

## Escape viral e compartimentalização em paciente HIV/AIDS com complicações neurológicas e sob terapia antirretroviral efetiva: um relato de caso

Viral escape and compartmentalization in HIV/AIDS patient with neurological complications and under effective antiretroviral therapy: a case report

Escape viral y compartimentación en paciente VIH/SIDA con complicaciones neurológicas y bajo tratamiento antirretroviral efectivo: caso clínico

Recebido: 03/11/2022 | Revisado: 16/11/2022 | Aceitado: 17/11/2022 | Publicado: 24/11/2022

### **Tereza Amanda Bezerra Batista**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7497-7867>  
Universidade Estadual do Ceará, Brasil  
E-mail: [tereza.amanda@aluno.uece.br](mailto:tereza.amanda@aluno.uece.br)

### **Tayanne Silva Sampaio**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3944-2351>  
Universidade Estadual do Ceará, Brasil  
E-mail: [tayanne.sampaio@aluno.uece.br](mailto:tayanne.sampaio@aluno.uece.br)

### **Larissa Ciarlini Varandas Sales**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6816-8788>  
Universidade Estadual do Ceará, Brasil  
E-mail: [larissa.ciarlini@aluno.uece.br](mailto:larissa.ciarlini@aluno.uece.br)

### **Roseline Carvalho Guimarães**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9579-0524>  
Hospital São José de Doenças Infecciosas, Brasil  
E-mail: [roselineguimaraes@hotmail.com](mailto:roselineguimaraes@hotmail.com)

### **Érico Antonio Gomes Arruda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6967-798X>  
Universidade Estadual do Ceará, Brasil  
E-mail: [ericoarruda48@gmail.com](mailto:ericoarruda48@gmail.com)

### **Resumo**

São amplamente conhecidas as alterações neurocognitivas globais relacionadas à infecção pelo HIV. Vários grupos de pesquisa ao redor do mundo têm estudado a presença de variantes do HIV em compartimentos biológicos diferentes, com discordância nos níveis de HIV-RNA entre o plasma e tecidos. O objetivo do presente estudo foi de investigar o escape viral do HIV em um paciente com manifestação neurodegenerativa, em que não se encontrou outro motivo além da própria atividade relacionada ao HIV, a despeito da terapia antirretroviral (TARV) efetiva. Este é um Relato de Caso descritivo baseado em informações retrospectivas obtidas por meio de revisão de prontuário médico, entrevista com o paciente, exames laboratoriais e relatórios arquivados no Serviço de Infectologia do Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), em Fortaleza, Ceará. Os dados obtidos indicam que a compartimentalização do HIV no SNC pode ser facilitada por variantes virais de um fenótipo que permite a replicação efetiva em células como micróglia ou monócitos, sobretudo quando considera-se a limitada penetração de TARV através da barreira hematoencefálica, favorecendo a persistência de replicação, o aumento de diversidade genética e a sustentação de reservatórios virais.

**Palavras-chave:** Terapia antirretroviral; Sistema nervoso central; Compartimentalização; Reservatório de HIV.

### **Abstract**

The global neurocognitive manifestations related to HIV infection are widely known. Several research groups around the world have studied the presence of HIV variants in different biological compartments, with discordant HIV-RNA levels between plasma and tissues. The aim of the present study was to investigate the viral escape of HIV in a patient with neurodegenerative manifestations, in whom no reason aside from HIV-related activity was found, despite effective antiretroviral therapy (ART). This is a descriptive Case Report, based on retrospective information obtained by medical record review, patient interviews, laboratory test results, and reports filed at the Infectious Diseases Service of the São José Hospital for Infectious Diseases (HSJ), in Fortaleza, Ceará, Brazil. The obtained data indicate that HIV compartmentalization in the CNS can be facilitated by viral variants of a phenotype that enables effective replication in cells such as microglia or monocytes, especially when considering the limited penetration of ART through the blood-brain barrier, favoring the persistence of replication, increased genetic diversity, and the sustainment of viral reservoirs.

**Keywords:** Antiretroviral therapy; Central nervous system; Compartmentalization; HIV Reservoir.

## Resumen

Los cambios neurocognitivos globales relacionados con la infección por VIH son ampliamente conocidos. Varios grupos de investigación de todo el mundo han estudiado la presencia de variantes del VIH en diferentes compartimentos biológicos, con discordancia en los niveles de ARN-VIH entre plasma y tejidos. El objetivo del presente estudio fue investigar el escape viral del VIH en un paciente con manifestación neurodegenerativa, en el que no se encontró otra razón además de la propia actividad relacionada con el VIH, a pesar de la terapia antirretroviral (TAR) eficaz. Se trata de un Informe de Caso descriptivo basado en información retrospectiva obtenida a través de revisión de historias clínicas, entrevistas a pacientes, exámenes de laboratorio e informes archivados en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital São José de Diseases Infectios (HSJ), en Fortaleza, Ceará. Los datos obtenidos indican que la compartimentación del VIH en el SNC puede ser facilitada por variantes virales de un fenotipo que permita una replicación efectiva en células como la microglía o los monocitos, especialmente si se considera la limitada penetración del TARV a través de la barrera hematoencefálica, favoreciendo la persistencia replicación, aumentando la diversidad genética y manteniendo los reservorios virales.

**Palabras clave:** Terapia antirretroviral; Sistema nervioso central; Compartimentación; Reservorio de VIH.

## 1. Introdução

A expectativa e a qualidade de vida de pessoas vivendo com infecção crônica pelo HIV tem aumentado ao longo das últimas décadas. Uma das razões inequívocas para isso foi o advento e o acesso à terapia antirretroviral (TARV) altamente efetiva (Sonti et al, 2021). Apesar disso, a TARV não é curativa e não erradica a infecção pelo HIV.

Biologicamente, sabe-se que a replicação do HIV-1 ocorre precocemente no sistema nervoso central (SNC), logo após a infecção, e é mantida ao longo da doença (Valcour et al, 2012). Ao mesmo tempo, são amplamente conhecidas as alterações neurocognitivas globais relacionadas à infecção, que podem evoluir para demência associada ao HIV na ausência de tratamento (Stefic et al, 2017). Com a disponibilidade da TARV altamente efetiva, o perfil clínico das manifestações neurocognitivas mudou, reduzindo a incidência de demência associada ao HIV (HAD), com maior frequência das formas mais brandas: desordem neurocognitiva leve/moderada (MND) e alteração neurocognitiva assintomática (ANI) (Spatola et al, 2022), que podem afetar até metade dos indivíduos infectados e efetivamente tratados (Simioni et al, 2010).

Vários grupos de pesquisa ao redor do mundo têm estudado a presença de variantes virais do HIV em compartimentos biológicos diferentes, com discordância nos níveis de HIV-RNA entre o plasma e esses tecidos (Kantor et al, 2014; van Zyl et al, 2022).

O sistema nervoso central serve como um reservatório importante para o HIV (Chan et al, 2022; Almeida, 2015; Karris, 2011). No SNC, as características imunológicas específicas, a barreira hematoencefálica, a fraca penetração de antirretrovirais, a possibilidade de mutação e recombinação do vírus, contribuem para a compartimentalização do HIV, participando do processo de adoecimento não só pela inflamação, que causa o declínio neurológico, mas também como um local favorável à seleção de cepas resistentes aos antirretrovirais (Stefic et al, 2017; Stam et al, 2013; Soulie et al, 2015).

O objetivo deste estudo é refletir sobre escape viral do HIV, a partir de relato de caso de paciente com manifestação neurodegenerativa, em que não se encontrou outro motivo além da própria atividade relacionada ao HIV, a despeito da TARV efetiva, acompanhada em um Hospital Público de Fortaleza, Ceará.

## 2. Metodologia

Este é um estudo qualitativo descritivo do tipo Relato de Caso, utilizando-se de informações retrospectivas, obtidas por meio de revisão do prontuário e de exames e relatórios arquivados no locus do estudo, que é Serviço de Infectologia do Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), em Fortaleza, Ceará, entre janeiro de 2011 e setembro de 2022; além da revisão de literatura nas bases MEDLINE, EMBASE, LILACS e PUBMED.

Conforme descrito por Medeiros (2019), o estudo de caso é um tipo de pesquisa qualitativa, consistindo no estudo de um caso particular, mas sendo representativo de uma população, significativo e tendo como objetivo que os resultados da

pesquisa sejam aplicados a outros fatos ou fenômenos análogos, ou seja, que os resultados possam ser “generalizados” para situações semelhantes. Assim, tal classificação insere-se no contexto metodológico deste relato, à medida em que se realiza a descrição e a análise dos sinais e sintomas da paciente, de forma que estes sejam representativos de quadros análogos já descritos na literatura.

## 2.1 Aspectos Éticos e Legais

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São José de Doenças Infecciosas e aprovado sob o número CAAE 96149318.5.0000.5044, com dispensa da obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), tendo em vista o óbito da paciente e exaustivas tentativas de sua obtenção pelos pesquisadores. Seguindo a resolução 466/2012 e os princípios do Comitê de Ética em Pesquisa para estudos de caso envolvendo pessoas, por meio da Plataforma Brasil, o parecer consubstanciado de número 5.735.520 foi aprovado.

Todos os dados coletados com as características demográficas e clínicas da paciente foram mantidos em absoluto sigilo e utilizados somente para análise da pesquisadora. Não houve risco para a paciente, uma vez que este trabalho se tratou de um estudo de caráter descritivo do tipo relato de caso sem intervenções.

## 3. Relato de Caso

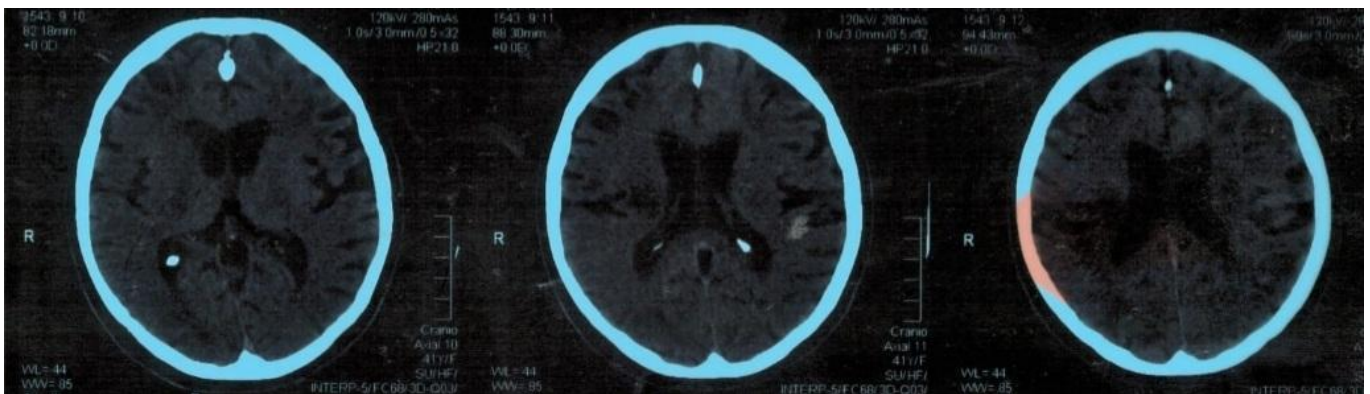
Paciente feminina, teve diagnóstico de infecção pelo HIV em agosto de 2003, quando tinha 27 anos e apresentava perda ponderal de 20 kg, febre intermitente, diarreia e candidíase oral. Os exames iniciais mostravam Carga Viral (CV)= 850.000 cópias/ml ( $\text{Log}_{10}=3,14$ ); T-CD4+= 8 cel/mm<sup>3</sup>; T-CD8+= de 110 cel/mm<sup>3</sup>, com relação de 0,89. Iniciada TARV com Zidovudina, Lamivudina e Efavirenz, com boa adesão. A supressão virológica foi alcançada após 7 meses de tratamento e assim manteve-se até janeiro/2010, quando durante gestação apresentou CV detectável (95 cópias/ml;  $\text{Log}_{10}=1,98$ ), sendo modificada TARV para Zidovudina, Lamivudina, Fosamprenavir e Ritonavir. Mantinha boa adesão e supressão virológica, com eventuais CV detectáveis em baixos níveis. Em agosto de 2011, devido persistência de hipertrigliceridemia não responsiva a dieta e uso de fibrato, foi trocado esquema terapêutico para Tenofovir, Lamivudina, Atazanavir e Ritonavir, atingindo nova supressão viral em sangue periférico em julho/2012.

No início de 2013, apresentou episódios de cefaleia em pontada, hemicraniana, à esquerda, associada a náuseas, vômitos e escotomas visuais, interpretados como migrânea sem sinais de alarme.

Entre maio e junho de 2013, apresentava CV detectáveis em baixos níveis (<1.000cp/ml), mesmo em terapia adequada e com boa adesão.

Em fevereiro de 2014, referindo tonturas, náuseas, vômitos e escotomas visuais, foi avaliada por Neurologista, que identificou paresia de músculo reto lateral esquerdo; disartria atáxica; hemiataxia à esquerda; tremor postural bilateral, à esquerda maior que à direita; Sinal de Romberg lateralizado para direita; reflexos mais vivos à esquerda; Manobra de Dix-Hallpike positiva à esquerda, com alívio modesto à Manobra de Epley. Foi realizado estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR), que mostrou 37 células (86% linfócitos; 13% neutrófilos); 50 hemácias; 147 mg de proteína; 6 mg de glicose; bacterioscopia negativa para germes piogênicos; VDRL não reagente; pesquisa de fungo negativa; culturas negativas para micobactérias. Nova CV= 1.163 cópias/ml ( $\text{Log}_{10}=3,07$ ) e T-CD4+= 760 cel/ml. Realizou Ressonância Nuclear Magnética de Crânio (RNM), com achados sugestivos de leucoencefalopatia e Tomografia Computadorizada que evidenciou leucoencefalopatia bilateral (Figura 1).

**Figura 1** - Tomografia Computadorizada realizada em 27.08.2014.



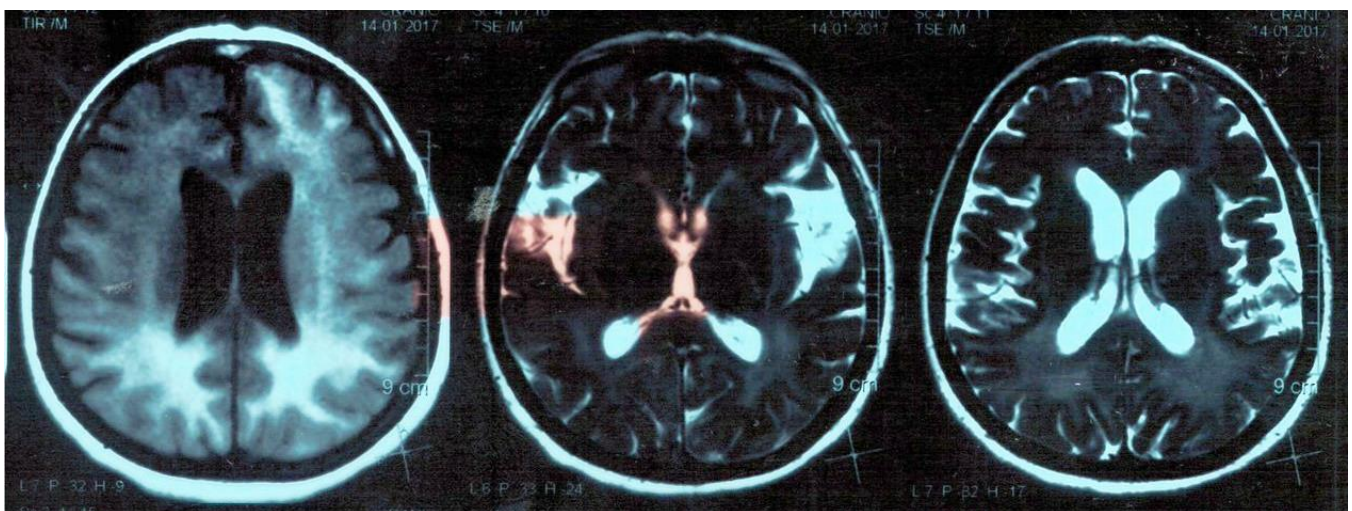
Fonte: Autores (2022).

Observa-se no exame de imagem a presença de leucoencefalopatia bilateral, com calcificações grosseiras em foice cerebral e acentuação leve de sulcos, cisternas e fissuras cerebrais.

Em agosto de 2014, persistia com cefaleia latejante, associada a desorientação temporal e piora dos achados do exame físico neurológico anterior. Realizado novo exame de LCR que mostrou 56 células (88% linfócitos; 9% neutrófilos); 127 mg de proteína; 74 mg de glicose; bacterioscopia negativa; pesquisa de fungos negativa; culturas negativas para fungos e micobactérias. Ante a possibilidade de doença vascular cerebral, foi realizado ecodoppler de carótidas e vertebrais, que estava normal. Manteve-se de 2015 a 2016, com CV detectáveis (< 2.000 cópias/ml) e piora cognitiva gradual.

Em janeiro de 2017, apresentou perda súbita da consciência, com liberação esfínteriana, reiniciando-se investigação em novo internamento com RNM de crânio novamente compatível com encefalopatia por HIV (Figura 2) e novo estudo do LCR, desta vez com estudo molecular (PCR) negativo para EBV e JCV. A paciente realizou ainda acompanhamento subsequente pelo Programa de Atendimento Domiciliar (PAD – Hospital São José), até que em 2018, evoluiu ao óbito em franco quadro de degeneração neurológica e complicações de pneumonia grave.

**Figura 2** - Ressonância Nuclear Magnética de Crânio realizada em 14.01.2017.



Fonte: Autores (2022).

Observa-se no exame de imagem doença difusa da substância branca, com redução volumétrica, bilateral e simétrica.

#### 4. Discussão

As alterações neurológicas no paciente infectado pelo HIV-1 são bastante comuns. Em 1981, com o surgimento da AIDS, alterações neurológicas começaram a surgir em pacientes acometidos. Os esforços iniciais para identificar e classificar esta síndrome neurológica foram direcionados para a identificação de uma infecção oportunista subjacente acometendo o sistema nervoso central. Sabe-se, no entanto, que a replicação do HIV-1 no SNC ocorre logo após a infecção e é mantida ao longo de todo o curso da doença. Ela é responsável por prejuízos neurocognitivos globais que podem evoluir para demência associada ao HIV, na ausência de tratamento.

Em 2010, o Estudo CHARTER descreveu a persistência de distúrbios neurocognitivos mesmo na era da TARV potente. Apesar do impacto no curso da doença e no prognóstico a longo prazo de pacientes em tratamento, as manifestações no sistema nervoso central menos severas permanecem muito comuns. Esse estudo revelou que a HAD se tornou rara (redução de taxas de 10-15% para 2% após TARV). No entanto, 44% dos participantes sem comorbidades graves preencheram critérios para formas leves de Distúrbios Neurocognitivos associados ao HIV, sem mudanças em relação à era pré TARV. Ademais, 44% dos 1.105 participantes apresentavam HIV-RNA detectável no plasma, permitindo inferir que a sobrevida estendida com supressão viral incompleta favorece a resposta inflamatória prolongada no SNC, que está envolvida na patogênese dos Distúrbios Neurocognitivos associados ao HIV. O estudo também observou que 70% dos participantes recebendo TARV tinham um nadir T-CD4+ de 200 cel/mm<sup>3</sup>, indicando que uma história de imunossupressão mais severa confere risco aumentado de Distúrbios Neurocognitivos associados ao HIV, mesmo depois de recuperação imune promovida pela TARV conforme descrito por Heaton (2010) e White (1995).

O SNC constitui um compartimento viral que não só participa na inflamação causadora do declínio neurológico, descrito por Sonti et al. (2021), Dahm et al. (2016), Stefic et al. (2017) e Zayyad et al. (2015), mas também é um local onde vírus com resistência aos antirretrovirais podem ser selecionados conforme abordado por Soulie et al. (2015), Stam et al. (2013) e Stefic et al. (2017). Grupos de pacientes infectados pelo HIV apresentam diferentes padrões evolucionários de populações virais no cérebro e no LCR, dependendo do estágio da doença, da presença de sintomas e da metodologia usada (Stefic et al, 2017).

Estudos mais recentes evidenciam que o RNA do HIV-1 no LCR é proveniente principalmente de células T-CD4+ infectadas que transmigram da circulação ou de vírus livre (Chan et al, 2022) e que a compartimentalização no SNC pode ser facilitada por variantes virais que exibem um fenótipo que permita a replicação efetiva em células como micróglia ou monócitos, diante baixa quantidade de T-CD4+ (van Zyl et al, 2022). Esse cenário favorece o aumento da ativação imune e inflamação, caracterizada como pleocitose linfocítica, responsável por promover o aumento da concentração de diversos biomarcadores inflamatórios (Gisslen et al, 2021).

No curso da infecção crônica, macrófagos perivasculares e astrócitos também se tornam fonte adicional de células infectadas no SNC (Chan et al 2022), tornando-se fonte de inflamação residual e reservatório persistente (Gisslen et al, 2021). As células da linhagem de monócitos e macrófagos são particularmente importantes na persistência do HIV-1, devido à sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e espalhar a infecção pelo SNC.

Vários estudos de pacientes em TARV bem sucedida, mas com história de resistência aos antirretrovirais, fornecem evidências da natureza dinâmica do reservatório latente desse vírus. Mostraram que qualquer variante viral, incluindo variante resistente aos medicamentos, que tenha sido permitida replicar por um certo período, entrará no reservatório e permanecerá conservada (Lambotte, 2004; Noe, 2005; Paolucci, 2001, Ruff, 2002; Verhofstede, 2004; Wang, 2000). Foi proposto que um grande obstáculo na erradicação do HIV-1 é a capacidade do vírus estabelecer uma infecção latente dentro de células susceptíveis (Chun, 1998; Finzi, 1997). A infecção de células T-CD4+ ativadas pelo HIV-1 leva à produção de partículas virais e, eventualmente, à morte celular a partir dos efeitos citopáticos do vírus. No entanto, em certas populações celulares, a replicação viral cessa e essas células representam uma barreira à erradicação do vírus, devido às suas meias-vidas longas e à dificuldade

inerente a esses reservatórios de serem alcançados. Variantes virais com tropismo para tais células podem predominar no SNC de alguns pacientes, enquanto são apenas variantes menores no sangue.

Além disso, vírus resistentes podem se desenvolver como resultado de níveis subterapêuticos de medicamentos. Isso pode estar ligado a fatores do paciente, como não adesão, ou fatores farmacológicos, como penetração inadequada do fármaco. Como dito anteriormente, o LCR parece ser um compartimento distinto para a infecção pelo HIV-1 e, portanto, pode desenvolver uma população viral separada (van Zyl et al, 2022; Mccarty *et al*, 2010). O SNC pode ser considerado como um possível reservatório para o HIV, que apresenta supressão incompleta nesse tecido, por provável baixa penetração dos medicamentos, podendo promover mutações virais e, conseqüentemente, resistência aos antirretrovirais (van Zyl et al, 2022; Almeida, 2015). Apesar da evolução independente do HIV-1 no SNC ter sido evidenciada por análises genômicas, a replicação neste ambiente específico se baseia em propriedades fenotípicas que não são completamente compreendidas (Dunfee et al, 2006; Stam et al, 2013; Harrington et al, 2009; Stefic et al, 2017).

Resultados de necropsias revelam a compartimentalização do SNC associada a estágios graves de doença neurocognitiva (Dunfee et al, 2006; Stefic et al, 2017); por outro lado, mesmo em pacientes com formas leves de déficit cognitivo, o estudo do LCR mostra que a compartimentalização viral é observada em cerca de metade deles, sem correspondência com gravidade dos sintomas (Schnell et al, 2011; Stefic et al, 2017; Sturdevant *et al*, 2012). Compreender as propriedades que distinguem a população com compartimentalização viral poderia ajudar a direcionar atenção a este reservatório em particular e à neuropatogênese (Stefic et al, 2017).

Nos últimos anos, há relatos de estratégias que já estão sendo exploradas para avaliar o controle de células latentemente infectadas, propondo o uso de TARV, associada a agentes de reversão de latência (LRAs) e terapias de edição de genes (Sonti et al, 2021).

O relato do caso, em que o acometimento progressivo do SNC ocorreu mesmo em TARV vigente, sem a evidência de infecção secundária ou outra condição que justificasse a leucoencefalopatia descrita, com manifestações agudas e crônicas desde cefaleia, déficit localizatório e declínio cognitivo, assemelha-se ao que a literatura denomina como escape sintomático, para caracterizar a compartimentalização de HIV-1 no SNC. Observa-se que o declínio cognitivo é a manifestação mais comum entre os casos de escape sintomático da apresentação crônica (Chan et al, 2022).

## 5. Considerações Finais

A persistência do HIV no SNC deve-se principalmente à limitada penetração de TARV através da barreira hematoencefálica, favorecendo persistência de replicação, aumento de diversidade genética e sustentação de reservatório viral. Apesar dos avanços no tratamento dessa infecção, sintomas neurodegenerativos graves relacionados a distúrbios neurocognitivos associados ao HIV (DNAH) ainda contribuem significativamente para a morbidade e mortalidade global.

Espera-se que, nos próximos anos, a compreensão completa acerca dos mecanismos de compartimentalização do HIV-1 e o aprofundamento científico em trabalhos que melhor analisem a empregabilidade de terapias de edição de gene, assim como a associação de TARV com agentes de reversão de latência, colabore para abordagens de precaução que minimize a neuroinflamação e, por conseguinte, a degeneração neurológica responsável pela queda de sobrevida e qualidade de vida de muitos pacientes.

## Referências

Almeida, S M D (2015). Análise do líquido cefalorraquidiano na infecção pelo HIV e compartimentalização do HIV no sistema nervoso central. *Arquivos de neuropsiquiatria*, 73, 624-629.

Chan, P., & Spudich, S. (2022). Compartimentação do HIV no SNC e seu impacto nos resultados do tratamento e nas estratégias de cura. *Relatórios atuais sobre HIV/AIDS*, 1-10.

- Chun, T W, Engel, D., Berrey, M M, Shea, T., Corey, L., & Fauci, A S (1998). Estabelecimento precoce de um pool de células T CD4+ latentemente infectadas durante a infecção primária pelo HIV-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95 (15), 8869-8873.
- Dahm, T., Rudolph, H., Schwerk, C., Schrotten, H., & Tenenbaum, T. (2016). Neuroinvasão e inflamação em infecções virais do sistema nervoso central. *Mediadores da inflamação*, 2016.
- Dunfee, R L, Thomas, E R, Gorry, P R, Wang, J., Taylor, J., Kunstman, K., ... & Gabuzda, D. (2006). A variante HIV Env N283 aumenta o tropismo de macrófagos e está associada a infecção cerebral e demência. *Anais da Academia Nacional de Ciências*, 103 (41), 15160-15165.
- Finzi, D., Hermankova, M., Pierson, T., Carruth, L M, Buck, C., Chaisson, R E, ... & Siliciano, R F (1997). Identificação de um reservatório para HIV-1 em pacientes em terapia antirretroviral altamente ativa. *Science*, 278 (5341), 1295-1300.
- Gisslen, M., Keating, S M, Spudich, S., Arechiga, V., Stephenson, S., Zetterberg, H., ... & Price, R W (2021). Compartimentação da inflamação do líquido cefalorraquidiano em todo o espectro da infecção por HIV-1 não tratada, lesão do sistema nervoso central e supressão viral. *PLoS one*, 16 (5), e0250987.
- Harrington, P R, Schnell, G., Letendre, S L, Ritola, K., Robertson, K., Hall, C., ... & Swanstrom, R. (2009). Caracterização transversal da compartimentação env do HIV-1 no líquido cefalorraquidiano ao longo de todo o curso da doença. *Aids*, 23 (8), 907-915.
- Heaton, R K, Clifford, D B, Franklin, D R, Woods, S P, Ake, C., Vaida, F., ... & Charter Group. (2010). Distúrbios neurocognitivos associados ao HIV persistem na era da terapia antirretroviral potente: Estudo CHARTER. *Neurology*, 75 (23), 2087-2096.
- Kantor, R., Bettendorf, D., Bosch, R J, Mann, M., Katzenstein, D., Cu-Uvin, S., ... & ACTG A5077 Study Team. (2014). Níveis de RNA do HIV-1 e Resistência a Medicamentos Antirretrovirais em Compartimentos Sanguíneos e Não Sanguíneos de Homens e Mulheres Infectados pelo HIV-1 inscritos no Estudo de Grupo de Ensaios Clínicos de Aids A5077. *PLoS One*, 9 (4), e93537.
- Karris, M A, & Smith, D M (2011). Infecção por HIV-1 específica de tecido: por que é importante. *Future virology* , 6 (7), 869-882.
- Lambotte, O., Chaix, M L, Gubler, B., Nasreddine, N., Wallon, C., Goujard, C., ... & Delfraissy, J F (2004). O reservatório de linfócitos HIV em pacientes em HAART de longo prazo é uma memória da evolução do vírus. *Aids*, 18 (8), 1147-1158.
- McCarty, E J, Quah, S P, Dinsmore, W W & Emerson, C R (2010). Um caso de multirresistência no sistema nervoso central. *Revista Internacional de DST & AIDS*, 21 (11), 777-779.
- Medeiros, J. B. (2019). *Redação Científica-Guia prático para trabalhos científicos*, 13ª edição. São Paulo: Atlas.
- Noë, A., Plum, J., & Verhofstede, C. (2005). O reservatório latente de HIV-1 em pacientes submetidos à HAART: um arquivo de resistência a drogas pré-HAART. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55 (4), 410-412.
- Paolucci, S., Baldanti, F., Campanini, G., Zavattoni, M., Cattaneo, E., Dossena, L., & Gerna, G. (2001). Análise de quais espécies resistentes a drogas de HIV em plasma, células mononucleares do sangue periférico e isolados virais de pacientes virgens de tratamento e HAART. *Journal of medical virology*, 65 (2), 207-217.
- Ruff, C T, Ray, S C, Kwon, P., Zinn, R., Pendleton, A., Hutton, N., ... & Persaud, D. (2002). Persistência do vírus selvagem e ausência de estrutura temporal no reservatório latente do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 em pacientes pediátricos com extensa exposição aos antirretrovirais. *Journal of virology*, 76 (18), 9481-9492.
- Schnell, G., Joseph, S., Spudich, S., Price, R W, & Swanstrom, R. (2011). A replicação do HIV-1 no sistema nervoso central ocorre em dois tipos celulares distintos. *Patógenos PLoS* , 7 (10), e1002286.
- Simioni, S., Cavassini, M., Annoni, JM, Abraham, AR, Bourquin, I., Schiffer, V., ... & Du Pasquier, RA (2010). Disfunção cognitiva em pacientes com HIV apesar da supressão de longa data da viremia. *Aids*, 24 (9), 1243-1250.
- Sonti, S., Sharma, AL, & Tyagi, M. (2021). Persistência do HIV-1 no SNC: Mecanismos de latência, patogênese e atualização das estratégias de erradicação. *Pesquisa de vírus*, 303 , 198523.
- Soulié, C., Descamps, D., Grudé, M., Schneider, V., Traub-Dietatz, M A, Morand-Joubert, L., ... & ANRS Resistance AC11 Group. (2015). Pacientes HIV-1 tratados e virgens de antirretrovirais podem abrigar vírus mais resistentes no LCR do que no plasma. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70 (2), 566-572.
- Spatola, M., Loos, C., Cizmeci, D., Webb, N., Gorman, M J, Rossignol, E., ... & Alter, G. (2022). Compartimentalização funcional de anticorpos no sistema nervoso central durante a infecção crônica pelo HIV. *O Jornal de Doenças Infecciosas* .
- Stefic, K., Chaillon, A., Bouvin-Pley, M., Moreau, A., Braibant, M., Bastides, F., ... & Barin, F. (2017). Probing the compartmentalization of HIV-1 in the central nervous system through its neutralization properties. *PLoS one*, 12(8), e0181680.
- Sturdevant, C B, Dow, A., Jabara, C B, Joseph, S B, Schnell, G., Takamune, N., ... & Swanstrom, R. (2012). Compartimentação do sistema nervoso central de variantes do subtipo C do HIV-1 precoce e tardiamente na infecção em crianças pequenas. *Patógenos PLoS*, 8 (12), e1003094.
- Valcour, V., Chalermchai, T., Sailasuta, N., Marovich, M., Lerdlum, S., Suttichom, D., ... & Ananworanich, J. (2012). Invasão viral e inflamação do sistema nervoso central durante a infecção aguda pelo HIV. *O Jornal de doenças infecciosas*, 206 (2), 275-282.
- van Zyl, G U, Dorfman, J R, & Kearney, M F (2022). Resistência aos medicamentos do HIV em vários compartimentos do corpo. *Opinião atual em HIV e AIDS*, 17 (4), 205-212.

Verhofstede, C., Noë, A., Demecheleer, E., De Cabooter, N., Van Wanzele, F., Van Der Gucht, B., ... & Plum, J. (2004). Variantes resistentes a medicamentos que evoluem durante a terapia não supressiva persistem em células mononucleares do sangue periférico infectadas pelo HIV-1 após terapia antirretroviral altamente ativa de longa duração. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 35 (5), 473-483.

Wang, Y M, Dyer, W B, Workman, C., Wang, B., Sullivan, J S, & Saksena, N K (2000). Evidência molecular para compartimentalização induzida por drogas de quase-espécies de HIV-1 em um paciente com mudanças periódicas para HAART. *Aids*, 14 (15), 2265-2272.

White, D A, Heaton, R K, & Monsch, A U (1995). Estudos neuropsicológicos de indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 assintomáticos. *Jornal da Sociedade Internacional de Neuropsicologia*, 1 (3), 304-315.

Zayyad, Z., & Spudich, S. (2015). Neuropatogênese do HIV: da neuroinvasão inicial ao transtorno neurocognitivo associado ao HIV (HAND). *Relatórios atuais de HIV/Aids*, 12 (1), 16-24.