

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SÃO PAULO

LARISSA GABRIELLE LIMA DE ARAÚJO CURVAL

Padrões de imagens radiológicas para identificação de distúrbios neurocognitivos
associados ao HIV-1 (HAND)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutora em ciências.

Programa de pós-graduação em Medicina
Tropical

Área de concentração: Doenças Tropicais
e Saúde Internacional

Orientador: Prof. Assoc. Dr. Jorge Simão
do Rosário Casseb

São Paulo

2022

LARISSA GABRIELLE LIMA DE ARAÚJO CURVAL

Padrões de imagens radiológicas para identificação de distúrbios neurocognitivos
associados ao HIV-1 (HAND)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutora em ciências.

Programa de pós-graduação em Medicina
Tropical

Área de concentração: Doenças Tropicais
e Saúde Internacional

Orientador: Prof. Assoc. Dr. Jorge Simão
do Rosário Casseb

São Paulo

2022

Ficha Catalográfica

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Curval, Larissa Gabrielle Lima de Araújo
Padrões de imagens radiológicas para identificação
de distúrbios neurocognitivos associados ao HIV-1
(HAND) / Larissa Gabrielle Lima de Araújo Curval. --
São Paulo, 2022.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Medicina Tropical. Área de
Concentração: Doenças Tropicais e Saúde Internacional.
Orientador: Jorge Simão do Rosário Casseb.

Descritores: 1. Disfunção cognitiva 2. Transtornos
neurocognitivos 3. HIV-1 4. Imageamento por
ressonância magnética 5. Volumetria cerebral 6. Brasil

USP/FM/DBD-187/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

Durante os anos de doutorado, de muito estudo e aprendizado, gostaria de agradecer aos colegas profissionais e aos demais amigos/ familiares que me acompanharam nessa jornada e foram fundamentais para a realização dessa etapa. Agradeço a Deus e a toda minha família por todo apoio e por acreditarem em meus esforços.

Ao Prof Dr. Jorge Simão do Rosário Casseb, pela orientação, competência, profissionalismo e dedicação aos seus alunos. Agradeço aos membros da banca de qualificação e da defesa de doutorado, pelos conselhos, sugestões para melhoria deste projeto. Agradeço aos colegas do laboratório e do ambulatório por sugestões.

À FAPESP e à CAPES pela bolsa regular, cedida pelo programa de pós-graduação do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo.

SUMÁRIO

Resumo.....	7
Abstract.....	8
1. Introdução.....	9
1.1 HAND no mundo e no Brasil.....	9
1.2 Patogênese e fatores clínicos associados à HAND.....	10
Figura 1. Imagem ilustrativa dos mecanismos de patogênese da HAND.....	12
1.3 Funções específicas das estruturas cerebrais.....	13
1.4 Funções executivas cerebrais.....	14
1.5 Desafios no diagnóstico da HAND.....	16
Figura 2. Fluxograma da visão geral dos mecanismos patológicos da HAND.....	17
2. Justificativa do Estudo.....	18
3. Objetivos.....	19
3.1 Objetivo geral.....	19
3.2 Objetivos específicos.....	19
4. Métodos.....	20
4.1 Desenho e local do estudo.....	20
4.2 Caracterização da coorte prospectiva.....	21
4.3 Critérios de inclusão.....	21
4.4 Critérios de exclusão.....	21
4.5 Aprovação ética da pesquisa.....	21
4.6 Caracterização da prevalência e natureza dos déficits neurológicos.....	21
4.6.1 Testes neuropsicológicos para o diagnóstico da HAND.....	21
4.6.2 Ressonância magnética (RM) de crânio com volumetria.....	22
Figuras 3 e 4. Algoritmo utilizado em relação ao percentil VIC e idade.....	23
4.7 Coleta e gerenciamento dos dados.....	24
4.8 Análise estatística.....	25
5. Resultados.....	26
5.1 Análise estatística.....	26
Tabelas 1,2,3 e 4.....	27
5.2 Relatórios de Ressonância Magnética de crânio com volumetria.....	32
Tabelas 5 e 6.....	34
6. Discussão.....	37
6.1 Testes neuro-psicológicos e Ressonância Magnética.....	37
6.2 Correlação dos Achados radiológicos.....	38
6.3 Atenção versus memória no Córtex pré-frontal.....	39
6.4 Discussão dos Casos Clínicos de pacientes com HAND.....	40
6.5 Análise da progressão da HAND.....	41
7. Conclusão.....	43
8. Referências.....	44
9. Anexos.....	50

Lista de siglas e abreviações

HAND HIV – Distúrbios Neurológicos associados ao HIV

SNC – Sistema Nervoso Central

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

PVHIV/Aids – Pessoas vivendo com HIV/Aids

ANI – HAND forma Assintomática

MND – HAND forma Moderada

HAD – HAND forma Grave

(demência associada ao HIV)

% VIC: Percentil de Volume Intra-Craniano

Testes NP – Testes Neuropsicológicos

RM – Ressonância Magnética

cART – Terapia Antirretroviral Combinada

TARV – Terapia Antirretroviral

3TC – Lamivudina

TDF – Tenofovir

DTG – Dolutegravir

BHE – Barreira Hematoencefálica

q PCR – Reação em cadeia polimerase

RESUMO

Curval LGLA. *Padrões de imagem radiológicas para identificação de distúrbios neurocognitivos associados ao HIV-1 (HAND)* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: Os distúrbios neurocognitivos associados ao vírus da imunodeficiência humana (HIV-1, HAND) apresentam diagnóstico difícil, especialmente na primeira fase da doença, dificultando o tratamento precoce e a prevenção das formas mais graves. Apesar do controle da replicação viral, o HIV pode permanecer latente no SNC por muitos anos e a infecção subclínica associada às comorbidades (por exemplo, síndrome metabólica, uso de drogas ilícitas e hepatite C), podendo conduzir à ativação imune e inflamação crônica de baixo grau. Esses efeitos imunológicos e a possibilidade de desenvolver alterações neurocognitivas devido à infecção pelo HIV podem ocorrer, apesar da supressão do RNA viral no sangue periférico e no líquido cefalorraquidiano (LCR). **Objetivo:** Nesse estudo, avaliamos os Pacientes Vivendo com HIV (PVHIV) e a possibilidade de alterações neuropsicológicas associadas ao HIV (HAND) (prevalência de cerca de 40%) dos indivíduos infectados em nossa coorte. A classificação da HAND foi definida através dos critérios de Frascati - normal, assintomáticos (ANI), moderada (MND) e demência associada ao HIV (HAD). **Resultados:** Um total de 37 casos (8% dos pacientes ativos) que foram triados a partir da coorte de 430 Pacientes Vivendo com HIV (PVHIV) com quadros de HAND. O presente estudo focou nas mulheres, que representaram 85% do N amostral. Através da técnica quantitativa por Ressonância Magnética volumétrica para mensuração do volume cerebral –o resultado da quantificação foi expresso em percentil de volume intra-craniano (%VIC). Foram incluídas variáveis demográficas, clínicas e imunológicas, entre outras, para caracterização da coorte. O uso da volumetria por RM não apresentou correlação com os resultados obtidos nos testes neuropsicológicos (NP); Em relação a quantificação da volumetria expressa em %VIC para análise do tamanho dos hipocampus direito e esquerdo (componente da função de memória), não foi estatisticamente significativa, quando comparados os pacientes do grupo Normal e aqueles diagnosticados com quadros de HAND em estágios variados ($p=0.03164$ e $p=0.6267$). **Discussão e Conclusões:** Os resultados não indicam que a volumetria pode ser uma ferramenta útil para identificar indivíduos com quadros de HAND, mesmo quando associada aos dados neurológicos observados através dos testes NP e através do diagnóstico por imagens. Com relação ao manejo clínico dos pacientes da coorte, a ressonância magnética por volumetria futuramente poderá auxiliar na diferenciação da inflamação geral e de danos neuro-específicos, que poderão ser associados à evolução das diferentes formas de progressão da HAND. Assim, a ausência de lesões que poderiam ser precursoras da evolução dos distúrbios neurocognitivos decorrem da ação de neuropeptídeos moleculares e dessa forma, podemos sugerir que esses distúrbios que conduzem à morte de neurônios, astrócitos e células da glia, podem não ser evidenciados com precisão em exames de imagem, mesmo através da quantificação por volumetria, ou somente poderiam ser identificados nos estágios mais avançados da lesão neurológica (HAD). Porém, estudos complementares com maior número de pacientes deverão ser realizados, principalmente em líquido cefalorraquidiano (LCR) para estudar as alterações bioquímicas e metabólicas.

Palavras-chave: Disfunção cognitiva; Transtornos neurocognitivos; HIV-1; Imageamento por ressonância magnética; Volumetria cerebral; Brasil.

ABSTRACT

Curval LGLA. *Radiological imaging standards for identification of neurocognitive disorders associated with HIV-1 (HAND)* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022. **Introduction:** Neurocognitive disorders associated with the human immunodeficiency virus (HIV-1, HAND) are difficult to diagnose, especially in the first stage of the disease, making early treatment and prevention of its most severe forms difficult. Despite the control of viral replication, HIV can remain latent in the CNS for many years and subclinical infection associated with comorbidities (e.g. metabolic syndrome, drug abuse and hepatitis C) can lead to immune activation, and low-grade chronic inflammation can be maintained. These immunological effects and the possibility of developing neurocognitive changes due to HIV infection may occur despite suppression of viral RNA in peripheral blood and cerebrospinal fluid (CSF). **Objective:** In this study, we evaluated PLHIV and the possibility of HIV-associated neuropsychological changes (HAND) throughout life; mild and moderate forms of HAND remain prevalent in approximately 40% of infected individuals in our cohort. The definition of HAND using Frascati criteria was classified as normal, asymptomatic, moderate and HIV-associated dementia (HAD). **Results:** A total of 37 cases (8% of active patients) were screened from 430 PVHAids, with HAND definition. Most of this study focused on women; representing 15% (85% were women). The quantitative technique was used to measure brain volume quantified by resonance and expressed in intracranial volumetric percentil (%VIC) in these individuals. Variables including demographics, clinical stage and immunological, among others, were studied. The use of MRI volumetry showed no correlation between neurological tests; the size of the hippocampus, for example, mainly a memory component, was not different between healthy volunteers and those with HAND in its various stages. **Discussion and Conclusions:** The results indicate that volumetry cannot be an useful tool to identify individuals with HAND conditions. However, these data may indicate the existence of a correlation between the neurological data observed in the neuropsychological tests and the diagnostic imaging. Regarding the clinical management of patients in the cohort, magnetic resonance imaging may help to differentiate general inflammation and specific neuro damage often associated with the evolution of different forms of HAND progression. Thus, the absence of lesions that could be precursors leading to neurocognitive disorders associated to HIV, that could be resulted from the action of small molecular neuropeptides, which thus, we hypothesized that the disorders can lead to the death of neurological, astrocytes and glial cells and may not be evidenced in imaging exams, even through volumetric quantification, only in the most advanced stages of neurologic injury can be identified. However, studies with a greater number of patients should be performed, mainly in the cerebrospinal fluid to study the biochemical and metabolic changes.

Keywords: Cognitive dysfunction; neurocognitive disorders; HIV-1; Magnetic resonance imaging; brain volumetry; Brazil.

1. INTRODUÇÃO

Os distúrbios neurocognitivos associados ao vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) (HAND), abrangem três categorias de acordo com o grau de comprometimento cognitivo: alteração neurocognitiva assintomática (ANI), comprometimento cognitivo leve/moderado (MND) e, finalmente, demência associada ao HIV (HAD), que é classificada como a forma mais grave. Atualmente, um aumento expressivo na incidência de mudanças cognitivas em pacientes portadores do HIV tem ocorrido, especialmente nas formas leves e assintomáticas. Vários fatores de risco associados ao HIV/Aids podem contribuir para a gravidade do declínio cognitivo, independente da supressão da viremia [1].

A replicação do vírus pode persistir e se estabelecer em várias áreas do SNC, levando à desestabilização das vias neurais, causando os danos irreversíveis dessas vias, e resultando em alterações cognitivas, que podem afetar as atividades e tarefas cotidianas desses indivíduos [2,3]. Portanto, à medida que ocorre o envelhecimento, estima-se que os casos de HAND sobrecarregarão cada vez mais os recursos de saúde, com um custo anual estimado de 53 milhões de dólares até 2030 somente na Austrália [4]

1.1 HAND NO MUNDO E NO BRASIL

A prevalência da HAND no Brasil abrange um número considerável de pacientes, cerca de 40% de todos os indivíduos infectados, mesmo após a adesão terapêutica de alta eficácia (cART, *combination Antiretroviral Therapy* - HAART) em tratamento gratuito e universal assegurado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Atualmente, a TARV é constituída pelo esquema inicial preferencial com a combinação principalmente de Lamivudina (3TC) e Tenofovir (TDF) associados ao Dolutegravir (DTG) pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos.

No Brasil, assim como em outros países latino-americanos, existem poucos estudos sobre a prevalência de HAND publicados e a maioria dos trabalhos já publicados são oriundos de países com diferentes características educacionais e socioeconômicas [5]. Rocha *et al.*, (2011) estudaram 18 pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHIV) e encontraram algum tipo de comprometimento cognitivo em 34% dos participantes [6].

De acordo com os dados publicados, a prevalência de distúrbios neurocognitivos associados ao HIV-1 (HAND) apresenta-se variável entre as diferentes regiões do país (4,6 a 52,4%) [7,8,9,10]. No Brasil, estima-se uma prevalência de pessoas vivendo com

HIV/Aids (PVHIV/Aids) de cerca de 1 milhão, e $\frac{1}{3}$ delas podem apresentar déficit cognitivos.

Com relação aos esforços clínicos utilizados para avaliar a prevalência e a patogênese da HAND entre PVHIV/Aids no Brasil, dados preliminares publicados mostraram uma a prevalência da HAND de 73,6%, com distúrbios neurológicos associados a fatores epidemiológicos, tais como, idade superior a 50 anos e gênero feminino. Os sintomas de disfunção neurológica precocemente diagnosticados podem auxiliar na identificação de indivíduos com risco de progressão para doenças neurológicas graves [11].

Outro estudo recente realizado na cidade de São Paulo, Brasil, determinou a prevalência e os fatores de risco associados a HAND em uma coorte de pacientes infectados pelo HIV-1 (n=106). Os pacientes foram avaliados através de entrevista direta e testes neuropsicológicos (NP) e foi observada uma alta prevalência de HAND (45%), com 27,5% apresentando a forma assintomática (ANI) e 17,5% a forma leve (MND). Apenas um paciente foi diagnosticado com a forma grave (HAD). Como conclusão desse estudo, as mulheres foram mais propensas a ter MND (52,9%) e o único caso diagnosticado de demência grave foi em um paciente do sexo feminino. Os fatores de risco, tais como o uso de determinados medicamentos e estado imunológico do indivíduo (uso de Efavirenz ou controle virológico) não foram diretamente associados aos quadros clínicos de HAND [12].

1.2 PATOGÊNESE E FATORES CLÍNICOS ASSOCIADOS À HAND

A presença do HIV no SNC pode levar a sintomas que incluem desaceleração da velocidade do processamento mental, memória alterada, menor capacidade de concentração, apatia, perda de interesse no trabalho e nas atividades de lazer; ao longo do tempo, esses danos tornam-se mais graves, podendo interferir nas tarefas da vida diária e geralmente são acompanhados de sintomas psiquiátricos [13]. Com a introdução da Terapia Antirretroviral (ART), a infecção pelo HIV tornou-se uma doença crônica, com a diminuição da probabilidade de doença aguda e morte. O perfil das manifestações neurocognitivas mudou drasticamente, e tem sido caracterizada por uma menor incidência de HAD e aumento da MND e ANI [14, 15].

Muitos fatores podem contribuir para o prognóstico da função neurocognitiva em indivíduos HIV positivos, como por exemplo, a infecção pelo vírus da hepatite C [16], células T CD4+ com nadir <200 células/mm³, uso de drogas psicoativas, fatores de risco cardiovasculares, diabetes, e baixo nível educacional [17, 18], além de distúrbios de ansiedade e depressão, que podem mascarar o comprometimento cognitivo [19, 20].

Os sintomas neurológicos precoces são difíceis de serem reconhecidos, especialmente se não forem especificamente avaliados, prevemos que a AIDS, que aumenta a predisposição a várias infecções oportunistas, e dependendo do grau de penetração do vírus no Sistema Nervoso Central (SNC), e dos fatores de risco associados, pode contribuir para evolução dos quadros de HAND [21, 22]. Nesse sentido, pode representar apenas a ponta do *iceberg* em termos de disfunção neurológica nos indivíduos portadores do HIV-1. A disfunção neurológica cognitiva diagnosticada precocemente pode ajudar a identificar indivíduos em risco de progressão para quadros mais graves, e os exames de ressonância magnética quando associados aos testes neuropsicológicos, podem revelar-se uma ferramenta útil para o diagnóstico e identificação de indivíduos com maior risco de evolução para as formas graves da HAND [23, 24, 25].

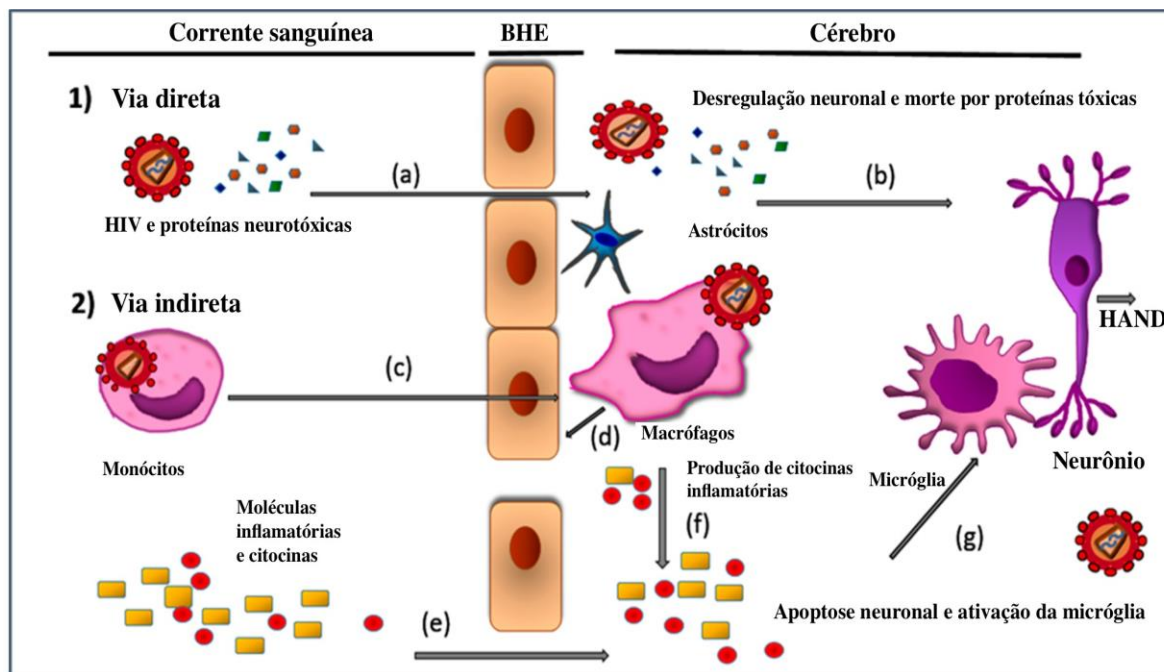
O HIV atravessa a barreira hemato-encefálica por um mecanismo do tipo "*cavalo de Tróia*", utilizando macrófagos infectados. No cérebro, o vírus infecta células da Glia que em última instância secretam neurotoxinas que levam ao dano e morte neuronal. A extensão deste dano é proporcional ao nível do déficit neurológico clínico de cada paciente. Exames de necropsia de pacientes HIV positivos demonstraram a presença de vírus em estruturas corticais e sub-corticais, tais como lobos frontais, substância branca subcortical e núcleos da base [26, 27].

Os mecanismos patogênicos que efetivamente resultam no dano neurocognitivo ainda não são totalmente conhecidos. A infecção pelo HIV-1, precocemente, atinge o Sistema Nervoso, invade suas células e produz lesões em todo tecido neural, resultando em comprometimento cognitivo, muitas vezes grave [28]. É descrito perda neuronal sobre todo córtex frontal, atrofia cerebral e desmielinização, fundamentalmente nas zonas periventriculares, corpo caloso, cápsula interna, comissura anterior e tracto óptico. O HIV pode permanecer latente no SNC por muitos anos e sua mera presença pode levar a déficits leves no funcionamento cognitivo [29, 30, 31]. As neurotoxinas liberadas pela micróglia e macrófagos periventriculares causam liberação de citocinas e quimiocinas que levam à modificação da arquitetura sináptica do córtex. A apoptose ou morte celular programada é o mecanismo mais comum que conduz à perda celular [11, 19, 32].

A **figura 1.** demonstra que a patogênese da HAND é complexa e multifatorial. Atualmente, a hipótese aceita é que os eventos críticos que contribuem para a condição patológica, ocorrem fora do cérebro e tem início no sangue periférico. A primeira etapa para o diagnóstico da HAND depende das avaliações neuropsicométricas, que na maioria das vezes não são concluídas com exatidão. Por essa razão, é necessária a quantificação exata

que pode ser obtida pela padronização de uma Reação em Cadeia da Polimerase - qPCR do DNA total do HIV.

Figura 1. Imagem ilustrativa dos mecanismos de Patogênese da HAND - (Fonte: Ruhanya et al, 2017 - *Viruses* - www.mdpi.com/journal/viruses).



Mecanismo de neuropatogênese. Dois caminhos envolvidos demonstrados por setas. 1) Via direta: ocorre devido ao HIV e a liberação de proteínas do HIV. **2) Via indireta:** envolvendo a secreção de citocinas. As a-g setas indicam duas possíveis vias para o desenvolvimento dos quadros da HAND: (a) Partículas de vírus e proteínas virais se espalham e atravessam a barreira hematoencefálica (BHE). (b) processo de lesão e desregulação neuronal devido a infecção viral e liberação de proteínas virais. (c) Monócitos infiltrados permeiam a BHE. (d) Liberação de citocinas de monócitos infectados contribuindo para a ruptura da BHE. (e) BHE torna-se mais permeável às citocinas presentes na periferia. (f) Aumento da produção de citocinas liberadas no cérebro e (g) citocinas interrompem o funcionamento normal, levando à apoptose neuronal, e resultando em diferentes formas da HAND.

A quantificação de DNA nas células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), correlaciona-se com a progressão da doença, e portanto, é considerado um biomarcador promissor para prever os quadros de HAND [26]. Ruhanya *et al*, 2017, realizaram um estudo de revisão avaliaram a relevância clínica do DNA HIV total nas células mononucleares em circulação, utilizando diferentes protocolos de qPCR, e identificaram o tipo de amostra mais apropriado para quantificar com precisão a carga de DNA HIV, o que prevê a gravidade da deficiência neurocognitiva de cada indivíduo. O papel dos monócitos como veículo de tráfico do HIV para o Sistema Nervoso Central (SNC) o torna a amostra mais adequada para investigar um reservatório viral associado à HAND. Estudos também demonstraram associações significativas entre os níveis de DNA de monócitos infectados pelo HIV com marcadores de danos neurológicos e progressão da HAND.

1.3 FUNÇÕES ESPECÍFICAS DAS ESTRUTURAS CEREBRAIS

As regiões cerebrais específicas, como o lobo frontal, que inclui o córtex motor/pré-motor e o córtex pré-frontal, estão envolvidas no planejamento de ações e movimentos, assim como no pensamento abstrato, são regiões importantes para serem avaliadas no diagnóstico da HAND. A atividade no lobo frontal aumenta durante a execução de tarefas mais complexas. O córtex cerebral é a camada mais alta e externa do encéfalo e coberto pela substância cinzenta com 0,3 centímetros de espessura. Essa região é considerada uma formação recente na evolução das espécies e a sede da personalidade e da vida intelectual, modula a energia límbico e possibilita a criação de comportamentos adaptativos que determina a consciência das emoções. O sistema Límbico através do Hipotálamo, pode exercer um efeito supressor ou inibidor sobre o neocórtex, inibindo momentaneamente a cognição e o tônus muscular tônico, como se observa durante as fortes excitações emocionais que podem ocorrer em estado de stress. Portanto, essas alterações em conjunto, podem afetar diretamente o raciocínio lógico, e conseqüentemente a memória [33,34,35].

O Lobo Parietal recebe e também processa as informações dos sentidos, enviadas pelo lado oposto do corpo. Por sua vez, o Lobo Temporal está permanentemente envolvido em processos ligados a audição e memorização. Portanto, o cérebro humano possui uma plasticidade única, com diversas conexões e células que incluem neurônios, astrócitos, oligodendrócitos, dentre outras. Com relação aos pacientes HIV, fatores como a idade e o gênero podem influenciar a atividade do cérebro e as funções cognitivas nas mulheres podem estar alteradas a partir do 50 anos [36]. Dessa forma, este estudo visa estabelecer a definição de áreas cerebrais mais suscetíveis ao HIV, descritas previamente por outros autores, particularmente afetadas como o córtex e região subcorticais do hipocampo [37, 38, 39].

Os déficits neurocognitivos não são facilmente identificados em todos pacientes que apresentam alterações nos testes NP, fato que levou alguns autores a proporem que ativadores periféricos possam estar envolvidos na fisiopatologia dos déficits. Pesquisas ainda são necessárias para determinar quais indivíduos ou subgrupos de pacientes são mais vulneráveis a complicações neurológicas [40].

1.4 FUNÇÕES EXECUTIVAS CEREBRAIS

Conceituação, diferentes propostas, estudos e abordagens

A função executiva é o conjunto de operações mentais que organizam e direcionam os diversos domínios cognitivos categoriais para que funcionem de maneira biologicamente adaptativa. Há poucas décadas, as imagens do cérebro de sistemas têm sido

utilizadas para determinar volumes da região do cérebro e as ligações nervosas. Vários estudos têm indicado que o volume reduzido e as inter-conexões entre os lobos frontais com outras regiões cerebrais são observados em pacientes diagnosticados com esquizofrenia, depressão, e pessoas submetidas a estresse repetido [41]. O córtex pré-frontal em humanos ocupa uma porcentagem muito maior do cérebro do que qualquer outro animal. A evolução humana nos revela que em 5 milhões de anos aumentou em seis vezes o tamanho do córtex pré-frontal em comparação aos primatas-não humanos.

A possibilidade de tratamento das PVHIV/Aids mais precocemente pode ter mudado o perfil, mas poucos estudos avaliam a longo prazo a incidência de marcadores laboratoriais e radiológicos em pacientes brasileiros. Com o aumento da expectativa de vida da população, tem crescido significativamente o risco de doenças degenerativas ligadas ao envelhecimento, incluindo as doenças relacionadas ao sistema nervoso central (SNC) [42, 43].

O diagnóstico da HAND apresenta uma difícil abordagem, especialmente na primeira fase da doença, o que pode dificultar o tratamento precoce e a prevenção de formas mais graves desta doença. O HIV pode permanecer latente no SNC por muitos anos e a infecção subclínica associada a outras comorbidades, que podem levar à ativação imune e inflamação de baixo grau. Esses efeitos imunológicos e a possibilidade de desenvolver alterações neurocognitivas devido à infecção pelo HIV podem ocorrer mesmo que o RNA viral esteja indetectável no sangue periférico e no líquido cefalorraquidiano (LCR) [44]. Vários metabólitos e proteínas podem causar danos neuronais em indivíduos infectados pelo HIV. Muitos foram estudados, porém alguns estão mais presentes em pacientes com HAND [45], entretanto o elevado custo e necessidade LCR, incluem esses testes como ótimos para uso no dia-a-dia de atendimento clínico. Portanto, novas estratégias para identificar HAND precocemente devem ser estudadas.

Durante o processo de envelhecimento natural podem ocorrer alterações indicativas da faixa etária e, portanto, não-associadas a doenças específicas. Porém, se o envelhecimento for patológico podem ocorrer alterações cerebrais que se associam aos sintomas clínicos relacionados a processos patológicos distintos. A demência associada ao HIV (HAND) caracteriza-se por um déficit adquirido e progressivo nas habilidades como memória e cognição (testes NP) [46].

Devido ao avanço dos exames de ressonância magnética (RM), tem sido possível obter cada vez mais informações adicionais para um diagnóstico mais relevante e eficaz quanto às diversas causas que levam à demência. Outros sintomas e distúrbios neurológicos subclínicos podem se desenvolver nesses indivíduos, mas não têm sido frequentemente

definidos como novos desfechos clínicos relacionados ao processo inflamatório precoce causado pela infecção do HIV [47].

Atualmente, novas técnicas de imagem têm sido descritas, com potencial para uso clínico para diagnóstico mais precoce das lesões cerebrais. Quando avaliamos o envelhecimento natural algumas características são frequentemente observadas, tais como: discreto grau de redução encefálica global, espaços perivasculares alargados (Virchow-Robin), deposição de ferro principalmente no globo pálido, núcleo rubro e pars reticulata da substância negra assim como nos núcleos denteados. Em pacientes com idade avançada, a deposição de ferro pode acometer também o caudado e o putâmen, com a intensidade de sinal se igualando ao pálido. Entretanto, um desfecho recorrente são os focos de hipersinal nas sequências T2 e FLAIR que acometem a substância branca dos hemisférios cerebrais, principalmente nos lobos frontais e parietais. Diversos fatores se associam aos distúrbios cognitivos e à demência. Dentre elas a maior responsável é a doença de Alzheimer (DA), seguida das demências de causa vascular (DV), demência frontotemporal, demência com corpos de Lewy, e doença de Creutzfeldt-Jakob [48].

Os quadros de Demência e Demência de Alzheimer (DA) caracterizam-se pela redução volumétrica encefálica, e podem acometer as porções mediais dos lobos temporais. Esse quadro pode mimetizar o que acontece na HAND. Assim, a ressonância magnética por volumetria é uma ferramenta adicional para diagnóstico, tendo como principal desfecho clínico, a redução volumétrica dos hipocampos associado a certo grau de atrofia cerebral. Algumas técnicas são úteis como critérios para diagnóstico da doença, como por exemplo, volumetria dos hipocampos, a espectroscopia de prótons e mais recentemente o tensor de difusão (DTI) [49].

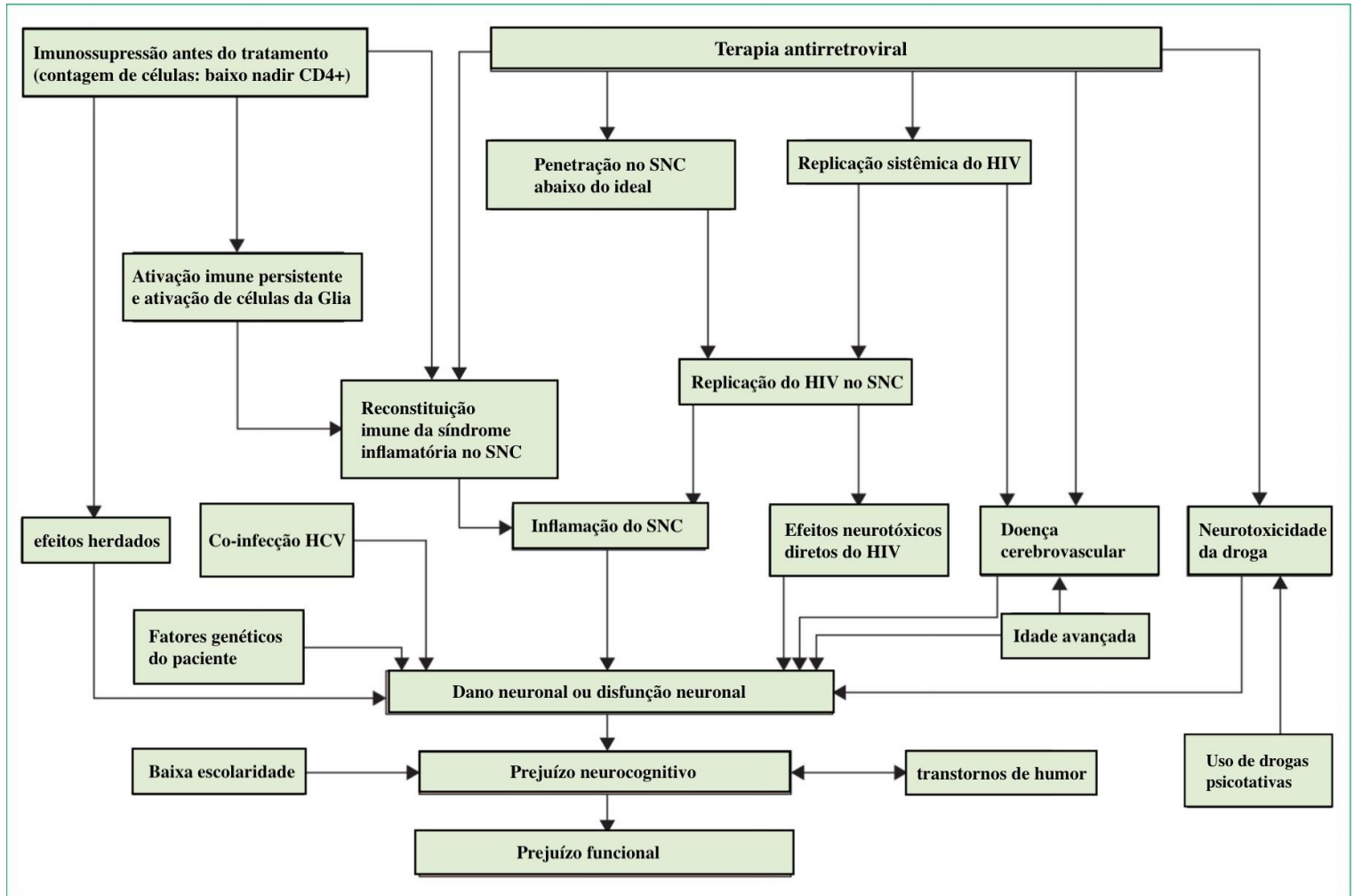
Nosso grupo de pesquisa tem avaliado uma técnica padronizada pelo Grupo do Dr. Felipe Pacheco, que utiliza dados da volumetria cerebral. Esses estudos determinaram que outra infecção retroviral, causada pelo HTLV-1 pode ser detectada precocemente com a volumetria, descrita em detalhes em nosso trabalho, que tem como objetivo determinar uma abordagem de imagem para identificar possíveis lesões medulares precoces em pacientes com doença neurodegenerativa crônica. [50]. Em uma segunda etapa do estudo, não apresentada aqui, iremos avaliar alguns marcadores de lesão neuronal. Esses metabólitos podem causar danos em neurônios e células da glia [51, 52].

1.5 DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DA HAND

O diagnóstico da HAND apresenta difícil abordagem, especialmente na primeira fase da doença, o que pode impedir o tratamento precoce e a prevenção de formas mais graves. O HIV pode permanecer latente no SNC por muitos anos e a infecção subclínica associada a outras comorbidades (por exemplo, síndrome metabólica, uso de drogas e hepatite C, podem levar à ativação imune e inflamação de baixo grau. Esses efeitos imunológicos e a possibilidade de desenvolver alterações neurocognitivas devido à infecção pelo HIV podem ocorrer, mesmo com a supressão do RNA viral no sangue periférico e no LCR [53]. Alguns autores argumentam que o tratamento com fármacos (CPE) com maior índice de penetração no SNC poderia estar associado a uma maior probabilidade de carga viral indetectável no órgão, bem como a um melhor funcionamento cognitivo [54, 55]. Assim, esta proposta visa combinar vários estudos anteriores que descreveram fatores virológicos e imunológicos, considerados como potenciais marcadores de diagnóstico, bem como fatores mais recentemente identificados.

Estudos transversais mostram que cerca de metade dos indivíduos infectados pelo HIV-1 têm algum grau de deficiência cognitiva, apesar do uso de medicamentos anti-retrovirais. No entanto, as estimativas de prevalência variam em função da população e dos métodos utilizados para avaliar a deficiência cognitiva. Não certo se os doentes assintomáticos se beneficiariam do rastreio de rotina das dificuldades cognitivas e o método de rastreio apropriado e a subsequente gestão é objeto de debate. Em alguns pacientes, o RNA do HIV-1 pode ser encontrado em concentrações mais elevadas no LCR do que no sangue, o que resulta potencialmente da má distribuição de medicamentos anti-retrovirais no SNC. No entanto, a relevância clínica da chamada fuga viral do LCR ainda não é bem compreendida. A medida em que a distribuição de medicamentos anti-retrovirais e a toxicidade no SNC afetam a tomada de decisões clínicas também não é bem elucidada [55].

Figura 4. Fluxograma da visão geral dos mecanismos patológicos propostos relacionados aos Distúrbios neurocognitivos associados ao HIV (HAND). *Fonte: Nightingale et al., Lancet Neurol. 2014.*



2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Os exames de ressonância magnética e avaliação neuropsicológica em conjunto revelam-se ferramentas imprescindíveis para identificar os pacientes infectados pelo HIV que apresentam algum risco de progressão para doenças neurológicas graves. A avaliação clínica do declínio da função cognitiva, sugere um processo ativo e potencialmente reversível, que requer investigação mais apurada e para mudanças efetivas no manejo clínico. Desse modo, a caracterização de marcadores indicativos da incidência de HAND e de seus mecanismos patogênicos tornou-se prioritária, e pode conduzir a novas abordagens para a prevenção e o manejo do tratamento da HAND.

Em trabalho preliminar, recentemente publicado, Gascon *et al.*, 2021, foram avaliados no total 106 PVHIV sob tratamento ART com testes neuropsicológicos. Nesse estudo, cerca de 45% apresentaram formas assintomáticas e moderadas, e foram a base dos voluntários e novos pacientes examinados, principalmente entre às mulheres. Assim, neste estudo, propomos avaliar a quantificação, por ressonância magnética volumétrica cerebral, (VMRI), poderia ser capaz de identificar lesões precoces com HAND [12].

A principal condição que leva às alterações patogênicas pode ser desencadeado por antígenos do HIV, ocasionando descontrole da resposta imune em tecido cerebral local, inflamação das meninges decorrente das citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias liberadas persistentemente por um longo período de tempo [56, 57]. Apesar da ocorrência desses desfechos, a maioria dos pacientes pode não apresentar os sintomas neurológicos característicos da HAND, o que é denominado de estágio assintomático das doenças neurológicas. Por meio de exames de imagem convencionais podem não apresentar anormalidades. Isso pode ser predominante de um processo subclínico, onde a lesão medular anatômica pode ser mais proeminente em pacientes HIV, que já são considerados idosos com idade acima de 50 anos [12]. Portanto, sem a avaliação dos achados radiológicos com técnicas avançadas por volumetria, a maioria dos danos diretos do HIV pode ser especulativo, gerando dificuldades para traçar os planos terapêuticos.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar possíveis alterações neurológicas através do exame de Ressonância Magnética por Volumetria Intra-Craniana em pacientes HIV que realizaram os testes neuro-psicológicos e foram classificados de acordo com as categorias da HAND.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

A) Caracterização clínica e epidemiológica de uma coorte pré-estabelecida de pacientes portadores do HIV-1, ativos em seguimento ambulatorial a longo prazo (Coorte AADE-HC);

B) Realizar a triagem dos pacientes infectados pelo HIV-1, a partir da prevalência e classificação da HAND através do resultado dos testes neuro-psicológicos (NP), e identificar pacientes aptos a realizar o exame de Ressonância Magnética (RM);

C) Identificar possíveis alterações neurológicas através do exame de Ressonância Magnética por Volumetria Intra-Craniana em pacientes HIV que já realizaram os testes neuro-psicológicos (NP);

D) Avaliar, identificar e correlacionar as alterações precoces observadas em Ressonância Magnética (RM) por volumetria de crânio para o diagnóstico da HAND (anormalidades radiológicas de encéfalo).

4. MÉTODOS

4.1 DESENHO E LOCAL DO ESTUDO

Trata-se de uma pesquisa realizada com delineamento em estudo transversal com componentes descritivos e analíticos, em coorte de indivíduos analisados prospectivamente. Os pacientes selecionados estão em acompanhamento clínico no ambulatório ADEE3002, localizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP).

4.2 CARACTERIZAÇÃO DA COORTE PROSPECTIVA

O ambulatório ADEE3002, localizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP), é um centro de referência para infecção pelo HIV na cidade de São Paulo nos últimos 30 anos, que proporciona elevado índice de retenção e adesão ao serviço, e este é um dos pontos fortes do estudo proposto.

De acordo com as estimativas do Ministério da Saúde, aproximadamente 74% (531.000) de pessoas vivendo com HIV (PVHIV) estão atualmente sob cuidado no Brasil, incluindo o monitoramento da contagem de células T CD4+, carga viral do HIV e avaliação periódica de sua adesão à terapia antirretroviral (TARV). Desde a sua criação da coorte prospectiva ADEE3002 (HC/FMUSP), mais de 800 pacientes HIV-1 positivos foram recrutados nesse período, dos quais 430 permanecem em acompanhamento ativo, observados nos últimos seis meses, com seguimento médio de 11,6 anos. Apesar das dificuldades de acompanhar e manter os pacientes durante um longo período de tempo no serviço público de saúde, programas especiais geraram maiores possibilidades de sobrevivência e melhor qualidade de vida.

Com base na nossa experiência em acompanhá-los, observamos uma perda de 5% ao ano. Novos pacientes são continuamente matriculados para complementar as perdas que ocorrem anualmente. O diagnóstico de distúrbios neurológicos subclínicos é um desafio, visto que não há uma definição clara universalmente utilizada para essa condição clínica. Assim, o exame feito por neurologistas experientes, usando um formulário de relatório padrão e sem conhecimento do diagnóstico da infecção pelo HIV, proporcionará uma abordagem confiável para evitar erros. Além disso, a ressonância magnética pode ser uma ferramenta sensível para possíveis causas de exclusão, como por exemplo, de disfunção neurológica, a doença de Alzheimer, demência senil e tumores cerebrais, entre outros [24].

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de indivíduos correspondentes ao grupo etário de 20 a 60 anos de ambos os sexos, com sorologia negativa para o HIV correspondente ao grupo controle, controlados para idade, gênero, HCV, HTLV, HBV, *status* imunitário e uso de cART. Os casos que preencherem os critérios de comprometimento neurocognitivo, em acordo com a bateria de testes especializados e sem o conhecimento do diagnóstico serão incluídos nesta Proposta.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas pessoas que usam drogas abusivas e psicotrópicas, pacientes com dados clínicos e laboratoriais incompletos, mulheres grávidas e indivíduos com comorbidades, e outras condições que podem potencialmente ter como consequência dano neurológico.

4.5 APROVAÇÃO ÉTICA DA PESQUISA

Após concordância e assinatura do TCLE (Anexo 1) os participantes do estudo serão entrevistados utilizando-se um formulário específico para o estudo. As entrevistas serão realizadas por profissionais da saúde previamente treinados, sendo estas conduzidas individualmente, com a garantia da privacidade plena dos participantes. O projeto foi aprovado pela Cappesq do Hospital das Clínicas da FMUSP (HC/FMUSP), sob o número do parecer: 4.861.448.

4.6 CARACTERIZAÇÃO DA PREVALÊNCIA E A NATUREZA DOS DÉFICITS NEUROLÓGICOS EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV-1

4.6.1 TESTES NEUROPSICOLÓGICOS PARA DIAGNÓSTICO DA HAND

Nosso grupo de pesquisa tem uma longa experiência em avaliar os distúrbios envolvendo pessoas portadoras de retrovírus, como HTLV-1 e HIV [50], sob supervisão da Dra. Maria Rita Polo Gascon, incluindo os pacientes analisados neste estudo. Portanto, os testes neuropsicológicos aqui resumidos, são rotineiramente aplicados aos pacientes com indicação médica preexistente, conforme listados abaixo:

Testes cognitivos:

Uma variedade de domínios cognitivos será avaliada utilizando testes específicos:

- 1) Funções intelectuais: Matriz Reasoning and Vocabulary subtest of the WAIS-III ;
- 2) Velocidade do processamento de informações: subprocesso de códigos WAIS-III;

3) Memória: curto prazo: subtítulo de dígitos da ordem direta e indireta do WAIS-III; Memória episódica auditiva: HVLT - teste de aprendizagem verbal ; Visual Imediato e retardado: Rey Complex Figure Test;

4) Atenção: Trilha A (sustentada) e B (alternando) e STROOP;

5) Função Executiva: Fluência verbal categórica - Animais;

6) Visuopercepção: Figura complexa de Rey;

7) Habilidade motora: Grooved Pegboard.

Uma dificuldade considerável é o diagnóstico da HAND do ponto de vista neurológico. Para evitar esse viés e a classificação errônea, dois neurologistas avaliaram toda a coorte durante os períodos de seguimento (anualmente = quatro avaliações durante o período).

Além do exame neurológico físico, as avaliações neurológicas serão completadas utilizando um questionário clínico padronizado e uma ferramenta validada, uma escala WHO/Frascati, que consiste em vários parâmetros para caminhada, percepção sensorial e controle do esfíncter. Os dados foram registrados em um banco de dados eletrônico (plataforma REDCap). Um segundo neurologista, sem conhecimento do estado da infecção pelo HIV, avaliou todas as pontuações obtidas pelo primeiro examinador. Para exames discrepantes (~10%), um quarto médico neurologista também pode ser solicitado para reavaliar esses pacientes.

Vale ressaltar que todos os testes neuropsicológicos foram validados para a população brasileira adulta [2, 46], e a pontuação nos permite identificar déficits iniciais de cognição e reconhecer outros transtornos neurológicos sutis em pacientes e controles saudáveis.

4.6.2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM) DE CRÂNIO COM VOLUMETRIA

A estimativa de volume do cérebro é importante em muitas aplicações neurológicas. É necessário para medir o crescimento cerebral e as mudanças no cérebro em pacientes normais/ anormais. Assim, a medição precisa do volume cerebral é muito importante. A ressonância magnética (RM) é o método de escolha para a quantificação do volume devido aos excelentes níveis de resolução da imagem e contraste entre tecidos. O método amplo da Estereologia para análise de imagens pode ser um bom método para estimar o volume, mas requer segmentar fatias de RM suficientes e ter uma boa resolução. Neste estudo, podemos contribuir para o aprimoramento do método de estereologia para estimativa de volume do

cérebro usando menor quantidade de cortes de ressonância magnética com menor resolução [58].

Os distúrbios neurocognitivos associados ao vírus da imunodeficiência humana (HIV-1, HAND) apresentam diagnóstico difícil, especialmente na primeira fase da doença, inviabilizando o tratamento precoce e a prevenção de formas mais graves. Estamos em parceria com o Dr. Felipe Pacheco (Santa Casa de São Paulo)/Laboratório Delboni Auriemo (grupo DASA). Essa avaliação do volume cerebral foi baseada no algoritmo da empresa privada fornecida pelo Dr. Felipe Pacheco [37].

As **Figuras 3 e 4 mostram o algoritmo utilizado em relação entre o percentil de Volume Intra-craniano (%) VIC e a idade de cada voluntário**, são exemplos de como os algoritmos estabeleceram um parâmetro do exame do córtex cerebral, fundamental para avaliação do volume cerebral (% VIC) intracraniano e a avaliação da associação com os testes neuro-psicológicos (NP) *Fonte: Nobis et al., NeuroImage: Clinical. 2019 [59].*

Figura 3.

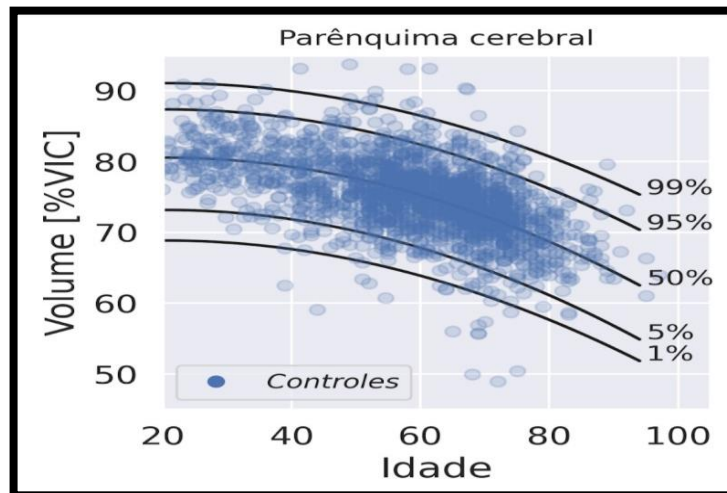
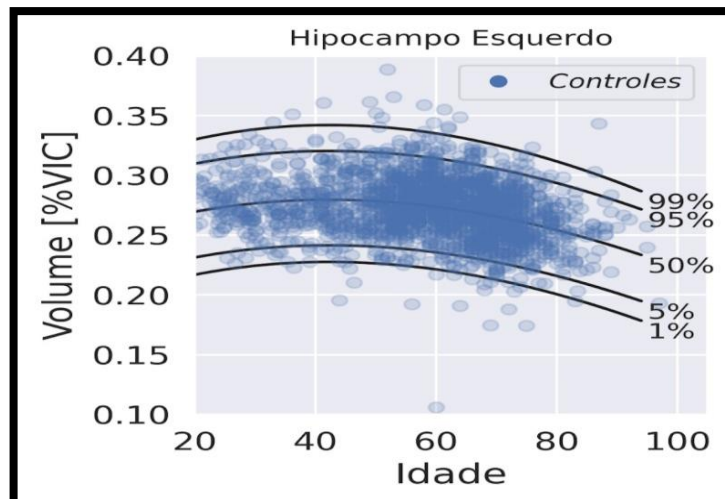


Figura 4.



As lesões encefálicas observadas na RM de crânio não são específicas para o diagnóstico da HAND e, usualmente, quando presentes, já indicam um estágio avançado da doença. Desta forma, essa proposta planeja identificar alterações precoces nos estudos de imagem do encéfalo em indivíduos infectados pelo HIV-1. Grupos de voluntários assintomáticos e com sintomas neurológicos foram submetidos à RM de crânio com volumetria durante o seguimento clínico regular.

Os achados da RM do crânio foram classificados em três tipos: normal, atrofia e alterações na substância branca dos hemisférios cerebrais. A RM tem pouco valor para a predição do prognóstico de HAND, porém pacientes que apresentam hiperintensidade em T2 na substância branca dos hemisférios cerebrais, apesar de se tratar de um achado inespecífico e não necessariamente relacionado a doença, podem ter um curso clínico progressivo rápido, com comprometimento motor grave [60]. O presente estudo buscou novos achados na RM de crânio que podem ser associados ao desenvolvimento de sintomas neurológicos, ajudando assim, no diagnóstico da HAND. Os pacientes realizam a RM de crânio volumetria em um aparelho de 1,5 Tesla (PHILIPS BRILLIANCE) com o seguinte protocolo e parâmetros de análise:

- Sequências ponderadas em T2, FLAIR e difusão (DWI);
- Sequência volumétrica ponderada em T1 para avaliação de volumetria quantitativa do parênquima encefálico, utilizando o software **Entelai Pic**;

A estimativa do volume cerebral total foi obtida por RM de crânio, e posteriormente analisada em software de robustez transversal e baseado em rede neural, *convolutional neural network* (CNN), **Entelai Pic** que, quando comparado com softwares tradicionais como FreeSurfer, CAT12 e FSL, em relação à robustez e tempo de processamento, é considerado o mais adequado para volumetria cerebral transversal na prática clínica. Após a análise em software validado, os dados foram compilados de forma padronizada [37].

4.7 COLETA E GERENCIAMENTO DE DADOS

Um banco de dados clínico e laboratorial foi organizado usando o *software REDCap*, desenvolvido na Universidade Vanderbilt por um núcleo de informática apoiado por NCRR e NIH. *REDCap* foi projetado para resolver problemas comuns a pesquisadores acadêmicos que utilizam bancos de dados eletrônicos; Assim, todos os dados clínicos, atualizados regularmente nos últimos 30 anos, foram inseridos em um banco de dados *REDCap* específico. Além dos dados clínicos, nossa equipe incluiu itens relacionados às variáveis socio-demográficas, clínicas e laboratoriais.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises dos dados seguiram procedimentos e métodos estatísticos adequados. Os resultados foram transferidos para planilhas dos programas Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Seattle, WA, USA) e os dados coletados serão inseridos em um banco de dados construído em um programa estatístico SPSS versão 19.0 (IBM). Foram utilizadas representação de tabelas e gráficos, cálculos de percentuais, medidas descritivas e de dispersão, distribuição de frequência, correlações bivariadas e multivariadas, regressão logística variável entre outras, por meio do software SPSS para Windows, a depender da necessidade da análise e da apresentação desses dados. Valores de prevalência calculados com 95% pontuação de Wilson intervalo de confiança (95% IC) para dados distribuídos binomialmente. As variáveis categóricas comparadas pelo teste X^2 , Teste exato de Fisher, ou análise de regressão logística simples como apropriado. As variáveis contínuas pelo teste Student t- test ou o pelo teste Mann-Whitney U. Para confecção de gráficos será usado o software GraphPad Software 5.0 (LaJolla, CA). Todos os valores P serão os testes bicaudais, e o nível estatístico será estabelecido em $P < 0,05$. Todas as análises estatísticas serão realizadas utilizando o software SAS versão 9.4. O histórico de prontuário de cada indivíduo foi minuciosamente coletado, como a presença de atividade física, tempo de infecção, comorbidades e doenças associadas, e a última contagem de linfócitos T CD4+ e de nadir contagem de linfócitos T CD4+.

5. RESULTADOS

5.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA REALIZADA: COORTE PROSPECTIVA

A ocorrência e a distribuição dos fatores aqui avaliados como possíveis interferentes na categoria de severidade de HAND entre indivíduos HIV positivos, foram avaliadas utilizando-se o PROC FREQ do software SAS University (SAS Institute Inc. Cary, CA, EUA). Foi realizada uma avaliação do efeito de cada fator separadamente (Avaliação Unifatorial) sobre a variação na categoria de severidade de HAND, considerando-se os casos Normais como a categoria sem sintomas neurológicos, em seguida dos Assintomáticos (ANI), e os indivíduos considerados Moderados (MND). Neste caso, o modelo utilizado considerou, para cada fator, apenas o efeito da variável em estudo sobre a categoria de HAND observado no diagnóstico. Assim, o valor-*P* da variável em estudo aponta a significância do efeito individual daquela variável sobre a variação na categoria de severidade de HAND. Já a comparação entre cada dois níveis daquela variável foi realizada pela avaliação da Odds Ratio (OR) entre estes dois níveis. Realizou-se ainda uma análise do efeito de todos os fatores em conjunto (Avaliação Multifatorial) sobre variação na categoria de severidade de HAND. Nesta análise o modelo considerou simultaneamente o efeito de todas as variáveis sobre a categoria da HAND observada no indivíduo. Neste caso, o valor-*P* de cada variável aponta a significância do efeito daquela variável sobre a intensificação das categorias da Hand, já corrigida para a influência das demais variáveis em estudo. Aqui também, a comparação entre cada dois níveis de cada variável foi realizada pela avaliação da Odds Ratio entre os dois níveis. Para estas análises (Avaliações Uni e Multifatoriais), utilizou-se o PROC GLIMIX do mesmo software estatístico, considerando-se uma distribuição multinomial, e a aproximação de Satterthwaite para compensar as diferenças no número de observações entre variáveis. As avaliações das Odds Ratios foram realizadas com o comando LSmeans, e as opções pdiff, ilink, or e cl do PROC PLM também do SAS University. O nível de significância de 5% foi adotado em todas as análises realizadas. (Tabelas 1, 2, 3 e 4).

Tabela 1. Caracterização socio-epidemiológica da coorte de 401 pacientes em acompanhamento e atendimento clínico-hospitalar no Ambulatório de Dermatologia Especializada (ADEE), no Hospital das Clínicas da FMUSP (HC/FMUSP), ano de 2020.

Variáveis Epidemiológicas	Classificação	Frequência na Coorte, n (%)
Sexo	Feminino	117 (29,2)
	Masculino	284 (70,8)
Etnia	Branca	263 (65,6)
	Negra	53 (13,2)
	Parda	85 (21,2)
Idade (anos)	20 a 40	81 (20,3)
	41 a 50	125 (31,4)
	Mais de 50	192 (48,3)
Escolaridade (anos)	Menos de 11	177 (44,2)
	11 a 14	108 (26,9)
	Mais de 14	116 (28,9)
Estado civil	Casado	115 (28,6)
	Solteiro	286 (71,4)
Renda (SM)	0 a 1 SM	88 (21,9)
	1 a 3 SM	197 (49,1)
	> 3 SM	116 (28,9)

Tabela 2. Dados clínicos e laboratoriais da coorte de 401 pacientes em acompanhamento e atendimento clínico-hospitalar no Ambulatório de Dermatologia Especializada (ADEE), no Hospital das Clínicas da FMUSP (HC/FMUSP), ano de 2020.

Variáveis	Classificação	Frequência na Coorte, n, (%)
Tempo de HIV (anos)	< 10	157 (39,3)
	10 a 15	122 (30,6)
	> 15	120 (30,1)
Células TCD4+	< 500	81 (20,2)
	500 a 900	189 (47,1)
	> 900	131 (32,7)
Células TCD8+	< 600	98 (24,4)
	600 a 1000	173 (43,2)
	> 1000	130 (32,4)
Relação CD4+/CD8+	< 0,6	96 (23,9)
	0,6 a 1,0	134 (33,4)
	>1,0	171 (42,7)
Nadir CD4+	< 200	118 (29,4)
	200 a 400	170 (57,6)
	>400	113 (28,2)
Zenith CD4+	< 800	142 (35,5)
	800 a 1200	165 (41,3)
	> 1200	93 (23,2)
Terapia ARV (anos)	< 7	148 (36,9)
	7 a 13	125 (31,2)
	>13	128 (31,9)

Tabela 2.1 Dados clínicos e laboratoriais da coorte de 401 pacientes em acompanhamento e atendimento clínico-hospitalar no Ambulatório de Dermatologia Especializada (ADEE), no Hospital das Clínicas da FMUSP (HC/FMUSP), ano de 2020.

Variáveis	Classificação	Frequência na Coorte, n, (%)
Clínicas e Laboratoriais		
Tempo de HIV (anos)	<10	157 (39,3)
Esquema ARV inicial	3TC/TDF/EFAV	226 (56,4)
	BIOVIR/ATV/RTV	54 (13,5)
	BIOVIR/RTV/LPVR	21 (5,2)
	DRV/RTV/DT	22 (5,5)
	NENHUM	30 (7,5)
Esquema HAART atual	3TC/TDF/DT	178 (44,4)
	3TC/TDF/EFAV	5 (1,2)
	3TC/ABC/AT	10 (2,5)
	3TC/ABC/DT	18 (4,5)
	3TC/TDF/AT	48 (11,9)
	3TC/TDF/EFAV	48 (11,9)
	3TC/TDF/R	34 (8,5)
	DTG/DRV/R	28 (6,9)
	NENHUM	32 (7,9)

Tabela 3. Análise multivariada da ocorrência de fatores que podem interferir na categoria de severidade da HAND em pacientes da coorte prospectiva ADEE3002 HC/FMUSP, anualmente avaliados através de testes clínicos e laboratoriais, e testes neurocognitivos, ano de 2019. (N=94)

Variáveis Clínicas e Laboratoriais		Categorias HAND, n (%)		
		Normais	ANI	MND
Sexo	Masculino	8 (8,51%)	8 (8,51%)	9 (9,57%)
	Feminino	40 (42,6%)	20 (21,3%)	9 (9,57%)
Idade (anos)	20 a 40	14 (14,9%)	11 (11,7%)	2 (2,13%)
	40 a 50	12 (12,8%)	8 (8,51%)	10 (10,6%)
	50 +	22 (23,4%)	9 (9,57%)	6 (6,38%)
Escolaridade (anos)	< 11	9 (9,57%)	7 (7,45%)	7 (7,45%)
	11 a 14	22 (23,4%)	16 (17,0%)	7 (7,45%)
	> 14	17 (18,1)	5 (5,32%)	4 (4,26%)
Estado civil	Casado	12 (12,8%)	15 (16,0%)	12 (12,8%)
	Solteiro	36 (38,3%)	13 (13,8%)	6 (6,38%)
Renda, SM	0 a 1 SM	6 (6,38%)	7 (7,45%)	3 (3,19%)
	1 a 3 SM	28 (29,8%)	12 (12,8%)	11 (11,7%)
	> 3 SM	14 (14,9%)	9 (9,57%)	4 (4,26%)
Comorbidades	Sim	11 (11,7%)	8 (8,51%)	7 (7,45%)
	Não	37 (39,4%)	20 (20,3%)	11 (11,7%)
Células T CD4 +	Até 500	14 (14,9%)	12 (12,8%)	7 (7,45%)
	500 a 900	19 (20,2%)	9 (9,57%)	9 (9,57%)
	> 900	15 (16,0%)	12 (12,8%)	7 (7,45%)
	< 200	14 (14,9%)	8 (8,51%)	4 (4,26%)

Nadir T CD4+				
	200 a 300	11 (11,7%)	6 (6,38%)	5 (5,32%)
	300 a 400	10 (10,6%)	7 (7,45%)	4 (4,26%)
	> 400	13 (13,8%)	7 (7,45%)	5 (5,32%)
Zenith CD4+				
	200 a 800	17 (18,1%)	15 (16,0%)	8 (8,51%)
	800 a 1.200	16 (17,0%)	8 (8,51%)	8 (8,51%)
	+ 1.200	15 (16,0%)	5 (5,32%)	2 (2,13%)
Variáveis		Categorias HAND, n (%)		
Clínicas e				
Laboratoriais		NORMAL	ANI	MND
	< 600	16 (17,0%)	8 (8,51%)	3 (3,19%)
Células TCD8+				
	600 a 1.000	19 (20,2%)	12 (12,8%)	9 (9,57%)
	> 1.000	13 (13,8%)	8 (8,51%)	6 (6,38%)
	< 0.60	11 (11,7%)	13 (13,8%)	5 (5,32%)
Relação CD4/CD8				
	0,60 a 1,0	20 (21,3%)	9 (9,57%)	6 (6,38%)
	> 1.0	17 (18,1%)	6 (6,38%)	7 (7,45%)
Carga viral				
	Detectável	7 (7,45%)	5 (5,32%)	3 (3,19%)
	Indetectável	41 (43,6%)	23 (24,47%)	15 (16,0%)
	< 10	11 (11,7%)	11 (11,7%)	4 (4,26%)
Tempo HIV (anos)				
	10 a 15	20 (21,3%)	14 (14,9%)	7 (7,45%)
	> 15	17 (18,1%)	3 (3,19%)	7 (7,45%)
Esquema ARV (Efavirenz)				
	Sim	18 (19,2%)	12 (12,8%)	9 (9,57%)
	Não	30 (31,9%)	16 (17,0%)	9 (9,57%)
Tempo ART (anos)				
	< 7	13 (13,8%)	14 (14,9%)	5 (5,32%)
	8 a 13	20 (21,3%)	7 (7,45%)	6 (6,38%)

> 13 15 (16,0%) 7 (7,45%) 7 (7,45%)

Tabela 4. Caracterização sócio-epidemiológica e dados laboratoriais dos 37 pacientes que realizaram a Ressonância Magnética de Crânio (RM-crânio) com volumetria. N =37.

Variáveis		Categorias HAND, n (%)		
		NORMAL n=17 (%)	ANI n=8 (%)	MND n=12 (%)
Epidemiológicas e Laboratoriais	Sexo			
	Masculino	0 (0,0)	1 (2,7)	5 (13,5)
	Feminino	17 (45,9)	7 (18,9)	7 (18,9%)
	Idade (anos)			
	< 50	8 (21,6)	4 (10,8)	4 (10,8)
	> 50	9 (24,3)	4 (10,8)	8 (21,6)
	Linfócitos T CD4+ (cells/mm3)			
	< 500	0 (0,0)	5 (13,5)	7 (18,9)
	> 501	17 (45,9)	3 (8,1)	5 (13,5)
	Nadir T CD4+ (cells/mm3)			
	< 200	0 (0,0)	5 (13,5)	4 (10,8)
	> 200	17 (45,9)	3 (8,1)	8 (21,6)
	Zenith CD4+ (cells/mm3)			
	< 400	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (40,0)
	> 400	17 (45,9)	8 (21,6)	4 (20,0)
	Linfócitos T CD8+ (cells/mm3)			
	< 800	5 (13,5)	7 (18,9)	2 (5,4)
	> 800	12 (32,4)	1 (2,7)	10 (27,0)
	Carga Viral HIV			
	Detectável	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Indetectável	17 (45,9)	8 (21,6)	12 (32,4)
	cART (anos)			
	< 10	7 (18,9)	0 (0,0)	4 (10,8)
	>10	10 (27,0%)	8 (21,6)	8 (21,6)

5.2 RESULTADOS DOS RELATÓRIOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CRÂNIO COM VOLUMETRIA

O total de 37 (trinta e sete) pacientes HIV-1 foram previamente diagnosticados através da análise dos testes neuro-psicológicos (NP), e posteriormente foram selecionados para realizar o exame de Ressonância Magnética para a investigação de possíveis danos neurológicos, e posterior associação com os quadros de HAND identificados pela bateria de testes NP.

De acordo com os resultados dos Testes Neuro-psicológicos, dos 37 pacientes submetidos ao exame de ressonância magnética (RM) com volumetria cerebral, que foram definidos a partir dos 150 exames NP realizados. Posteriormente os 37 pacientes foram classificados de acordo com as categorias da HAND - 17 foram classificados como normal (NORMAL), e 20 pacientes foram diagnosticados com quadros de HAND, sendo que 9 (nove) pacientes eram assintomáticos (ANI), 8 (oito) pacientes foram classificados com a forma leve (MND) e 3 (três) pacientes foram classificados com a forma grave da HAND (HAD). Resumindo, os 20 (vinte) pacientes, correspondendo a 54,1% do total, foram identificados com alterações nos testes neuropsicológicos em diferentes áreas dos processos neurológicos avaliados (funções neurocognitivas).

Para a elaboração dos relatórios de volumetria, o seguinte estudo foi analisado através de um sistema de inteligência artificial, e os achados foram observados de acordo com profissional especialista. De acordo com o resultado dos testes NP, os 37 pacientes realizaram os exames de ressonância magnética e os dados de volumetria das regiões cerebrais indicam que, considerando os padrões pré-determinados de controle de qualidade para segmentação de tecidos e áreas, cerca de 50% dos pacientes com alguma alteração na quantificação volumétrica das áreas cerebrais investigadas.

Conforme descrito nas Tabelas 5 e 6, os dados de percentis expressos em Volume Intra-craniano (% VIC) a fração de parênquima cerebral, volume de LCR, o volume das substâncias branca e cinzenta nos lóbulos frontal e occipital direito e esquerdo (tronco encefálico e cerebelo), em ambos os hemisférios encontram-se abaixo do percentil de referência indicado para a idade (vide relatórios de RM em Anexo 1 e 2). Como todo o sistema cerebral é anatomicamente compensatório, em relação ao sistema ventricular, encontra-se acima do percentil ideal para a faixa etária. A análise da região do tronco encefálico, o volume do cerebelo encontra-se abaixo do percentil referenciado para a faixa etária. Dessa forma, diversas alterações sugestivas de dano cerebral e neurodegeneração foram relatadas.

Tabela 5. Tabela descritiva dos dados de volumetria cerebral, expressos em percentil de Volume Intra-Craniano (%VIC) de cada estrutura cerebral, de acordo com a classificação da categoria da HAND determinada pelos testes neuropsicológicos de cada paciente. (n=37) NORMAL (n=17), 9 ANI (n=9), MND (n=8) e HAD (n=3).

Classificação		Variáveis de Volume por estrutura Cerebral								
HAND		Volume em % VIC (Volume Intra-Craniano)								
Identificação	Classif.	FCP	LCR	Subst. Branca	Subst. Cinza	TE	IV V	VSupra	Hipocampo Direito	Hipocampo Esquerdo
Paciente	HAND									
ENTELAI-01	N	74	29.1	32.9	37.9	1.38	0.10	1.27	0.29	0.28
ENTELAI-02	N	79	22	36.3	41.7	1.26	0.18	1.70	0.32	0.28
ENTELAI-03	N	84	15.9	39.0	45.0	1.50	0.09	0.67	0.32	0.31
ENTELAI-04	N	78	21.7	37.7	40.4	1.66	0.10	0.74	0.27	0.25
ENTELAI-05	N	78	21.5	36.6	41.8	1.54	0.14	0.75	0.30	0.27
ENTELAI-06	N	78	21.6	35.1	43.2	1.38	0.08	0.44	0.31	0.30
ENTELAI-07	N	78	21.8	34.8	43.3	1.31	0.08	0.62	0.31	0.29
ENTELAI-08	N	76	23.6	34.0	42.3	1.35	0.10	1.16	0.28	0.28
ENTELAI-09	N	74	26.2	35.1	38.6	1.29	0.10	0.93	0.29	0.27
ENTELAI-10	N	80	19.3	37.2	43.3	1.52	0.07	1.13	0.34	0.32
ENTELAI-11	N	77	22.7	36.5	40.6	1.43	0.11	1.29	0.28	0.27
ENTELAI-12	N	74	25.9	33.5	40.5	1.16	0.10	1.72	0.29	0.28
ENTELAI-13	N	78	21.7	35.7	42.4	1.49	0.09	1.18	0.34	0.30
ENTELAI-14	N	75	21.8	41.5	36.6	1.55	0.11	0.92	0.28	0.28
ENTELAI-15	N	76	23.7	37.0	39.2	1.60	0.10	0.99	0.27	0.27
ENTELAI-16	N	75	24.6	36.8	38.5	1.52	0.05	0.72	0.29	0.27
ENTELAI-17	N	76	23.9	33.9	42.1	1.45	0.11	0.83	0.29	0.29

FCP: Fração de Parênquima Cerebral / **TE:** Tronco Encefálico / **V:** Ventrículo

Tabela 5.1 Tabela descritiva dos dados de volumetria cerebral, expressos em percentil de Volume Intra-Craniano (% VIC) de cada estrutura cerebral, de acordo com a classificação da categoria da HAND determinada pelos testes neuropsicológicos de cada paciente. (9 ANI, 8 MND e 3 HAD)

Classificação		Variáveis de Volume por estrutura Cerebral								
HAND		Volume em % VIC (Volume Intra-Craniano)								
Identificação Paciente	Classif. HAND	FCP	LCR	Subst. Branca	Subst. Cinza	TE	IV V.	V.Supra	Hipocampo Direito	Hipocampo Esquerdo
ENTELAI-18	ANI	80	21.4	35.8	42.8	1.58	0.05	0.54	0.31	0.32
ENTELAI-19	ANI	80	23.1	35.1	41.7	1.61	0.08	1.94	0.30	0.28
ENTELAI-20	ANI	79	23.2	34.6	42.1	1.24	0.09	1.33	0.30	0.27
ENTELAI-21	ANI	78	26.4	31.9	41.6	1.50	0.07	1.78	0.30	0.29
ENTELAI-22	ANI	84	20.4	38.9	40.7	1.49	0.09	0.69	0.27	0.25
ENTELAI-23	ANI	75	25.2	35.1	39.5	1.27	0.10	1.02	0.30	0.30
ENTELAI-24	ANI	78	23.0	35.2	41.6	1.52	0.11	1.02	0.30	0.31
ENTELAI-25	ANI	80	25.6	32.8	41.4	1.46	0.07	1.33	0.26	0.26
ENTELAI-26	ANI	75	26.2	35.2	38.5	1.65	0.18	4.76	0.25	0.23
ENTELAI-27	MND	83	22.5	36.9	40.5	1.38	0.12	1.30	0.30	0.29
ENTELAI-28	MND	74	24.9	32.5	42.5	1.30	0.09	0.89	0.26	0.25
ENTELAI-29	MND	80	23.9	36.5	39.5	1.52	0.06	1.47	0.32	0.28
ENTELAI-30	MND	73	26.6	31.3	42.0	1.31	0.12	0.51	0.29	0.29
ENTELAI-31	MND	78	24.4	34.1	41.4	1.66	0.13	1.20	0.31	0.30
ENTELAI-32	MND	81	19.4	38.0	42.4	1.33	0.08	1.73	0.28	0.27
ENTELAI-33	MND	76	23.8	35.6	40.5	1.56	0.14	1.02	0.29	0.27
ENTELAI-34	MND	77	22.4	36.7	40.9	1.52	0.14	0.70	0.31	0.30
ENTELAI-35	HAD	75	24.9	36.4	38.6	1.43	0.12	2.35	0.26	0.27
ENTELAI-36	HAD	77	22.6	36.3	41.1	1.60	0.10	0.57	0.31	0.30
ENTELAI-37	HAD	76	23.9	35.3	40.8	1.37	0.09	1.02	0.27	0.26

Tabela 6. Análise dos dados de volumetria cerebral, expressos em percentil de Volume Intra- Craniano (% VIC) de cada estrutura cerebral, de acordo com a presença ou ausência da HAND determinada pelos testes neuropsicológicos de cada paciente. (n=37).

Variáveis (n=37)	Classif. NORMAL N = 17 (45.9%)	Classif. HAND N = 20 (54.1%)	OR (95%)	P value
SEXO				
Feminino	1	5	0.2 (0.02 – 2.22)	0.6012
Masculino	16	15		
IDADE (média +/- DP)	49.4 (9.0)	49 (8.6)		
< 50 anos	6	7		0.8930
> ou igual a 50 anos	11	13		
% em Volume Intra-Craniano				
%VIC FCP (média +/- DP)	79.7 (3.6)	78.5 (2.9)		0.2878
% VIC LCR (média +/- DP)	22.8 (2.8)	23.0 (2.0)		0.2828
% VIC Substância Branca	36.1 (2.1)	34.9 (2.0)		0.1104
% VIC Substância Cinzenta	40.9 (2.3)	41.3 (1.1)		0.6298
% VIC IV ventrículo	0.1 (0.02)	0.09 (0.03)		0.6442
% VIC Ventrículos Supra	1.0 (0.3)	1.3 (0.9)		0.1658
% VIC Tronco Encefálico	1.4 (0.1)	1.4 (0.1)		0.6607
% VIC Hipocampo Esquerdo	0.2 (0.01)	0.2 (0.02)		0.6267
% VIC Hipocampo Direito	0.2 (0.01)	0.2 (0.02)		0.3164

6. DISCUSSÃO

6.1 TESTES NEURO-PSICOLÓGICOS E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Esse é o primeiro estudo de análise das estruturas cerebrais empregando uma metodologia quantitativa realizada através Ressonância Magnética por Volumetria. A análise dos pacientes infectados pelo HIV com quadros de doenças neurológicas evoluindo para formas variadas da HAND, mostrou-se inovadora e imprescindível se futuramente implementada na prática clínica.

Portanto, todos os testes NP aplicados foram previamente validados para a população brasileira adulta [2, 46], e a pontuação final da quantificação nos permitiu identificar os possíveis déficits iniciais de cognição e reconhecer outros transtornos neurológicos sutis em pacientes e controles saudáveis. Estudo preliminar com 58 pacientes desta mesma coorte, utilizando a metodologia acima, revelou que 22 participantes (40,74%) apresentaram desempenho cognitivo normal, 18 participantes (33,33%) com ANI e 14 participantes (25,92%) com formas leves. Os domínios neurocognitivos que se destacaram como comprometidos foram as variáveis memória e atenção. A prevalência de queixas cognitivas foi de 27%, mas a prevalência de HAND foi de 84% entre pacientes com essas queixas (insuficiência neurocognitiva assintomática 24%, distúrbios neurocognitivos leves em 52% e demência associada ao HIV em 8% dos pacientes avaliados). Esses testes foram realizados pelo grupo da Dra. Maria Rita Pólo Gascon entre 2016 e 2018 [12].

6.2 CORRELAÇÃO ENTRE OS ACHADOS RADIOLÓGICOS ENCONTRADOS NA RM CEREBRAL E A CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS NEUROLÓGICAS:

Para a elaboração dos relatórios de volumetria, o seguinte estudo foi analisado através de um sistema de inteligência artificial, e os achados foram observados de acordo com profissional especialista. Um total de 37 pacientes com HAND, identificados pelo conjunto de testes Neuropsicológicos, foram submetidos ao exame de ressonância magnética (RM) com volumetria cerebral, como descrito em detalhes abaixo (Tabela 5, 5.1).

Partindo da premissa de que os indivíduos infectados com HIV-1 com comprometimento neurológico ou disfunção cognitiva terão níveis elevados de biomarcadores pró-inflamatórios. Essa disfunção pode ser detectada no plasma e LCR, e que vários desses níveis plasmáticos serão preditivos dos níveis de biomarcadores, que poderiam ter utilidade para a prática clínica. Entretanto, estudos brasileiros utilizaram os principais marcadores como TAU, FOS-TAU, dentre outros, e não foram associados a HAND. Além disso, podemos levantar a hipótese de que indivíduos com disfunção neurológica ou

cognitiva subclínica teriam maior carga de HIV-1 (carga viral ou expressão gênica) e ativação imune.

Em pessoas vivendo com HIV, dados indicam que quase 100% apresentaram diminuição do volume cerebral, realizado pela volumetria. Isso demonstra que uma elevada taxa de danos cerebrais, prejudicou alguns tratos neurológicos, principalmente no hipotálamo, que poderia explicar alterações relacionados à memória. Portanto, considerando os padrões pré-determinados de controle de qualidade para segmentação de tecidos e áreas, cerca da maioria foram identificados com alterações em diferentes áreas do cérebro em nosso estudo. Ao avaliar a fração de parênquima cerebral, o volume da matéria cinzenta nos lóbulos frontal e occipital direito e esquerdo, o e volume da matéria branca em ambos os hemisférios encontram-se abaixo do percentil de referência indicado para a idade. Com relação ao sistema ventricular, encontra-se acima do percentil ideal para a faixa etária. Na análise da região do tronco encefálico, o volume do cerebelo encontra-se abaixo do percentil referenciado para a faixa etária. Dessa forma, diversas alterações, sugestivas de dano cerebral e neurodegeneração, foram relatadas em pacientes com HAND no mundo [37, 38, 39]. Portanto, nosso estudo demonstra pela primeira vez dados de ressonância magnética através de quantificação por Volumetria intra-craniana em PVHIV no Brasil.

Esses efeitos significativos do envelhecimento cerebral induz alterações de memória, substância cinzenta e branca que podem ser decorrentes da infecção viral. No entanto, encontramos um volume reduzido de substância cinzenta na ressonância magnética em nossos participantes HIV-positivos nos giros frontais medial e superior. Também encontramos efeitos significativos do envelhecimento na substância cinzenta e branca fronto-temporal, independentemente do efeito do HIV, relatados em estudos recentes por outros grupos [37, 38].

Os resultados do presente estudo sugerem que a doença por HIV-1 por si só não prejudica significativamente a função cognitiva quando os pacientes são assintomáticos. No entanto, as técnicas de imagem foram sensíveis o suficiente para detectar mudanças sutis na massa cinzenta, normalmente são evidentes até muito mais tarde na doença. Se confirmada em um estudo longitudinal, essa mudança na massa cinzenta frontal pode representar um importante marcador para testes em pacientes apresentando quadros de NeuroAids [61, 62, 63].

6.3 ATENÇÃO VERSUS MEMÓRIA NO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL

Uma teoria amplamente aceita sobre a função do córtex pré-frontal é o da memória de curto prazo. Esta ideia foi formulada primeiramente por Jacobsen *et al.* 1935, que relatou que os danos causados ao córtex pré-frontal de primatas determinaram déficits de memória de curta duração. Karl Pribram *et al.*, 1952, identificaram a parte do córtex pré-frontal responsável por este déficit como área 46, também conhecido como o córtex pré-frontal dorsolateral. Goldman Rakic *et al.*, 1993, relataram o prazo e a perda de memória de curta duração em regiões localizadas do espaço por inativação temporária das porções do córtex pré-frontal dorsolateral (**DLPFC** ou DL-PFC) em uma área do córtex pré-frontal do cérebro de humanos e outros primatas.

Com o intuito de explorar interpretações alternativas da atividade período de atraso no córtex pré-frontal, Levedev *et al.*, 2004, investigaram as taxas de descarga de neurônios do córtex pré-frontal como únicos primatas não-humanos foram um estímulo para a marcação de um local ao recordar um local diferente, não marcado. Ambos os locais serviram como potenciais alvos de movimentos oculares sacádicos. Os resultados mostraram que as funções de memória de curto prazo não podem explicar tudo, ou mesmo mais, a atividade período de atraso em parte do córtex pré-frontal explorado. Os autores sugeriram que a atividade pré-frontal durante o período de atraso, contribui mais para o processo de seleção de atenção (e atenção seletiva) do que para o armazenamento de memória [61, 62, 63].

Vale ressaltar que nossa coorte apresentou com muitos indivíduos com mais de 50 anos de idade, considerada ponto de corte para ser considerado idosos sendo HIV+, similarmente aos dados dos EUA, cerca 11% dos casos de aids relatados aos Centros de Controle e Prevenção de Doenças. Uma prevalência mais alta de aids em indivíduos mais idosos foi relatada em alguns estados, incluindo Haváí (20%) e Flórida (13%).

Casseb *et al.*, 2019, relatam que embora a expectativa de vida em indivíduos com aids tenha aumentado com os avanços na terapia antirretroviral, as consequências tanto da infecção pelo HIV a longo prazo, quanto do emprego da terapia antirretroviral (TARV) crônica podem conduzir aos danos gerais e neurológicos.

6.4 DISCUSSÃO DOS CASOS CLÍNICOS DE PACIENTES COM HAND

Um total de 37 pacientes da coorte apresentaram alguma forma de HAND. Para ilustrar a importância dos nossos achados, descrevemos dois casos clínicos identificados em nosso estudo. Vale ressaltar que as pacientes não possuem comorbidades ou outras co-infecções, por exemplo: HCV, HBV, Toxoplasmose, Sífilis, citomegalovírus etc, que poderiam causar distúrbios neurológicos. Todos os casos de suspeita de HAND pelos testes NP realizados pela equipe da Neuropsicóloga Maria Rita, foram encaminhados para a realização de RM volumétrica, sob supervisão do Dr. Felipe Pacheco (DASA).

Caso 1: Paciente M. 28 anos, sexo feminino, diagnóstico de infecção pelo HIV há 7 anos. Faz uso de HAART há 5 anos, do ponto de vista laboratorial, mantém carga viral de HIV indetectável, assim como contagem de linfócitos T CD+, acima de 500 cells/mm³. Paciente apresenta queixa de perda de memória há alguns meses. **(Relatório de ressonância magnética (RM) da paciente em ANEXO 1)**. Os testes dessa paciente ora em epígrafe mostraram performance normal nos testes NP realizados (MR, Gascon *et al.*, 2021) neste caso específico. Entretanto, após a realização da ressonância volumétrica, foi observado que a pacientes apresentam diminuição acentuada no parênquima cerebral em relação à idade, gênero e nível educacional. Apesar do volume global do fração de parênquima cerebral (FPC) estar dentro da faixa normal ajustada para a idade. O volume da **substância cinzenta cortical no lobo frontal bilateral** está abaixo do percentil 1% para a faixa etária. O volume da substância cinzenta cortical nos lobos: occipital direito e temporal esquerdo está abaixo do percentil 5% para a faixa etária. Entretanto, as regiões do hipocampo se apresentaram dentro da faixa normalidade ajustada para a idade e gênero.

Caso 2: Paciente V., 65 anos, sexo feminino, diagnóstico de infecção pelo HIV há 35 anos, faz uso de HAART há 25 anos. Do ponto de vista laboratorial, mantém carga viral de HIV indetectável, assim como contagem de linfócitos T CD4+, acima de 500 cells/mm³. Paciente apresenta queixas de perda de memória há alguns meses. **(Relatório de ressonância magnética (RM) da paciente em ANEXO 2)**. Os testes NP da paciente mostraram-se alterados (classificação da HAND: MND), forma HAND moderada. Entretanto, após a realização da ressonância volumétrica, foi observado que a paciente apresenta a RM sem nenhuma alteração. Com relação aos dados da RM por volumetria, das estruturas avaliadas: o volume global do fração de parênquima cerebral (FPC), o volume das substâncias branca e cinzenta, e as regiões do hipocampo, encontram-se dentro da faixa de normal ajustada para a idade.

6.5 ANÁLISE DE PROGRESSÃO DA HAND

Progressão HAND — Talvez surpreendentemente, o verdadeiro impacto do TARV sobre a HAND permanece indefinido. HAND geralmente permanece estável durante TARV, mas raramente resolve completamente. Assim, a HAND normalmente não é progressiva na maioria dos indivíduos HIV+ avirêmicos em TARV. O fato de que o nadir de células T CD4+ mais baixo é um fator de risco para HAND sugere que o tratamento precoce do HIV para prevenir a imunossupressão grave poderia reduzir a gravidade da HAND (ou seja, mudar o fenótipo de HAD para MND ou ANI). No entanto, o recente ensaio START não conseguiu confirmar um efeito importante do início da era ART. Apesar do início imediato da TARV tenha resultado em menos eventos relacionados à AIDS do que o adiamento do início, o desempenho nos testes neuropsicológicos não diferem entre esses grupos após uma média de 3 anos de acompanhamento, indicando que o tratamento pode não afetar marcadamente o desenvolvimento de HAND [33].

Partindo da premissa, que os indivíduos infectados com HIV-1 com comprometimento neurológico ou disfunção cognitiva terão níveis elevados de biomarcadores pró-inflamatórios. Entretanto, muitos estudos são controversos nesse tocante e mais deverão ser realizados para assumi-los como padrão-ouro e sua utilidade para a prática clínica. Além disso, levantamos a hipótese de que indivíduos com disfunção neurológica ou cognitiva subclínica teriam maior carga de HIV-1 (carga viral ou expressão gênica) e ativação imune [23]. As características clínicas e os fatores de risco para HAND também mudaram com o avanço da TARV.

Tipicamente, a maioria dos casos de HAND, os pacientes apresentam alguma disfunção executiva e comprometimento da memória com perturbação proeminente da atenção, multitarefa, controle de impulsos, julgamento e memória codificação e recuperação. A HAND também pode estar associada à disfunção motora, incluindo bradicinesia, perda de coordenação e desequilíbrio da marcha. Considerando que déficits nas habilidades motoras e velocidade psicomotora foram as manifestações mais comuns de HAND antes do cART, em comparação, atualmente os déficits na aprendizagem e/ou memória e função executiva são sintomas mais comuns.

Os resultados das ressonâncias magnéticas realizadas, indicam que a volumetria não é uma ferramenta útil para identificar indivíduos com quadros de HAND. Esses dados podem indicar a inexistência de correlação entre os dados neurológicos observados nos testes neuro-psicológicos com o diagnóstico por imagens. Com relação ao manejo clínico dos pacientes da Coorte ADEE-HC, a ressonância magnética por volumetria poderá auxiliar na

diferenciação da inflamação geral e de danos neuro-específicos frequentemente associados à evolução das diferentes formas de progressão da HAND. Dessa forma, a ausência de lesões que poderiam ser precursoras e levam aos distúrbios neurocognitivos decorrem da ação de neuropeptídeos e de pequenas moléculas que contribuem para a ocorrência de fenômenos bioquímicos.

Assim, concluímos que os distúrbios que levam a morte de neurônios, Astrócitos e células da Glia podem não ser evidenciados em exames de imagens mesmo por volumetria, somente nos estágios mais avançados da lesão neurológica. Entretanto, estudos com maior número de pacientes deverão ser realizados, principalmente para realizar a quantificação de citocinas e quimiocinas em líquido cefalorraquidiano (LCR), com o objetivo de identificar as alterações bioquímicas e metabólicas decorrente da alocação de partículas virais em reservatórios, nos indivíduos diagnosticados com quadros de HAND.

7. CONCLUSÃO

As abordagens clínicas, laboratoriais e radiológicas foram combinadas com testes neuropsicológicos específicos para medir o nível de comprometimento cognitivo para cada participante durante o acompanhamento.

Os resultados não indicam que a volumetria pode ser uma ferramenta útil para identificar indivíduos com quadros de HAND, mesmo quando associada aos dados neurológicos observados através dos testes NP e através do diagnóstico por imagens. Com relação ao manejo clínico dos pacientes da coorte, a ressonância magnética por volumetria futuramente poderá auxiliar na diferenciação da inflamação geral e de danos neuro-específicos, que poderão ser associados à evolução das diferentes formas de progressão da HAND.

REFERÊNCIAS

1. Desplats P, Dumaop W, Smith D, Adame A, Everall I, Letendre S, et al. Molecular and pathologic insights from latent HIV-1 infection in the human brain. *Neurology*. 2013;80(15):1415–23.
2. Cañizares S, Cherner M, Ellis RJ. HIV and aging: Effects on the central nervous system. *Semin Neurol*. 2014;34(1):27–34.
3. Sacktor N, Skolasky RL, Seaberg E, Munro C, Becker JT, Martin E, et al. Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology*. 2016;86(4):334–40.
4. Cysique, L.A.; Bain, M.P.; Brew, B.J.; Murray, J.M. The burden of HIV-associated neurocognitive impairment in Australia and its estimates for the future. *Sex. Health* 2011, 8, 541– 550.
5. Troncoso FT, Conterno LO. Prevalence of neurocognitive disorders and depression in a Brazilian HIV population. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48:390–398.
6. Rocha GM, Machado CJ, Acurcio FDA, Guimarães MDC. Monitoring adherence to antiretroviral treatment in Brazil: an urgent challenge. *Cad saúde pública / Minist da Saude, Fund Oswaldo Cruz, Esc Nac Saude Publica*. 2011;27 Suppl 1(July 2015):S67—S78.
7. Fernandes Filho SM, de Melo HR. Frequency and risk factors for HIV- associated neurocognitive disorder and depression in older individuals with HIV in northeastern Brazil. *Int Psychogeriatric* 2012; 24:1648-1655.
8. Ellis RJ et al. **Randomized Trial of Central Nervous System–Targeted Antiretrovirals for HIV-Associated Neurocognitive Disorder**. *Clin Infect Dis*. 8. UNAIDS DATA 2019. World Health Organization - WHO. 2019. Currently Available at: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS_data_en.pdf.
9. Brew BJ, Chan P. Update on HIV dementia and HIV-associated neurocognitive disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;
10. McArthur JC, Steiner J, Sacktor N, Nath A. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: Mind the gap. *Ann Neurol*. 2010;
11. Ladeira MA, Duarte WA, Penalva CO, Gascón MRP, Fonseca LAM, Paiva RMA, Santana B, Calado RT, Casseb J. Is the telomere length associated with neurocognitive disabilities in HIV-1- infected subjects? *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2018;60:e16.

12. Gascón, M.R., Duarte Alberto, J.S., Casseb, J. *et al*, High Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) in São Paulo City, Brazil. *Revista Brasileira de Neurologia*. 2021, 57 (1) 6-12.
13. Moraes R, Casseb J. Depression and adherence to antiretroviral treatment in HIV-positive men in São Paulo, the largest city in South America: Social and psychological implications. *Clinics*. 2017;72(12):743–9.
14. Rao VR, Ruiz AP, Prasad VR. Viral and cellular factors underlying neuropathogenesis in HIV associated neurocognitive disorders (HAND). Vol. 11, *AIDS Research and Therapy*. 2014.
15. Christo PP. Cognitive alterations associated with HIV-1 infection and AIDS. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(2):242–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20499003>
16. Giesbrecht CJ, Thornton AE, Hall-Patch C, Maan EJ, Côté HCF, Money DM, et al. Select neurocognitive impairment in HIV-infected women: Associations with HIV viral load, hepatitis C virus, and depression, but not leukocyte telomere length. *PLoS One*. 2014;9(3).
17. Gill AJ, Kolson DL. Chronic inflammation and the role for cofactors (hepatitis C, drug abuse, antiretroviral drug toxicity, aging) in HAND persistence. Vol. 11, *Current HIV/AIDS reports*. 2014. p. 325–35.
18. Tavazzi E, Morrison D, Sullivan P, Morgello S, Fischer T. Brain Inflammation is a Common Feature of HIV-Infected Patients without HIV Encephalitis or Productive Brain Infection. *Curr HIV Res [Internet]*. 2014;12(2):97–110.
19. Von Zglinicki T, Serra V, Lorenz M, Saretzki G, Lenzen-Grossimlighaus R, Gessner R, et al. Short telomeres in patients with vascular dementia: an indicator of low antioxidative capacity and a possible risk factor? *Lab Investig*. 2000;80(11):1739–47.
20. Nightingale S, Winston A, Letendre S, Michael BD, McArthur JC, Khoo S, et al. Controversies in HIV-associated neurocognitive disorders. Vol. 13, *The Lancet Neurology*. 2014. p. 1139–51.
21. Eggers, C., Arendt, G., Straube, E., *et al.*, HIV-1 associated neurocognitive disorder epidemiology pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J. Neurol.*, 2017, 246: 1715-1727.
22. Ellis RJ, Gamst AC, Capparelli E, Spector SA, Hsia K, Wolfson T, et al. Cerebrospinal fluid HIV RNA originates from both local CNS and systemic sources. *Neurology*. 2000;54(4):927–36.
23. Chen H, Lin F, Liu S, Da Y, Guo D. Neurological manifestations, laboratory and neuroimaging features in HIV-infected patients. *Neurosciences*. 2017;22(4):311–5.

24. Kuchling J, Sinnecker T, Bozin I, Dörr J, Madai VI, Sobesky J, et al. [Ultrahigh field MRI in context of neurological diseases]. *Nervenarzt* [Internet]. 2014;85(4):445–58.
25. Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, Haughey N, Slusher B, Pletnikov M, et al. HIV-associated neurocognitive disorder - Pathogenesis and prospects for treatment. Vol. 12, *Nature Reviews Neurology*. 2016. p. 234–48.
26. Ruhanya V, Jacobs GB, Glashoff RH, Engelbrecht S. Clinical relevance of total HIV DNA in Peripheral blood mononuclear cell compartments as a Biomarker of HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND). *Viruses*. 2017; 9, 324, 1-17.
27. Minagar A, Shapshak P, Fujimura R, Ownby R, Heyes M, Eisdorfer C. The role of macrophage/ microglia and astrocytes in the pathogenesis of three neurologic disorders: HIV-associated dementia, Alzheimer disease, and multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2002; 202(1-2):13–23.
28. 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;65(1):65–70.
29. Rowland LP, Pedley TA. Merritt: Tratado de Neurologia. 12th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
30. Hult B, Chana G, Masliah E, et al. Neurobiology of HIV. *Int Rev Psychiatry*. 2008;20:3-13.
31. Woods SP, Moore DJ, Weber E, et al. Cognitive neuropsychology of HIV- associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev*. 2009; 19:152-168.
32. Breton, G. et al. Programmed Death-1 Is a Marker for Abnormal Distribution of Naive/Memory T Cell Subsets in HIV-1 Infection. *J immunol*, v. 191, p. 2194-2204, Aug. 2013.
33. Knoops, AJG., Gerritsen, L., van der Graaf, Y., Geerling, MI. Loss of entorhinal cortex and hippocampus volumes compared to whole brain volume in normal aging: The SMART-Medea study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2012; 20: 31-37.
34. Liu Dan, *et al.* Altered gray matter volume and functional connectivity in human immunodeficiency Virus-infected adults. *Frontiers in Neuroscience*. 2020; 14: 1-11.
35. Agwu ALI, Fleishman JA, Korthuis PT, Siberry GK, Ellen JM, Gaur AH, Rutstein R, Gebo KA, Disparities in antiretroviral treatment: a comparison of behaviorally HIV-infected youth and adults in the HIV Research Network. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1999; 58(1):100-107.

36. Blanco, JR. *et al.*, Definition of Advanced Age in HIV Infection: Looking for an Age Cut-Of. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Sep; 28(9): 800–806.
37. Chaves ab H., Martín FD., María EC., Mercedes, CD., Fernández Slezak bcd, MF.Farezbeffg. Brain volume quantification from MRI in healthy controls: Assessing correlation, agreement and robustness of a convolutional neural network-based software against FreeSurfer, CAT12 and FSL. Nov. 2020.
38. Towgood KJ, et al. Mapping the brain in younger and older asymptomatic HIV-1 men: frontal volume changes in the absence of other cortical or diffusion tensor abnormalities. *Cortex*. 2012 Feb. 48 (2) :230-41. doi: 10.1016/j.cortex.2011.03.006. Epub 2011 Mar 15. PMID: 21481856).
39. Valcour VG, Shikuma CM, Watters MR, Sacktor NC. Cognitive impairment in older HIV-1- seropositive individuals: prevalence and potential mechanisms. *AIDS*. 2004 Jan 1;18.
40. Clifford, DB., Ances BM., HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND) *Lancet Infectious Diseases*. 2013; 13(11): 976–986.
41. Lee, JS. *et al.* Hippocampus and nucleus accumbens activity during neutral word recognition related to trait physical anhedonia in patients with schizophrenia: An fMRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2012; 203: 46–53.
42. Lima MCC. Prevalence of HIV neurocognitive disorders in an antiretroviral-adherence cohort at a general hospital in São Paulo [Internet]. *Catálogo USP. Faculdade de Medicina da USP*; 2017. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5133/tde-03012018-115244/pt-br.php>
43. Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, Haughey N, Slusher B, Pletnikov M, et al. HIV-associated neurocognitive disorder - Pathogenesis and prospects for treatment. Vol. 12, *Nature Reviews Neurology*. 2016. p. 234–48.
44. Ellis RJ, Gamst AC, Capparelli E, Spector SA, Hsia K, Wolfson T, et al. Cerebrospinal fluid HIV RNA originates from both local CNS and systemic sources. *Neurology*. 2000;54(4):927–36.
45. Abdulle S, Mellgren Å, Brew BJ, Cinque P, Hagberg L, Price RW, et al. CSF neurofilament protein (NFL) - A marker of active HIV-related neurodegeneration. *J Neurol*. 2007; 254(8): 1026– 1032.
46. Nitrini R, Lefevre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PE, Sauaia N, et al. [Neuropsychological tests of simple application for diagnosis dementia]. *Testes Neuropsicol Apl simples para o diagnóstico demencia* [Internet]. 1994;52(4):457–65.

47. Gallucci N, J.; Tamelini, M. G.; Forlenza. O.V., Diagnóstico diferencial das demências. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2005; 32(3):119-130.
48. Kallianpur, KJ., Regional Volumetric Changes despite two years of treatment initiated during acute HIV infection. *AIDS*. PMC. 2021; 34 (3): 415-426.
49. Basser, PJ., Mattiello, J., LeBihan, D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *Journal of Magnetic Resonance*. 103(3), 1994; 247-254.
50. Haziot ME, Gascon MR, Assone T, Fonseca LAM, Luiz O do C, Smid J, et al. Detection of clinical and neurological signs in apparently asymptomatic HTLV-1 infected carriers: Association with high proviral load. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(5):e0006967.
51. Cañizares S, Cherner M, Ellis RJ. HIV and aging: Effects on the central nervous system. *Semin Neurol*. 2014;34(1):27–34.
52. Dong Y, Benveniste EN. Immune function of astrocytes. *Glia*. 2001; 36(2):180–90.
53. Gisslen M, Chiodi F, Fuchs D, Norkrans G, Svennerholm B, Wachter H, Hagberg L. Markers of immune stimulation in the cerebrospinal fluid during HIV infection: a longitudinal study. *Scand J Infect Dis* 1994, 26(5):523-533.
54. Cysique LA, Brew BJ. Neuropsychological functioning and antiretroviral treatment in HIV/ AIDS: a review. *Neuropsychol Rev* 2009, 19(2):169-185.
55. Force, G., *et al.*, Improvement of HIV-associated neurocognitive disorders after antiretroviral therapy intensification: the Neuro Study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy JAC*. 2020; doi:10.1093/jac/dkaa473. 1-10.
56. Abassi, M. Cerebrospinal Fluid Biomarkers and HIV-Associated Neurocognitive Disorders in HIV- Infected Individuals in Rakai, Uganda. *J Neurovirol*. 2017; 23(3): 369–375
57. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, Ledergerber B, Lundgren J, Neuhaus J, Nixon D, et al.: Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008; 5(10):e203.
58. Zeinali R., Keshtkar, A., Zamani A., Gharehaghaji, N. Brain Volume Estimation Enhancement by Morphological Image Processing Tools. *J Biomed Phys Eng*. 2017; 7(4):379-388.
59. Nobis, L., Manohar, SG., Smith, SM., Alfaro-Almagro, F., Jenkinson, M., Mackay, CE., Husain, M. Hippocampal volume across age: Nomograms derived from over 19,700 people in UK Biobank. *NeuroImage: Clinical*. 2019; 23: 101904

60. Du, H., Wu Y., Ochs, R., Edelman, RR., Epstein, LG., McArthur, J., Ragin, AB. A comparative evaluation of quantitative neuroimaging measurements of brain status in HIV infection. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2012; 203: 95-99.
61. Vinke EJ, Huizinga W, Bergtholdt M, Adams HH, Steketee RME, Papma JM, de Jong FJ, Niessen WJ, Ikram MA, Wenzel F, Vernooij MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Normative brain volumetry derived from different reference populations: impact on single-subject diagnostic assessment in dementia. *Neurobiol Aging*. 2019; 84: 9-16.
62. Marciniewicz E., Podgórski P., Szaśiadek M., Bładowska J. The role of MR volumetry in brain atrophy assessment in multiple sclerosis: A review of the literature. *Adv Clin Exp Med*. 2019; (7) :989-999.
63. Marciniewicz E., Pokryszko-Dragan A., Podgórski P, Małyszczak K, Zimny A, Kołtowska A, Budrewicz S, Szaśiadek M, Bładowska J. Quantitative magnetic resonance assessment of brain atrophy related to selected aspects of disability in patients with multiple sclerosis: preliminary results. *Pol J Radiol*. 2019; 84 :171-17

Anexo I: Caso Clínico 1 –

Relatório de ressonância magnética (RM) por Volumetria



Relatório Volumetria

Powered by
ENTELAI

Paciente
Site1-000001

Identificação do paciente
SITE1-000001

Nome do estudo
Rm Cranio

Data do estudo
16/08/2018

Idade
27

Sexo
F

Nome do estudo anterior
-

Data estudo anterior
-

O seguinte estudo foi analisado usando um sistema de inteligência artificial. Os seguintes achados foram observados para revisão pelo especialista:

FRAÇÃO DE PARENQUIMA CEREBRAL

O valor global do FPC está dentro da faixa normal ajustada para a idade. O volume da substância cinzenta cortical no lobo frontal bilateral está abaixo do percentil 1% para a faixa etária. O volume da substância cinzenta cortical nos lobos: occipital direito e temporal esquerdo está abaixo do percentil 5% para a faixa etária.

HIPOCAMPOS

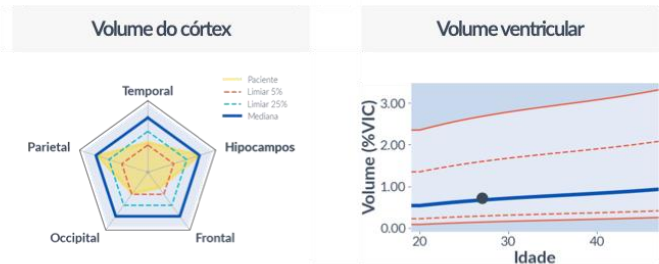
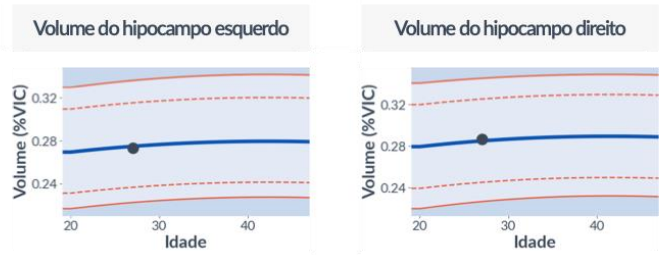
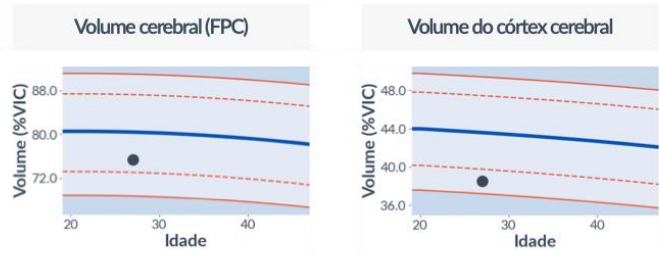
O volume de ambos os hipocampos está dentro da faixa normal ajustada para a idade.

SISTEMA VENTRICULAR

O volume do sistema ventricular está dentro da faixa normal ajustada para a idade.

TRONCO ENCEFÁLICO

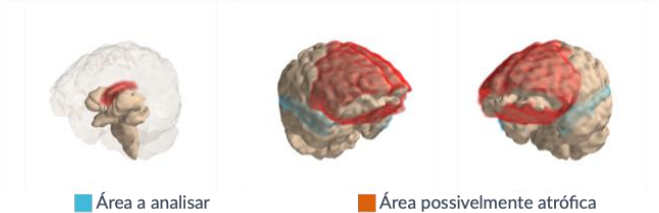
O volume do tronco cerebral está dentro da faixa normal ajustada para a idade. O volume do cerebelo está dentro da faixa normal ajustada para a idade.



Controle de qualidade: Segmentação de tecidos e áreas



Mapa de calor de volume por área





Relatório Volumetria

Powered by
ENTELAI

Paciente Site1-000001	Identificação do paciente SITE1-000001	Nome do estudo Rm Cranio	Data do estudo 16/08/2018
Idade 27	Sexo F	Nome do estudo anterior -	Data estudo anterior -

VOLUME POR ESTRUTURAS

Estrutura	Volume em cm3	Volume em %VIC	Faixa normal ajustada para a idade de acordo com %VIC	Percentil normativo	Varição de percentil	Taxa de variação anualizada
VOLUMES GLOBAIS						
Parênquima Cerebral	1,068	75.40%	(68.72 - 90.96)	15.4	-	-
Líquido Cefalorraquidiano	348	24.60%	(14.25 - 58.11)	85.4	-	-
Substância Cinzenta	546	38.53%	(37.20 - 49.40)	3.1	-	-
Substância Branca	522	36.87%	(29.89 - 43.82)	51.3	-	-
Substância branca do hemisfério esquerdo	232	16.35%	(13.44 - 20.01)	42.5	-	-
Substância branca do hemisfério direito	239	16.90%	(13.52 - 19.93)	56.5	-	-
ESTR. SUBCORTICAIS						
Amígdala esquerda	1.98	0.14%	(0.09 - 0.15)	95.2	-	-
Amígdala direita	2.39	0.17%	(0.10 - 0.16)	> 99	-	-
Caudado esquerdo	1.83	0.13%	(0.15 - 0.30)	< 1	-	-
Caudado direito	2.39	0.17%	(0.15 - 0.31)	3.8	-	-
Globo pálido esquerdo	2.30	0.16%	(0.10 - 0.17)	93.2	-	-
Globo pálido direito	1.98	0.14%	(0.10 - 0.17)	70.4	-	-
Putâmen esquerdo	5.45	0.39%	(0.21 - 0.42)	95.3	-	-
Putâmen direito	4.74	0.33%	(0.22 - 0.41)	75.5	-	-
Tálamo esquerdo	8.25	0.58%	(0.41 - 0.65)	82.0	-	-
Tálamo direito	7.38	0.52%	(0.40 - 0.61)	62.2	-	-
SISTEMA VENTRICULAR						
Quarto ventrículo	0.71	0.05%	(0.03 - 0.20)	7.6	-	-
Ventrículos supratentoriais	10.2	0.72%	(0.15 - 2.68)	54.1	-	-
ESTR. INFRATENTORIAIS						
Substância branca cerebelar esquerda	14.9	1.05%	(0.76 - 1.49)	67.9	-	-
Substância branca cerebelar direita	14.9	1.05%	(0.75 - 1.49)	64.6	-	-
Substância cinzenta cerebelar esquerda	54.1	3.82%	(3.00 - 4.53)	53.4	-	-
Substância cinzenta	55.3	3.90%	(2.94 - 4.56)	59.6	-	-

Paciente Site1-000001	Identificação do paciente SITE1-000001	Nome do estudo Rm Cranio	Data do estudo 16/08/2018
Idade 27	Sexo F	Nome do estudo anterior -	Data estudo anterior -

VOLUME POR ESTRUTURAS

Estrutura	Volume em cm3	Volume em %VIC	Faixa normal ajustada para a idade de acordo com %VIC	Percentil normativo	Varição de percentil	Taxa de variação anualizada
ÁREAS CORTICAIS						
Córtex frontal	102	7.17%	(9.61 - 13.22)	< 1	-	-
Córtex frontal esquerdo	49.8	3.51%	(4.80 - 6.51)	< 1	-	-
Córtex frontal direito	51.8	3.66%	(4.76 - 6.62)	< 1	-	-
Córtex insular	10.4	0.73%	(0.63 - 0.98)	14.0	-	-
Córtex insular esquerdo	5.09	0.36%	(0.31 - 0.49)	13.5	-	-
Córtex insular direito	5.29	0.37%	(0.32 - 0.50)	16.2	-	-
Córtex occipital	37.7	2.66%	(2.57 - 4.07)	3.0	-	-
Córtex occipital esquerdo	20.0	1.41%	(1.28 - 2.03)	9.8	-	-
Córtex occipital direito	17.7	1.25%	(1.23 - 2.03)	2.1	-	-
Córtex parietal	132	9.31%	(7.76 - 11.14)	47.8	-	-
Córtex parietal esquerdo	65.9	4.65%	(3.84 - 5.55)	51.9	-	-
Córtex parietal direito	65.9	4.66%	(3.89 - 5.61)	40.6	-	-
Córtex temporal	99.4	7.02%	(6.56 - 8.96)	9.1	-	-
Córtex temporal esquerdo	49.1	3.47%	(3.34 - 4.58)	4.1	-	-
Córtex temporal direito	50.3	3.55%	(3.12 - 4.41)	15.2	-	-
Hipocampo esquerdo	3.87	0.27%	(0.22 - 0.34)	47.6	-	-
Hipocampo direito	4.06	0.29%	(0.23 - 0.35)	52.2	-	-

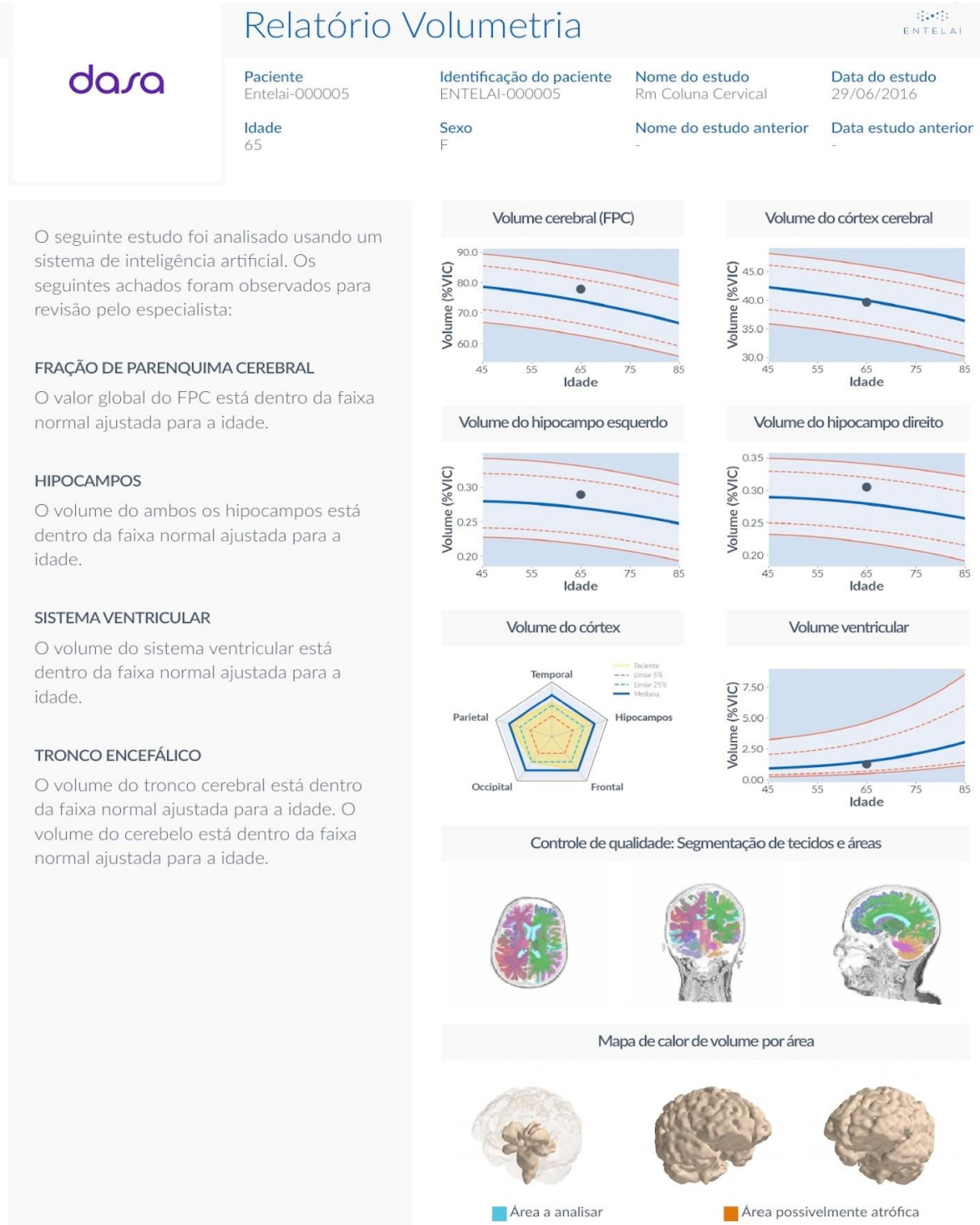
Esclarecimentos para o Médico

Abreviaturas: VIC (Volume Intracraniano)

As faixas normais correspondem a valores contidos entre o percentil 1% e 99%. As áreas abaixo do limite inferior (superior no caso do sistema ventricular) são destacadas em **negrito**.

⬇️ A diminuição anual do volume desta área é maior do que o esperado para a faixa etária.

Anexo II: Caso Clínico 2 – Relatório de ressonância magnética (RM) por Volumetria





USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Incidência, fatores de risco e mecanismos patogênicos nos distúrbios neurocognitivos associados ao HIV-1 (HAND).

Pesquisador: jorge simão do rosário casseb

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 44791921.0.1001.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.861.448

Apresentação do Projeto:

Trata-se de resposta aos questionamentos dos Parecer Inicial de protocolo de caráter prospectivo que busca diagnosticar alterações cognitivas associadas ao HIV-1. Projeto Multicêntrico aprovado pela FAPESP.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo os pesquisadores "OBJETIVOS ESPECÍFICOS Objetivo específico 1: Determinar a prevalência e características de distúrbios neurológicos entre indivíduos infectados com HIV-1 em um seguimento de longo prazo(1A) Caracterizar a natureza dos defeitos neurológicos e cognitivos em controles infectados e não infectados com HIV-1. Os testes neurológicos e anormalidades de RM em pacientes com e sem comprometimento cognitivo serão de extrema valia;(1B) Correlacionar às anormalidades radiológicas na ressonância magnética funcional cerebral com o tipo e gravidade de anormalidades neurológicas. (1C) Avaliar o nível de comprometimento cognitivo em indivíduos infectados pelo HIV-1 e não infectados;(1D) Avaliar o uso de inibidores da integrase como uma ferramenta de tratamento para controlar o desenvolvimento da HAND. Objetivo específico 2: Avaliar os correlatos virológicos e imunológicos da disfunção neurológica e cognitiva em indivíduos infectados pelo HIV-1.(2A) Identificar biomarcadores no sangue para indivíduos com distúrbios neurológicos ou

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa - "Incidência, fatores de risco, e mecanismos patogênicos nos distúrbios neurocognitivos associados ao HIV-1 (HAND)"

Pesquisador principal - Jorge Simão do Rosário Casseb

Departamento/Instituto – HCFMUSP- Dermatologia – ADEE 3002

Convidamos o (a) Senhor (a) para participar do projeto de pesquisa: "Incidência, fatores de risco, e mecanismos patogênicos nos distúrbios neurocognitivos associados ao HIV-1 (HAND)". Sua participação é muito importante para que possamos investigar se existem alterações de marcadores de danos ao Sistema Nervoso Central (SNC). Essas

A entrevista com questões sobre dados demográficos e clínicos como sexo, idade, orientação sexual, data do diagnóstico da infecção pelo HIV, mecanismo de transmissão da infecção, uso de álcool e outras substâncias psicoativas; uso atual e histórico de antiretrovirais; dados laboratoriais: contagem de linfócitos T CD4+ e quantificação da carga viral do HIV-1 serão coletados por entrevista direta ou telefone. Serão considerados os resultados laboratoriais mais próximos à avaliação clínica (até 3 meses antes). O dia e horário para a realização das atividades acima será combinado anteriormente com você. Se você quiser desistir da pesquisa a qualquer momento, você não será prejudicado nos atendimentos em qualquer serviço deste hospital. O seu nome será preservado em total sigilo.

A resolução 466/2012 recomenda explicitação da garantia de ressarcimento e como serão cobertas as despesas tidas pelos participantes da pesquisa e dela decorrentes;

O pesquisador somente utilizará os dados e material coletado para essa Pesquisa. As amostras serão armazenadas e permanecerão sob responsabilidade institucional e sob gerenciamento do Pesquisadores em fins comerciais. Caso haja necessidade de utilizar alguma amostra armazenada para novas pesquisas, essas serão utilizadas somente mediante autorização prévia pela Cappesq, e alguns casos pela CONEP.

Você receberá uma via desse termo de consentimento (TCLE). É garantida a liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação, caso HAJA despesa adicional, ela será coberta pelo orçamento da pesquisa

Durante qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador desse estudo, é o Dr. Jorge Simão do Rosário Casseb. Sinta-se à vontade para entrar em contato com o pesquisador responsável pelo número de telefone: (11) 98338-4661 e/ou (11) 3061-7193, e ainda (11) 2661-8006 Dr. Jorge Simão do Rosário Casseb. Se você tiver alguma dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – telefones: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548 e/ou (11) 2661-1549, das 7 às 16 horas, de segunda a sexta-feira, ou por e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Assinatura do paciente ou representante legal Data ___/___/___

Assinatura do pesquisador responsável Data ___/___/___

Nome remanejo de projeto:	Confidencial	
Termo de consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de ___ de ___ de ___		
Nome do pesquisador: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina	Rúbrica do Participante de pesquisa (Responsável)	Rúbrica do Investigador Responsável

Dados de identificação do sujeito da pesquisa ou responsável legal
Resolução CNS nº 466/2012 – Conselho Nacional de Saúde

Nome:

Documento de identidade Nº: Sexo: M () F ()

Data de nascimento: ___/___/___ Idade:

Endereço: Nº:

Complemento: Bairro:

Cidade/Estado: CEP:

Telefone Fixo: Celular:

Responsável Legal:

Naturza (grau de parentesco, tutor, curador etc.):

Documento de identidade Nº: Sexo: M () F ()

Data de nascimento: ___/___/___ Idade:

Endereço: Nº:

Complemento: Bairro:

Cidade/Estado: CEP:

Telefone Fixo: Celular:

Avaliação do risco da pesquisa: Mínimo

Nome remanejo de projeto:	Confidencial	
Termo de consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de ___ de ___ de ___		
Nome do pesquisador: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina	Rúbrica do Participante de pesquisa (Responsável)	Rúbrica do Investigador Responsável