

ARTIGO DE REVISÃO

Alterações Neurocognitivas Associadas ao Vírus da Imunodeficiência Humana (HANDs)

Autores

João Pedro Ferreira *
Miguel Araújo Abreu **
Fernanda Almeida ***
Palmira Coya ****
Pedro Leuschner ***
João Araújo Correia *****

* Interno Medicina Interna

** Interno Infecçologia

*** Assistente Hospitalar

**** Assistente Hospitalar do Serviço de
Psiquiatria de Ligação

***** Assistente Hospitalar Graduado

Instituição

Serviço de Medicina Interna do Centro Hos-
pitalar do Porto

Endereço para correspondência
email: joal baptisspub@gmail.com

RESUMO

As alterações neurocognitivas são prevalentes nos doentes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). As manifestações clínicas são muitas vezes subtis, passando facilmente despercebidas na interação casual. Esta revisão tem como objectivo clarificar e organizar o tema, fornecendo classificações actuais, métodos de diagnóstico e opções terapêuticas. A metodologia utilizada no processo de revisão, centrou-se na análise pormenorizada de um conjunto de artigos, ensaios clínicos e revisões, obtidos por pesquisa na Medline, UpToDate, Medscape e Google, abrangendo os últimos 10 anos de investigação na área. São abordadas as repercussões neuropsiquiátricas do HIV, desde a sua génese, fisiopatologia, diagnóstico e classificação, até ao tratamento e perspectivas futuras. As alterações neurocognitivas associadas ao VIH (HANDs) são patologias de atingimento predominantemente subcortical, condicionando grande variabilidade na sua apresentação e multiplicidade de diagnósticos diferenciais. O índice de suspeição é essencial para a rápida identificação desta patologia em que a intervenção precoce melhora o prognóstico. Embora tenha havido enorme progresso no conhecimento, compreensão e tratamento das HANDs, há um vasto território a explorar, nomeadamente no que respeita à etiologia, prevenção e terapêutica.

Palavras-chave: Alterações neurocognitivas. VIH. Subcortical. Intervenção precoce.

Introdução

Existem vários termos para definir *alterações neurocognitivas associadas ao vírus da imunodeficiência humana (HANDs)*, mas todos têm o mesmo significado. Citamos como exemplo: encefalopatia do vírus da imunodeficiência humana (VIH), complexo de demência da SIDA, demência do VIH e complexo motor-cognitivo associado ao VIH.

Além do VIH outros factores parecem contribuir para a génese das *HANDs* - infecções oportunistas, neoplasias, complicações relacionadas com substâncias de abuso e condições psiquiátricas pré-existentes [1].

Se a infecção pelo VIH não for tratada, 20 a 50% dos doentes desenvolverão *HANDs*. Desde a introdução da *highly active antiretroviral therapy (HAART)*, a incidência da infecção tem diminuído [1].

As alterações neuropatológicas desenvolvem-se de forma insidiosa em qualquer estadio da infecção pelo VIH2.

Afectam essencialmente núcleos da base e substância branca [2-4]. As manifestações clínicas são múltiplas e inespecíficas. Muitas têm tradução comportamental - lentificação psicomotora, défice mnésico, alterações nas funções executivas, apatia, abulia e diminuição de ressonância afectiva [3].

O VIH pode afectar outras áreas do sistema nervoso causando síndromes como neuropatia periférica ou mielopatia vacuolar [4].

O desenvolvimento agudo de sintoma aponta para outras etiologias.

Métodos e Objectivos

A metodologia utilizada no processo de revisão, centrou-se na análise pormenorizada de um conjunto de artigos, ensaios clínicos e revisões, obtidos por pesquisa na Medline, UpToDate, Medscape e Google, abrangendo os últimos 10 anos de investigação na área e teve como ob-

jectivo agrupar e esclarecer conceitos, dando simultaneamente uma visão global e actualizada desta entidade patológica em constante evolução.

Os descritores usados foram: “central nervous system response to HIV infection”, “HIV neurocognitive disorders”, “HIV dementia”, “HIV psychiatric disorders” e “HIV neurologic disorders”.

Lidos e consultados algumas dezenas de artigos, foram excluídos os que continham informação repetida, pouco relevante ou de metodologia pouco fiável.

Classificação e Definições

Segundo a classificação proposta pelo *HIV Neurobehavioral Research Center* as *HANDs* subdividem-se consoante a gravidade e de forma decrescente, em: 1) demência associada ao VIH (*HIV-D*); 2) perturbação neurocognitiva ligeira (*MND*) e 3) défice cognitivo assintomático (*ANI*). No conjunto, estas alterações formam um contínuo (Tabelas I e II) [5].

O que distingue a *HIV-D* do *MND* e *ANI*, é o significado e duração dos défices funcionais. As duas últimas podem não progredir para demência, pois pensa-se estarem associados a disfunção neuronal (não morte celular). A *ANI* não acarreta diminuição do *status* funcional, contudo pode progredir para perturbação neurocognitiva sintomática [5].

Epidemiologia

Na era pré-HAART, os níveis de *VIH-ARN* no líquido cefalo-raquidiano (LCR) correlacionavam-se com os défices cognitivos [6-11].

Desde a introdução de HAART a incidência de *HIV-D* diminuiu, mas a prevalência das *HANDs* aumentou (situando-se entre 20 e 50%), sobretudo à custa de *MND* [12-18].

Os estudos realizados divergem amplamente na metodologia e terminologia utilizadas, não sendo completamente claro se a prevalência de *HANDs* é realmente tão elevada nos doentes com tratamento optimizado e viremias suprimidas [6-18].

Mecanismos Patológicos

As *HANDs* resultam de vários mecanismos patológicos[1]: 1) neuro-invasão pelo VIH - entrada no sistema nervoso central (SNC) via monócitos infectados, permitindo a replicação do vírus que infecta outras células como a micróglia, oligodendrócitos, astrócitos e neurónios; 2) acção de proteínas celulares - resposta celular indirecta (p.e. secreção de citocinas pró-inflamatórias); 3) acção de proteínas do VIH(virotoxinas) - proteínas específicas do VIH (p.e. gp120, gp41, Tat, Nef, Vpr e Rev) podem ser tóxicas para os neurónios; 4) mecanismos auto-imunes - têm sido detectados anticorpos anti-neuronais nestes doentes.

Diagnóstico

Todas as alterações cognitivas são factores de risco independentes e diminuem a sobrevida nos doentes infectados pelo VIH [5].

No que respeita a testes neuropsicológicos, a *HIV Dementia Scale (HDS)* é mais sensível a défices subcorticais que o *Mini-Mental State Examination (MMSE)* [5-6]. Este avalia predominantemente funções corticais, podendo não detectar alterações até fases tardias das *HANDs* [5-6].

A sensibilidade da *HDS* pode chegar a 80% na detecção de *HIV-D* [19]. Todavia, a acuidade tem sido questionada no que respeita à detecção de *MND* [19-21].

Como a *HIV-D* resulta essencialmente de lesão subcortical as manifestações envolvem várias esferas 2-4 [2-4]. (Figura 1).

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico exige a exclusão de outras síndromes neuropsiquiátricas (Tabelas III e IV).

As alterações psiquiátricas pré-existentes são muito prevalentes em doentes infectados com o VIH [12].

A salientar:

1. Síndrome depressivo major - prevalente nos doentes com VIH, prejudica o tratamento e o prognóstico da infecção [22-33]. Embora a abordagem diagnóstica seja idêntica à da população

geral, é necessário considerar as possíveis interações farmacológicas. Os inibidores selectivos da recaptção da serotonina (SSRIs) estão descritos como seguros, eficazes e melhor tolerados que os antidepressivos tricíclicos [26, 30-33].

2. **Mania** - pode resultar da infecção pelo VIH, infecções oportunistas do SNC, neoplasias, abuso de substâncias, antiretrovirais ou outros fármacos [34-46]. Os doentes que têm o primeiro episódio maniforme tardiamente no curso da infecção pelo VIH, têm menor probabilidade de ter história pessoal ou familiar de perturbação do afecto [43-46]. Embora a prevalência e incidência de mania nestes doentes não esteja bem descrita [34], parece que os estabilizadores de humor tradicionais são eficazes e bem tolerados.
3. **Abuso de substâncias** - uma parte significativa de doentes com VIH são dependentes de álcool e/ou drogas [35-39]. Os clínicos devem identificar o programa de tratamento adequado individualmente.
4. **Perturbação de ansiedade** - podem surgir após infecção por VIH, sendo frequentemente secundárias a preocupações com o futuro, sintomas físicos, enquadramento social ou decisões clínicas [45-46].
5. **Psicose** - sintomas psicóticos não sugerem necessariamente uma perturbação psicótica primária (*p.e. esquizofrenia*), mas podem antes estar na dependência de infecções oportunistas, demência associada ao VIH ou *delirium* [22-24]. A avaliação da psicose *de novo* requer uma avaliação médica/neurológica exaustiva [23].
6. **Perturbações do sono** - habitualmente são multifactoriais: depressão, ansiedade, dor e medicação são algumas das causas e, sempre que possível, devem ser tratadas [36-38].
7. **Perturbações da personalidade** - são mais prevalentes em doentes portadores do VIH (19 a 36%) e em doentes com comportamentos de risco (15 a 20%) [38-44], sendo a personalidade anti-social a mais comum [43].

A personalidade do doente com VIH é um aspecto frequente subvalorizado. No *John Hopkins AIDS Service (JHAS)*, os doentes são caracterizados nas dimensões *extroversão-introversão* e *estabilidade-instabilidade* [43-44].

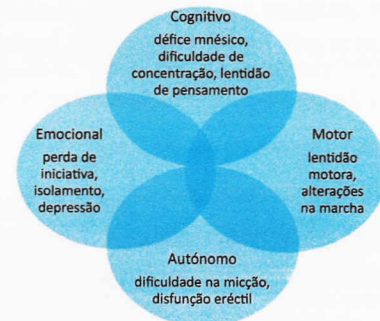


Figura 1. Sintomas do HIV-D

1. **Dimensão extroversão-introversão** - indivíduos extrovertidos orientam-se pelo presente. Procuram recompensa, bem-estar e valorizam a experiência emocional - as emoções dominam a razão. Em contraste, os indivíduos introvertidos orientam-se pelo passado/futuro, razão/lógica e evitam as consequências adversas - razão domina as emoções [44].
 2. **Dimensão estabilidade-instabilidade** - indivíduos estáveis respondem a estímulos emocionais lentamente e necessitam de estímulos intensos para alteração emocional. Habitualmente as suas respostas são previsíveis e constantes ao longo do tempo. Pelo contrário, os indivíduos instáveis necessitam apenas de pequenos estímulos para grandes reacções e são imprevisíveis [41-42].
- Sobrepondo estas duas dimensões obtemos quatro tipos de personalidade: extrovertido estável/instável e introvertido estável/instável. No JHAS a perturbação de personalidade mais prevalente é extrovertido instável. Estes doentes são muito vulneráveis quando se torna importante evitar consequências e focar no futuro (*p.e. aderir a esquema terapêutico diário*). Como a maioria dos clínicos tendem a estar do lado introvertido (*i.e. evitar consequências*) podem ter sérias dificuldades de comunicação com estes doentes.

HANDs e Adesão Terapêutica

Muitas vezes os esquemas terapêuticos propostos são complexos e mais complexos serão para um doente com alterações neuropsiquiátricas.

No entanto, ao obedecer a certos princípios gerais, o clínico pode aumentar a adesão terapêutica [46-47].

1. Preparar o doente - discutir o uso de medicação antes da prescrição, informar sobre benefícios do tratamento e riscos de não tratar/falhar terapêutica.
2. Fornecer instruções escritas - informar os doentes das expectativas, incluindo efeitos laterais, fornecer contacto/linha de apoio, remarcar consulta com brevidade após o início da terapêutica.
3. Reconhecer as preferências do doente - recomendar agendas/alarmes terapêuticos, simplificar regimes.
4. Estar atento à não adesão - usar esquemas que deixam opções para alterações em caso de necessidade, inquirir sobre adesão/forma de tomar a medicação.

Tratamento das HANDs

O tratamento das perturbações neuropsiquiátricas nos doentes com VIH, segue os mesmos princípios de qualquer outro doente crónico. Contudo, existem algumas considerações especiais, tais como [47-78].

1. Discutir com o doente a revelação e aceitação do estado de portador do VIH.
2. Avaliar o perigo de transmissão de VIH e intervir no sentido da sua redução.

3. Avaliar o grau de incapacidade e reforçar a importância da adesão terapêutica

A terapia farmacológica consiste no uso eficaz de regime *HAART* combinado com tratamento atempado da patologia neuropsiquiátrica associada [48-50].

Alguns estudos sugerem que a penetração da *HAART* no SNC pode ser menos importante que a supressão viral eficaz [50]. Outros ensaios clínicos têm sido realizados (intervenções que afectam os mediadores inflamatórios [65], manipulação de neurotransmissores [68], terapêuticas nutricionais [69], anti-demenciais [58]), mas sem benefício que sustente a sua utilização na prática clínica.

Conclusões e Perspectivas Futuras

A principal causa das alterações neurocognitivas associadas ao VIH (HANDs) é a infecção do SNC pelo próprio vírus.

Embora tenha havido enorme progresso no conhecimento, compreensão e tratamento das alterações cognitivas associadas ao VIH, há ainda um vasto território por explorar. São necessários estudos conclusivos sobre:

- 1) A etiologia específica das alterações cognitivas associadas ao VIH e a melhor forma de as prevenir e melhorar.
- 2) O significado clínico das interacções entre medicação psicotrópica e medicação relacionada com VIH.
- 3) O SNC como reservatório de estirpes resistentes e implicações clínicas que daí podem advir.

Esta revisão, serve ainda como mote para um registo estruturado que permita um estudo prospectivo das HANDs nos nossos doentes VIH.

Abstract

Neurocognitive Disorders Associated with Human Immunodeficiency Virus (HANDs)

Neurocognitive Disorders Associated with Human Immunodeficiency Virus (HANDs), are prevalent. Clinical manifestations are often subtle, and can go unrecognized in a brief clinical interaction. The main objectives of this review are to clarify and organize concepts, and to describe novel classifications, diagnosis methods and therapeutic options. The methodology used in the review process was a detailed analysis of papers, clinical assays and reviews obtained by inquiry Medline, UpToDate, Medscape and Google, including the last 10 years of investigation in the area. Pathologically, this disease affects essentially

subcortical areas, having great variability in its presentation. Additionally, the multiplicity of differential diagnosis can make these disorders really challenging. A high index of suspicion is a main step in a quick identification of the problem, permitting a rapid intervention, which can improve the outcome. In this review article we approach the neuropsychiatric repercussions of Human Immunodeficiency Virus (HIV), from its pathogenesis, physiopathology, diagnosis and classification, to its treatment and future perspectives. **Keywords.** Neurocognitive impairment. HIV. Subcortical. Quick identification.

Résumé

Les changements neurocognitifs associés au virus d'immunodéficience humaine (HANDs).

Anomalies neurocognitives sont répandues chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les manifestations cliniques sont souvent subtiles, facilement raté en interaction décontractée. Cet examen vise à clarifier et organiser le sujet, en fournissant les classements actuels, les méthodes de diagnostic et les options thérapeutiques. La méthodologie utilisée dans le processus d'examen, axé sur l'analyse détaillée d'une série d'articles, d'essais cliniques et des révisions, obtenue par une recherche dans Medline, UpToDate, Medscape et Google, couvrant les 10 dernières années de recherche dans la région. Adresses des conséquences neuropsychiatriques du VIH, depuis sa genèse, la physiopathologie, le diagnostic et la classification, le traitement et

les perspectives d'avenir. Anomalies neurocognitives associées au VIH (HANDs) sont majoritairement sous-corticales pathologie de la réalisation, la variabilité conditionnée à la présentation et la variété des diagnostics différentiels. L'indice de suspicion est essentiel pour l'identification rapide de cette pathologie dans cette intervention précoce améliore le pronostic. Bien qu'il y ait eu des progrès énormes dans la connaissance, la compréhension et le traitement des mains, il ya un vaste territoire à explorer, notamment en matière d'étiologie, la prévention et le traitement. **Mots-clés.** Changements neurocognitifs. VIH. Sous-corticale. L'intervention précoce.

Referências Bibliográfica

1. NIranjan N Singh, Sofia Yahya. HIV-1 Encephalopathy and AIDS Dementia Complex. *emedicine.medscape.com*. Feb 23, 2010.
2. McDaniel JS, Campos PE, Purcell DW, Farber EW, Bondurant A, Donahoe JE, Chang BM: A national, randomized survey of HIV/AIDS attitudes and knowledge among psychiatrists-in-training. *Academic Psychiatry* 1998; 22:107-116.
3. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69:1789-1799.
4. White JL, Darko DF, Brown SJ, Miller JC, Hayduk R, Kelly T, Mitler MM: Early central nervous system response to HIV infection: sleep distortion and cognitive-motor decrements. *AIDS* 1995; 9:1043-1050.
5. Ellis RJ, Deutsch R, Heaton RK, Marcotte TD, McCutchan JA, Nelson JA, Abramson I, Thal LJ, Atkinson JH, Wallace MR, Grant I (San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group): Neurocognitive impairment is an independent risk factor for death in HIV infection. *Arch Neurol* 1997; 54:416-424.
6. Antinori, A, Arendt, G, Becker, JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69:1789.
7. Fishman, SL, Murray, JM, Eng, FJ, et al. Molecular and bioinformatic evidence of hepatitis C virus evolution in brain. *J Infect Dis* 2008; 197:597.
8. Letendre, S, Paulino, AD, Rockenstein, E, et al. Pathogenesis of hepatitis C virus coinfection in the brains of patients infected with HIV. *J Infect Dis* 2007; 196:361.
9. Laskus, T, Radkowski, M, Adair, DM, et al. Emerging evidence of hepatitis C virus neuroinvasion. *AIDS* 2005; 19 Suppl 3:S140.
10. Cinque, P, Vago, L, Ceresa, D, et al. Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA levels: correlation with HIV encephalitis. *AIDS* 1998; 12:389.
11. Sevigny, JJ, Albert, SM, McDermott, MP, et al. Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated dementia. *Neurology* 2004; 63:2084.
12. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with HIV/AIDS. In: Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders. 2004:137-24.
13. Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, Kleeberger C, Selnes OA, Miller EN, et al. HIV-associated neurologic disease incidence changes: multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology* 2001; 56:257-260.
14. McArthur JC. HIV dementia: an evolving disease. *J Neuroimmunol* 2004; 157:3-10.
15. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; 372:293-299.
16. Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev* 2009; 19:152-168.

17. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, Wu K, Bosch RJ, Wu J, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS* 2007; 21:1915–1921.
18. Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre and posthighly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. *J Neurovirol* 2004; 10:350–357.
19. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8:273–278
20. Smith CA, van Gorp WG, Ryan ER, Ferrando SJ, Rabkin J. Screening subtle HIV-related cognitive dysfunction: the clinical utility of the HIV dementia scale. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:116–118.
21. Bottiggi KA, Chang JJ, Schmitt FA, Avison MJ, Mootoor Y, Nath A, et al. The HIV Dementia Scale: predictive power in mild dementia and HAART. *J Neurol* 2007; 260:11–15.
22. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection: report of a working group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 1991; 41:778–785
23. Breitbart W, Marotta R, Platt M, Weisman H, Derevenco M, Grau C, Corbera K, Raymond S, Lund S, Jacobson P: A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153:231–237
24. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Delirium. *Am J Psychiatry* 1999; 156(May suppl):1–20
25. Bialer PA, Wallack JJ, McDaniel JS: Human immunodeficiency virus and AIDS, in *Psychiatric Care of the Medical Patient*. Edited by Stoudemire A, Fogel BS, Greenberg DB. New York, Oxford University Press, 2000, pp 871–888.
26. Lyketsos CG, Hutton H, Fishman M, Schwartz J, Treisman GJ: Psychiatric morbidity on entry to an HIV primary care clinic. *AIDS* 1996; 10:1033–1039
27. Van Servellen, G, Chang, B, Garcia, L, Lombardi, E. Individual and system level factors associated with treatment nonadherence in human immunodeficiency virus-infected men and women. *AIDS Patient Care STDS* 2002; 16:269.
28. Ickovics, JR, Hamburger, ME, Vlahov, D, et al. Mortality, CD4 Cell Count Decline, and Depressive Symptoms Among HIV-Seropositive Women: Longitudinal Analysis From the HIV Epidemiology Research Study. *JAMA* 2001; 285:1466.
29. Berger-Greenstein, JA, Cuevas, CA, Brady, SM, et al. Major depression in patients with HIV/AIDS and substance abuse. *AIDS Patient Care STDS* 2007; 21:942.
30. Colibazzi, T, Hsu, TT, Gilmer, WS. Human immunodeficiency virus and depression in primary care: a clinical review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006; 8:201.
31. Villes, V, Spire, B, Lewden, C, et al. The effect of depressive symptoms at ART initiation on HIV clinical progression and mortality: implications in clinical practice. *Antivir Ther* 2007; 12:1067.
32. Perkins DO, Leserman J, Stern RA, Baum SF, Liao D, Golden RN, Evans DL: Somatic symptoms and HIV infection: relationship to depressive symptoms and indicators of HIV disease. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1776–1781.
33. Perkins DO, Leserman J, Stern RA, Baum SF, Liao D, Golden RN, Evans DL: Somatic symptoms and HIV infection: relationship to depressive symptoms and indicators of HIV disease. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1776–1781.
34. Brouillette MJ, Chouinard G, Lalonde R: Didanosine-induced mania in HIV infection (letter). *Am J Psychiatry* 1994; 151:1839–1840.
35. Hoffman JA, Klein H, Clark DC, Boyd FT: The effect of entering drug treatment on involvement in HIV-related risk behaviors. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1998; 24:259–284.
36. Sher, KJ, Trull, TJ. Substance use disorder and personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2002; 4:25.
37. Mulder, RT. Alcoholism and personality. *Aust N Z J Psychiatry* 2002; 36:44.
38. Jacobsberg, L, Frances, A, Perry, S. Axis II diagnoses among volunteers for HIV testing and counseling. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1222.
39. Perkins, DO, Davidson, EJ, Leserman, J, et al. Personality disorder in patients infected with HIV: a controlled study with implications for clinical care. *Am J Psychiatry* 1993; 150:309.
40. Jung, C. *Psychological Types*, Harcourt Brace, New York 1923.
41. Costa, PT Jr, Widiger, TA (Eds). *Personality Disorders and the Five-Factor Model of Personality*. American Psychological Association, Washington DC 1994.
42. American Psychiatric Association: *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed, American Psychiatric Press, Washington DC 1994.
43. Eysenck, HJ. Genetic and environmental contributions to individual differences: the three major dimensions of personality. *J Personality* 1990; 58:245.
44. Lucas, RE, Diener, E, Grob, A, et al. Cross-cultural evidence for the fundamental features of extraversion. *J Pers Soc Psychol* 2000; 79:452.
45. Stern, Y, McDermott, MP, Albert, S, et al. Factors associated with incident human immunodeficiency virus-dementia. *Arch Neurol* 2001; 58:473.
46. Caballero J, Nahata MC: Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of depression in adults with HIV. *Ann Pharmacother* 2005; 39:141–145
47. McArthur, J, McClernon, D, Cronin, M, et al. Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. *Ann Neurol* 1997; 42:689.
48. Sevigny, JJ, Albert, SM, McDermott, MP, et al. Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated dementia. *Neurology* 2004; 63:2084.
49. Marra, CM, Zhao, Y, Clifford, DB, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS* 2009; 23:1359.
50. Enting, RH, Hoetelmans, RM, Lange, JM, et al. Antiretroviral drugs and the central nervous system. *AIDS* 1998; 12:1941.

51. Foudraire, NA, Hoetelmans, RM, Lange, JM, et al. Cerebrospinal-fluid HIV-1 RNA and drug concentrations after treatment with lamivudine plus zidovudine or stavudine. *Lancet* 1998; 351:1547.
52. Antinori, A, Perno, CF, Giancola, ML, et al. Efficacy of cerebrospinal fluid (CSF)-penetrating antiretroviral drugs against HIV in the neurological compartment: different patterns of phenotypic resistance in CSF and plasma. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1787.
53. Letendre, SL, van den, Brande G, Hermes, A, et al. Lopinavir with Ritonavir Reduces the HIV RNA Level in Cerebrospinal Fluid. *Clin Infect Dis* 2007; 45:.
54. Marra, CM, Lockhart, D, Zunt, JR, et al. Changes in CSF and plasma HIV-1 RNA and cognition after starting potent antiretroviral therapy. *Neurology* 2003; 60:1388.
55. Cysique, LA, Vaida, F, Letendre, S, et al. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology* 2009; 73:342.
56. Everall, I, Vada, F, Letendre, S, et al. Reducing the prevalence of primary HIV brain pathology by antiretroviral therapy. Presented at the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, February, 3-6, 2008; abstract #67.
57. McArthur, JC, Letendre, SL. Is the glass three-quarters full or one-quarter empty?. *J Infect Dis* 2006; 194:1628.
58. Schifitto, G, Navia, BA, Yiannoutsos, CT, et al. Memantine and HIV-associated cognitive impairment: a neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy study. *AIDS* 2007; 21:1877.
59. Sidtis JJ, Gatsonis C, Price RW, Singer EJ, Collier AC, Richman DD, Hirsch MS, Schaerf FW, Fischl MA, Kiebertz K: Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 1993; 33:343-349
60. Schmitt FA, Bigley JW, McKinnis R, Logue PE, Evans RW, Drucker JL: Neuropsychological outcome of zidovudine (AZT) treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl J Med* 1988; 319:1573-1578
61. Azzini M, Nanni S, Astori MR, Brunetto A, Massobrio L: Evaluation of neuropsychiatric parameters in HIV positive subjects treated with zidovudine. *Acta Neurol (Napoli)* 1990;12:36-39
62. Vago L, Castagna A, Lazzarin A, Trabattoni G, Cinque P, Costanzi G: Reduced frequency of HIV-induced brain lesions in AIDS patients treated with zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:42-44
63. Bell JE, Donaldson YK, Lowrie S, McKenzie CA, Elton RA, Chiswick A, Brettle RP, Ironside JW, Simmonds P: Influence of risk group and zidovudine therapy on the development of HIV encephalitis and cognitive impairment in AIDS patients. *AIDS* 1996; 10:493-499
64. McArthur JC, Schwartz MK, Price RW: Cerebrospinal fluid beta 2-microglobulin in patients with AIDS dementia complex: an expanded series including response to zidovudine treatment. *AIDS* 1992; 6:461-465
65. Heseltine PN, Goodkin K, Atkinson JH, Vitiello B, Rochon J, Heaton RK, Eaton EM, Wilkie FL, Sobel E, Brown SJ, Feaster D, Schneider L, Goldschmidts WL, Stover ES: Randomized double-blind placebo-controlled trial of peptide T for HIV-associated cognitive impairment. *Arch Neurol* 1998; 55:41-51
66. Kiebertz K, Epstein L, Gelbard H, Greenamyre J: Excitotoxicity and dopaminergic dysfunction in the acquired immunodeficiency syndrome dementia complex. *Arch Neurol* 1991; 48:1281-1284
67. Fernandez F, Levy JK, Galizzi H: Response of HIV-related depression to psychostimulants: case reports. *Hosp Community Psychiatry* 1988; 39:628-631
68. Gisslen M, Larsson M, Norkrans G, Fuchs D, Wachter H, Hagberg L: Tryptophan concentrations increase in cerebrospinal fluid and blood after zidovudine treatment in patients with HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994; 10:947-951
69. Herzlich BC, Schiano TD: Reversal of apparent AIDS dementia complex following treatment with vitamin B12. *J Intern Med* 1993; 233:495-497
70. Clifford DB, Fagan AM, Holtzman DM, Morris JC, Teshome M, Shar AR, Kauwe JS. CSF biomarkers of Alzheimer disease in HIV-associated neurologic disease. *Neurology*. 2009; 73 (23):1982-7
71. Antinori A., Giancola ML, Grisetti S, Soldani F, Alba L, Liuzzi G. Factors influencing virological response to antiretroviral drugs in CSF of advanced HIV-1 infected patients. *AIDS*. 2002; 16 (14):1867-76
72. Marshall D, Brey R, Butzin C, et al. CSF changes in a longitudinal study of 124 neurologically normal HIV-1 infected U.S. Air Force personnel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991;4:777-781.
73. McArthur JC, McClernon DR, Cronin MF, et al. Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. *Ann Neurol* 1997;42:689-698.
74. Brew B, Pemberton L, Cunningham P, et al. Levels of HIV-1 RNA correlated with AIDS dementia. *J Infect Dis* 1997;175:963-966.
75. Evers S, Rahmann A, Schwaag S, et al. Prevention of AIDS dementia by HAART does not depend on cerebrospinal fluid drug penetrance. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20:483-491.
76. Jernigan TL, Gamst AC, Archibald SL, et al. Effects of methamphetamine dependence and HIV infection on cerebral morphology. *Am J Psychiatry* 2005;162:1461-1472.
77. Rippeth JD, Heaton RK, Carey CL, et al. Methamphetamine dependence increases risk of neuropsychological impairment in HIV infected persons. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:1-14.
78. Samanta S.; Matthias C.; Jean-Marie A. et al. Cognitive Dysfunction in HIV Patients Despite Long-standing Suppression of Viremia. *AIDS*. 2010;24(9):1243-1250