

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO XII

Capítulo 40

NEUROHIV: PAPEL DA NEUROINFLAMAÇÃO E MECANISMOS DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO

ISABEL MONTAGNER PINTO RICARDO¹
MONIZE LAUREN IGNACIO RAMOS¹
FERNANDA SCHMITZ DE MIRANDA GOMES¹
ANA CLARA GONÇALVES¹
HELOÍSA ZARPELON ZACHARIAS¹
CAIO AUGUSTO DAVID¹
KAREN FERREIRA GOMES¹
GABRIELA NAPOLI BELFORT MATTOS¹
FLÁVIA FRUGOLI RAMOS¹
MARCELO NEUBAUER DE PAULA²

1. Discente - Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Campinas.
2. Docente - Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Palavras-chave: HIV; Neuroinflamação; Transtornos Neurocognitivos.

DOI

10.59290/2240196025

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A introdução e a ampla disponibilidade da terapia antirretroviral (TARV) modificaram profundamente a história natural da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), aumentando a sobrevivência das pessoas vivendo com HIV e reduzindo a ocorrência das manifestações neurológicas mais graves associadas à doença. Entretanto, complicações neurológicas crônicas permanecem relevantes mesmo em indivíduos sob tratamento e com controle virológico adequado (DIAZ, 2025). Entre elas, destacam-se os transtornos neurocognitivos associados ao HIV (*HIV-associated neurocognitive disorders* – HAND), que continuam frequentes na era da TARV (THOMPSON *et al.*, 2024). Embora a ocorrência de demência associada ao HIV tenha diminuído, formas mais leves de comprometimento neurocognitivo persistem e representam importante causa de morbidade nessa população (KOLSON, 2022).

O HAND compreende um espectro de alterações cognitivas, comportamentais e motoras, podendo envolver prejuízos de memória, funções executivas e desempenho motor (THOMPSON *et al.*, 2024). Além da variação na gravidade clínica, apresenta importante heterogeneidade fisiopatológica, de modo que indivíduos classificados em categorias semelhantes podem apresentar mecanismos biológicos distintos, o que dificulta tanto a compreensão de sua patogênese quanto a identificação de estratégias terapêuticas específicas (JOHNSON & NATH, 2022).

A neuropatogênese do HIV inicia-se precocemente, uma vez que o vírus pode alcançar o sistema nervoso central (SNC) nas fases iniciais da infecção (JIA; BREW, 2025; CALADO *et al.*, 2024). A passagem de células infectadas

pela barreira hematoencefálica favorece o estabelecimento do vírus no compartimento cerebral, com participação destacada de células da linhagem mieloide, especialmente micróglia e macrófagos, que sustentam reservatórios virais no SNC (SAID; VENKETARAMAN, 2025; MATTHEW *et al.*, 2026). Mesmo diante de supressão viral plasmática eficaz, componentes virais podem persistir no líquido cefalorraquidiano de indivíduos com HAND, o que reforça que o controle da viremia periférica não implica necessariamente a resolução completa dos processos relacionados ao HIV no SNC (PRATES *et al.*, 2026).

Nesse contexto, a neuroinflamação crônica emerge como um dos principais mecanismos associados à persistência do comprometimento neurocognitivo. A ativação sustentada da micróglia compromete funções homeostáticas e favorece um ambiente inflamatório capaz de aumentar a vulnerabilidade neuronal (NJOKU; KANMOGNE, 2025), enquanto alterações nas subpopulações de monócitos e a exaustão de linfócitos T têm sido associadas ao comprometimento neurocognitivo e à atrofia cerebral (WILLIAMS *et al.*, 2021; MITCHELL *et al.*, 2024). Somam-se a esses processos a translocação de moléculas microbianas para a circulação (BRANTON *et al.*, 2023), mecanismos de memória imune inata (CAPRIOTTI; KLASE, 2024), a sinalização persistente pelo interferon do tipo I (TANG *et al.*, 2025) e a ação neurotóxica de proteínas virais associada ao estresse oxidativo (GAGLIARDI *et al.*, 2025; WILLIAMS *et al.*, 2026). Assim, a persistência do HAND na era da TARV parece resultar da interação entre persistência viral, desregulação imunológica e neuroinflamação crônica, que em conjunto promovem disfunção e dano neuronal.

Diante disso, este capítulo tem como objetivo revisar os principais mecanismos de neuroinflamação associados à infecção pelo HIV e analisar sua relação com o desenvolvimento e a persistência do comprometimento neurocognitivo, com ênfase nos processos de neuroinvasão, persistência viral no sistema nervoso central, ativação imune e dano neuronal.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada por meio de pesquisa na base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: “*NeuroHIV*”, “*HIV-associated neurocognitive disorders*” e “*neuroinflammation*”. Desta busca foram encontrados 95 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2021 a 2026; que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa; estudos do tipo clínico, revisão, revisão sistemática e metanálise; disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 26 artigos, submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva e organizados segundo a sequência fisiopatológica do processo: neuroinvasão e disseminação viral; estabelecimento de reservatórios e barreira hematoencefálica; neurotoxicidade direta das proteínas virais; propagação intercelular do dano; mediadores inflamatórios e quimiocinas; manutenção autônoma da neuroinflamação; correlações entre ativação

imune periférica, alterações estruturais e desempenho neurocognitivo; heterogeneidade patogênica; e implicações clínicas e terapêuticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neuroinvasão e disseminação do HIV no sistema nervoso central

A entrada do vírus no SNC é o evento inicial e decisivo para o desenvolvimento posterior do quadro neurocognitivo, integrando uma tríade composta por neuroinvasão, neurodisseminação e neuroinflamação (CALADO *et al.*, 2024). Esse processo ocorre já na infecção aguda, marcada por entrada viral precoce, ativação imune e formação de reservatórios (JIA; BREW, 2025).

Evidências recentes atualizam o modelo clássico do “cavalo de Tróia”: além dos monócitos, os linfócitos T CD4⁺ infectados exercem papel principal na disseminação do vírus para macrófagos perivasculares, pericitos, micróglia e astrócitos. Esses reservatórios mantêm atividade transcricional mesmo sob TARV efetiva, e a neuroinflamação resultante, sustentada por micróglia e astrócitos ativados, inflamassomas e proteínas virais neurotóxicas, compromete a homeostase neuronal (JIA; BREW, 2025).

A convergência entre as descrições está em um ponto central: a neuroinvasão ocorre precocemente e estabelece reservatórios persistentes em múltiplos tipos celulares do SNC, mesmo com supressão viral periférica bem-sucedida. A ampliação do modelo, que passa de “apenas monócitos” para “monócitos e linfócitos T” como veículos do vírus, levanta uma implicação pouco explorada: estratégias terapêuticas baseadas predominantemente na migração de monócitos podem necessitar de revisão diante de possível contribuição da via linfocitária para entrada do HIV no SNC. Além disso, essas vias

podem coexistir em diferentes subgrupos de pacientes.

Reservatórios virais latentes e a barreira hematoencefálica

A manutenção de reservatórios latentes em micróglia e astrócitos envolve a ruptura da barreira hematoencefálica (BHE), a infiltração de monócitos e a ativação de células residentes do SNC pelas proteínas Tat e gp120. A regulação epigenética, que envolve modificações de histonas e metilação do DNA, desponta como alvo terapêutico emergente, ao lado de agentes reversores de latência (LRAs), edição gênica por CRISPR/Cas9 e sistemas de entrega por nanopartículas (SAID; VENKETARAMAN, 2025). Nesse cenário, o fator transcricional RUNX1 tem sido apontado como alvo promissor para reativar o vírus latente sem induzir neurotoxicidade, com vetores virais e nanopartículas lipídicas propostos como estratégias de entrega mais precisas (MATTHEW *et al.*, 2026).

O campo apresenta, portanto, conceitos epigenéticos amplos e alvos moleculares específicos e testáveis. Ainda assim, independentemente do alvo escolhido, a limitação prática permanece a mesma: a dificuldade de entrega de fármacos através da BHE. Isso sugere que os avanços em sistemas de entrega podem ser tão ou mais urgentes do que a descoberta de novos alvos moleculares. Dados clínicos recentes, que demonstram persistência da expressão viral no líquido apesar de TARV efetiva (PRATES *et al.*, 2026), dão suporte empírico direto a esses modelos e indicam que a limitação atual não é a falta de compreensão do mecanismo, que já é considerável, mas a lacuna entre esse conhecimento e sua tradução em terapias clinicamente eficazes de reativação e eliminação viral sem toxicidade neuronal.

Proteínas virais e neurotoxicidade direta

A proteína viral Tat atravessa a BHE logo após a infecção, é secretada por células infectadas e persiste no SNC mesmo sob TARV, promovendo neurodegeneração por vias múltiplas, incluindo estresse oxidativo, excitotoxicidade e apoptose (WILLIAMS *et al.*, 2026). O estresse oxidativo em HAND, contudo, não decorre apenas da Tat: a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) é induzida por um conjunto de proteínas virais, entre elas gp120, Tat, Nef, Vpr e a transcriptase reversa, o que sustenta a proposição de estratégias antioxidantes e de inibidores de PARP como abordagens terapêuticas adjuvantes (GAGLIARDI *et al.*, 2025).

Esses achados situam a neurotoxicidade viral como um processo independente da replicação ativa: mesmo com carga viral suprimida, a expressão residual de proteínas virais é suficiente para manter dano oxidativo e disfunção neuronal.

Vesículas extracelulares e o eixo Nef-colesterol: propagação do dano a células não infectadas

Um componente adicional do modelo fisiopatológico é a comunicação intercelular mediada por vesículas extracelulares (EVs). Exossomos, microvesículas e corpos apoptóticos transportam proteínas, lipídios e ácidos nucleicos entre células, podendo modificar a função das células receptoras e participar de diferentes etapas relacionadas à entrada viral, à neuroinflamação e à degeneração neuronal. No SNC, vesículas produzidas por neurônios, astrócitos, oligodendrócitos e micróglia participam da comunicação intercelular; em estados inflamatórios, especialmente as microvesículas derivadas da micróglia apresentam conteúdo enriquecido em citocinas pró-inflamatórias e microRNAs capazes de amplificar respostas inflamatórias. Por serem detectáveis no líquido, essas vesículas

configuram também potenciais biomarcadores de processos neurodegenerativos e do próprio HAND (CAMPBELL; MOCCHETTI, 2021).

Esse mecanismo é decisivo porque as EVs transportam componentes patogênicos sem que a célula receptora esteja infectada. Um reservatório relativamente pequeno de células infectadas pode, assim, produzir efeitos muito mais amplos no tecido cerebral, de modo que a neuropatogênese do HAND não depende exclusivamente da infecção direta das células do SNC, mas também da propagação intercelular de sinais neurotóxicos.

Uma hipótese capaz de integrar vários desses mecanismos é a do eixo Nef-colesterol-lipid rafts. A proteína viral Nef interfere na homeostase do colesterol ao promover degradação do transportador ABCA1, reduzindo o efluxo e aumentando sua concentração intracelular; paralelamente, estimula a biossíntese de colesterol e altera o citoesqueleto, favorecendo o aumento e a modificação dos *lipid rafts*, microdomínios de membrana fundamentais para sinalização neuronal, transmissão sináptica e respostas inflamatórias (SVIRIDOV; BUKRINSKY, 2023). O mecanismo articula-se diretamente às EVs, uma vez que a Nef pode ser transportada por vesículas que permanecem detectáveis mesmo em indivíduos com carga viral indetectável sob TARV e são capazes de atravessar a BHE, permitindo que células infectadas influenciem neurônios e outras células não infectadas à distância.

Dados de amostras cerebrais post-mortem reforçam a plausibilidade dessa hipótese: a Nef foi detectada em 12 de 22 casos de HAND, e as amostras Nef-positivas apresentaram menor expressão de ABCA1, maior quantidade de lipid rafts, maior p-Tau e escores clínicos mais elevados de HAND. Em modelos neuronais, EVs contendo Nef reduziram o ABCA1 e o efluxo

de colesterol, aumentaram os lipid rafts e tornaram os neurônios mais suscetíveis à excitotoxicidade pelo glutamato (SVIRIDOV; BUKRINSKY, 2023). Emerge daí uma conexão relevante entre HIV e doença de Alzheimer, na qual a alteração da homeostase do colesterol, o aumento de p-Tau, as alterações de APP/A β e a neuroinflamação figuram como vias possivelmente convergentes entre as duas condições, tema retomado ao final deste capítulo.

Quimiocinas e o eixo CCR5 na neuroinflamação

O CCR5 é o principal correceptor de entrada viral e mediador da indução de CCL5/RANTES, afetando neurônios, micróglia, astrócitos e oligodendrócitos. Uma revisão sistemática de 36 artigos publicados entre 1990 e 2022, conduzida segundo os critérios JBI e PRISMA, evidenciou que os próprios estudos primários divergem quanto aos níveis de secreção de CCL5/RANTES e à sua relação com a imunopatologia, sem consenso sobre se a sinalização via CCL5 é protetora ou lesiva, indicando que a literatura sobre esse eixo permanece inconsistente (SILVA *et al.*, 2024).

Inconsistência semelhante reaparece de forma quantitativa em meta-análise que reuniu 11 estudos e 1.536 pessoas vivendo com HIV: os níveis líquidos de CXCL10 mostraram-se significativamente mais altos em pacientes com HAND (SMD: 0,56), porém com heterogeneidade substancial entre as populações estudadas, o que caracteriza o CXCL10 como biomarcador promissor, mas ainda não definitivo (GU *et al.*, 2025). Apesar da plausibilidade fisiopatológica bem estabelecida, os mediadores moleculares candidatos a biomarcadores de HAND ainda carecem de validação clínica robusta.

Para além de seu papel como correceptor, o CCR5 participa diretamente do dano neuronal. Antagonistas como maraviroc, cenicriviroc e

DAPTA mostraram melhora no desempenho neuropsicológico em estudos clínicos, ainda que com resultados mistos. No entanto, em nível pré-clínico, a ativação do CCR5 pela gp120 inativa as vias CREB e MAPK, prejudicando o crescimento axonal, e a interação direta gp120-CCR5 pode comprometer a plasticidade sináptica e suprimir a memória por uma via independente da neuroinflamação clássica (RIVIERE-CAZAUX *et al.*, 2022).

Chama atenção que mediadores distintos, como Tat, eixo CCR5/CCL5, CXCL10, estresse oxidativo e disfunção lipídica, sejam estudados de forma isolada, cada um em sua própria revisão ou meta-análise, quando na prática provavelmente atuam de forma interdependente no mesmo paciente. Permanece em aberto, portanto, a questão da hierarquia causal entre esses mecanismos, e como estudos futuros ganhariam força preditiva ao testá-los em conjunto, sob a forma de painéis combinados, em vez de avaliá-los separadamente, como ainda predomina na literatura.

Translocação microbiana e imunidade treinada

A translocação de moléculas microbianas para o cérebro, como o peptidoglicano e a DnaK, associa-se ao aumento da expressão de CCR5 e CASP1 tanto em modelos de SIV quanto em micrógliia humana infectada por HIV-1. A exposição de neurônios à proteína viral Vpr, seguida de peptidoglicano, reduz a função mitocondrial, o que sugere a translocação bacteriana como gatilho adicional e ainda pouco explorado para a indução de CCR5 no SNC (BRANTON *et al.*, 2023).

Em paralelo, propõe-se que mediadores inflamatórios já conhecidos em pessoas vivendo com HIV sob TARV, entre eles produtos de translocação microbiana, proteínas virais e es-

pécies lipídicas inflamatórias, induzam fenótipos de imunidade treinada, tanto na periferia quanto no SNC. Há sobreposição entre esses estímulos e indutores clássicos de imunidade treinada, como β -glucano, LDL oxidada e a própria proteína Nef, o que levanta a hipótese de que esse fenótipo persista mesmo após eventual cura do HIV, contribuindo para comorbidades cardiovasculares e neurodegenerativas (CAPRIOTTI; KLASE, 2024).

As duas linhas de evidência convergem para uma possibilidade ainda não testada diretamente: se produtos bacterianos alcançam o SNC e induzem CCR5, é plausível que também induzam ou sustentem fenótipos de imunidade treinada na glia, o que aponta o eixo intestino-cérebro como linha promissora de investigação na neuroinflamação por HIV.

Sinalização persistente de interferon tipo I

Uma das evidências mecanísticas mais relevantes do conjunto analisado provém de análise proteômica de 27 cérebros de pessoas com HIV em TARV, abrangendo diferentes estágios de HAND e comparados a nove controles sem comprometimento cognitivo. Observou-se predominância de proteínas aumentadas relacionadas à resposta imune, das quais aproximadamente 23,3% estavam especificamente relacionadas à sinalização do interferon tipo I (IFN-I). O sequenciamento de RNA de célula única demonstrou forte sinalização de IFN-I principalmente em astrócitos, micrógliia e células endoteliais, e em organoides cerebrais submetidos à infecção aguda pelo HIV a ativação também foi particularmente evidente nos astrócitos (TANG *et al.*, 2025).

O achado mais decisivo, entretanto, foi a demonstração de que essa resposta não depende necessariamente da presença contínua do próprio HIV: a expressão da proteína Env do retrovírus endógeno humano W1 (HERV-W1) foi

capaz de ativar diretamente a resposta de IFN-I em astrócitos (TANG *et al.*, 2025). Isso propõe uma mudança importante no modelo de HAND persistente, pois a TARV pode remover ou reduzir substancialmente o estímulo inicial, isto é, a replicação do HIV, sem interromper os circuitos inflamatórios que ele desencadeou. Configura-se, assim, a possibilidade de um circuito de retroalimentação inflamatória autossustentável, parcialmente independente do vírus e insensível à TARV, capaz de manter neuroinflamação e alterações cognitivas mesmo diante de controle virológico adequado.

Eixo periferia-SNC: exaustão imunológica, monócitos e biomarcadores líquidos

Investigação longitudinal da dinâmica da exaustão de células T e das subpopulações de monócitos relacionou alterações mensuráveis do sistema imunológico periférico ao comprometimento neurocognitivo e à atrofia cerebral durante a infecção crônica (MITCHELL *et al.*, 2024). A ativação e a disfunção imunológica periféricas, especialmente as que envolvem monócitos capazes de trafegar para o cérebro, contribuem para a manutenção da neuroinflamação e para alterações estruturais cerebrais ao longo do tempo, de modo que compartimentos periférico e cerebral devem ser entendidos como componentes interligados de um mesmo processo.

Esses dados dialogam com revisão sistemática sobre marcadores imunológicos no líquido cefalorraquidiano (LCR), que demonstrou que o comprometimento neurocognitivo permanece relacionado a um estado de ativação imune no SNC mesmo na era da TARV. Entre os marcadores mais consistentemente associados destacaram-se níveis elevados de neopterin, sCD163 e sCD14 (indicando participação da ativação de monócitos e macrófagos), além de associações com maiores concentrações de

IFN- γ , IL-1 α , IL-7, IL-8 e sTNFR-II, e menores níveis de IL-6. Um aspecto importante é que essas associações permaneceram mesmo ajustando-se para carga viral e contagens atual e nadir de CD4+, sugerindo que a neuroinflamação não depende exclusivamente do grau de controle sistêmico da infecção (WILLIAMS *et al.*, 2021).

Em conjunto, os dois achados reforçam o papel do eixo monócito/macrófago-microglia na manutenção do HAND e ajudam a explicar a persistência de formas mais leves do quadro mesmo sob supressão viral. Uma implicação prática é que biomarcadores líquidos de ativação monocítica e inflamatória podem ter valor complementar para identificar pacientes com atividade neuropatológica ativa, já que a carga viral plasmática indetectável, isoladamente, não caracteriza o estado biológico do SNC.

Heterogeneidade patogênica: os biótipos do HAND

Pacientes com fenótipos clínicos semelhantes de HAND podem apresentar processos patológicos distintos. Nessa perspectiva, propõem-se quatro biótipos (encefalite por HIV mediada por macrófagos, escape viral do SNC, encefalite mediada por células T e encefalopatia associada à proteína do HIV), determinados em parte pelo momento e pela duração da TARV, cada um com características clínicas, radiológicas e prognósticas próprias (JOHNSON; NATH, 2022).

A biotipagem ajuda a explicar, retrospectivamente, por que intervenções voltadas a um único alvo produzem resultados clínicos mistos: se o HAND não é uma entidade patogênica única, mas um conjunto de biótipos com mecanismos predominantes distintos, é esperável que uma mesma terapia direcionada beneficie

apenas o subgrupo cujo biótipo dependa daquele mecanismo. Protocolos futuros talvez devam, portanto, investigar o biótipo predominante antes de aplicar uma estratégia terapêutica única: possibilidade reforçada pelos achados sobre exaustão imunológica periférica, que sugerem que fatores fora do SNC podem distinguir esses subgrupos já na periferia, antes de exames de neuroimagem ou de líquor (MITCHELL *et al.*, 2024).

Panorama clínico, diagnóstico e desafios terapêuticos

As complicações neurológicas associadas ao HIV continuam representando importante desafio de saúde pública, mesmo com controle da carga viral periférica, evidenciando a necessidade de estratégias direcionadas a grupos de maior risco, ferramentas diagnósticas mais precisas e abordagens terapêuticas individualizadas (DIAZ, 2025). A avaliação do HAND deve considerar uma abordagem multimodal, combinando neuroimagem, testes cognitivos e instrumentos de triagem padronizados. Embora a TARV permaneça como principal componente do manejo, sua utilização pode ser complementada por reabilitação cognitiva e suporte psicológico; ainda assim, os biomarcadores disponíveis apresentam aplicação clínica limitada e a estratégia terapêutica ideal permanece indefinida (ADHIKARY *et al.*, 2025).

Essa indefinição relaciona-se também a um paradoxo observado na penetração dos antirretrovirais através da BHE: fármacos com maior capacidade de atravessar a barreira podem favorecer a redução da carga viral no SNC, mas sua maior exposição cerebral também se associa à neurotoxicidade, havendo relatos pontuais de melhora neurocognitiva após a interrupção da TARV em subgrupos específicos de pacientes. Os distúrbios do humor figuram entre as

manifestações mais frequentes durante o tratamento e podem ser manejados com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS); entre as estratégias investigacionais para os déficits neurocognitivos, destaca-se o cenicriviroc. Entretanto, após décadas de investigação, a eliminação dos reservatórios virais latentes permanece um dos principais obstáculos para o controle definitivo da infecção (THOMPSON *et al.*, 2024).

Em conjunto, essas evidências demonstram que o avanço no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos ainda não se traduziu em uma estratégia terapêutica claramente estabelecida. As limitações dos biomarcadores, somadas ao equilíbrio complexo entre supressão viral no SNC e potencial neurotoxicidade dos antirretrovirais, permanecem como desafios centrais para o manejo desses pacientes.

Neuroproteção adjuvante e nanoterapias

Entre os avanços em neuroproteção que vão além da otimização da TARV, destacam-se modificações nos regimes para melhor penetração e ação sobre receptores de quimiocinas no SNC, nanoformulações de entrega e o reaproveitamento de medicamentos já utilizados em distúrbios neuroinflamatórios, neuropsiquiátricos e metabólicos como adjuvantes. Há ainda evidências favoráveis para terapia cognitiva e exercício aeróbico como estratégias complementares, reforçando uma abordagem multimodal também no tratamento, e não apenas no diagnóstico (KOLSON, 2022).

Nesse contexto, sistemas nanoterapêuticos capazes de aumentar a entrega cerebral de antirretrovirais, incluindo estratégias de direcionamento e transporte através da BHE por mecanismos como a transcitose mediada por receptores, oferecem, além de maior concentração dos medicamentos no SNC, potencial para co-entrega de diferentes agentes e direcionamento

mais específico aos reservatórios celulares; permanecem, contudo, desafios de translação, segurança, avaliação em modelos adequados e implementação clínica (TRIVEDI *et al.*, 2026).

Trata-se, portanto, de uma resposta tecnológica a um problema que reaparece de forma recorrente em toda a literatura analisada: não basta controlar a viremia periférica, é necessário atingir adequadamente o compartimento cerebral e seus reservatórios.

Envelhecimento cerebral e convergência com a doença de Alzheimer

As consequências funcionais dos mecanismos discutidos manifestam-se de forma cumulativa ao longo do tempo. Mesmo com TARV moderna reduzindo a carga viral, a penetração subótima de antirretrovirais no SNC e certas toxicidades associadas ao tratamento contribuem para disfunção do SNC, neuroinflamação persistente e envelhecimento cerebral acelerado (TYAGI *et al.*, 2026). Como as pessoas vivendo com HIV têm hoje maior expectativa de vida, a exposição prolongada à TARV somada à atividade viral residual de baixo nível exacerba a inflamação crônica e a disfunção metabólica, acelerando o envelhecimento neurobiológico, quadro consistente com a alta prevalência de HAND relatada mesmo em pacientes com supressão viral bem-sucedida.

Nesse cenário, aprofunda-se a relação entre HAND e doenças neurodegenerativas. Dois processos centrais estão presentes tanto no HAND quanto na doença de Alzheimer: a neuroinflamação crônica e o comprometimento da depuração de proteínas, particularmente da beta-amiloide (A β). A micróglia exerce papel fundamental tanto na resposta inflamatória quanto na remoção de A β , de modo que sua ativação crônica e sua disfunção podem favorecer simultaneamente inflamação persistente e acúmulo protéico (NJOKU; KANMOGNE, 2025).

A exposição crônica à inflamação, às proteínas virais e às alterações da homeostase cerebral compromete a capacidade microglial de remover proteínas potencialmente neurotóxicas, criando mecanismos que se aproximam daqueles observados na doença de Alzheimer. Essa convergência modifica a compreensão do HAND como consequência exclusivamente infecciosa: após décadas de infecção controlada, o quadro pode adquirir características progressivamente semelhantes às de uma doença neurodegenerativa crônica, na qual infecção, inflamação, envelhecimento e deficiência de depuração proteica se sobrepõem.

Essa aproximação também se reflete na produção científica do campo. Análise bibliométrica de 4.856 artigos publicados entre 1994 e 2025 na *Web of Science* mostra crescimento anual de 14,18%, liderado por Estados Unidos, China, Alemanha e Japão, com evolução temática clara: da caracterização inicial, centrada em líquido cefalorraquidiano e comprometimento cognitivo, para uma segunda fase que incorporou TARV, BHE e micróglia, e mais recentemente para uma convergência crescente entre a pesquisa em HIV e em doença de Alzheimer, unidas por mecanismos neuroinflamatórios e de agregação proteica compartilhados (ZHANG *et al.*, 2025).

Essa intersecção representa uma oportunidade ainda pouco aproveitada: em vez de tratar o HAND como um problema exclusivo do HIV, a área poderia beneficiar-se de estratégias terapêuticas já testadas para doenças neurodegenerativas, reduzindo a distância entre o acúmulo de evidências sobre biomarcadores e o surgimento de novas intervenções. Terapias já direcionadas à disfunção microglial na doença de Alzheimer, em particular, poderiam ser adaptadas ao HAND mais rapidamente do que o desenvolvimento de soluções inteiramente novas.

CONCLUSÃO

Esta revisão indica que o comprometimento neurocognitivo associado ao HIV não decorre de um único mecanismo, mas da interação entre neuroinvasão precoce, reservatórios virais persistentes em células mieloides do SNC, neurotoxicidade direta das proteínas virais, propagação intercelular do dano por vesículas extracelulares e ativação imune sustentada, tanto periférica quanto central. A demonstração de circuitos inflamatórios parcialmente independentes da replicação viral, como a sinalização persistente de interferon tipo I, ajuda a explicar por que a supressão virológica plasmática não elimina o HAND e a razão da carga viral indetectável ser insuficiente para caracterizar o estado biológico do sistema nervoso central.

Por conseguinte, o manejo do HAND deve avançar em três frentes complementares: a validação clínica de biomarcadores líquidos e periféricos, preferencialmente em painéis combinados e não isoladamente; a estratificação dos pacientes por biótipo patogênico antes da escolha terapêutica; e o desenvolvimento de sistemas de entrega capazes de superar a barreira hematoencefálica, tão urgentes quanto a identificação de novos alvos moleculares. A convergência mecanicística com a doença de Alzheimer sugere ainda um caminho de reaproveitamento terapêutico promissor. Novos estudos, que testem simultaneamente múltiplos mediadores em uma mesma coorte e acompanhem longitudinalmente desfechos cognitivos e estruturais, são necessários para confirmar essas hipóteses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADHIKARY, K. *et al.* HIV-associated neurocognitive disorders (HAND): optimal diagnosis, antiviral therapy, pharmacological treatment, management, and future scopes. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 470, 2025. doi: 10.1016/j.jns.2025.123410.
- BRANTON, W.G. *et al.* Microbial molecule ingress promotes neuroinflammation and brain CCR5 expression in persons with HIV-associated neurocognitive disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 107, p. 110, 2023. doi: 10.1016/j.bbi.2022.09.019.
- CALADO, M. *et al.* Unravelling the triad of neuroinvasion, neurodissemination, and neuroinflammation of human immunodeficiency virus type 1 in the central nervous system. *Reviews in Medical Virology*, v. 34, e2534, 2024. doi: 10.1002/rmv.2534.
- CAMPBELL, L.A.; MOCCHETTI, I. Extracellular vesicles and HIV-associated neurocognitive disorders: implications in neuropathogenesis and disease diagnosis. *Neurotoxicity Research*, v. 39, p. 2098, 2021. doi: 10.1007/s12640-021-00425-y.
- CAPRIOTTI, Z.; KLASE, Z. Innate immune memory in chronic HIV and HIV-associated neurocognitive disorders (HAND): potential mechanisms and clinical implications. *Journal of NeuroVirology*, v. 30, p. 451, 2024. doi: 10.1007/s13365-024-01239-2.
- DIAZ, M.M. Update on neurological complications of HIV. *Current Opinion in HIV and AIDS*, v. 20, p. 337, 2025. doi: 10.1097/COH.0000000000000951.
- GAGLIARDI, S. *et al.* Oxidative stress in HIV-associated neurodegeneration: mechanisms of pathogenesis and therapeutic targets. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, 2025. doi: 10.3390/ijms26146724.
- GU, Q. *et al.* Association between cerebrospinal fluid CXCL10 and neurocognitive disorders in people living with HIV: a meta-analysis. *AIDS Research and Therapy*, v. 22, p. 112, 2025. doi: 10.1186/s12981-025-00804-x.
- JIA, F.F.; BREW, B.J. Neuropathogenesis of acute HIV: mechanisms, biomarkers, and therapeutic approaches. *Current Opinion in HIV and AIDS*, v. 20, p. 199, 2025. doi: 10.1097/COH.0000000000000923.
- JOHNSON, T.P.; NATH, A. Biotypes of HIV-associated neurocognitive disorders based on viral and immune pathogenesis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 35, p. 223, 2022. doi: 10.1097/QCO.0000000000000825.
- KOLSON, D.L. Developments in neuroprotection for HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *Current HIV/AIDS Reports*, v. 19, p. 344, 2022. doi: 10.1007/s11904-022-00612-2.
- MATTHEW, Y. *et al.* Latent HIV reservoirs in the central nervous system: mechanisms, barriers, and therapeutic approaches. *ACS Infectious Diseases*, v. 12, p. 1233, 2026.
- MITCHELL, B.I. *et al.* Dynamics of peripheral T cell exhaustion and monocyte subpopulations in neurocognitive impairment and brain atrophy in chronic HIV infection. *Journal of Neurovirology*, v. 30, p. 489, 2024. doi: 10.1007/s13365-024-01223-w.
- NJOKU, G.C.; KANMOGNE, G.D. Microglial dysfunction and amyloid-beta pathology in Alzheimer's disease and HIV-associated neurocognitive disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, 2025. doi: 10.3390/ijms26189069.
- PRATES, G.S. *et al.* HIV expression persists in the cerebrospinal fluid of HIV-associated neurocognitive disorders despite effective ART. *Emerging Microbes & Infections*, v. 15, 2026. doi: 10.1080/22221751.2026.2616945.
- RIVIERE-CAZAUX, C. *et al.* The role of CCR5 in HIV-associated neurocognitive disorders. *Heliyon*, v. 8, e09950, 2022. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e09950.
- SAID, N.; VENKETARAMAN, V. Neuroinflammation, blood-brain barrier, and HIV reservoirs in the CNS: an in-depth exploration of latency mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Viruses*, v. 17, 2025. doi: 10.3390/v17040572.
- SILVA, M.J.A. *et al.* Molecular role of HIV-1 human receptors (CCL5-CCR5 axis) in neuroAIDS: a systematic review. *Microorganisms*, v. 12, 2024. doi: 10.3390/microorganisms12040782.
- SVIRIDOV, D.; BUKRINSKY, M. Neuro-HIV: new insights into pathogenesis and emerging therapeutic targets. *The FASEB Journal*, v. 37, e23301, 2023. doi: 10.1096/fj.202301239RR.
- TANG, Y. *et al.* Persistent type I interferon signaling within the brain of people with HIV on ART with cognitive impairment. *PLoS Pathogens*, v. 21, e1013411, 2025. doi: 10.1371/journal.ppat.1013411.
- THOMPSON, L.J. *et al.* HIV-associated neurocognitive disorder: a look into cellular and molecular pathology. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, 2024. doi: 10.3390/ijms25094697.

TRIVEDI, R. *et al.* Recent nanotherapeutic advancements against HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *Biomolecules*, v. 16, 2026. doi: 10.3390/biom16050728.

TYAGI, M. *et al.* HIV infection, neurotoxicity, inflammation, premature aging, and therapeutic challenges to PLWH: an overview. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 27, 2026. doi: 10.3390/ijms27052192.

WILLIAMS, M.E. *et al.* Cerebrospinal fluid immune markers and HIV-associated neurocognitive impairments: a systematic review. *Journal of Neuroimmunology*, v. 358, 2021. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577649.

WILLIAMS, M.E. *et al.* Neuroinflammatory and neurodegenerative roles of HIV-1 Tat: a review of recent evidence. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 1507, p. 87, 2026. doi: 10.1007/978-3-032-24254-9_7.

ZHANG, H. *et al.* Mapping the intersection of HIV and Alzheimer's disease: a bibliometric analysis of emerging research trends. *Frontiers in Neurology*, v. 16, 2025. doi: 10.3389/fneur.2025.1568022.