atravessar a barreira hematoencefálica e induzir anormalidades astrocíticas, além de danos neuronais subseqüentes. A Tat HIV-1 é um trans-ativador potente de replicação viral e um trans-ativador de alguns genes hospedeiros. É ativamente liberado de células infectadas pelo HIV (TARDIEU et al, 1992; ENSOLI et al, 1993) e pode atuar sobre células derivadas do cérebro não infectadas para causar uma variedade de efeitos, incluindo a ativação do fator nuclear-κB, o qual proporciona neuroinflamação (MAGNUSON et al, 1995) e neurotoxicidade (MAGNUSON et al, 1995; NATH et al, 1996). As alterações corticais

5Precuneus: É uma parte do lóbulo parietal superior em frente ao lobo occipital (cuneus). Está escondido na fissura longitudinal medial entre os dois hemisférios cerebrais. Às vezes é descrito como a área medial do córtex parietal superior. O precuneus é delimitado anteriormente pelo ramo marginal do sulco cingulado, posteriormente pelo sulco parietooccipital e inferiormente pelo sulco subparietal. Está envolvido com memória episódica, processamento visuoespacial, reflexões sobre si e aspectos da consciência.

cerebrais podem estar relacionadas à Tat solúvel, sugerindo que super expressão de Tat-HIV induz apoptose neuronal por meio de caminhos de sinalização do receptor de morte (presente em todas as células) e proteínas codificadas pelo gene *mein* podem ser fatores reguladores na apoptose neuronal induzida por Tat, merecendo estudos direcionados para esta associação.

Outro estudo interessante para o entendimento do desenvolvimento da HAND é o de Buzhdygan et al (2016), sob o qual alicerça aspectos neuroquímicos, neuropatológicos, neurocognitivos e neuroviroológicos da expressão anormalmente baixa dos marcadores GABAérgicos em pacientes infectados pelo HIV. Esta pesquisa neuroquímica mostra que os marcadores GABAérgicos são anormalmente baixos no neocórtex frontal de uma proporção substancial de pacientes infectados pelo HIV, devido aos resultados da neurodegeneração patológica. Em destaque para nas tarefas de fluência verbal, obtendo pior desempenho, a qual foi significativamente relacionada à expressão inferior do marcador GABAérgico na região frontocortical. Além disso, os marcadores cerebrais foram associados à ativação da neuroimunidade e ao aumento da atividade das células endoteliais, indicando baixa expressão de marcadores GABAérgico, sugerindo o envolvimento da imunidade sistêmica com a unidade neurovascular (células endoteliais, prolongamentos dos astrocíticos, terminações nervosas e células acessórias que incluem células microvasculares perivasculares e macrófagos). Essa pesquisa ressalta também que as inter-relações com outros sistemas de neurotransmissores, incluindo a transmissão dopaminérgica e com marcadores de células endoteliais, forneçam suporte adicional às sugestões de que as anomalias cerebrovasculares estão envolvidas com a HAND em pacientes reprimidos pelo vírus, requerindo destes indivíduos a plasticidade sináptica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Agregar os diversos campos da ciência na intenção de compreender o mecanismo de neurodegeneração é uma necessidade pertinente, uma vez que há longevidade nos indivíduos que apresentam a infecção pelo HIV, sob o uso da cART.

Porém, a longevidade não retrata qualidade de vida em indivíduos com HIV, pois os domínios neurocognitivos são susceptíveis às proteínas virais, em destaque para a Tat-HIV, a qual em nível solúveis, podem desencadear processos neuroinflamatórios, e potencial comprometimento de danos às regiões cerebrais tais como: deficiências das conectividades funcionais no córtex pré-frontal – memória de trabalho e precuneus. Além disso, seria valorativo, não apenas em nível experimental-pesquisa, mas, sobretudo no âmbito das unidades hospitalares de referências, proporcionar a realização de exames de neuroimagens utilizando fMRI, com a finalidade de ratificar as regiões cerebrais mais envolvidas na neurodegeneração, obtendo assim outros padrões de degeneração no decurso da patologia HAND.

REFERÊNCIAS

- ANN H W, JUN S, SHIN N, et al. **Characteristics of Resting-State Functional Connectivity in HIV-Associated Neurocognitive Disorder**, *PlosOne*, v. 1, n.4, p. 1–11, 2016.
- ANTINORI A, ARENDT G, BECKER JT, et al.: **Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders**. *Neurology*, v.69, n.18, 1789–1799, 2007.
- BANDARU VV, MIELKE MM, SACKTOR N, et al. **A lipid storage-like disorder contributes to cognitive decline in HIV-infected subjects**. *Neurology*. 2013;81(17):1492-9.
- BANKS WA, ROBINSON SM, NATH A. **Permeability of the blood–brain barrier to HIV-1 Tat**. *Experimental Neurology*, 193, p. 218-227, 2005.
- BONAVIA R, BAJETTO A, BARBERO S, et al. **HIV-1 Tat causes apoptotic death and calcium homeostasis alterations in rat neurons**. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 288, p. 301-308, 2001.
- BREW B, CYSIQUE LA, Jones S, et al.: **Detectable CSF Tat Despite Dual Compartment HIV Viral Suppression With cART**, Presented at CROI, Seattle, WA, 2015.
- BUZHDYGAN T, LISINICCHIA J, PATEL V, et al. **Neuropsychological, Neurovirological and Neuroimmune Aspects of Abnormal GABAergic Transmission in HIV Infection**. *Journal of NeuroImmune Pharmacology*, v. 11, p. 279–293, 2016.

- ENSOLI B, BUONAGURO L, BARILLARI G, et al. **Release, uptake, and effects of extracellular human immunodeficiency virus type 1 Tat protein on cell growth and viral transactivation.** *Journal of Virology*, v. 67: 277-287. 1993
- GISSLÉN M, PRICE RW, ANDREASSON U, et al. **Plasma Concentration of the Neurofilament Light Protein (NFL) is a Biomarker of CNS injury in HIV infection: A Cross-Sectional Study.** *EBioMedicine*, v.3, p. 135–40, 2015.
- HENDERSON L, JOHNSPN T, BARCLAY R, et al. **Detection of HIV-1 Tat protein and TAR RNA in cerebrospinal fluid from patients on antiretroviral therapy: targeting persistent Tat production using antisense oligonucleotides.** Poster 58 *14th International Symposium on NeuroVirology* October 25–28, 2016, Toronto, Ontario, Canada. [Journal of NeuroVirology](#), v. 22(Suppl 1), S1–S89, 2016.
- HERCE HD, GARCIAAE. **Molecular dynamics simulations suggest a mechanism for translocation of the HIV-1 TAT peptide across lipid membranes.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 104, p. 20805-20810, 2007.
- MAGNUSON D, KNUDSEN BE, GEIGER JD, et al. **Human immunodeficiency type 1 tat activates non- N-methyl-D-aspartate excitatory amino acid receptors and causes neurotoxicity.** *Annals of Neurology*, v. 37, p. 373-380, 1995.
- NATH A, PSOOY K, MARTIN C, et al. **Identification of a human immunodeficiency virus type 1 Tat epitope that is neuroexcitatory and neurotoxic.** *Journal of Virology*, v. 70, p. 1475-1480, 1996.
- PIERSON T, MCARTHUR J, SILICIANO RF: **Reservoirs for HIV-1: mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antirretroviral therapy.** *Annual Review of Immunology*, v. 18, p. 665–708, 2000.
- [SACKTOR N](#). **Changing clinical phenotypes of HIV-associated neurocognitive disorders,** [Journal of NeuroVirology](#), 2017. <https://doi.org/10.1007/s13365-017-0556-6>.
- SAYLOR D, DICKENS AM, SACKTOR N, et al. **HIV-associated neurocognitive disorder - pathogenesis and prospects for treatment.** *Nature reviews Neurology*, v. 12, n. 4, p. 234-248, 2016.
- SERRANO-VILL AR S, GUTIÉRREZ F, MIRALL ES C. HIV as a chronic disease: evaluation and management of non-AIDS defining, 2016. DOI: 10.1093/ofid/ofw097
- SHIRAMIZU B, GARTNER S, WILLIAMS A, et al.: **Circulating proviral HIV DNA and HIV-associated dementia.** *AIDS*, v. 19, n. 1, p. 45–52, 2005.
- TARDIEU M, HERY S, PEUDENIER O. **Boespflug O, et al. Human immunodeficiency virus type 1-infected monocytic cells can destroy human neural cells after cell-to-cell adhesion.** *Annals of Neurology*, v. 32, p.11-17, 1992.

TOZZ I V, BALEST RA P, GALG ANI S. **Positive and sustained effects of highly active antiretroviral therapy on HIV-1-associated neurocognitive impairment.** *AIDS*, 1999; v. 13, p. 1889-1897.

VALCOUR VG, SHIRAMIZU BT, SITHINAMSUWAN P, *et al*: **HIV DNA and cognition in a Thai longitudinal HAART initiation cohort: the SEARCH 001 Cohort Study.** *Neurology*, v. 72, n.11, p. 992–998, 2009.

VALDEZ A N, RUBIN L H, and NEIGH G N. **Neurobiology of Stress Untangling the Gordian knot of HIV , stress , and cognitive impairment.** *Neurobiology of Stress*, v. 4, pp. 44–54, 2016.

WANG J, ZHANG Y, XU Q, *et al*. **Menin mediates Tat-induced neuronal apoptosis in brain frontal cortex of SIV-infected macaques and in Tat-treated cells.** *Oncotarget*, v. 8, n. 11, p. 18082–18094, 2017.