

# A AÇÃO TERAPÊUTICA DOS ANTIRRETROVIRAIS NO DESEMPENHO NEUROCOGNITIVO DE PACIENTES HIV+: uma revisão sistemática

Deivison de Jesus Santos<sup>1</sup>

Ively Paixão Santos<sup>2</sup>

João Pedro Cardoso De Oliveira<sup>3</sup>

Thassila Nogueira Pitanga<sup>4\*</sup>

## RESUMO

**Introdução.** A propagação da infecção do HIV do SNC, desenvolve um amplo espectro de comprometimento motor, cognitivo e neuropsiquiátrico, no qual, é denominado de distúrbio neurocognitivo associado ao HIV (HAND) que desencadeia hoje problemas na qualidade de vida desses pacientes. **Objetivo.** Embasado nessa realidade, esta revisão sistemática teve por objetivo promover uma avaliação sobre a ação terapêutica dos esquemas de antirretrovirais combinados usados na atualidade, avaliando se houve alteração da ação viral na neurocognição de pacientes com sorologia positiva para HIV. **Metodologia.** Foi avaliado estudos ensaios clínicos randomizados, aplicando a estratégia *Preferred Reporting Item for Systematic Reviews and MetaAnalyses* - PRISMA, onde foi utilizado os descritores: anti-retroviral agents, neurocognitive effects, neurocognitive dysfunction, antiretrovirals e HIV nas bases de dados PubMed. **Resultados** Foi selecionado um total de cinco artigos para elaboração desta revisão, publicados entre os anos de 2015 a 2020, onde discutiu-se de suas análises no geral, inalterações nos parâmetros de avaliação de disfunção cognitiva, induzindo ao entendimento de um quadro estável quando sobre uso de CART com algumas alterações de baixa significância. **Considerações finais.** Portanto, entende-se que os antirretrovirais promovem estabilidade nos quadros de disfunção neurocognitiva, mas não promove melhorias, necessitando de mais estudos para averiguar com maior precisão o ciclo viral do HIV no SNC.

**Palavras-chave:** agentes antirretrovirais. efeitos neurocognitivos. disfunção neurocognitiva. antirretrovirais e HIV agentes antirretrovirais

---

<sup>1</sup> Graduando em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador (UCSAL), [deivison.santos@ucsal.edu.br](mailto:deivison.santos@ucsal.edu.br)

<sup>2</sup> Graduanda em Biomedicina, UCSAL, [ively.santos@ucsal.edu.br](mailto:ively.santos@ucsal.edu.br)

<sup>3</sup> Graduando em Biomedicina, UCSAL, [joaopc.oliveira@ucsal.edu.br](mailto:joaopc.oliveira@ucsal.edu.br)

<sup>4\*</sup> Professora e Pesquisadora do curso de Biomedicina, UCSAL. Graduada em Farmácia pela

Universidade Federal da Bahia (UFBA) e PhD em Patologia Humana, [thassila.pitanga@pro.ucsal.br](mailto:thassila.pitanga@pro.ucsal.br)

\* Correspondência para: Thassila Nogueira Pitanga, Av. Prof. Pinto de Aguiar, 2589 - Pituáçu, Salvador - Ba, 41740-090, tel. 71 - 3206- 7875.

## 1 INTRODUÇÃO

O paradigma epidêmico do HIV e suas comorbidades é um tema concêntrico no desenvolvimento do conhecimento multidisciplinar e de políticas de saúde pública, perpassando desde o contexto clínico até o social.

Define-se, portanto, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) como um retrovírus com tropismo por células do sistema imunológico (T CD4 +, macrófagos e monócitos), onde a transmissão se dá por meio de fluidos corporais tais quais o sangue, o sêmen, o leite materno, os fluídos retais e vaginais. E quando não tratado, a infecção resulta na destruição do sistema imunológico, levando a um quadro clínico crônico degenerativo progressivo, conhecido por síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) responsável por aumentar a propensão de comorbidades oportunistas (OLIVIER; CACABELOS; NAIDOO, 2018).

Entretanto, a transmigração contínua de monócitos CD14+ e CD16+ do sangue periférico, infectados e não infectados pelo HIV, através da barreira hematoencefálica (BBB), atravessam o parênquima cerebral proporcionando uma propagação da infecção viral no SNC, podendo infectar células CNS adicionais, como micróglia e astrócitos, que logo infectadas e ativadas, iniciam a produção de fatores neurotóxicos e virais do hospedeiro, além de quimiocinas e citocinas, que irão estabelecer uma inflamação no cérebro e ocasionar danos e perdas neuronais associadas (SHAH et al., 2016; WILLIAMS et al., 2013).

O amplo espectro de comprometimento motor, cognitivo e neuropsiquiátrico, no qual, a infecção persistente pelo HIV no sistema nervoso central (SNC) desempenha um papel fundamental, é denominado de distúrbio neurocognitivo associado ao HIV (HAND), que se estratifica em três condições: o comprometimento neurocognitivo assintomático (ANI), o distúrbio neurocognitivo leve ou moderado (MND) e a demência associada ao HIV (HAD) (OGISHI; YOTSUYANAGI, 2018).

Contudo, a introdução do advento da terapia de antirretrovirais levou a uma diminuição na incidência da maioria das doenças neurológicas oportunistas em

pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (NEMOTO et al., 2015), entretanto, os benefícios na melhoria da expectativa e qualidade de vida desses pacientes tem demonstrado uma maior incidência de distúrbios cognitivos associados ao HIV (HAND) estimando-se uma ocorrência em torno de 40-70% dos infectados (WILLIAMS et al., 2013) sendo a demência associada ao HIV (HAD) a forma mais rara no mundo pós-terapia antirretroviral controlada (cART), sendo validado o aumento nos casos em que o ANI agora representa aproximadamente 70% de todas as formas de HAND (SAYLOR et al., 2016).

Em geral, o uso da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) tem sido benéfico para suprimir as cargas virais do HIV-1 na periferia e no SNC. No entanto, o uso de HAART não impede a ocorrência de HAND. Pelo contrário, estudos relataram que manifestações neurocognitivas leves a moderadas da infecção pelo HIV persistem em cerca de 40% dos pacientes que já estão em tratamento (SHAH et al., 2016).

A eficácia dos esquemas terapêuticos com antirretrovirais se dá pela atuação na inibição ou bloqueio do ciclo de replicação viral do HIV que está dividido em 5 etapas: (1) ligação e entrada, (2) transcrição reversa, (3) integração, (4) processamento proteolítico e (5) liberação (SHAH et al., 2016). Dados do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS, Joint United Nations Programme on HIV/Aids), apontam que até julho de 2019 uma média 24,4 milhões de pessoas no mundo estavam em uso da terapia antirretroviral, em contraposição às 37,6 milhões de pessoas infectadas até o fim de 2018, propiciando uma redução de 55% (770.000) das mortes relacionadas a AIDS (UNAIDS, 2019).

Portanto, com o desenvolvimento do conhecimento da farmacocinética, o entendimento das classificações de eficácia da penetração no SNC (CPE) atribuídas a cada medicamento, baseado nas concentrações de vários antirretrovirais no plasma e no LCR representando as proporções da concentração de medicamentos nos mesmos, assume-se que o cART com uma pontuação mais alta de CPE mostra maior supressão viral, como indicado pelas cópias de RNA viral no LCR, logo, pacientes em cART com escores mais altos de CPE poderiam se beneficiar da maior biodisponibilidade desses medicamentos no cérebro, que podem controlar a replicação do HIV (SHAH et al.,

2016).

Neste contexto, o objetivo desse estudo foi verificar na literatura, se os esquemas terapêuticos de antirretrovirais combinados usados na atualidade, promovem desintensificação, melhoria ou bloqueio da ação viral na neurocognição de pacientes com sorologia positiva para HIV, visto a alta prevalência de comprometimento neurocognitivo assintomático (ANI) e distúrbios neurocognitivos leve ou moderado.

Sabendo-se que o presente estudo trata-se de uma revisão sistemática, o processo foi guiado conforme as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Item for Systematic Reviews and MetaAnalyses), através de buscas nas bases de dados PubMed, utilizando os descritores do Medical Subject Headings (MeSH): anti-retroviral agents, neurocognitive effects e os descritores em Ciências da Saúde (Decs): neurocognitive dysfunction, antiretrovirals e HIV. Estes descritores foram utilizados nas seguintes combinações: antiretroviral agents AND neurocognitive effects, neurocognitive dysfunction AND antiretrovirals AND HIV, do mesmo modo seus correspondentes em português.

Foram considerados como critérios de inclusão: ensaios clínicos cuja amostra avaliada fosse os efeitos da utilização de fármacos em diversos esquemas terapêuticos na avaliação neurocognitiva de paciente HIV positivo (HIV+) nos últimos cinco anos. Foi considerado como critério de exclusão, trabalhos cuja amostra apresentasse apenas ação direta de antirretrovirais na supressão viral sistêmica ou a ação de fármacos que não antirretrovirais para tratar os sinais e sintomas neurocognitivos. Os artigos que foram encontrados e incluídos nesta revisão tiveram suas referências listadas para que se pudesse identificar a possibilidade de outros estudos selecionáveis. A coleta se deu no período de março a abril de 2020. Os títulos e resumos relevantes para essa revisão foram buscados de acordo com a estratégia mencionada anteriormente.

## **2 APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS**

Notoriamente, a introdução dos esquemas terapêuticos com antirretrovirais na

década de 90 proporcionaram as pessoas que convivem com o status HIV+ alterações significativas de qualidade de vida, principalmente pela melhoria das respostas imunológicas, o que gera uma redução da morbimortalidade desses indivíduos e conseqüentemente aumentam suas expectativas de vida útil que são pouco menor que as de indivíduos não infectados, trazendo uma nova visão sobre os efeitos desse envelhecimento que agora começam a apresentar em uma população relativamente jovem efeitos de envelhecimento na presença de distúrbios que são mais comuns em uma população senil (LEHMANN-HORN et al., 2014).

Embasado nessa realidade, esta revisão sistemática promoveu uma avaliação sobre a ação terapêutica dos esquemas de antirretrovirais combinados usados na atualidade, avaliando se houve desintensificação, melhoria ou bloqueio da ação viral na neurocognição de pacientes com sorologia positiva para HIV, avaliados em estudos usando ensaios clínicos randomizados.

Onde foi observado em unanimidade nos estudos a característica de traçar paralelos em suas análises entre a eficácia da ação da terapia tripla padrão, que consiste na utilização de dois NRTI (Inibidores de Transcriptase Reversa Nucleosídica) associados a um NNRTI (Inibidor de Transcriptase Reversa Não-Nucleosídica) comparado com a ação da mono-IP (Monoterapia com Inibidor de Protease) ou avaliando a eficácia na ação entre novos fármacos inibidores e os já utilizados, sempre avaliando quanto as respectivas respostas no desempenho neurocognitivo. A justificativa para essa observação, pode estar embasada em estudos que mostram que a terapia reforçada com apenas os inibidores de protease, têm uma maior vantagem sobre o cART para a supressão viral. Mas, entende-se também que pacientes em uso de IP demonstram níveis significativos de neurotoxicidade quando estão associados aos NRTI's, visto que os IP's em sua grande maioria são metabolizados pelas enzimas CYP450 que é um promotor no aumento do risco de interação medicamentosa e que pode vir a potencializar neuropatias associadas. Ressaltando que a neurotoxicidade associada ao IP é pronunciada quando ocorre uma combinação terapêutica e não com o IP individualmente (SHAH et al., 2016).

Em contrapartida, os estudos também promoveram análises de inibidores de

CYP associados a inibidores de protease, sendo o objeto norteador do autor Bartels H. et al 2017, no qual ele traça paralelos em termos de eficácia e biodisponibilidade quanto aos inibidores de CYP ritonavir e cobicistate associados a terapia com inibidor de protease DRV (Darunavir) apresentando as diferenças encontradas na variabilidade interindividual (VI), concentrações medianas correspondentes (IQR) e concentração inibitória máxima (IC 50/90) no líquido cefalorraquidiano (LCR), demonstrando que o ritonavir tem uma maior eficácia, entretanto, ambos demonstram concentrações comparáveis efetivas, logo , o cobicistate pode sim, ser utilizado de forma intercambiável em regimes de darunavir uma vez ao dia de forma a ser uma nova estratégia terapêutica para pacientes com dificuldades de adaptação ao ritonavir (BARTELS et al., 2017).

Esses resultados são estimuladores partindo do entendimento que as enzimas citocromo P450 (CYP) tem envolvimento direto com o metabolismo, ativação e inativação de grande parte dos medicamentos e principalmente a CYP1, CYP2 e CYP3 que estão envolvidas no processo de ativar e inativar muitos antirretrovirais, em especial os NNRTI's e IP's. Logo as interações medicamentosas são mais altas pôr a maioria dos ARVs agirem tanto como substrato como inibidor da CYP, por tanto a expressão e a atividade das CYPs desempenham um papel importante na biodisponibilidade de ARVs em vários tecidos, incluindo o cérebro (SHAH et al., 2016).

Alinhado a esse conhecimento, quando falamos de disfunção neurocognitiva associada ao HIV nota-se também que houve uma progressão temporal do HAND, com uma série de conformações na era CART onde antes da utilização controlada da terapia, os quadros clínicos de HAD era rapidamente progressivos, já os indivíduos HIV+ supra viral por CART hoje, apresentam quadros de HAND estáveis. Também é possível observar modificações na apresentação clínica das disfunções neurocognitivas associadas ao HIV, onde na era pré-CART eram comumente vistos sinais extrapiramidais como bradicinesia, rigidez e tremor em pacientes com demência associada ao HIV e atualmente são sinais pouco relacionado em pacientes com HAND no uso de terapia antirretroviral (SACKTOR, 2018). Dentro dessa vertente, o autor Barber TJ et al. 2018 apresenta resultados promissores com adição de maraviroc

(MRV) quando mesmo que com leves alterações existe uma melhoria na função executiva dos pacientes (BARBER et al., 2018). Visto que após a introdução da terapia antirretroviral no contexto clínico, o HAND apresenta padrões mistos de características subcorticais, com maiores déficits no funcionamento executivo e na memória de trabalho, diferentemente do período pré-CART caracterizado como um distúrbio subcortical apresentando lentidão psicomotora, disfunção motora e comprometimento da memória (SACKTOR, 2018).

Entretanto, existem inúmeros estudos sobre os níveis de RNA do HIV no LCR que sugerem a presença de infecção latente no cérebro e o fenômeno da fuga viral do LCR baseia esse conceito de reservatório do SNC (SAYLOR et al., 2016), onde associado a este processo as células infectadas e ativadas do SNC, por meio da transmigração de monócitos CD14 + e CD16 + ao penetrar a barreira hematoencefálica, produzem fatores neurotóxicos e virais do hospedeiro, além de quimiocina e citocinas onde dentre elas está a CCL2 que é um quimioatraente de monócitos altamente elevado no LCR responsável por direcionar os monócitos para o seu local de entrada na barreira hematoencefálica. Onde eles vão estabelecer uma inflamação no cérebro e levam a danos e perdas neuronais associados à HAND (WILLIAMS et al., 2013) o que transforma a ideia de uma cura verdadeiramente esterilizadora, um objeto intangível, partindo do entendimento que o cérebro abriga o HIV de maneira latente e pode reativar e realimentar a infecção sistêmica mesmo sobre supra viral com a CART (SAYLOR et al., 2016).

Com isso os parâmetros de avaliação utilizados foram dispostos nos estudos em sua totalidade com baterias entre 5 a 10 testes neurocognitivos, que avaliaram funções psicomotoras, executivas e não-executivas, atenção, concentração, aprendizado, memória, sono dentre outras e uma grande maioria dos estudos complementam as informações com exames de neuroimagem por ressonância magnética com a finalidade de verificar a atividade cerebral, a anatomofisiologia do cérebro e a análise de LCR para que se verificasse a biodisponibilidade e a concentração farmacológica. O excitante é que de maneira unânime, não foram encontrados resultados significativos em nenhum dos estudos quanto às alterações neurocognitivas, seja na melhoria,

bloqueio ou desintensificação, tornando ainda mais relevantes e importantes os estudos de investigação para essa questão, ainda que fortaleça as sugestões de estudos que demonstram uma permanência neurocognitiva estável em pacientes em tratamento de CART, o que induz dizer que normalmente não existe uma progressão do quadro de HAND em pacientes HIV+ avirêmicos no CART, mesmo assim, contagens mais baixas de células nadir T CD4+ é um a fator de risco para HAND e sugere-se o tratamento de maneira prévia com o intuito de prevenir imunossupressão grave que possa vir a ocasionar uma redução da gravidade de HAND, o que significaria uma alteração fenotípica do quadro de HAD para MND ou ANI (SAYLOR et al., 2016).

Além disso, o pesquisador Payne B. et al 2017 também apresentou em seus resultados com o uso do EFV (Efavirenz) inalterações quanto às funções neurocognitivas, mas descreveu um aumento na qualidade do sono autorreferida (PSQI) pelos pacientes (PAYNE et al., 2017), no entanto Cecilia M. Shikuma et al. 2020 descreve que não foram observadas diferenças significativas na alteração ao longo de 12 semanas entre os dois braços de seu estudo, em qualquer parâmetro do teste de sono ou neuropsicológico utilizando o mesmo medicamento, mas foi observado um aumento, em vez de uma diminuição, no estágio 4 do sono (agora considerado parte do estágio 3 do sono) e um aumento modesto no sono REM (Movimento Rápido dos Olhos). Considerando que sabe-se que alterações imuno-viológicas do HIV, como menor contagem de CD4, se correlaciona com distúrbios do sono. e com a disfunção cognitiva, houve a conclusão de que o efeito do medicamento no EFV poderia ter sido confundido por um fenômeno de 'retorno à saúde' (SHIKUMA et al., 2018).

Em um contexto comum, em uma população saudável estudos indicam que as interferências na qualidade do sono aumentam a probabilidade da ocorrência de perdas cognitivas e inclusive demência em idades mais avançadas. Já pessoas vivendo com HIV (PVHS) indicam uma prevalência de problemas com sono estimando variavelmente entre 56% a 73% de relatos de sono ruim, não tendo clareza se a qualidade do sono é uma condição patológica ou advinda dos efeitos adversos da terapia antirretroviral. (MAHMOOD et al., 2018) Charlene E. Gamaldo et al. 2014,



sugere em seu estudo que a qualidade e a duração do sono quando comprometidas podem ter um impacto significativo no desempenho cognitivo em indivíduos HIV + visto que a maioria dos participantes foi prejudicada cognitivamente com base nos critérios de Frascati (75%) (GAMALDO et al., 2013).

Outras observações, estão relacionadas a idade média dos participantes dos estudos avaliados nesta revisão, onde foi caracterizado uma faixa etária entre 40 e 50 anos de idade. Além de o autor Pérez-Valero I. et al 2018 indicar em seus resultados correlacionando o uso da terapia tripla padrão (ATV/r + 2 NRTI's) e o ATV/r + lamivudina, que o fator idade tem, na utilização de ATV/r + lamivudina embora com baixa significância, apresentação de confusão neurocognitiva dos pacientes infectados e indicam assim uma maior predisposição a desenvolver a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (PÉREZ-VALERO et al., 2018).

Podendo ser explicado por, em um sistema fisiológico comum, o sistema imunológico em idosos ser marcado por várias alterações na função imunológica, que é característico do envelhecimento associadas à morbimortalidade, denominada de imunossenescência. Em pacientes vivendo com HIV, estudos mostraram que o fenótipo de células T (células T CD57 + CD28 - CD8 + , relações naives / células T de memória, células T ativadas) de adultos HIV+ em uso de cART em comparação ao controle com jovens e idosos não infectados, apresentaram uma maior semelhança entre os pacientes HIV+ com os dos idosos não infectados do controle do estudo, mostrando que existe associação entre a infecção do HIV que tem como principal alvo da ação viral a destruição de células T e a imunossenescência que tem correlatividade com muitas alterações nesta população de células, logo, essas observações sugerem coletivamente que a imunossenescência associada ao HIV contribui para a imunodeficiência persistente e o início precoce de doenças associadas à idade, além de que uma baixa contagem de células T CD4 + na terapia ser um preditor proximal consistente de morbidade não relacionada à AIDS (DEEKS, 2011).

Valendo reiterar que existem diversos fatores de risco associadas ao desenvolvimento do quadro clínico de HAND mesmo em eficaz utilização da terapia CART, não só apenas os distúrbios do sono como insônia, apneia obstrutiva do sono, a

fragmentação do sono e a idade avançada com os fatores de imunossenescência, mas também o nadir de células T CD4 + baixas, o uso de drogas ilícitas, coinfeção com hepatite C, fatores de risco para doenças cerebrovasculares como o diabetes, hipertensão, hipercolesterolemia, obesidade e até mesmo algumas comorbidades que merecem atenção como déficits cognitivos relacionados à idade, abuso de álcool e outras substâncias, coinfeções virais com HCV, HIV-2 e HTLV-I, deficiências nutricionais e vitamínicas, aterosclerose acelerada, comorbidades psiquiátricas como depressão maior, transtornos de ansiedade, doença bipolar, além de traumatismo craniano (DEEKS, 2011).

Um outro fator instigante dentro da análise dos artigos está relacionado ao gênero, onde se percebeu que mesmo apresentando mesclas de gênero, nos estudos há uma prevalência do público masculino, o que pode ser explicado, baseado nos dados apresentados no Relatório Ponto Cego ou Blind spot divulgado pela UNAIDS, onde menos da metade dos homens que vivem com HIV estão em tratamento, se comparados com 60% das mulheres, além de mostrar que cerca de 80% das 11,8 milhões de pessoas que usam drogas injetáveis são homens e que a prevalência do HIV entre as pessoas que usam drogas injetáveis passa de 25% em vários países. O relatório traz também um adendo sobre o uso do preservativo que é quase universalmente baixo entre os homens dessa população-chave e o percentual deles que usaram equipamento esterilizado durante sua última injeção varia de país para país (UNAIDS, 2017).

Entre outros fatores estão destacadas as dificuldades particulares que os homens em populações-chave enfrentam no acesso aos serviços de HIV, incluindo discriminação, assédio e recusa de serviços de saúde, valendo ressaltar que fora da África Oriental e Austral, 60% de todas as novas infecções por HIV entre adultos acontecem entre os homens, associado a isso, estudos recentes sugerem que o uso de preservativos está caindo na Austrália, na Europa e nos Estados Unidos. Onde os dados mostram que a população-chave de homossexuais e outros homens que fazem sexo com homens têm uma maior propensão à infecção por HIV do que os homens na população em geral e relacionado a isso, nos Estados Unidos, por exemplo, entre essa

população, que são HIV negativos, o percentual dos que têm relações sexuais sem preservativo aumentou de 35% para 41% entre 2011 e 2014, explicando o porquê essa soberania sobre a população dos estudos (UNAIDS, 2017).

Ainda assim, caberia uma investigação equivalente com a população feminina, visto que as mulheres podem ser mais vulneráveis ao comprometimento cognitivo associado ao HIV em comparação com os homens, devido às diferenças biológicas (por exemplo, hormonais, farmacocinéticas) bem como fatores socioeconômicos. Onde alguns estudos sugerem uma maior vulnerabilidades cognitivas em mulheres HIV + se comparada com homens na mesma condição, enquanto outros sugerem que não há diferenças ou mostram diferenças apenas no padrão de comprometimento (MAKI et al., 2018).

Contudo, os estudos demonstraram resultados sem alterações ou com alterações de baixa significância em relação a alterações no desempenho neurocognitivo mantendo o quadro clínico estável, deixando ainda asserções sobre entendimento do porquê que mesmo com a eficácia da terapia na supressão viral, ainda existe uma alta incidência de quadros de comprometimento assintomáticos com possibilidade de conversão para sintomático com o uso de CART, como reduzir a neurotoxicidade de antirretrovirais e eliminar os reservatórios do vírus no SNC, portanto, ainda é necessário mais estudos moleculares experimentais com o objetivo de determinar de forma mais precisa o ciclo do HIV no SNC e testes clínicos randomizados de fármacos que consigam eliminar ou bloquear a ação e a reativação da latência viral no SNC

### **3 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Das observações realizadas arremata-se que os resultados obtidos não foram suficientes para sanar os questionamentos indagados, demonstrando que esquemas terapêuticos de antirretrovirais utilizados, não apresentam alterações quantitativas significativas mantendo estáveis as atividades neurocognitivas dos indivíduos, estejam eles apresentando quadro de HAND ou não. Entretanto, houve alterações de baixa

significância como melhoria na qualidade do sono autorreferida, o fator idade foi analisado e determinado enquanto um preditor ao desenvolvimento de AIDS e está associado a quadros de confusão neurocognitiva, além de uma melhora na função executiva.

Contudo, conclui-se que a que a cART é efetiva na supressão viral sistêmica e isso é um fator para uma melhor qualidade de vida e redução do risco de desenvolvimento de demência, visto que aumentam a contagem nadir de células T CD4 + , mas ainda há a necessidade de mais estudos para compreensão do ciclo virêmico do HIV no sistema nervoso central e ensaios clínicos com novas propostas terapêuticas com intuito de bloquear a ação viral e inibir a reativação do vírus em latência nas células do SNC.

## REFERÊNCIAS

ARENAS-PINTO, A. et al. Neurocognitive Function and Neuroimaging Markers in Virologically Suppressed HIV-positive Patients Randomized to Ritonavir-boosted Protease Inhibitor Monotherapy or Standard Combination ART: A Cross-sectional Substudy From the PIVOT Trial. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 63, n. 2, p. 257–264, 2016.

BARBER, T. J. et al. CSF inflammatory markers and neurocognitive function after addition of maraviroc to monotherapy darunavir/ritonavir in stable HIV patients: the CINAMMON study. **Journal of NeuroVirology**, v. 24, n. 1, p. 98–105, 2018.

BARTELS, H. et al. Darunavir concentrations in CSF of HIV-infected individuals when boosted with cobicistat versus ritonavir. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 72, n. 9, p. 2574–2577, 2017.

DEEKS, S. G. HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging. **Annual Review of Medicine**, v. 62, n. 1, p. 141–155, 2011.

GAMALDO, C. E. et al. Evaluating sleep and cognition in HIV. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 63, n. 5, p. 609–616, 2013.

LEHMANN-HORN, K. et al. This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please c. **The Laryngoscope**, n. August, p. 2–31, 2014.

MAHMOOD, Z. et al. Effects of Sleep Health on Cognitive Function in HIV+ and HIV-Adults. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 24, n. 10, p. 1038–1046, 2018.

MAKI, P. M. et al. Differences in cognitive function between women and men with HIV. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 79, n. 1, p. 101–107, 2018.  
NEMOTO, J. et al. Terapia Antirretroviral E Seus Efeitos Antiretroviral Therapy and Its Neurocognitive Effects With Immunologic Impact. v. 12, p. 62–72, 2015.

OGISHI, M.; YOTSUYANAGI, H. Prediction of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) from three genetic features of envelope gp120 glycoprotein. **Retrovirology**, v. 15, n. 1, p. 1–11, 2018.

OLIVIER, I. S.; CACABELOS, R.; NAIDOO, V. Risk factors and pathogenesis of HIV-associated neurocognitive disorder: The role of host genetics. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 11, 2018.

PAYNE, B. et al. Does efavirenz replacement improve neurological function in treated HIV infection? **HIV Medicine**, v. 18, n. 9, p. 690–695, 2017.

PÉREZ-VALERO, I. et al. Neurocognitive safety after 96 weeks on dual therapy with

atazanavir/ritonavir plus lamivudine: Results of the neurocognitive substudy of the SALT randomized clinical trial. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 9, p. 2444–2451, 2018.

SACKTOR, N. Changing clinical phenotypes of HIV-associated neurocognitive disorders. **Journal of NeuroVirology**, v. 24, n. 2, p. 141–145, 2018.

SAYLOR, D. et al. HIV-associated neurocognitive disorder - Pathogenesis and prospects for treatment. **Nature Reviews Neurology**, v. 12, n. 4, p. 234–248, 2016.

SHAH, A. et al. Neurotoxicity in the Post-HAART Era: Caution for the Antiretroviral Therapeutics. **Neurotoxicity Research**, v. 30, n. 4, p. 677–697, 2016.

SHIKUMA, C. M. et al. Sleep and neuropsychological performance in HIV+ subjects on efavirenz-based therapy and response to switch in therapy. **HIV Clinical Trials**, v. 19, n. 4, p. 139–147, 2018.

UIAIDS. 2019-global-AIDS-update. **Communities at the Centre**, p. 121–138, 2019.  
UNAIDS. On World AIDS Day, UNAIDS warns that men are less likely to access HIV treatment and more likely to die of AIDS-related illnesses. n. December, p. 1–3, 2017.

WILLIAMS, D. W. et al. Mechanisms of HIV Entry into the CNS: In1. Williams DW, Calderon TM, Lopez L, Carvallo-Torres L, Gaskill PJ, Eugenin EA, et al. Mechanisms of HIV Entry into the CNS: Increased Sensitivity of HIV Infected CD14+CD16+ Monocytes to CCL2 and Key Roles of CCR2,. **PLoS ONE**, v. 8, n. 7, p. 1–15, 2013.