

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS EM INDIVÍDUOS HIV/AIDS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Médico.

Orientadora: Cláudia Biasutti

VITÓRIA
2012

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA – EMESCAM

LAYSA CAMPAGNARO FREITAS
MARCELLA SCETTINO FERREIRA
PAULA TISSIANEL HELENO

**MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS EM INDIVÍDUOS HIV/AIDS:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

VITÓRIA
2012

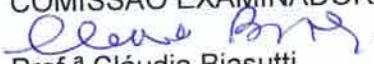
LAYSA CAMPAGNARO FREITAS
MARCELLA SCHETTINO FERREIRA
PAULA TISSIANEL HELENO

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS EM INDIVÍDUOS HIV/AIDS PÓS TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL DE ALTA EFICÁCIA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

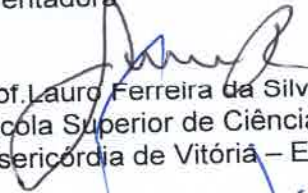
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

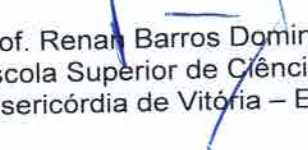
Aprovado em 21 de novembro de 20 12

COMISSÃO EXAMINADORA


Prof.^a Cláudia Biasutti

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientadora


Prof. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM


Prof. Renan Barros Domingues
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Dedico aos meus pais Emilson Coelho Freitas e Ana Luisa Campagnaro Freitas, aos
meus irmãos e sobrinho.
Laysa Campagnaro Freitas

Dedico à minha mãe Paulina Schettino, ao meu saudoso tio Miguel Schettino e ao
meu namorado Gabriel Baldanza.
Marcella Schettino Ferreira

Dedico aos meus pais Ezídio José Tissianel e Edite Heleno da Silva Tissianel e ao
meu irmão Henrique Tissianel Heleno
Paula Tissianel Heleno

Agradecemos a Deus por sempre ter nos dado força e hoje estarmos tão perto de completar nosso sonho. À nossa orientadora Cláudia Biasutti pela paciência e ensinamentos e à professora Graça Mattedi por ter nos iniciado no mundo da pesquisa.

"O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e
semeando, no fim terás o que colher."
(Cora Coralina)

RESUMO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma manifestação clínica avançada da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV 1 e 2). Sua descoberta data do início da década de 80 e, desde então, tem se tornado um problema de saúde pública em todo o mundo. Neste período paralelamente às descrições dos primeiros casos de AIDS na literatura, surgiu a noção de que manifestações neurológicas acompanhavam, com frequência, estes enfermos. Tais manifestações podem ser decorrentes da ação do próprio vírus, que apresenta propriedades neurotrópicas independente da imunodeficiência, da reação imune do hospedeiro à presença do vírus, de infecções oportunistas ou, ainda, do surgimento de processos neoplásicos. O objetivo do trabalho foi revisar as manifestações neurológicas em pacientes HIV/AIDS nas eras pré e pós-terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART) através da literatura disponível desde a década de 90. A metodologia empregada foi revisão sistemática da literatura, sendo coletados dados, a partir de artigos publicados nas revistas indexadas nos mecanismos de busca Lilacs, Pubmed, Scielo, MedLine, site do Ministério da Saúde e em livros disponíveis. A introdução da HAART em 1995-1996 modificou o curso das doenças infecciosas em pacientes com HIV. Em contrapartida houve um incremento dos casos de doenças neurodegenerativas, em decorrência da maior expectativa de vida dos pacientes e dos efeitos neurotóxicos da HAART.

Palavras-chave: AIDS, HIV, HAART, manifestações neurológicas, neurotropismo.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC: Lamivudina
ABC: Abacavir
AIDS: Síndrome da Imunodeficiência adquirida
ATV: Atazanavir
AZT: Zidovudina
BMO: Biópsia de medula óssea
CMV: Citomegalovírus
CSF: Fluido cerebrospinal
CRAG: Antígeno criptocócico
D4T: Estavudina
DAH: Demência associada ao HIV
DDI: Didanosina
DNA: Ácido desoxirribonucléico
DST: Doença sexualmente transmissível
DYR: Darunavir
EBV: Epstein Barr vírus
EFZ: Efavirenz
ELISA: Ensaio imunoenzimático
ET: Encefalite toxoplásmica
ETV: Etravirina
FPV: Fosamprenavir
FTA-ABS: Fluorescent Antibody Absorption
HAART: terapia antirretroviral de alta eficácia
HCV: Vírus da hepatite C
HIV: Vírus da imunodeficiência humana
HSV: Vírus herpes simples
HSV-1: Vírus herpes simples tipo 1
HSV-2: Vírus herpes simples tipo 2
HTLV-1: Vírus humano T-linfotrófico tipo 1
HTLV-2: Vírus humano T-linfotrófico tipo 2
IDV: Indinavir

IFI: Imunofluorescência indireta
IgM: Imunoglobulina M
IgG: Iminoglobulina G
IL-2: Interleucina 2
IL-12: Interleucina 12
IP: Inibidores de protease
ITRN: Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos
ITRNN: Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos
JC: Vírus John Cunningham
LCR: Líquido cefalorraquidiano
LDGCB: Linfoma difuso de grandes células B
LEMP: Leucoencefalopatia multifocal progressiva
LH: Linfoma Hodgkin
LNH: Linfoma não Hodgkin
LPSNC: Linfoma primário do sistema nervoso central
LPV: Lopinavir
MHA-TP: Microagglutination of Treponema Pallidum
MHC: Complexo principal de histocompatibilidade
NFL: Proteína neurofilamentar
NFV: Nelfinavir
NMDA: N-metil-D-aspartato
NVP: Nevirapina
PCR: Reação em cadeia de polimerase
PDIC: Polirradiculopatia desmielinizante inflamatória crônica
PT: Prova tuberculínica
RNA: Ácido desoxirribonucléico
RNAm: Ácido desoxirribonucléico mensageiro
RM: Ressonância magnética
RTV: Ritonavir
SGB: Síndrome de Guillain-Barré
SIADH: Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético
SK: Sarcoma de Kaposi
SMX-TMP: Sulfametoxazol-trimetoprin
SNC: Sistema nervoso central

SQV: Saquinavir

TARV: Terapia antirretroviral

TB: Tuberculose

TC: Tomografia computadorizada

TDF: Tenofovir

TNF: Fator de necrose tumoral

TPV: Tipranavir

VDRL: Veneral Disease Research Laboratory

VHB: Vírus hepatite B

VVZ: Vírus varicela zoster

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 12 |
| 1.1 EPIDEMIOLOGIA..... | 12 |
| 1.2 ASPECTOS VIROLÓGICOS..... | 14 |
| 1.3 FISIOPATOGENIA..... | 14 |
| 1.4 HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO..... | 15 |
| 1.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL..... | 18 |
| 1.6 TRATAMENTO..... | 20 |
| 1.7 PROFILAXIAS PRIMÁRIAS PARA DOENÇAS OPORTUNISTAS..... | 24 |
| 1.8 OBJETIVOS..... | 26 |
| 1.8.1 Objetivo geral..... | 26 |
| 1.8.2 Objetivos específicos..... | 26 |
| 1.9 JUSTIFICATIVA..... | 27 |
| 1.10 METODOLOGIA..... | 28 |
| 2 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS..... | 29 |
| 2.1 PATOGÊNESE DO HIV NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL..... | 29 |
| 2.2 MANIFESTAÇÕES INFECCIOSAS..... | 33 |
| 2.2.1 Neurotoxoplasmose..... | 33 |
| 2.2.2 Criptococose..... | 40 |
| 2.2.3 Citomegalovírus..... | 49 |
| 2.2.4 Leucoencefalopatia multifocal progressiva..... | 54 |
| 2.2.5 Neurosífilis..... | 60 |
| 2.2.6 Outras manifestações infecciosas..... | 67 |
| 2.2.6.1 Manifestações virais..... | 67 |
| 2.2.6.1.1 Vírus herpes simples..... | 67 |
| 2.2.6.1.2 Vírus varicela zoster..... | 69 |
| 2.2.6.2 Manifestações bacterianas..... | 71 |
| 2.2.6.2.1 Pneumococo..... | 71 |

| | |
|--|-----|
| 2.2.6.2.2 <i>Listeria monocytogenes</i> | 71 |
| 2.2.6.2.3 <i>Salmonela</i> e outras bactérias..... | 71 |
| 2.2.6.2.4 Infecções micobacterianas..... | 71 |
| 2.2.6.3 Manifestações fúngicas..... | 72 |
| 2.2.6.3.1 Histoplasmose..... | 72 |
| 2.2.6.3.2 Aspergilose..... | 74 |
| 2.2.6.4 Manifestações parasitárias..... | 75 |
| 2.3 MANIFESTAÇÕES NÃO INFECCIOSAS..... | 77 |
| 2.3.1 Demência..... | 77 |
| 2.3.2 Neuropatia periférica..... | 84 |
| 2.3.3 Mielopatia..... | 88 |
| 2.3.4 Miopatia | 90 |
| 2.3.5 Linfoma..... | 93 |
| 3 DISCUSSÃO..... | 99 |
| 4 CONCLUSÃO..... | 102 |
| REFERÊNCIAS..... | 104 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma manifestação clínica avançada da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV 1 e 2). Sua descoberta data do início da década de 80 e, desde então, tem se tornado indiscutivelmente uma das maiores ameaças à saúde do início do século XXI como também um dos maiores entraves ao progresso social e econômico nos países extensamente afetados. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

A AIDS é um problema de saúde pública em todo o mundo. Em 2009, o registro foi de 33,3 milhões de pessoas vivendo com o vírus. O pico de maior incidência foi no ano de 1997, quando ocorreram cerca de 3,2 milhões de casos novos no mundo. Em 2009, cerca de 2,6 milhões de pessoas contraíram o HIV, o que representa uma queda de 21% em relação à incidência máxima até então registrada. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Diariamente, mais de 6.800 pessoas se infectam pelo vírus e mais de 5.700 morrem pela doença. (UNAIDS/WHO, 2007)

A África subsaariana é a região mais afetada do globo, onde ocorrem mais de dois terços dos casos novos de infecção e 76% dos óbitos em 2007. (UNAIDS/WHO, 2007)

No Brasil, os primeiros casos de AIDS foram identificados no início da década de 80, sendo inicialmente registrados, predominantemente, entre homossexuais adultos, usuários de drogas injetáveis e hemofílicos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012a)

Ao longo dos últimos 12 anos observa-se uma estabilização da taxa de incidência no Brasil como um todo, com diminuição na Região Sudeste e aumento nas demais regiões. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012a)

De acordo com o último Boletim Epidemiológico, foram notificados 608.230 casos de AIDS de 1980 a junho de 2011, sendo 397.662 (65,4%) no sexo masculino e 210.538 (34,6%) no feminino, apresentando taxa de incidência de 3,5/100.000 habitantes. São 35 mil novos casos/ano. A razão de sexo vem diminuindo ao longo dos anos. Em 1985, para cada 26 casos de AIDS entre homens, havia um caso entre mulheres. Já em 2010, tal relação foi de 1,7 homens para cada mulher. A população mais acometida por essa doença é a de 15 a 49 anos. A taxa de prevalência nessa faixa etária se mantém estável em 0,6% desde 2004. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012a)

Em relação aos grupos populacionais com mais de 18 anos de idade em situação de maior vulnerabilidade, estudos realizados em dez municípios brasileiros, entre 2008 e 2009, estimaram taxas de prevalência de HIV de 5,9% entre usuários de drogas injetáveis, de 10,5% entre homossexuais masculinos e de 4,9% entre mulheres profissionais do sexo. Porém, cabe ressaltar, que houve um aumento dos casos de AIDS em heterossexuais e estabilização entre homo e bissexuais. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012a)

Embora o estado do Espírito Santo tenha baixa densidade demográfica, quando comparado com outros estados da região Sudeste, apresenta perfil epidemiológico semelhante, incluindo-se aí, entretanto, uma estabilidade e/ou ligeira queda nas diversas taxas de casos de AIDS em adulto, em criança e transmissão vertical referentes à sífilis e HIV/AIDS. (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 2010)

Os números atuais de AIDS no Espírito Santo, computados de 1985 a junho de 2010 são de 7.166 casos, a maioria do sexo masculino (62,2%). A epidemia no estado segue a tendência no país e é considerada estável. A média de casos entre 2000 e 2009 foi de 457 por ano. (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 2010)

O número acumulado de óbitos declarados, até junho de 2010, foi de 2.020 óbitos por AIDS no Espírito Santo. Considerando o período de 2000 a 2009, a taxa de mortalidade permaneceu estável. (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 2010)

1.2 ASPECTOS VIROLÓGICOS

Os HIV 1 e 2 são vírus de ácido ribonucléico (RNA), membros da família *Retroviridae* na subfamília dos *Lentivirus*. Este grupo de vírus se manifesta por infecção persistente a despeito da resposta imune do hospedeiro. Os retrovírus se caracterizam por necessitarem da produção de um ácido desoxirribonucléico (DNA) de dupla hélice intermediário (provírus) integrado ao genoma da célula hospedeira para que ocorra sua replicação. (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2003)

HIV 1 e HIV 2 são geneticamente e imunologicamente distintos, entretanto, análises da sequência de nucleotídeos indicam que os vírus compartilham uma organização genômica similar, sugerindo uma origem evolutiva comum. A história natural da infecção tanto pelo HIV 1 como HIV 2 é similar e caracterizada pelo mesmo espectro de doenças. (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2003)

O HIV é identificado em praticamente todos os fluidos e tecidos, incluindo sangue, sêmen, secreções vaginais, saliva, lágrima, leite materno, líquido cefalorraquidiano (LCR), líquido amniótico, urina e líquidos obtidos a partir de lavado broncoalveolar. Assim sendo, as principais formas de transmissão do HIV são contato sexual, através do sangue e seus derivados e transmissão vertical. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

O provírus de dupla hélice se forma a partir de um modelo de RNA de fita única do próprio vírus, usando a transcriptase reversa viral. O HIV é esférico, tendo aproximadamente 100 nm de diâmetro, com núcleo viral (core) constituído de duas fitas de RNA e proteínas estruturais estabilizadas por um capsídeo protéico, circundado por um envelope externo de glicoproteínas (gp120 e gp41) em uma membrana lipídica. (VERONESI e FOCACCIA, 1999)

1.3 FISIOPATOGENIA

A fisiopatogenia da AIDS está baseada principalmente na depleção seletiva de linfócitos T CD4+ auxiliares. Após a infecção, o vírion se liga à célula alvo, célula T CD4+, pela interação específica entre o envelope viral e a membrana da célula hospedeira. A especificidade desta reação entre vírus e célula resulta de uma alta afinidade entre a glicoproteína viral gp120 e a molécula CD4 da célula alvo, levando a uma mudança conformacional na gp120 e uma subsequente ligação com um membro da família de receptores celulares de quimiocinas (CCR5 ou CXCR4). Essas interações altamente específicas entre gp120, CD4 e CCR5/CXCR4 levam à fusão das membranas viral e celular e à internalização do complexo da nucleoproteína viral. (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2003)

A transcrição reversa catalisada pela transcriptase reversa viral gera uma cópia de fita dupla de DNA a partir do RNA viral no interior do complexo nucleoprotéico e esta migra para o núcleo onde a integração covalente do DNA viral dentro dos cromossomos do hospedeiro leva à formação do provírus. A expressão subsequente do DNA viral é controlada pelas proteínas virais e da célula hospedeira, que interagem com o DNA viral e os elementos RNA reguladores. O RNA mensageiro (RNAm) viral transcrito é traduzido para proteínas virais e novos vírions são agrupados na superfície celular, na qual o novo RNA viral genômico, a transcriptase reversa, as proteínas estruturais e regulatórias e as glicoproteínas do envelope são agrupados. O provírus integrado pode permanecer latente ou exibir níveis altos da expressão genética com produção explosiva de novas partículas virais. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

1.4 HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO

A infecção pelo HIV se manifesta clinicamente como um processo trifásico de doença, considerando-se as três fases clínicas como: infecção aguda; fase assintomática, de duração variável; e fase crônica, geralmente com progressão para doença mais grave. (VERONESI e FOCACCIA, 1999)

A infecção aguda se expressa como uma síndrome mononucleose-símile em até 40% a 70% dos indivíduos infectados duas semanas após o contágio. Os sinais e sintomas característicos dessa síndrome incluem febre, adenomegalia, faringite, exantema transitório, meningite asséptica, mialgia, artralgia, diarreia, cefaléia, náuseas, vômitos e hepatoesplenomegalia. Tais fatos representam a rápida disseminação e localização viral, preferencialmente nos tecidos linfóides, através da ligação do HIV aos receptores CD4 de linfócitos T auxiliares e outras células mononucleares. A resposta imune do hospedeiro controla inicialmente a infecção pelo HIV, assim como faz com outras infecções virais, desaparecendo os sintomas da fase aguda. (VERONESI e FOCACCIA, 1999)

Durante essa fase primária da infecção, a contagem de linfócitos CD4+ no sangue pode ser normal ou ligeiramente diminuída, mas os linfócitos CD4+ no tecido linforreticular associados ao intestino e nos linfonodos são amplamente infectados e rapidamente depletados, causando uma grande perda das funções de células T CD4+ auxiliares. Perda essa que é permanente na qualidade da resposta imunológica do hospedeiro. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Existe um período denominado "janela imunológica" onde o paciente não apresenta anticorpos específicos contra o HIV, mas possui uma elevada carga viral altamente infectante (10^6 a 10^7 virions/ml). Esta fase dura de 7 a 14 dias a partir da exposição inicial. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Geralmente, uma latência clínica assintomática se segue, podendo durar de 2 a 20 anos. Durante esta fase o vírus se mantém num estado replicativo de pequena intensidade levando à progressiva destruição de células T CD4+ (VERONESI e FOCACCIA, 1999). Observa-se, entretanto, um maior período de latência naqueles indivíduos infectados com o vírus HIV 2. (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2003)

A terceira fase de doença crônica, tipicamente, se inicia com sinais e sintomas constitucionais que ocorrem em deficiências imunes de forma geral como fadiga, perda de peso, febre intermitente, sudorese noturna e diarreia. Esses achados iniciais inespecíficos de imunodeficiência podem ser acompanhados ou seguidos por infecções leves, vistas usualmente quando há defeito na imunidade celular, como

candidíase oral e leucoplasia pilosa (VERONESI e FOCACCIA (1999). A doença totalmente manifesta se caracteriza por contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 células/mm³, sendo frequentemente associada a doenças vistas especificamente em pacientes com grave disfunção imune celular. (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2003)

A partir desse estágio surgem as doenças oportunistas, que podem levar o paciente ao óbito. Dentre elas, destacam-se as manifestações gastrointestinais, cutâneas, pulmonares, neoplásicas, genitourinárias, sexualmente transmissíveis e neurológicas (VERONESI e FOCACCIA, 1999). Tais manifestações podem variar de acordo com a idade do indivíduo, sexo, raça, localização geográfica, tratamento e história psicossocial. (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2003)

O sistema nervoso é um dos principais e mais comuns sítios de envolvimento dos indivíduos com infecção pelo HIV (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2003). Dada a sua importância, esse será o foco do presente estudo.

Assim como há tropismo do HIV pelas células de defesa do sistema hematopoiético, os seus equivalentes no sistema nervoso (micróglia, astrócitos e oligodendrócitos) são igualmente afetados. (VERONESI e FOCACCIA, 1999)

O comprometimento neurológico é dito primário quando se deve ao próprio vírus e inclui a produção de fatores citotóxicos por parte das células infectadas e interferências nos fatores neurotróficos, levando ao clinicamente reconhecido complexo demência-AIDS. Já o comprometimento secundário, decorre de infecções oportunistas e neoplasias que surgem devido à imunossupressão que se estabelece. (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2003)

Dentre as manifestações neurológicas, encontram-se a demência pelo HIV, mielopatia, neuropatia periférica, toxoplasmose cerebral, meningite asséptica, meningite criptocócica, infecção pelo citomegalovírus, leucoencefalopatia multifocal progressiva e neoplasias primárias e metastáticas do sistema nervoso central (SNC). (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2003)

1.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Para a confirmação dos casos suspeitos de infecção pelo HIV, procedem-se os testes diagnósticos, nos quais as proteínas estruturais do vírus são importantes, uma vez que são produzidas em quantidades relativamente grandes e é contra elas que se produz a maior parte dos anticorpos detectados pelas técnicas rotineiras. (VERONESI e FOCACCIA, 1999)

Antes da realização da testagem para o HIV, é necessário realizar aconselhamento pré e pós-teste, fornecendo informações acessíveis sobre as formas de transmissão, os significados dos resultados dos exames e o período de "janela imunológica". É necessário sempre obter o consentimento do paciente ou de seu responsável. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008)

Alguns indivíduos, por estarem incluídos em grupos de vulnerabilidade para a infecção pelo HIV, possuem indicação formal para triagem sorológica. São eles: todas as pessoas de 13 a 64 anos; profissionais da saúde; todos os pacientes que iniciam tratamento para tuberculose; aqueles com outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs); mulheres grávidas e recém nascidos de mães infectadas. (CDC, 2006)

Para a triagem, inicialmente realiza-se um teste sorológico utilizando o ensaio imunoenzimático ou ELISA, que é habitualmente realizado com soro ou plasma. Neste tipo de metodologia, os antígenos virais são adsorvidos a uma superfície plástica, que pode ser um tubo de ensaio. O soro testado é colocado em contato com esses antígenos. A presença dos anticorpos eventualmente existentes no soro suspeito será revelada pela adição de um conjugado protéico formado de anticorpo anti-imunoglobulina humana ligado a uma enzima. Caso tenha ocorrido reação antígeno-anticorpo, ao se oferecer uma solução com o substrato desta enzima, haverá formação de uma solução colorida, cuja densidade óptica será proporcional à concentração de anticorpos no soro testado. (VERONESI E FOCACCIA, 1999)

Após a realização do teste de imunoensaio, segue-se a interpretação dos resultados. Em caso de amostra não reagente, o resultado será considerado negativo para HIV. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008)

Para uma amostra reagente ou inconclusiva, deve-se realizar uma confirmação sorológica composta de um segundo imunoensaio associado à Imunofluorescência indireta (IFI) ou Imunoblot ou proceder diretamente o Western Blot (WB). Em caso de amostras não reagentes no segundo imunoensaio e negativas nos testes de imunofluorescência ou de Imunoblot, o resultado será considerado negativo para HIV. Já em amostras consideradas reagentes no segundo imunoensaio e positivas nos testes de imunofluorescência ou de Imunoblot, o resultado será considerado positivo. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008)

As amostras não reagentes ou inconclusivas no segundo imunoensaio e positivas ou indeterminadas nos testes de IFI ou de Imunoblot e aquelas reagentes ou inconclusivas no segundo imunoensaio e negativas ou indeterminadas nos testes de IFI ou de Imunoblot deverão ser submetidas ao teste WB. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008)

No teste WB, as proteínas do HIV são obtidas naturalmente a partir de cultivo e são separadas eletroforéticamente em gel de poliacrilamida em câmara vertical. A seguir, as proteínas são transferidas para uma folha de nitrocelulose, onde são fixadas. Essa folha de nitrocelulose é fatiada em tiras e, posteriormente, os soros testados são aplicados neste papel e, caso existam anticorpos, haverá ligação entre os mesmos com os antígenos ligados ao papel. Esta reação será revelada posteriormente por meio de um complexo protéico formado por uma enzima ligada a uma anti-imunoglobulina. O aspecto final é de uma tira de papel com quantidade variável de borões. (VERONESI e FOCACCIA, 1999)

O WB é positivo quando existe reação contra pelo menos dois dos seguintes antígenos virais: p24, gp41 e gp120. Ele é negativo quando não há reação contra nenhum deles e indeterminado quando aparece apenas um deles. As amostras negativas indicam ausência de HIV; já as amostras positivas confirmam a infecção pelo HIV. As amostras indeterminadas terão seu resultado definido como "amostra

indeterminada para HIV 1" e poderão ser submetidas à investigação de soroconversão recente ou pesquisa de anticorpos anti-HIV 2. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008)

Para investigação de soroconversão recente, recomenda-se proceder a coleta de uma segunda amostra 30 dias após a emissão do resultado da primeira amostra e repetir o conjunto de procedimentos sequenciados. Podem ser também utilizados outros testes baseados na detecção do antígeno p24 ou de ácido nucléico viral através de biologia molecular. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008)

Em caso de situações emergenciais, pode-se utilizar o teste rápido de HIV, que dispensa a utilização de equipamentos para a sua realização, sendo de fácil execução e leitura visual. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006)

O teste rápido é comparável em especificidade e sensibilidade com os imunoenzimáticos tradicionais, entretanto, seu valor preditivo positivo está reduzido em populações com baixa prevalência da doença. (PAUL; CADOFF; MARTIN, 2005)

Devem ser realizados dois testes rápidos em paralelo, se ambos vierem positivos, a amostra será considerada positiva para HIV; em caso dos dois testes apresentarem resultados negativos, a amostra será considerada negativa para HIV; já em testes discordantes, será necessário realizar um terceiro teste rápido. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008)

1.6 TRATAMENTO

Durante a década de 90 extensivos esforços foram realizados no desenvolvimento de agentes que poderiam ser clinicamente importantes na inibição da replicação viral do HIV (MANDELL et al., 2003). Apesar do uso clínico do primeiro antirretroviral, a zidovudina (AZT), datar de 1987, foi no período entre 1995 e 1998 que foram introduzidos no mercado oito novos fármacos efetivos contra o HIV. Desde então o

uso da terapia antirretroviral combinada de alta eficácia (HAART) revolucionou o tratamento dessa doença. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

O tratamento do HIV tem como principais objetivos a redução da carga viral para níveis indetectáveis e o aumento, se possível, da contagem de linfócitos T CD4+ para valores acima da taxa considerada de imunodepressão. Isso garante um controle da infecção viral e dos sintomas a ela relacionados. Contudo, a cura ainda não foi conseguida. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

O tratamento do HIV e da AIDS pode ser organizado em três áreas principais: terapia antirretroviral, profilaxia das doenças oportunistas e tratamento das complicações relacionadas ao HIV. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Existem seis classes farmacológicas de antirretrovirais no mercado sendo elas: inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN), inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN), inibidores da protease (IP), inibidores da fusão, inibidores de CCR5 e inibidores da integrase. No Brasil, apenas as três primeiras são usadas como drogas de primeira linha. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

A inibição da transcriptase reversa tem sido o alvo mais estudado na terapêutica antirretroviral. Os inibidores competitivos incluem os análogos de dideoxynucleosídeos e são atualmente as drogas mais largamente utilizadas. Como exemplos dos ITRN temos o AZT, lamivudina (3TC), abacavir (ABC), tenofovir (TDF), estavudina (D4T) e didanosina (DDI). (VERONESI e FOCACCIA, 1999)

O AZT foi o primeiro inibidor de transcriptase reversa testado clinicamente e que se demonstrou ser efetivo no tratamento da infecção pelo HIV. Além de diminuir o número de células mononucleares infectadas no sangue periférico, aparentemente também aumenta algumas funções imunes nas pessoas infectadas, prolongando a sobrevivência e diminuindo a incidência de infecções oportunistas. É uma droga com boa absorção via oral e biodisponibilidade de cerca de 60%. (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2003)

Os principais efeitos colaterais correlacionados a essa droga são anemia, neutropenia, náuseas, alteração do paladar, pigmentação de unhas e mucosas e acidose láctica com esteatose hepática. (VERONESI e FOCACCIA, 1999)

Os ITRNN interagem com a transcriptase reversa do HIV produzindo uma mudança conformacional, que resulta na inativação da transcriptase reversa viral. Essas drogas têm demonstrado diminuição nos níveis do antígeno p24 e do RNA no plasma e são seguras para o tratamento clínico. Como exemplo tem-se a nevirapina (NVP), efavirenz (EFZ) e etravirina (ETV). (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2003)

A NVP age em concentrações nanomolares, bloqueando a ação da transcriptase reversa e inibindo o efeito da RNase do HIV. Possui 95% de biodisponibilidade e sua meia vida é de 24-48 horas. (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2003)

A Síndrome de Stevens Jonhson, a hepatite e o aumento de transaminases são alguns efeitos colaterais relacionados com o uso de NVP. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Alguns medicamentos antirretrovirais, especialmente o EFZ, podem desencadear alterações no SNC, tais como agitação, alucinações, amnésia (temporária ou não), ansiedade, confusão mental, convulsões, depressão, dificuldade de concentração, irritabilidade, insônia, pesadelos e sonhos vívidos. Essas alterações neuropsiquiátricas são mais comuns entre os pacientes que ingerem álcool e os usuários de drogas. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Os IP agem inibindo a protease purificada do HIV, atuando por mecanismo competitivo ligando-se em seu sítio ativo. Tornam a partícula viral não infectante. (VERONESI e FOCACCIA, 1999)

Destacam-se como exemplos de IP o lopinavir (LPV), atazanavir (ATV), indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), saquinavir (SQV), fosamprenavir (FPV), darunavir (DVR), tipranavir (TPV) e ritonavir (RTV). Os efeitos colaterais mais comuns dessa classe são alterações do trato gastrointestinal, lipodistrofia, possível aumento de

sangramento em hemofílicos e alterações do perfil lipídico. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Os inibidores da fusão agem extracelularmente, interferindo com a entrada do HIV nas células por inibirem a fusão das membranas virais e celular, como exemplo tem-se o enfuvirtide. Ação semelhante possuem os inibidores de CCR5, pois o bloqueio desse co-receptor impede a entrada do vírus nas células, especialmente nos macrófagos. O representante dessa classe é o maraviroque. Já os inibidores da integrase bloqueiam a incorporação do DNA viral ao DNA da célula hospedeira, uma etapa essencial no ciclo replicativo do vírus e o raltegravir é o protótipo da classe. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

A avaliação clínica como a presença ou ausência de condições que denotam imunodepressão, a contagem de linfócitos T CD4+ e a medida da carga viral plasmática em cópias/ml e sua variação em valor logarítmico são parâmetros importantes a serem considerados para decisão de iniciar ou não o tratamento específico para o HIV. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

A terapia antirretroviral não é uma emergência e não deve ser iniciada antes que as devidas avaliações clínica e laboratorial sejam realizadas, determinado o grau de imunodeficiência existente e o risco de sua progressão. Além disso, é fundamental considerar o desejo do paciente de se tratar. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

São considerados critérios para início do tratamento antirretroviral: sintomáticos, independentemente da contagem de CD4+; pessoas assintomáticas com CD4+ < 500 células/mm³, pessoas assintomáticas com CD4+ > 500 células/mm³ coinfectadas pelo Vírus da Hepatite B (VHB). (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012b)

A terapia deve-se iniciar sempre com três drogas. A monoterapia é totalmente contra-indicada, devido à chance de indução de resistência viral. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

O esquema preferencial compõe-se de dois ITRN associado a um ITRNN. O esquema alternativo compõe-se de dois ITRN associado a um IP/r. É menor o risco

de falhas e mutações em esquemas iniciais que incluam o ritonavir como potencializador dos IPs. TDF será opção de primeira escolha, assim como o AZT na definição da dupla de ITRN para tratamento inicial, em associação com 3TC. Além disso, deve ser dada maior ênfase para utilização dos ITRNN, sendo preferencial o EFZ e alternativo a NVP. Em caso de impossibilidade de uso da classe de ITRNN, o LPV/r pode ser indicado. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012b)

1.7 PROFILAXIAS PRIMÁRIAS PARA DOENÇAS OPORTUNISTAS

Além da terapia antirretroviral, é importante no paciente HIV positivo uma adequada profilaxia primária e vacinação para certos agentes infecciosos. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

O *Pneumocystis jiroveci* é uma causa comum de pneumonia em indivíduos HIV positivos. A profilaxia para esse agente infeccioso é indicada quando linfócitos CD4+ < 200 células/mm³, candidíase oral, febre de origem obscura por mais de 15 dias. A droga de escolha é o sulfametoxazol-trimetoprim. Em caso de linfócitos CD4+ > 200 células/mm³ por três meses, a droga poderá ser suspensa. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Para profilaxia de tuberculose, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis*, é utilizada a associação de isoniazida e pirodoxina, em caso de pelo menos um dos seguintes critérios: resultado de prova tuberculínica (PT) ≥ 5 mm; PT < 5 mm com história de PT ≥ 5 mm sem tratamento prévio; contactante de caso bacilífero independente da PT; radiografia de tórax com cicatriz sugestiva de tuberculose sem história de tratamento, independente da PT. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

A profilaxia para *Toxoplasma gondii* é indicada quando linfócitos CD4+ < 100 células/mm³ e imunoglobulina G (IgG) positiva. A droga de escolha é o sulfametoxazol-trimetoprim. Em caso de linfócitos CD4+ > 200 células/mm³ por três meses, a droga poderá ser suspensa. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Clarithromicina ou azitromicina são os agentes quimioprolifáticos preferidos para o complexo *Mycobacterium avium*, para pacientes infectados por HIV, com contagens de linfócitos CD4+ < 50 células/mm³, e poderão ser suspensos se os linfócitos CD4+ > 100 células/mm³ por 3 meses. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Algumas drogas efetivas, como o fluconazol para *Candida* e *Cryptococcus* e ganciclovir ou valganciclovir para Citomegalovirus, não são recomendadas porque suas desvantagens são julgadas maiores que seus benefícios. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

A vacina antipneumocócica é indicada se linfócitos CD4+ > 200 células/mm³. Já a vacinação contra o vírus da hepatite A, hepatite B e influenza é indicada para todos os indivíduos HIV positivos. E em caso de exposição importante, história negativa e sorologia negativa para o vírus varicella-zoster é indicada imunoglobulina antivaricella-zoster. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

1.8 OBJETIVOS

1.8.1 Objetivo Geral

Revisar as principais manifestações neurológicas presentes em pacientes HIV/AIDS através da literatura disponível a partir da década de 90.

1.8.2 Objetivos Específicos

- Comparar as prevalências entre as manifestações neurológicas em indivíduos HIV positivos antes e após a introdução da HAART.
- Comparar as modificações de padrões de adoecimento relativo às manifestações neurológicas em indivíduos HIV positivos antes e após a introdução da HAART.
- Descrever os fatores relacionados a essas modificações de padrões de adoecimento em indivíduos HIV positivos antes e após a introdução da HAART.

1.9 JUSTIFICATIVA

As manifestações neurológicas em indivíduos HIV/AIDS são muito prevalentes e trazem grande impacto na vida daqueles que convivem com essa infecção. Portanto, faz-se necessária, uma revisão bibliográfica sobre as principais alterações do sistema nervoso central antes e após o início da era HAART e como essa terapia de alta eficácia contra o HIV teve impacto na qualidade de vida dos indivíduos sob tratamento.

1.10 METODOLOGIA

Para a obtenção dos artigos, adotou-se a técnica de revisão crítica da literatura a partir da década de 90 sobre as manifestações neurológicas em indivíduos HIV/AIDS.

Foram coletados dados a partir de artigos publicados nos últimos vinte anos indexados nos mecanismos de busca LILACS, Pubmed, Scielo, MedLine. Além desses bancos de dados, foram feitas buscas específicas no site do Ministério da Saúde, Uptodate, Organização Mundial de Saúde, Centers for Disease Control e livros texto.

2 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

2.1 PATOGÊNESE DO HIV NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

No início da década de 80, paralelamente às descrições dos primeiros casos de AIDS na literatura, surgiu a noção de que manifestações neurológicas acompanhavam, com frequência, estes enfermos. (ARAÚJO, A.Q-C; ARAÚJO, A.P.; NOVIS, 1996)

Diversas são as manifestações neurológicas do HIV, de forma que praticamente todas as regiões do neuroeixo podem ser afetadas (ARAÚJO, A.Q-C; ARAÚJO, A.P.; NOVIS, 1996). As manifestações neurológicas no curso da infecção pelo HIV podem ser decorrentes da ação do próprio vírus, que apresenta propriedades neurotrópicas independente da imunodeficiência, da reação imune do hospedeiro à presença do vírus, de infecções oportunistas ou, ainda, do surgimento de processos neoplásicos. (PUCCIONI et al., 1989)

Nos últimos anos a pesquisa clínica e laboratorial tem fornecido novas informações sobre os mecanismos da AIDS e suas manifestações neurológicas. (FRAGOSO et al., 1998)

A proteção contra infecções e doenças geralmente decorre da combinação de uma vigorosa resposta humoral e o posterior mecanismo de controle específico, mediado por células T citotóxicas. No caso do HIV a resposta imune inicial parece ser protetora. Apesar disso, mesmo diante deste pano de fundo, de adequada e intensa resposta imunológica, sobrevém, cedo ou tarde, na imensa maioria dos casos, a inexorável progressão para a doença. (ARAÚJO, A.Q-C; ARAÚJO, A.P.; NOVIS, 1996)

O HIV exerce efeito patogênico, tanto no sistema imune quanto no SNC. É interessante notar que os dois sistemas utilizam mediadores químicos conhecidos como quimiocinas para regular as interações complexas entre as células que são

necessárias para o funcionamento normal. O HIV pode interromper a comunicação intercelular mediada por quimiocinas e seus receptores, e isto parece ser uma causa significativa de doença tanto no sistema imunitário quanto no SNC. (ELLI; LANGFORD; MASLIAH, 2007)

Entre os vírus neurotrópicos, muitos causam doenças em menos de 5% dos indivíduos infectados, o HIV é distintamente neurovirulento, resultando em comprometimento neurocognitivo em 50% ou mais das pessoas infectadas. (ELLI; LANGFORD; MASLIAH, 2007)

O vírus entra no SNC durante os primeiros estágios de infecção pelo HIV e pode estar presente durante todos os estágios da doença, com replicação no SNC ocorrendo de maneira relativamente independente da infecção sistêmica. (CHRISTO et al., 2005)

A glicoproteína de superfície do HIV, a gp 160, compreende dois componentes, gp120 e gp41, permite que o vírus se anexe a receptores da célula hospedeira (o receptor CD4 e CXCR4 ou CCR5 co-receptor) e se torne internalizado. O CCR5 é o principal co-receptor para o macrófago-trópico pelo HIV, esta ligação é predominantemente encontrada no SNC. Após a infecção pelo HIV, o macrófago CCR5 expressa a ativação de marcadores como CD1 no cérebro. (ELLI; LANGFORD; MASLIAH, 2007)

As micróglia especializadas do cérebro, também podem ser infectadas através do contato com esses macrófagos. À medida que a doença avança, os tecidos linfóides são progressivamente afetados. Estas invasões são causas da AIDS, as quais conduzem a doenças oportunistas, incluindo aquelas que podem afetar o SNC. (ELLI; LANGFORD; MASLIAH, 2007)

Os mecanismos envolvidos na degeneração sináptica e neuronal em indivíduos com encefalite por HIV são complexos, mas a maioria das evidências apóia a afirmação de que as micróglia, infectadas e/ou ativadas e os macrófagos, liberam fatores tóxicos, tais como os produtos virais, citocinas e quimiocinas que causam danos neuronais através de múltiplos mecanismos. Esses fatores também podem ativar

astrócitos que então produzem quimiocinas e citocinas que afetam a função neuronal. Tais fatores neurotóxicos são susceptíveis de afetar uma gama diversificada de populações neuronais e áreas mais vulneráveis do SNC. Durante a era pré HAART, foi observado um forte envolvimento dos gânglios da base, enquanto que na pós HAART são encontrados sinais proeminentes da inflamação no hipocampo e córtex temporal. (JEAGER e NATH, 2012)

É difícil avaliar o grau dessas lesões durante a vida, uma maneira é dosar a concentração da proteína neurofilamentar (NFL) no líquido ou no sangue. Níveis de NFL estão aumentados tanto no contexto da demência pelo HIV, como após a interrupção da HAART. (ELLI; LANGFORD; MASLIAH, 2007)

O abuso de psico-estimulantes, álcool, drogas e a co-infecção HIV/Hepatite C, parecem aumentar o risco de desenvolvimento de transtornos neurocognitivos. (FRAGOSO et al., 1998)

O advento da HAART resultou em uma profunda diminuição na taxa de mortalidade em pessoas infectadas pelo HIV. A HAART aumenta a expectativa de vida desses indivíduos, reduzindo a carga viral sanguínea, preservando a função imunitária e diminuindo o risco de infecções oportunistas fatais. Porém, apesar deste sucesso promissor, os transtornos neurocognitivos associados ao HIV continuam a prevalecer em quase 30% dos indivíduos infectados tratados com a HAART. (JEAGER e NATH, 2012)

Existem vários mecanismos que podem contribuir para o desenvolvimento dos transtornos neurocognitivos pós HAART. Estes incluem: replicação contínua viral no cérebro, devido à baixa penetração dos antirretrovirais na barreira hematoencefálica; infiltração de linfócitos T CD8+ ativados no cérebro; a neurotoxicidade indireta da liberação extracelular de proteínas do HIV e a neurotoxicidade indireta da HAART. (JEAGER e NATH, 2012)

As células infectadas pelo HIV podem manter um baixo nível de replicação viral persistente porque a maioria das drogas antirretrovirais tem concentração inadequada no cérebro. Isto promove acúmulo de células T ativadas no SNC e a

liberação de citocinas pró-inflamatórias, que contribuem para a lesão neuronal.
(JEAGER e NATH, 2012)

Tendo em vista que as manifestações neurológicas trazem grande impacto para a vida dos indivíduos infectados pelo HIV, iremos a partir de agora abordar as principais afecções neurológicas encontradas na bibliografia revisada.

2.2 MANIFESTAÇÕES INFECCIOSAS

2.2.1 Neurotoxoplasmose

A toxoplasmose é causada pelo *Toxoplasma gondii*, um protozoário intracelular obrigatório de distribuição mundial (GEORGE; MALIK; HILLI, 2009). Acredita-se que mais de meio bilhão de pessoas tenham sorologia positiva para o *T.gondii*. (LOPES, 2006)

A encefalite pelo *T. gondii* está entre as causas mais frequentes de doença neurológica em indivíduos com AIDS e constitui a principal causa de lesão encefálica com efeito de massa nessa população. (LOPES, 2006)

A incidência da toxoplasmose cerebral em pacientes infectados pelo HIV é proporcional à prevalência da infecção latente pelo *T. gondii* entre a população em geral (NOGUI et al., 2009). Nos Estados Unidos, antes do advento da HAART, 10% a 40% dos adultos com AIDS estavam infectados de forma latente e estimava-se que 30% destes doentes iriam desenvolver encefalite toxoplásmica (ET). Já na África, Haiti, Europa e América Latina, onde a incidência de infecção latente era muito maior, o número total de pessoas com AIDS que desenvolveriam ET seria de três a quatro vezes maior do que nos Estados Unidos. (CDC, 2009)

A introdução da HAART resultou em uma redução drástica da incidência da toxoplasmose cerebral relacionada a AIDS nos países desenvolvidos e em outras regiões (VIDAL et al., 2011). A incidência dessa doença na população HIV positiva passou de 2.1/100 pacientes/ano em 1992 para 0.7/100 pacientes/ano em 1997. (NOGUI et al., 2009)

No Brasil, também houve uma queda significativa no número de casos de ET nos últimos anos. Eram 17% em 1980 a 1989 e caiu para 10,1% em 2001 a 2005. (NOGUI et al., 2009)

As complicações neurológicas ocorrem em 39% a 70% dos pacientes com AIDS. Um diagnóstico preciso dessas complicações é crucial, uma vez que a maioria delas é susceptível de ser tratada e uma intervenção eficaz pode produzir uma maior sobrevida e qualidade de vida. (NOGUI et al., 2009)

A toxoplasmose cerebral é a mais frequente infecção oportunista do SNC em pacientes infectados pelo HIV no Brasil. À semelhança de outros países, no Brasil a neurotoxoplasmose continua a ser relatada entre os pacientes com diagnóstico tardio de HIV, com a baixa adesão à HAART ou com falha do tratamento. (VIDAL et al., 2011)

Os felinos, entre os quais o gato doméstico, são os hospedeiros definitivos desse protozoário, com um grande número e variedade de hospedeiros intermediários, todos os animais de sangue quente, sendo um deles o homem. (LOPES, 2006)

O ciclo de vida desse organismo se divide em assexuado e sexuado. O primeiro ocorrendo em qualquer animal de sangue quente e o segundo é exclusivo dos felinos. O ciclo assexuado consiste de dois estágios, a divisão rápida do taquizoíto e a mais lenta dos bradizoítos, no qual pode haver formação de cistos no cérebro, coração e outros tecidos. O ciclo sexuado compreende a gametogênese completa, culminando com oocistos eliminados nas fezes dos gatos. Esses oocistos são altamente infectantes e de extrema estabilidade no ambiente. (LOPES, 2006)

O taquizoíto é a forma de vida rápida e invasiva. Ele requer um *habitat* intracelular para sobreviver e multiplicar-se. Rompem as células hospedeiras, sendo essa a principal forma patogênica do parasita. (LOPES, 2006)

Após a intensa proliferação inicial e o controle posterior da infecção, o parasita permanece latente sob a forma de cistos teciduais que podem ser encontrados em qualquer órgão, mas principalmente no SNC, coração e músculo esquelético. (LOPES, 2006)

Em um hospedeiro imunocompetente tanto a resposta humoral quanto a celular estão envolvidas no controle da infecção. Os taquizoítos estimulam os macrófagos a

produzirem Interleucina-12 (IL-12), que ativam as células *natural killer* (NK) e células T a produzirem Interferon gama (INF-gama). É esta produção precoce de IFN-gama que é crucial para a resistência do hospedeiro a essa infecção. O IFN-gama e o Fator de Necrose Tumoral (TNF) agem sinergicamente na mediação da morte dos taquizoítos pelos macrófagos. Na resposta celular, os linfócitos T CD8+ são as células efetoras mais importantes na proteção contra cistos de *T. gondii*, mas necessitam de estímulo dos linfócitos T CD4+. (LOPES, 2006)

Os mecanismos pelos quais o HIV induz ao adoecimento pelo toxoplasma parecem ser multifatoriais. Esses incluem a depleção de células T CD4+, a produção diminuída de IL-2 e IL-12 e de IFN-gama e a deficiência da atividade de linfócitos T citotóxicos. (GEORGE; MALIK; HILLI, 2009)

O desenvolvimento da imunidade celular após infecção pelo *T. gondii* resulta no controle da doença, mas não na erradicação da infecção. A fase crônica ou latente da infecção é caracterizada pela presença de cistos teciduais latentes no músculo esquelético, cérebro e coração de indivíduos infectados. Um indivíduo cronicamente infectado, que desenvolve defeito na imunidade celular, está em risco de reativação da infecção e desenvolvimento da neurotoxoplasmose. (GEORGE; MALIK; HILLI, 2009)

A vulnerabilidade do SNC à essa doença pode ser explicada por sua resposta imunitária menos efetiva, quando comparada a de outros órgãos, pois a barreira hematoquímica dificulta o afluxo de células imunocompetentes, anticorpos e linfocinas (LOPES, 2006). Assim, em pacientes com AIDS, a ruptura de cistos teciduais no organismo se multiplica desimpedidamente para dar origem a uma infecção focal, geralmente limitada ao cérebro, que evolui para uma encefalite necrotizante. (BERGER e LEVY, 1997)

As lesões podem ser unifocais ou multifocais e podem variar em tamanho, de microscópicas ao comprometimento de quase todo um hemisfério cerebral. Tanto as substâncias branca e cinzenta, bem como toda a parte do SNC podem ser afetadas. Existe uma propensão para o *T. gondii* de se localizar nos gânglios basais, tálamo e junção cortical. A glândula pituitária também sofre alterações, quer como uma área

focal de infecção ou como parte de um amplo processo encefálico. As leptomeninges são geralmente poupadas, exceto como parte de uma reação localizada de um processo subjacente cortical. (BERGER e LEVY, 1997)

A doença clínica é rara entre os pacientes com contagens de linfócitos T CD4+ maior que 200 células/mm³. O maior risco ocorre entre os pacientes com uma contagem de linfócitos T CD4+ menor que 50 células/mm³ (CDC, 2009). Contudo, 10% a 20% dos indivíduos HIV positivos podem desenvolver infecções oportunistas, mesmo se não houver uma falha imunológica. (NOGUI et al., 2009)

A toxoplasmose associada à infecção pelo HIV se manifesta, principalmente, como encefalite isolada ou, menos freqüentemente, como parte de uma infecção de múltiplos órgãos. Envolvimento de órgãos isolados sem doença do SNC é incomum. (BERGER e LEVY, 1997)

A toxoplasmose é uma causa importante de lesões cerebrais focais. Tem um início subagudo com anormalidades neurológicas focais, frequentemente, acompanhadas por cefaléia, confusão mental e febre. A doença raramente se apresenta como uma forma rapidamente fatal de encefalite difusa. (GEORGE; MALIK; HILLI, 2009)

As manifestações clínicas da ET são multiformes e incluem sinais e sintomas de disfunção neurológica focal ou generalizada ou, mais comumente, uma mistura de ambos, dependendo do número, tamanho e localização das lesões. Edema cerebral, vasculite e hemorragia podem ocorrer concomitantemente com a infecção ativa e também contribuir para o processo da doença. (BERGER e LEVY, 1997)

Anormalidades focais associadas à disfunção cerebral, cerebelo e tronco cerebral incluem hemiparesia, hemiplegia, disfasia, afasia, distúrbios do movimento como hemicoréia e hemibalismo, convulsões, ataxia, diplopia, déficits no campo visual, paralisia de nervos cranianos, tremor cerebelar, sintomas parkinsonianos, síndrome talâmica, perda hemissensorial, cefaléia localizada grave e soluções intratáveis. Os déficits neurológicos focais podem, inicialmente, ser sutis e transitórios e com o tempo evoluir para persistentes. Esses achados focais se correlacionam com a localização anatômica encefálica. (BERGER e LEVY, 1997)

Já as anormalidades atribuíveis à disfunção cerebral generalizada incluem confusão, letargia, coma e comprometimento cognitivo global semelhante à demência relacionada à AIDS, com a diminuição da memória recente, diminuição da atenção e desaceleração das respostas verbais e motoras. Anormalidades neuropsiquiátricas incluindo demência, ansiedade, alterações de personalidade e psicose, podem dominar o quadro clínico. Panhipopituitarismo, diabetes insipidus e a síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) também podem ocorrer. Hidrocefalia como a única manifestação de ET também já foi descrita. (BERGER e LEVY, 1997)

O diagnóstico presumido, que é amplamente considerado como uma prática clínica adequada para pacientes com HIV e é adotado como regra em hospitais nacionais e estrangeiros, se baseia nas condições clínicas do paciente, no estudo de imagem (TC/RM) e na resposta ao tratamento após duas semanas da terapia específica. (NOGUI et al., 2009)

O teste mais comumente utilizado para a detecção sorológica da toxoplasmose é a dosagem de IgG e IgM anti-*T. gondii* (GEORGE; MALIK; HILLI, 2009). Anticorpos IgM anti-toxoplasma estão geralmente ausentes, pois se apresentam positivos, principalmente, na fase aguda da infecção (CDC, 2009). Títulos de IgG, caracteristicamente, mostram um pico dentro de 1 a 2 meses após a infecção e permanecem elevados por toda a vida. Dentre os pacientes infectados pelo HIC com neurotoxoplasmose, 97% a 100% têm anticorpos IgG contra *T. gondii*. Assim, a ausência desses anticorpos faz o diagnóstico da toxoplasmose improvável nestes indivíduos. (GEORGE; MALIK; HILLI, 2009)

Diante da suspeita de neurotoxoplasmose, deve ser imediatamente indicada a realização de TC de crânio, que, em geral, mostra a presença de múltiplas lesões hipodensas nodulares ou elípticas expansivas, cujo aspecto é intensificado com a administração de contraste, evidenciando o edema perilesional e o efeito de massa, que geralmente se apresentam nos gânglios da base e nos hemisférios cerebrais, sobretudo nos lobos frontoparietais. A RM é mais sensível e pode revelar lesões não evidenciadas pela TC. (LOPES, 2006)

A detecção de *T. gondii* pela reação em cadeia de polimerase (PCR) no fluido cerebrospinal (CSF) apresenta resultados decepcionantes, pois embora a especificidade seja elevada (96%-100%), a sensibilidade é baixa (50%) e os resultados são geralmente negativos uma vez iniciada a terapia específica anti-toxoplasma (CDC, 2009). Porém, resultados sugerem que altos títulos de IgG anti-toxoplasma e PCR positivo são, significativamente, associados com a toxoplasmose cerebral em pacientes com AIDS. (VIDAL et al., 2011)

O exame do LCR não deve ser feito rotineiramente em enfermos com sinais neurológicos focais, como pode acontecer em casos de neurotoxoplasmose, até que a TC ou a RM sejam realizadas e demonstrem ausência ou pequena hipertensão intracraniana, devido ao risco de complicações decorrentes da punção. A análise do CSF na toxoplasmose cerebral geralmente mostra a presença de hiperproteinorraquia (50-200mg/dL), pleocitose linfomononuclear (menos de 200 células/mm³) e, raramente, hipoglicorraquia. (GEORGE; MALIK; HILLI, 2009)

A biópsia cerebral constitui o único método capaz de estabelecer o diagnóstico definitivo de neurotoxoplasmose. No entanto, devido aos potenciais riscos, raramente esse recurso é utilizado (LOPES, 2006). Estudos revelaram significativa morbidade e mortalidade nesse procedimento (7,5 e 3,1%, respectivamente). As causas de morbidade e mortalidade foram basicamente devido à hemorragia cerebral cirúrgica, paralisia facial braquial permanente, incapacidade neurológica transitória, infecção da ferida cirúrgica e osteomielite. (NOGUI et al., 2009)

Achados histopatológicos variam de reação granulomatosa com gliose e nódulos microgliais à encefalite necrotizante. A presença de taquizoítos e cistos rodeados por inflamação também é considerada uma característica do diagnóstico dessa infecção. (GEORGE; MALIK; HILLI, 2009)

O diagnóstico diferencial da doença neurológica focal em pacientes com AIDS incluem linfoma do SNC, infecção micobacteriana, especialmente a tuberculose, infecção fúngica como por exemplo a criptococose, doença de Chagas, abscesso bacteriano e a leucoencefalopatia multifocal progressiva, que podem ser distinguidas com base em estudos de imagem (CDC, 2009). Em nosso país, a reativação no

SNC da doença de Chagas deve ser verificada, sobretudo se o paciente reside ou já residiu em regiões de transmissão do *Trypanosoma cruzi*. (LOPES, 2006)

Portanto, a maioria dos diagnósticos clínicos dependem inicialmente de uma terapia empírica de 1 a 2 semanas, que pode ser estabelecida como uma resposta objetiva, com base na melhoria clínica e radiográfica e na ausência de um diagnóstico alternativo provável. A biópsia do cérebro é reservada para pacientes que não responderam à terapia específica. (CDC, 2009)

Pessoas infectadas pelo HIV devem ser testadas para anticorpos IgG contra toxoplasma logo após o diagnóstico da infecção para detectar a infecção latente pelo *T. gondii*. (CDC, 2009)

Indivíduos HIV positivos, que não têm anticorpos IgG para toxoplasma, devem ser aconselhados sobre as fontes de infecção do *T.gondii*. Para minimizar o risco de adquirir toxoplasmose, pessoas infectadas pelo HIV devem ser aconselhadas a não comer carne crua ou mal cozida. Além disso, devem lavar as mãos após o contato com carne crua e depois de jardinagem ou outro contato com o solo, e devem lavar bem frutas e legumes antes de comê-los crus. Se o paciente possui um gato, a caixa de areia deve ser trocada diariamente, de preferência por uma pessoa HIV negativa. (CDC, 2009)

Pacientes soropositivos para HIV que têm uma contagem de linfócitos T CD4+ menor que 100 células/mm³ necessitam de profilaxia contra a toxoplasmose cerebral. A profilaxia com Sulfametoxazol-Trimetoprim (SMX-TMP) é recomendada como o regime preferencial para neurotoxoplasmose. Se os pacientes não conseguem tolerar o SMX-TMP, a alternativa recomendada é dapsona e pirimetamina mais ácido folínico. A profilaxia deve ser interrompida entre os pacientes adultos e adolescentes que responderem a HAART com um aumento na contagem de linfócitos T CD4+ maior que 200 células/mm³ por mais de 3 meses. (CDC, 2009)

O tratamento mais eficiente para neurotoxoplasmose é feito pela associação de pirimetamina e sulfadiazina, indicando-se para adultos a dose de 4 a 6g/dia (1 a 1,5g

de 6/6 horas) de sulfadiazina por via oral e dose única matinal de 50 a 200mg de pirimetamina, também por via oral, no primeiro dia, e de 25 a 75mg/dia, nos dias subsequentes; recomenda-se administrar, concomitantemente, 10 a 20mg/dia de ácido folínico, por via oral durante 3 a 6 semanas. A utilização de ácido folínico reduz a probabilidade de toxicidades hematológicas associadas com a terapia. (CDC, 2009)

Se ocorrerem efeitos adversos graves à sulfadiazina, como mielotoxicidade ou eritema polimorfo, que exijam a suspensão do seu uso, esse medicamento deve ser substituído pela clindamicina, claritromicina, azitromicina, atovaquona ou dapsona. (LOPES, 2006)

Corticosteróides adjuvantes devem ser administrados quando clinicamente indicados para o tratamento de um efeito de massa associado com lesões focais ou edema. Devido aos efeitos potenciais imunossupressores dos corticosteróides, esses medicamentos devem ser interrompidos assim que for clinicamente viável. Os pacientes que receberam corticosteróides devem ser cuidadosamente monitorizados para o desenvolvimento de outras infecções oportunistas, incluindo citomegalovírus e tuberculose. (CDC, 2009)

Anticonvulsivantes devem ser administrados a pacientes com toxoplasmose cerebral com história de convulsões, mas não devem ser administrados como profilaxia para todos os pacientes. O tratamento deve ser mantido durante o período de terapia aguda da neurotoxoplasmose. (CDC, 2009)

Independente do regime terapêutico, a profilaxia secundária deve ser mantida até que o número de linfócitos T CD4+ no sangue se mantenha superior a $200/\text{mm}^3$ durante, pelo menos, 6 meses consecutivos. (CDC, 2009)

2.2.2 Criptococose

A criptococose é a infecção por fungos mais comumente associada a AIDS em todo o mundo (BERGER e LEVY, 1997). Até o final da década de 70, a doença

criptocócica era descrita apenas em indivíduos com alguma doença de base. A partir de 1980, com o surgimento da infecção por HIV, a criptococose adquiriu um papel relevante como infecção oportunista, apresentando altas taxas de morbimortalidade. (LEIMANN e KOIFMAN, 2008)

A criptococose é a 4ª doença oportunista mais frequente em imunossuprimidos, resulta em risco de vida e é uma das causas mais prevalentes de afecção neurológica em pacientes HIV/AIDS, sendo a mais comum causa de meningite nesta população (BERGER e LEVY, 1997). A meningite criptocócica quando não tratada é geralmente fatal. (LEIMANN e KOIFMAN, 2008)

Antes do advento da HAART, aproximadamente 5% a 8% dos pacientes infectados pelo HIV adquiriam criptococose disseminada. Essa incidência declinou substancialmente desde então. A maioria dos casos é atualmente observada entre os pacientes que apresentam taxas de linfócitos T CD4+ menor que 50 células/mm³ (CDC, 2009). Embora atualmente menos frequente, a criptococose ainda continua muito comum nos pacientes HIV positivos. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

O uso de antifúngicos profiláticos e a introdução da HAART em 1995-1996 modificaram o curso da doença criptocócica em pacientes com HIV. Pacientes bem monitorados em serviços estruturados podem obter altas reduções nas taxas de incidência dessa patologia, variando de 46% a 75%. (LEIMANN e KOIFMAN, 2008)

O agente etiológico dessa doença pertence à classe *Basidiomycetes*, família *Tremellaceae*, gênero *Filobasediella*. Consideram-se duas espécies no complexo *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*): *Cryptococcus gattii* (variante *gattii*) e *Cryptococcus neoformans* (variante *neoformans*) (LOPES, 2006). Existem pelo menos outras 38 espécies de *Cryptococcus*, raramente relacionadas à doença no paciente HIV/AIDS. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

A maioria dos casos associados a AIDS é causada pela variante *neoformans*. A doença ocorre em 1,9% a 11,6% dos pacientes com AIDS e é a primeira infecção oportunista em 40% a 75% dos casos (BERGER e LEVY, 1997), apresentando letalidade de cerca de 35% a 40%. (LOPES, 2006)

C. neoformans é um fungo cosmopolita, associado a contato com aves, como os pombos, canários e periquitos que também são importantes reservatórios, sobretudo quando relacionadas à criação em cativeiro no ambiente doméstico. (MENEZES et al., 2002)

O organismo não é patogênico para os pássaros, mas seu excremento e o solo contaminados são importantes fontes de contaminação para os humanos (BERGER e LEVY, 1997). As excretas secas são ricas em fontes de nitrogênio, como uréia e creatinina e tais substratos permitem o crescimento abundante dessa levedura e formação de microfocos, notadamente em áreas urbanas, onde a presença desse agente se torna um evento cotidiano. Esses microfocos também foram encontrados no ambiente domiciliar, particularmente na poeira doméstica. (LOPES, 2006)

Os substratos vegetais também são importantes no ciclo biológico desse agente na natureza. O *C. neoformans* está associado à decomposição de madeira em ocos de árvores, enquanto que o *C. gattii* está mais relacionado a restos vegetais de árvores tropicais, como o eucalipto durante a floração. Os diferentes sorotipos podem ocorrer em separado ou simultaneamente num só *habitat* natural relacionado à decomposição da madeira. (LOPES, 2006)

A infecção natural acompanha a prevalência de condições de risco como a presença de AIDS, linfomas, leucemias e uso de corticosteróides em humanos e ocorre por inalação de propágulos presentes no meio ambiente sob a forma de diminutas leveduras desidratadas ou sob a forma de basidiósporos, que são resistentes às condições ambientais e apontados como prováveis propágulos infectantes. (LOPES, 2006)

Em meio ambiente, as leveduras são menores e menos encapsuladas. Dessa forma, elas são mais facilmente aerossolizadas e inaladas, indo se depositar nas vias aéreas menores do hospedeiro. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

A infecção pulmonar determina uma ou mais áreas inflamatórias, com drenagem para linfonodos regionais, disseminação linfo-hematogênica e formação de eventuais focos extrapulmonares. Com o desenvolvimento da imunidade específica,

observa-se resposta tecidual do tipo granulomatosa, regressão da lesão e controle da infecção que pode ser assintomática ou oligossintomática na maioria dos hospedeiros imunocompetentes. (LOPES, 2006)

Quando há defeito na resposta imune, como no HIV, segue-se proliferação e disseminação extrapulmonar. Ainda não está claro se a infecção primária ou a reativação levam à doença disseminada no imunocomprometido. (BERGER e LEVY, 1997)

O *C. neoformans* é uma levedura encapsulada e sua forma assexuada é considerada o agente infeccioso primário. Sua cápsula é composta primariamente de polissacarídeos e com base na variabilidade de seus componentes é possível identificar os diferentes sorotipos. (BERGER e LEVY, 1997)

O *Cryptococcus neoformans* não produz toxinas e estimula muito pouca resposta inflamatória. Seu principal fator de virulência é a cápsula polissacarídica. Os mutantes sem cápsula têm virulência substancialmente diminuída. O estado não capsulado do fungo promove o seu crescimento, acasalamento e penetração nas vias aéreas. No hospedeiro, a presença de uma cápsula maior leva à resistência a fagocitose do microorganismo. (BERGER e LEVY, 1997)

A regulação da produção da cápsula é um processo de adaptação do patógeno. Os pacientes severamente imunocomprometidos podem exercer pressão seletiva para produção da cápsula. Alguns pacientes com AIDS têm variantes com cápsulas pequenas que mais tarde produzem cápsulas maiores quando inoculadas em animais. A tensão de dióxido de carbono encontrada em tecidos de mamíferos também pode ser um estímulo para a produção da cápsula. O polissacarídeo também tem sido apontado como indutor da atividade da célula T supressora em experimentos animais, o que pode levar a depressão das funções dependentes dos linfócitos T, como a resposta dos macrófagos às leveduras. (BERGER e LEVY, 1997)

O *C. neoformans* libera e acumula fragmentos de polissacarídeo dentro dos macrófagos, causando disfunção e morte celular. Observa-se ainda o efeito

imunossupressor em consequência do acúmulo de polissacarídeos circulantes, seguido de diminuição da migração de leucócitos aos locais de lesão e tendência à disseminação hematogênica do fungo. (LOPES, 2006)

O organismo é considerado diferente das espécies de criptococos não patogênicas por sua habilidade de termotolerância a 37°C, indicando a capacidade de crescimento em tecidos de mamíferos. Igualmente fundamental é sua capacidade de converter compostos fenólicos em melanina, produzindo colônias escuras quando incubadas. (BERGER e LEVY, 1997)

A possibilidade de produção de melanina por meio de oxidação de compostos fenólicos, através da enzima fenoloxidase, é uma característica da espécie *neoformans* e suas variedades. Representa importante fator de virulência, e os mutantes incapazes desse feito não conseguem produzir infecção experimental. Outros fatores de virulência que devem ser citados são a produção de manitol, fosfolipases, proteinases e sensores celulares que regulam a virulência. (LOPES, 2006)

Os anticorpos apresentam alguma ação sobre a fagocitose e a morte do criptococo, mas sua significância clínica é incerta. A imunidade celular é essencial para controle da infecção, e é por isso que pessoas infectadas pelo HIV, que possuam malignidades linforreticulares ou estejam em uso de corticóides são particularmente inclinadas a desenvolver a doença disseminada. (BERGER e LEVY, 1997)

O *C. neoformans* é claramente neurotrópico. Os níveis encefálicos de anticorpos e complementos estão reduzidos, logo a fagocitose local é mínima. Além disso, os tecidos cerebrais provêm altas concentrações de substratos, como as catecolaminas, para o sistema fenoloxidase produtor de melanina, contribuindo ainda mais para a sobrevivência do microrganismo nesse meio. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Em pacientes com AIDS, o *C. neoformans* geralmente tende a envolver as meninges como sendo o local mais comum de infecção extrapulmonar. A frequência e a intensidade da exposição humana a fontes ambientais de *C. neoformans* podem

explicar as diferenças observadas na incidência de meningite criptocócica entre portadores de AIDS de acordo com a área geográfica, uma vez que análises de diferentes áreas têm mostrado patogenidades discordantes. A prevalência de *C. neoformans* em ambientes domésticos, provavelmente, depende das condições de habitação, dos hábitos das pessoas e dos aspectos climáticos que ocorrem em áreas geográficas distintas. (MENEZES et al., 2002)

O curso da meningite criptocócica é usualmente subagudo ou crônico, com um tempo médio do aparecimento dos sintomas até o diagnóstico de 30 dias. O início é geralmente insidioso, embora casos de doença aguda possam ocasionalmente acontecer (BERGER e LEVY, 1997). O curso crônico se caracteriza por manifestações que surgem e desaparecem intercalados por períodos totalmente assintomáticos. (LOPES, 2006)

A meningite é a principal causa de óbito da micose que, além das meninges, também pode atingir o córtex cerebral, tronco cerebral e cerebelo (LOPES, 2006). Alteração no estado mental é o preditor mais comum de mau prognóstico e está presente em 20% a 30% dos pacientes. (BERGER e LEVY, 1997)

A cefaléia e a febre são as manifestações clínicas mais comuns. Sintomas mais específicos de envolvimento das meninges como rigidez de nuca, fotofobia, náuseas e vômitos estão presentes em apenas 20% a 40% dos pacientes. A falta de sintomas específicos durante o prolongado e, às vezes, flutuante curso da doença frequentemente causa atraso no diagnóstico. (BERGER e LEVY, 1997)

Outros sinais e sintomas aparecem com o progredir da lesão no SNC. Instalam-se edema cerebral e hidrocefalia que contribuem para a evolução desfavorável. Papiledema, diminuição da acuidade visual, marcha atáxica e paralisias de nervos cranianos (III, IV, VI, VII e VIII), compressão do tronco cerebral, herniação de tonsilas cerebelares, coma e opistótono são complicações que levam ao óbito. (LOPES, 2006)

A ocorrência de doença extraneural concomitante em pacientes com meningite criptocócica é de 20% a 60% e podem ajudar no diagnóstico da meningite. O sítio

extraneural mais frequente de isolamento por cultura é o sangue, com positividade em 50% a 64% dos casos. Apesar dos pulmões serem a porta de entrada, sintomas de comprometimento desse órgão ocorrem em apenas 20% a 30% dos pacientes. (BERGER e LEVY, 1997)

A presença de lesões de pele elevadas e por vezes umbilicadas semelhantes a molusco contagioso tem sido relatada em 7% dos pacientes. Ocasionalmente elas se apresentam como sintoma isolado e assim a única pista da infecção. Outros locais de envolvimento do patógeno incluem a cavidade oral, olhos, medula óssea, fígado, baço, linfonodos, pericárdio e mediastino. A próstata e o trato geniturinário também podem ser acometidos, e são nesses locais que se acredita haver reservatórios para *C. neoformans*, que podem levar a uma doença recidivante. (BERGER e LEVY, 1997)

O diagnóstico se baseia nos dados clínicos e epidemiológicos e no apoio laboratorial qualificado para identificação de fungos, além dos achados em exames de imagem (LOPES, 2006). A associação de quadro clínico neurológico com a presença de lesão pulmonar regressiva ou massa periférica deve levantar suspeita de criptococose. (LOPES, 2006)

A meningite criptocócica deve ser suspeitada em indivíduos infectados pelo HIV que apresentam febre e/ou cefaléia, particularmente com linfócitos CD4+ abaixo de 100 células/mm³. O líquido dos indivíduos com AIDS muitas vezes tem achados normais ou levemente alterados, refletindo a resposta imunológica marcadamente deficiente nessa população. Apesar disso, todos os pacientes com AIDS devem ser investigados com teste de látex ou teste do antígeno criptocócico (CRAG), tinta nanquim e cultura no líquido. (BERGER e LEVY, 1997)

Uma cultura positiva do líquido é o teste diagnóstico definitivo para meningite criptocócica. É o padrão ouro com sensibilidade de aproximadamente 100%. A cultura pode ser realizada no líquido, sangue, escarro e biópsias de lesão de pele, mas apresenta o grande inconveniente do tempo gasto no processo (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009). Para as culturas de fungos, ágar Sabouraud, são necessárias 3 a

4 semanas para haver crescimento do patógeno, necessitando de um mês para se declarar negativa. (BERGER e LEVY, 1997)

A investigação laboratorial de líquido é tradicionalmente baseada no exame microscópico direto com preparações como a tinta nanquim. É um teste rápido, mas com baixa sensibilidade, que depende fortemente da habilidade do operador. (BERGER e LEVY, 1997)

O aspecto do líquido varia de acordo com o estado imune do paciente, em geral, naqueles HIV positivos, observa-se pressão líquórica elevada, glicose diminuída, proteína aumentada, aspecto claro com celularidade menor que $20/\text{mm}^3$ com predomínio de linfócitos e apreciável carga fúngica (LOPES, 2006). No entanto, a interpretação desses resultados em doentes infectados pelo HIV pode ser difícil devido à diversidade de alterações que este vírus por si só pode produzir no líquido, mesmo na ausência de complicações secundárias. (GARLIPP; ROSSI; BOTTINI, 1997)

O CRAG é rotineiramente realizado no líquido e no sangue. Em pacientes com AIDS, a sensibilidade do exame no líquido é de 91% a 100% e de 94% a 100% no soro. (BERGER e LEVY, 1997)

O teste CRAG falso positivo tem sido relatado em indivíduos com fator reumatoide positivo, apesar de que diferentes técnicas laboratoriais possam corrigir esse problema. Já o teste CRAG falso negativo de líquido foi relatado em 9% dos casos. A maioria devido à presença de reação cruzada com outros microorganismos, mas pode ser atribuído também ao efeito prozona, que nesse caso pode ser resolvido com a correta diluição da amostra. (BERGER e LEVY, 1997)

Não existem achados radiológicos específicos da doença criptocócica. A TC é normal ou pode mostrar uma atrofia cerebral, presumivelmente em decorrência da infecção pelo HIV, em 75% a 90% dos casos. Lesões apresentando padrões tanto nodular quanto em forma de anel são descritas em 8% a 15% dos pacientes. Hidrocefalia e edema cerebral difuso são menos comuns. Alguns casos de toxoplasmose cerebral e linfoma concomitantes foram relatados, por isso a TC para

acompanhamento da resposta ao tratamento de lesões em massa ou a biópsia de lesão altamente suspeita são considerações importantes. (BERGER e LEVY, 1997)

Todos os pacientes com meningite criptocócica devem ser submetidos a exames de imagem do encéfalo à procura de lesões focais, os criptococomas, e para avaliar o tamanho dos ventrículos. Normalmente a hipertensão é associada a ventrículos de tamanho normal e é causada por um bloqueio nas vilosidades aracnóides ou ao edema cerebral. A RM é mais sensível que a TC para detecção de criptococomas e de espaços dilatados perivasculares. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Os esquemas terapêuticos da criptococose vão depender do estado de imunidade do hospedeiro. Os princípios gerais para tratamento das formas graves dessa micose objetivam a redução rápida da carga fúngica através de fármacos potentes ou de associação de drogas, principalmente nas duas primeiras semanas de tratamento, quando ocorre o maior risco de morte. A terapia medicamentosa pode atingir supressão da doença ativa, mas a cura é essencialmente desconhecida. (MENEZES et al., 2002)

Nos pacientes com AIDS devem ser realizadas uma fase de indução, seguida de consolidação e manutenção da terapia. Para a indução, é indicado o uso de anfotericina B. O fluconazol pode ser utilizado nessa fase se houver contra-indicação para o a anfotericina ou naqueles casos onde a gravidade da infecção é menor. Para as fases de consolidação e manutenção, a droga de eleição é o fluconazol. (LOPES, 2006)

A medicação antirretroviral deve ser iniciada assim que as condições clínicas dos pacientes com AIDS permitirem, para restaurar a imunidade. A descontinuação da terapia de manutenção tem sido proposta para aqueles pacientes que apresentam recuperação imune após introdução da HAART, com aumento sustentado da contagem de linfócitos T CD4 + acima de 200 células/mm³ por pelo menos 6 meses. Sabe-se que mesmo com o tratamento antifúngico eficaz não há erradicação do agente dos tecidos, onde este pode permanecer sob forma latente. (LOPES, 2006)

Com a introdução da terapia de manutenção, o risco de recidiva caiu para valores que variam de 2% a 4%. (LOPES, 2006)

Pressões intracranianas elevadas foram associadas a piores prognósticos e devem ser efetivamente reduzidas (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009). O controle da hipertensão intracraniana por meio de punção lombar seriada com drenagens intermitentes de 20 a 30 ml de líquido ou da instalação de derivação ventrículo peritoneal pode diminuir a morbimortalidade da meningite criptocócica (LOPES, 2006). As punções seriadas ou ventriculostomias devem ser mantidas até que a pressão se mantenha abaixo de 190 mm de água. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

A presença de *C. neoformans* no ambiente doméstico de indivíduos infectados pelo HIV pode favorecer sua infecção ou reinfecção pelo fungo. Consequentemente, considerando-se a possível participação de fatores ambientais na criptococose oportunista, parece prudente aconselhar essas pessoas sobre situações de risco potencial para a aquisição dessa infecção (LOPES, 2006). Contudo, a profilaxia primária contra o criptococo não está indicada. (CDC, 2009)

O prognóstico dessa doença melhorou muito na última década, com mortalidade global menor que 10%. Entretanto, a possibilidade de seqüelas como a demência, podem ocorrer mesmo com a cura micológica. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Muitos estudos têm avaliado fatores associados a evoluções desfavoráveis. O fator mais importante pré-tratamento é a função mental anormal como letargia, obnubilação ou coma, quando da apresentação do quadro clínico da doença. Indicadores de elevada carga de organismos, como exame direto positivo com tinta nanquim, CRAG sérico maior que 1:1024 diluições, evidência de pouca resposta inflamatória como menos que 20 leucócitos/mm³ no líquido e pressão intracraniana aumentada são significativamente relacionados a mortalidade nesses pacientes. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

2.2.3 Citomegalovírus

O citomegalovírus (CMV) pertence à família *Herpesviridae*, subfamília *Beta-herpesviridae*. Possui um genoma constituído por DNA de simetria icosaédrica com

162 capsômeros envolvidos por um envelope lipídico. É bastante termolábil e sua vida média a 37°C é de apenas 45 minutos (VERONESI e FOCACCIA, 1999). De modo geral, as taxas de soroprevalência variam de 40% a 60% nos países do hemisfério norte, ao passo que na África e na América Latina, observa-se soroprevalência de 80% a 100%. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

A infecção primária é geralmente assintomática em adultos jovens e saudáveis, mas pode estar associada a uma síndrome aguda febril. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

O CMV é encontrado em praticamente todos os líquidos e secreções do organismo (sangue, urina, saliva, esperma e secreções de cérvix uterino), de forma que a maior ou menor transmissão do vírus depende, em grande parte, das condições de higiene, moradia e hábitos de cada população. Explica-se, deste modo, sua maior incidência em populações de baixo poder aquisitivo, onde existem condições mais propícias para sua disseminação através de secreções. A infecção primária pelo CMV pode ocorrer no período pré-natal, perinatal ou pós-natal, tanto por vias naturais ou iatrogênicas. (VERONESI e FOCACCIA, 1999)

O CMV é considerado um dos mais importantes patógenos oportunistas nos pacientes imunocomprometidos. Ele pode permanecer inativado por anos em certos órgãos dos hospedeiros. Como o indivíduo HIV positivo apresenta uma deficiência na defesa imunológica, o CMV pode sofrer uma reativação e causar doença. (CDC, 2009)

Na maioria dos casos de AIDS, o CMV pode disseminar por todo o corpo. Tal disseminação em grande parte é pela via hematogênica, podendo atingir o líquido. Portanto, não é surpresa que um largo espectro de manifestações clínicas da infecção por CMV esteja presente nesses indivíduos. Essas manifestações incluem comprometimento dos pulmões, glândulas adrenais, trato gastrointestinal, fígado, olhos e sistemas nervosos centrais e periféricos. (BERGER e LEVY, 1997)

Alguns estudos em autópsia de cérebros de pacientes com AIDS mostraram moléculas específicas de CMV em neurônios, astrócitos, oligodendrócitos, células das leptomeninges. (BERGER e LEVY, 1997)

A doença causada pelo CMV ocorre em pessoas com imunossupressão avançada, geralmente aquelas com contagem de linfócitos T CD4+ menor que 50 células/mm³. Outros fatores de risco incluem infecções oportunistas anteriores e altos níveis plasmáticos de carga viral do HIV, maior que 100.000 cópias/ml. (CDC, 2009)

Dentre as complicações neurológicas causadas pelo CMV em indivíduos HIV positivos, as mais comuns são a retinite, a encefalite, a mielite necrotizante e a polirradiculomielite. (CDC, 2009)

A HAART diminuiu a morbidade e mortalidade causada pelo HIV em pacientes com complicações geradas pelo CMV. A incidência de novos casos de doença causada por CMV diminuiu em 75% a 80% com o advento da HAART. No entanto, as complicações neurológicas causadas pelo CMV continuam a ocorrer por diversos motivos: abandono da HAART, resistência antirretroviral e o diagnóstico de HIV tardio. Além disso, o impacto clínico individual de doenças neurológicas causadas por CMV continua a ser relevante. (SILVA, et al., 2010)

A retinite é a manifestação clínica mais comum da doença pelo CMV. Ela pode ser unilateral em dois terços dos pacientes, mas na ausência de tratamento ela progride para forma bilateral na maior parte dos casos. Para indivíduos com retinite unilateral e contagem de linfócitos T CD4+ menor que 50 células/mm³, as taxas de invasão do olho contralateral são semelhantes as da era pré HAART. (CDC, 2009)

A retinite pode ser assintomática ou apresentar-se clinicamente como escotomas ou deficiências periféricas no campo visual. Lesões centrais da retina ou lesões que incidem sobre o nervo óptico estão relacionadas com a diminuição da acuidade visual ou defeitos centrais no campo visual. (CDC, 2009)

Na ausência de HAART ou de terapia anti-CMV específica, a retinite invariavelmente avança dentro de 10 a 21 dias após a apresentação clínica e provoca um padrão granular na retina. (SILVA, et al., 2010)

O diagnóstico da retinite é basicamente clínico, mas pode ser confirmado com exames oftalmológicos. (SILVA, et al., 2010)

A encefalite por CMV apresenta manifestações diversas em pacientes com AIDS. A mais típica é a encefalopatia difusa e subaguda, que evolui por semanas e é caracterizada por cefaléia, alterações cognitivas e sensoriais, apatia e introversão. O exame neurológico revela atividade mental anormal e várias disfunções motoras, incluindo hiperrreflexia, ataxia e fraqueza. A ventriculite por CMV costuma estar presente e geralmente está associada à neuropatia craniana, nistagmo e aumento ventricular progressivo. Em raras ocasiões, a infecção por CMV pode se apresentar como uma lesão tumoral cerebral. Nestes indivíduos também são observados infarto cerebral decorrente de vasculite induzida pelo CMV e hemorragias aracnóideas agudas ou intracerebrais. Quase todos os pacientes com encefalite também apresentam infecção sistêmica pelo CMV. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Em indivíduos com encefalite pelo CMV, os exames diagnósticos de imagens cerebrais têm sensibilidade limitada e especificidade baixa. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

A mielite necrotizante secundária ao CMV em pacientes infectados pelo HIV está freqüentemente associada à polirradiculite, ependimite ventricular e trombose microvascular. Características clínicas incluem paraplegia, retenção urinária, e hiperestesia típica de mielopatia. (BERGER e LEVY, 1997)

A patologia neuromuscular causada pelo CMV foi encontrada em aproximadamente um quarto dos pacientes que morreram de AIDS e estava predominantemente localizada nas regiões peri e epineurais. A polirradiculomielite causada pelo CMV em indivíduos infectados por HIV se manifesta de forma subaguda, por um período de dias a algumas semanas. Os sintomas iniciais de parestesia ou dor disestésica do períneo e das extremidades inferiores são seguidos por paraparesia de rápida progressão, acompanhada por hipotonia e ausência de reflexos nos membros inferiores. A retenção urinária é característica e a incontinência do esfíncter retal é comum. Vários achados sensoriais são obscurecidos pela fraqueza muscular. Os sinais de Babinski e a discreta perda de sensibilidade no tronco são indicativos de mielite associada. Com o tempo estes sintomas progridem e ascendem, acometendo os membros superiores e, ocasionalmente, os nervos cranianos. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

A RM costuma ser normal ou revelar aumento do cone medular, da cauda eqüina, das meninges e das raízes dos nervos. Exames eletrofisiológicos demonstram neuropatia axonal com evidência de denervação aguda. Podem ocorrer diminuições variadas na condução nervosa. A sobrevida a longo prazo é ruim. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

O exame do líquido não é específico para o diagnóstico de encefalite causada pelo CMV, devido ao seu perfil variável. Na encefalite raramente encontramos pleocitose, se a mesma estiver presente, geralmente é de baixo grau e consiste predominantemente de linfócitos e monócitos. Por outro lado, as anormalidades encontradas no líquido em pacientes com polirradiculopatia podem imitar o padrão de meningite bacteriana aguda, com pleocitose com predomínio de leucócitos polimorfonucleares, elevada concentração de proteína e hipoglicorraquia. (SILVA, et al., 2010)

Além do mais, a viremia causada pelo CMV pode ser detectada através da técnica de PCR. A presença de anticorpos do CMV no soro não é útil para o diagnóstico, embora a ausência de anticorpo IgG indique que o CMV seja improvável como a causa da doença. (CDC, 2009)

Embora as complicações neurológicas causadas pelo CMV sejam incomuns, é provável que elas sejam subdiagnosticadas em países em desenvolvimento, por causa da dificuldade de acesso aos centros de referência, com apoio diagnóstico, incluindo diagnóstico molecular e por imagem. (SILVA, et al., 2010)

Iniciar o tratamento imediatamente é fundamental para uma boa resposta clínica (CDC, 2009). Tanto o ganciclovir quanto o foscarnet são conhecidos por penetrarem bem a barreira hematoencefálica. As recomendações de tratamento são diversas, mas a maioria sugere a utilização destas duas drogas, ou isoladas ou combinadas, porém esta última abordagem está associada a altas taxas de efeitos adversos. (SILVA, et al., 2010)

A duração do tratamento pode ser variável, em alguns casos a resposta será notada após um período de quatro semanas. O acompanhamento clínico e a realização de

PCR para detecção do DNA do CMV podem orientar quanto ao tempo da terapia individualizada. (SILVA, et al., 2010)

A prevenção da doença pode ser através do uso regular da HAART, na tentativa de manter os níveis de linfócitos T CD4+ maiores que 100 células/mm³. O valganciclovir oral pode prevenir o aparecimento de retinite, mas tal terapia não é normalmente recomendada, devido ao alto custo, ao potencial de induzir resistência ao CMV e a ausência de melhora na sobrevida do paciente. O principal método para prevenir a doença é reconhecer precocemente as manifestações. (CDC, 2009)

Embora o momento ideal para interromper a terapia de manutenção seja desconhecido, alguns autores sugerem que pode ser seguramente descontinuada em indivíduos com doença inativa e com uma reconstituição imunológica sustentada com contagem de linfócitos T CD4+ maiores que 100/mm³ por pelo menos seis meses de HAART. (SILVA, et al., 2010)

Em conclusão, as complicações neurológicas causadas pelo CMV são doenças incomuns, mas distintas e continuam a causar alta mortalidade em nosso meio. A técnica de PCR para detecção do DNA do CMV permite o diagnóstico precoce. Mesmo com tratamento específico, o uso da HAART melhora a evolução de um número importante de pacientes. (SILVA, et al., 2010)

2.2.4 Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) é uma doença do SNC causada pelo vírus JC, um papovavírus largamente distribuído entre humanos. O vírus John Cunningham (JC) exibe um neurotropismo exclusivo para as células da glia (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009). Caracteriza-se por infecção lítica dos oligodendrócitos com desmielinização no contexto de grave imunodepressão do hospedeiro. (VIDAL et al., 2008)

A LEMP foi a primeira doença desmielinizante associada de forma inequívoca a uma infecção viral (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009). A primoinfecção ocorre usualmente na infância, mas não é acompanhada de sintomas específicos. Entretanto, a infecção provavelmente resulta em um estado crônico de portador assintomático, o que explica a detecção frequente de vírus na urina (30%) e tonsilas (40%) de adultos sem deficiência imunológica. Aproximadamente 85% dos adultos são soropositivos para o JC. (CDC, 2009)

A LEMP é raramente observada na ausência de imunossupressão e até a epidemia de AIDS, era normalmente relatada em pacientes com doenças linfoproliferativas. Após 1981, a AIDS se tornou a doença mais amplamente associada à LEMP. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Antes do advento da HAART, a LEMP ocorria em 3% a 7% dos pacientes com AIDS e era invariavelmente fatal, com apenas algumas raras remissões espontâneas. (CDC, 2009)

Quando o uso de drogas antirretrovirais se tornou mais difundido em todo o mundo, sua incidência diminuiu substancialmente, mesmo na forma menos grave da doença, quando comparada a outras patologias do SNC na era HAART (VIDAL et al., 2008). Infelizmente, quanto à morbimortalidade associada a essa doença, não se observou alteração e esta se mantém alta até os dias atuais. (CDC, 2009)

A principal característica da LEMP é a desmielinização, geralmente multifocal. As lesões podem ocorrer em qualquer lugar da substância branca, com predileção para os lobos frontais nos indivíduos com AIDS. Há envolvimento também dos gânglios da base, cápsula externa, cerebelo e tronco cerebral. O tamanho das lesões varia de 1 mm a vários centímetros, sendo que na maioria das vezes, as grandes lesões são formadas pela coalescência de várias lesões menores. (CDC, 2009)

Outra característica da LEMP é a presença de núcleos oligodendrogiais hipercromáticos e astrócitos aumentados, de formas bizarras, com núcleo hipercromático e lobulado. (CDC, 2009)

A microscopia eletrônica revela os vírions de JC em agrupamentos densos e cristalinos em células oligodendrogliais e astrócitos reativos. (CDC, 2009)

Nos últimos anos, várias apresentações de complicações neurológicas causadas pelo vírus JC no paciente HIV positivo têm sido descritas e precisam ser distinguidas da forma clássica da LEMP. (PIZA et al., 2012)

A LEMP clássica é mais frequente e normalmente se apresenta de forma subaguda, com déficits neurológicos incluindo hemiparesia ou monoparesia, estado mental alterado, ataxia de marcha e sintomas visuais. (PIZA et al., 2012)

Outro tipo de LEMP, classificado como inflamatório, ocorre no contexto da recuperação do sistema imune quando do início da HAART. Caracteriza-se por um aumento na contagem de linfócitos CD4+ e uma diminuição da carga viral do HIV e pode se manifestar simultaneamente ao início do tratamento ou após este, sendo denominada LEMP inflamatória paradoxal. (PIZA et al., 2012)

A inflamação nesses casos aparece durante o tratamento da AIDS, onde alguns pacientes podem experimentar uma resposta imunológica exuberante pela restauração do sistema imune, o que levaria a lesão do SNC. (CDC, 2009)

A preocupação nestes indivíduos é determinar quando a resposta imune ou inflamatória é útil ou nociva em virtude do potencial de citotoxicidade, aparecimento de edema local que pode levar a novas lesões, ameaçar deslocamento do cérebro e causar herniação com óbito do paciente. (CDC, 2009)

Algumas variáveis foram identificadas como potenciais fatores de risco para desenvolvimento da LEMP inflamatória com desfecho desfavorável e incluem tempo de início da HAART, níveis de DNA do JC no líquido e diferentes genótipos de JC (PIZA et al., 2012). Por outro lado, a resposta imune celular contra JC, mediada por células T CD8+, é crítica para a contenção da progressão da LEMP e tem sido associada a um resultado favorável. (CDC, 2009)

A LEMP se manifesta com déficits neurológicos focais, geralmente com início insidioso e progressão constante. Uma vez que as lesões desmielinizantes podem envolver diferentes regiões do cérebro, os déficits específicos variam de paciente para paciente. (CDC, 2009)

O tempo de evolução da desmielinização com progressão clínica dura várias semanas. Isso muitas vezes fornece uma pista para o diagnóstico, uma vez que os outros grandes oportunistas cerebrais focais como toxoplasmose cerebral e linfoma do SNC primário caracteristicamente progredem mais rapidamente, em horas ou em alguns dias, e infartos cerebrais começam ainda mais abruptamente. (CDC, 2009)

As lesões individuais dos pacientes tendem a expandir concentricamente ao longo dos tratos de substância branca, resultando em sintomas e sinais iniciais que muitas vezes começam como déficits parciais, como por exemplo, paresia de uma perna, que pioram e envolvem um território maior como por exemplo, a evolução para hemiparesia. (CDC, 2009)

Os sintomas iniciais mais comuns incluem fraqueza, alterações na fala e distúrbios cognitivos, observados em 40% dos pacientes. A cefaléia aparece em até 30% dos indivíduos com AIDS. Pode haver também alterações na marcha, perda sensorial e deficiência visual. Convulsões e sintomas relacionados ao tronco encefálico são menos comuns. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Ao exame físico, observa-se hemiparesia em mais da metade dos pacientes na avaliação inicial. A ataxia de membros e tronco, problemas na marcha, alterações de força muscular, problemas cognitivos e distúrbios de linguagem estão presentes em 10% a 20%. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Sintomas neurooftálmicos são vistos em 50% dos indivíduos, sendo a manifestação inicial em cerca de 30% destes. Destacam-se a hemianopsia homônima ou quadrantanopsia secundária, a lesões de nervos ópticos, cegueira cortical, agnosia óptica, alexia sem agrafia e disfunções motoras oculares. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

A primeira abordagem para diagnóstico etiológico dessa doença utiliza o PCR para identificação do DNA do vírus JC no líquido. Esse exame é positivo em aproximadamente 70% a 90% dos pacientes que não usam HAART e um resultado positivo pode ser tomado como diagnóstico definitivo nesse contexto clínico. (CDC, 2009)

Para o diagnóstico etiológico, postula-se que o achado positivo de JC através do PCR no líquido associado à clínica é diagnóstico praticamente certo, estando presente em 70% a 90% dos pacientes. Entretanto, o padrão ouro é a biópsia cerebral demonstrando a tríade histopatológica característica da LEMP: presença de oligodendrócitos com inclusões intranucleares, astrócitos bizarros e macrófagos carregados de lipídios (CDC, 2009), juntamente com evidência de imunohistoquímica ou microscopia eletrônica do JC. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

A hipótese diagnóstica de LEMP pode ser fortemente sugerida na presença de manifestações clínicas e imagens radiográficas congruentes. Na TC, observam-se lesões hipodensas na substância branca afetada, de aparência estriada, devido ao acometimento de fibras subcorticais arqueadas logo abaixo do córtex. A RM demonstra lesão hiperintensa em imagens ponderadas em T2 e hipointensas nas ponderadas em T1. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009).

Embora o realce com contraste esteja presente em 10% a 15% dos casos, é normalmente escasso, com uma aparência fina reticulada ou adjacente ao bordo das lesões. Exceções a estes achados podem ser observadas quando a forma inflamatória da LEMP se desenvolve no ambiente de reconstituição imune após o início da HAART. (CDC, 2009)

Ao contrário de outras doenças oportunistas do SNC, como a toxoplasmose cerebral e linfoma do SNC primário, o efeito de massa ou o deslocamento de estruturas normalmente não é evidente na LEMP. (CDC, 2009)

O comprometimento do tronco cerebral pode ser confirmado pela presença de desmielinização dessa região vista à RM, quando acompanhado dos seguintes

sinais clínicos: paralisias oculomotoras, síndrome vestibular com tonturas, náuseas, vômitos, nistagmo, distúrbios relacionados com a síndrome de deglutição bulbar ou pseudobulbar, estupor e turvação da consciência. (PIZA et al., 2012)

Não existe nenhuma terapia específica estabelecida para a infecção pelo JC ou para a LEMP. O principal tratamento envolve a HAART para reverter a imunossupressão, que interfere com a resposta imune do hospedeiro contra este vírus. (CDC, 2009)

As estratégias de tratamento dependem do estado do paciente e da terapia antirretroviral. Assim, em pacientes com LEMP e que não estejam em terapia, a HAART deve ser iniciada imediatamente, pois embora seus déficits neurológicos freqüentemente persistam, a progressão da doença nesses pacientes se estabiliza. (CDC, 2009)

Vários agentes medicamentosos já foram propostos ou relatados informalmente como tratamentos mais específicos para a LEMP, mas nenhum deles se mostrou eficaz após uma análise mais intensiva. (CDC, 2009)

Os corticosteróides têm sido utilizados para controlar a inflamação local, nos casos de LEMP inflamatória e reduzir o edema cerebral associado com essa apresentação. Entretanto, existe pouca informação publicada para apoiar a sua eficácia ou, mais especificamente, para orientar a dosagem e a duração do tratamento. Postula-se que ao se optar pelo uso de corticosteróides, o tratamento deve ser tão curto quanto possível. (CDC, 2009)

O JC tem uma distribuição mundial e a maioria das pessoas apresenta evidência sorológica de exposição viral ao fim da adolescência. Não existe maneira conhecida para evitar a exposição a esse vírus, portanto, a única forma eficaz de prevenir a doença é a prevenção da imunossupressão associada ao HIV com a utilização da HAART. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

A contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 100 células/mm³ se mostrou como uma tendência de pior evolução da doença em indivíduos com LEMP. Um estudo estimou que a sobrevida em um ano foi de 48% em infectados pelo HIV com contagem de

linfócitos T CD4 + menor que 200 células/mm³ ao diagnóstico em comparação com 67% naqueles com contagem de linfócito T CD4 + maior que 200 células/mm³. (PIZA et al., 2012)

São indicadores de melhor prognóstico: a presença de LEMP como doença definidora de AIDS, a contagem de linfócitos T CD4+ alta e o realce de contraste em lesões em exames radiológicos. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

A sobrevida de pacientes com LEMP tem aumentado substancialmente nos últimos dez anos e o tempo médio de sobrevida entre os pacientes com LEMP diagnosticados na era da HAART é atualmente de 1,8 anos. Apesar dos avanços nos últimos tempos, o prognóstico para pacientes com LEMP continua ruim e a mortalidade global continua elevada. Constata-se, infelizmente, que esta doença continuará a ocorrer devido a várias razões, entre elas, o abandono da HAART, a presença de falha da HAART devido a resistência viral e o diagnóstico tardio de HIV. (PIZA et al., 2012)

2.2.5 Neurosífilis

A sífilis é uma doença infecciosa causada pelo *Treponema pallidum*, um espiroqueta microaerófilo que pode atingir todos os tecidos do organismo, tendo pele e mucosas como porta de entrada. A contaminação se faz pelo contato sexual, por lesões infectadas ou por fluidos orgânicos, sendo adquirida também por via transplacentária, transfusão sanguínea, acidentes com instrumentos perfurocortantes e tatuagens. (LOPES, 2006)

Apresenta fases distintas em sua evolução, podendo mesmo ficar latente por muitas décadas. Suas manifestações são mais freqüentes em pele, mucosas, aparelho cardiovascular e SNC. (LOPES, 2006)

Quando o agente etiológico da sífilis penetra na pele humana lesada ou nas mucosas, ocorre quimiotaxia de neutrófilos no local do inóculo e surge o cancro. Em

indivíduos não tratados, esses neutrófilos são substituídos por linfócitos que secretam linfocinas, atraem e ativam macrófagos. Na presença de anticorpos, esses macrófagos ingerem e destroem os organismos. É uma resposta celular do tipo TH1. Há produção de anticorpos IgM e IgG, porém existe uma resistência das bactérias a esse ataque imunológico; provavelmente elas se alojam em locais que as protegem da detecção pelo sistema imune, por exemplo, no SNC. (LOPES, 2006)

O treponema invade o SNC desde o início da doença e nele provoca meningite clínica ou não. Além disso, a sífilis pode ter evolução mais grave em doentes com AIDS, com complicações neurológicas precoces e intensas. (LOPES, 2006)

A estreita associação da sífilis com HIV tem sido frequentemente relatada, devido ao fato de que ambas as infecções são sexualmente transmissíveis e é motivo de preocupação crescente na saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento. A infecção pelo HIV parece alterar a progressão clínica da sífilis, a interpretação dos testes sorológicos e a resposta ao tratamento. Além disso, aumenta o risco de rápida progressão para a neurosífilis sintomática. (ALMEIDA et al., 2010)

Apesar de grandes avanços no diagnóstico e tratamento observados ao longo do século 20, a sífilis ainda é um desafio e é responsável por significativa morbidade em diferentes regiões do mundo, presente na maioria dos países em desenvolvimento e em algumas áreas da América do Norte e na Europa, particularmente na Europa Oriental. Em 1999, a taxa de incidência global de sífilis primária e secundária nos EUA foi de 2,5 por 100.000 habitantes. (CARMO et al., 2001)

Estima-se uma prevalência de 3,5 milhões de novos casos de sífilis em todo o mundo anualmente, os quais são mais prevalentes em países em desenvolvimento. (CARMO et al., 2001)

A real incidência de sífilis entre indivíduos infectados pelo HIV é difícil de estimar, mas estudos de soroprevalência têm mostrado evidências de exposição prévia ao *T. pallidum* em 3% a 35% dos pacientes soropositivos. (CARMO et al., 2001)

Aparentemente, o SNC é envolvido em todos os casos iniciais de sífilis e a incidência da neurosífilis assintomática é provavelmente subestimada. (CARMO et al., 2001)

A infecção pelo *Treponema pallidum* pode ser particularmente susceptível de interagir com o HIV, porque os dois agentes patogênicos partilham as mesmas células apresentadoras de antígeno. Assim, macrófagos e micróglia do SNC podem apresentar antígenos treponêmicos aos linfócitos. Estas células expressam, constitutivamente, o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I e, após estimulação por coinfeção ou ativação de citocinas como por exemplo o IFN-gama, podem também expressar MHC classe II. Além disso, as células endoteliais da barreira hematoencefálica expressam MHC classe I e II, sendo assim capazes de atuar também como células apresentadoras de antígenos. (ALMEIDA et al., 2010)

Os efeitos adversos da coinfeção da neurosífilis sobre os resultados clínicos da infecção pelo HIV no SNC também podem ser explicados, em parte, pela persistência de perturbações imunitárias intratecais que aumentam a replicação do HIV no SNC. (ALMEIDA et al., 2010)

Como já dito anteriormente, a infecção concomitante pelo HIV pode alterar a história natural da sífilis, aumentando a propensão da doença de progredir para neurosífilis, diminuindo o período de latência, antes do início da neurosífilis, aumentando a gravidade das manifestações ou tornando a terapia padrão da sífilis, primária e secundária inadequada. (CARMO et al., 2001)

A sífilis primária comumente se apresenta com um nódulo único, indolor, que rapidamente ulcera para formar um cancro clássico. No entanto, entre pessoas infectadas pelo HIV, múltiplos cancros ou lesões primárias atípicas podem estar ausentes ou não visualizadas. (CDC, 2009)

Progressão para a sífilis secundária normalmente segue em 2 a 8 semanas após a inoculação primária. Apesar da progressão mais rápida ou doença grave poder ocorrer entre pessoas infectadas pelo HIV com imunossupressão avançada, as

manifestações clínicas são semelhantes àquelas entre pessoas não infectadas pelo HIV. (CDC, 2009)

A sífilis secundária, particularmente, a meningite aguda sífilítica, pode se assemelhar com a infecção aguda primária. Sintomas constitucionais, juntamente com sintomas focais do SNC e alterações do LCR, como presença de pleocitose linfocítica com uma proteinorraquia ligeiramente elevada, são comuns a ambos. (CDC, 2009)

Manifestações da sífilis terciária, geralmente, incluem neurosífilis, sífilis cardiovascular e sífilis gomosa ou uma doença lentamente progressiva que pode afetar qualquer órgão. Porém, sabe-se que a neurosífilis pode ocorrer em qualquer fase da sífilis. (CDC, 2009)

As manifestações de neurosífilis, meningite ou doença meningovascular ou parenquimatosa, entre pessoas infectadas pelo HIV são semelhantes as não infectadas pelo HIV. (CDC, 2009)

A doença clínica é classificada de acordo com o local e o tipo de lesão estabelecida no SNC. Na forma assintomática, a infecção é detectada apenas por testes sorológicos e/ou anormalidades no líquido e não há nenhum sintoma neurológico. (LOPES, 2006)

A forma meníngea se manifesta com sintomas de meningite: febre, fotobia, rigidez de nuca, confusão, náuseas e vômitos. Pode haver comprometimento do vértice (hidrocefalia) e/ou da fossa posterior (convulsões, afasia, hemiplegia) e até surdez. (LOPES, 2006)

Na paquimeningite, há espessamento da duramáter com dor, atrofia muscular, perda de sensibilidade e paraplegia espástica. (LOPES, 2006)

Endarterite dos vasos cerebrais caracterizam a forma meningovascular cerebral, que tem quadro semelhante ao da doença oclusiva arteriosclerótica. As alterações dependem do local irrigado pelo vaso comprometido. (LOPES, 2006)

A paralisia geral é uma alteração cerebrocortical grave, causada por atrofia grave dos lobos frontal e temporal. Os sintomas podem ser psiquiátricos, neurológicos ou ambos: tremores, delírios, convulsões, incontínências fecal e urinária e deterioração geral da mente. (LOPES, 2006)

Tabes dorsalis é causada pelas lesões das raízes posteriores e funículo posterior da medula e tronco cerebral. É caracterizada por pré ataxia, ataxia e paralisia, com alterações da marcha e dos reflexos, sinal de Romberg positivo, sinal da pupila de Argyll Robertson, artropatia de Charcot e mal perfurante plantar, além de dores em órgãos internos, que simulam emergências cirúrgicas. Atrofia ótica ocorre isolada ou associada com outras formas. (LOPES, 2006)

Por fim, a sífilis gomosa, que resulta de uma resposta exacerbada mediada por células inflamatórias contra o *Treponema pallidum*, tem como característica a invasão do cérebro por gomas, que, em geral, são originadas na piamáter e causam compressão local. (KYEBAKBE, 2010)

As manifestações neurológicas da sífilis mais freqüentemente descritas entre pacientes infectados pelo HIV são meningite aguda e doença meningovascular. (CARMO et al., 2001)

O diagnóstico da sífilis depende da detecção direta do organismo por meio de microscopia de campo escuro ou imunofluorescência direta, ou no diagnóstico sorológico presuntivo com base nos testes não treponêmicos (Venereal Disease Research Laboratory [VDRL]) e nos testes treponêmicos (*Fluorescent antibody absorption* [FTA-ABS] e *Microagglutination of treponema pallidum* [MHA-TP]). (CDC, 2009)

Doença em estágio inicial com menos de 1 ano de infecção em pessoas infectadas pelo HIV é confirmada pelos procedimentos idênticos utilizados para os não infectados pelo HIV. A infecção pelo HIV não diminui a sensibilidade ou a especificidade da microscopia de campo escuro. Porém, respostas para testes sorológicos não treponêmicos podem ser atípicas entre os infectados pelo HIV. Já os testes treponêmicos não apresentam dados que indiquem que seu desempenho

seja diferente entre os indivíduos HIV positivos em comparação com pacientes negativos. (CDC, 2009)

O diagnóstico da neurosífilis sintomática é baseado em evidências clínicas e é apoiado por anormalidades no LCR e um VDRL reativo no líquido. Investigadores, na primeira metade deste século, mostraram que mais de 70% dos pacientes com sífilis secundária apresentavam pleocitose, proteína elevada ou concentração de globulina no LCR, ou, ainda, a reação Wasserman positiva. (BERGER e LEVY, 1997)

Vários estudos mostraram que pacientes com anormalidades ou com a persistência delas no LCR por mais de 6 meses tiveram maior probabilidade de desenvolvimento da neurosífilis sintomática do que pacientes com LCR normal. (BERGER e LEVY, 1997)

O exame de líquido deve ser realizado em pessoas com sinais neurológicos ou oculares, ou sintomas de sífilis terciária ativa e falha de tratamento. O exame do LCR também é recomendado para pessoas infectadas pelo HIV com sífilis latente tardia, incluindo aquelas com sífilis de duração desconhecida. Alguns especialistas recomendam o exame do LCR para todas as pessoas infectadas pelo HIV com sífilis, independentemente da fase, especialmente se apresenta títulos de VDRL acima de 1:32 ou contagem de linfócitos T CD4+ menor que 350 células/mm³. (CDC, 2009)

O VDRL do LCR, apesar da sua elevada especificidade, tem uma implicação limitada devido à sua baixa sensibilidade, especialmente na neurosífilis assintomática. Um teste reativo estabelece o diagnóstico da neurosífilis, mas um teste negativo não exclui o diagnóstico (CDC, 2009). O ensaio FTA-Abs no CSF é mais sensível do que o teste VDRL para o diagnóstico de neurosífilis, mas também é mais propenso a resultados falso positivos. O MHA-TP também tem sido utilizado para detectar anticorpos treponêmicos no LCR com alta especificidade. Todos esses testes podem resultar em resultados falso positivos devido à contaminação do sangue durante o procedimento de punção líquórica. (CARMO et al., 2001)

Estabelecer o diagnóstico de neurosífilis pode ser mais difícil entre pessoas com infecção pelo HIV, porque a infecção pelo HIV por si só pode estar associada com pleocitose mononuclear leve, 5 a 15 células/ml, no LCR, particularmente entre indivíduos com contagem de linfócitos T CD4+ maior que 500 células/mm³ no sangue periférico. Se a neurosífilis não puder ser excluída por um VDRL negativo no LCR, esses pacientes devem ser tratados para a neurosífilis, apesar da incerteza reconhecida do diagnóstico. (CDC, 2009)

Achados radiológicos em neurosífilis são inespecíficos e incluem infarto multifocal e vários realces na substância branca. O aumento do realce nas meninges e parênquima observado na TC de crânio em pacientes HIV positivos com neurosífilis provavelmente reflete o aumento da incidência da meningite sífilítica neste grupo. No geral, o uso da RM é mais apropriada do que a TC por causa da melhor visualização da matéria branca. No entanto, a TC pode ser mais útil para o diagnóstico de complicação da doença cerebrovascular como hemorragia intracerebral. (CARMO et al., 2001)

O ressurgimento da sífilis entre indivíduos com infecção pelo HIV ressalta a importância da prevenção primária da sífilis entre essas pessoas. A triagem sorológica para sífilis é recomendada, pelo menos, anualmente para todos infectados pelo HIV sexualmente ativos. A triagem pode ser mais freqüente a cada 3 a 6 meses para aqueles com múltiplos parceiros, relações sexuais sem proteção, sexo associado ao uso de drogas ilícitas, o uso de metanfetaminas ou parceiros que participam de tais atividades. A ocorrência de sífilis em uma pessoa infectada pelo HIV é uma indicação de comportamento de alto risco. Indivíduos submetidos a triagem ou tratamento para a sífilis também devem ser avaliados para todas as demais DSTs. (CDC, 2009)

A neurosífilis deve ser tratada com 18 a 24 milhões de unidades de penicilina G cristalina, por via intravenosa, por 10 a 14 dias. Com nenhum outro antimicrobiano são obtidos melhores resultados do que com a penicilina G no tratamento de todas as formas clínicas da sífilis em doentes com AIDS, embora na neurosífilis a ceftriaxona pareça promover resultado equivalente, administrada na dose de 2g/dia, por via intravenosa ou intramuscular, durante 14 dias, em adultos. (LOPES, 2006)

Estudos sugerem que a infecção pelo HIV está associada a maiores taxas de recidiva e recorrência da sífilis após o tratamento. (ALMEIDA et al., 2010)

As respostas clínica e sorológica após o tratamento da doença em estágio inicial com menos de 1 ano de infecção devem ser monitorizadas em 3, 6, 9, 12 e 24 meses após a terapia. As respostas sorológicas ao tratamento são semelhantes em pessoas com e sem infecção pelo HIV, no entanto, podem ocorrer variações sutis, incluindo o padrão temporal da resposta. (CDC, 2009)

Estudos retrospectivos têm associado a infecção pelo HIV às deficiências das respostas sorológicas e líquóricas após terapia da neurosífilis. O exame do LCR deve ser repetido em 6 meses após a conclusão da terapia. Se houver desenvolvimento de sintomas clínicos ou aumento de títulos não treponêmicos sanguíneos acima de quatro vezes, uma repetição do exame do LCR deverá ser executada e o tratamento administrado em conformidade. O primeiro indicador no LCR de resposta ao tratamento da neurosífilis é uma diminuição da linfocitose. O VDRL no fluido CSF pode responder mais lentamente e títulos séricos devem ser monitorizados durante os próximos 12 a 24 meses. (CDC, 2009)

2.2.6 Outras manifestações infecciosas

2.2.6.1 Manifestações virais

2.2.6.1.1 Vírus herpes simples

Os vírus herpes simples (HSV), um membro da família *Herpesviridae*, tem sido implicado em infecções humanas desde descrições de lesões disseminadas na pele nos tempos da Grécia antiga. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

As infecções pelo vírus herpes simples tipo 1 (HSV 1) e tipo 2 (HSV 2) são comuns, com uma soroprevalência de HSV 1 em adultos de aproximadamente 60% e uma soroprevalência do HSV 2 entre pessoas com idade superior a 12 anos de 17%. Aproximadamente 70% das pessoas infectadas pelo HIV são soropositivas para HSV 2 e 95% são soropositivas para HSV 1. O HSV 1 é mais associado a infecção não genital e o HSV 2 a infecção genital. Na maioria das pessoas infectadas com HSV, as infecções são reconhecidas clinicamente. Os HSV são um fator de risco para aquisição do HIV. (CDC, 2009)

As infecções por HSV em hospedeiros imunocomprometidos são usualmente devidas à reativação de infecção latente e são clinicamente mais graves, podendo ser progressivas e exigirem um tempo mais longo para cura. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

A encefalite pelo HSV 1 é a manifestação neurológica mais comum em adultos infectados pelo HIV. Ela ocorre em aproximadamente 3% dos pacientes com complicações neurológicas e é caracterizada por necrose hemorrágica do lobo temporal. As manifestações clínicas incluem cefaléia, febre, alteração de consciência e anormalidades na fala e no comportamento. Em geral, tais manifestações são mais fulminantes em indivíduos HIV positivos. (BERGER e LEVY, 1997)

O diagnóstico da infecção herpética pode ser através da cultura viral, da PCR para detectar o DNA do HSV 1 ou através da detecção do antígeno HSV 1 (CDC, 2009). Os achados no LCR desses pacientes são variáveis, mas usualmente consistem em uma pleocitose, com presença de leucócitos polimorfonucleares e monócitos. A concentração de proteína está caracteristicamente elevada e o nível de glicose usualmente é normal. O diagnóstico pode ser obtido por PCR do LCR. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

O tratamento depende da manifestação causada pelo vírus. Praticamente a administração de aciclovir intravenoso é o tratamento de escolha para infecções por HSV mucocutâneas em hospedeiros imunocomprometidos, encefalite por herpes simples tipo 1 e infecções neonatais. (CDC, 2009)

A mortalidade e a morbidade da encefalite herpética são elevadas, mesmo com HAART apropriada. No presente, a mortalidade é de aproximadamente 30% nos indivíduos com mais de 1 ano de tratamento antirretroviral. Além disso, aproximadamente 50% dos sobreviventes têm comprometimento neurológico moderado ou grave. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

2.2.6.1.2 Vírus varicela zoster

A varicela e o herpes zoster são quadros clínicos produzidos pelo mesmo agente etiológico, o vírus varicela zoster. Aproximadamente 95% dos adultos com idade maior que 21 anos nascidos nos Estados Unidos tiveram a manifestação primária do vírus varicela zoster (VVZ), conhecida como varicela. O herpes zoster geralmente é decorrente da reativação do vírus latente, ocorrendo em adultos e pacientes imunocomprometidos. Nestes últimos, a doença, geralmente benigna, pode apresentar uma evolução grave e até fatal. O risco de uma pessoa desenvolver herpes zoster é de 15% a 20%. A incidência de herpes zoster é 15 vezes maior em adultos infectados pelo HIV em comparação com os não infectados. O herpes zoster pode ocorrer em adultos infectados pelo HIV com qualquer contagem de linfócitos T CD4 +, mas a frequência da doença é maior quando a contagem desses linfócitos é menor que 200 células/mm³ e esse risco não é reduzido pelo uso da HAART. (CDC, 2009)

A erupção da varicela aparece pela primeira vez sobre a cabeça, em seguida, no tronco, e, finalmente, nas extremidades, evoluindo através de estágios de vesículas, pústulas e crostas. (CDC, 2009)

O herpes zoster se manifesta como uma erupção cutânea dolorosa em uma distribuição de dermatômos, muitas vezes precedida por dor prodrômica. Os locais mais comuns de herpes zoster são os dermatômos torácicos (40%-50% dos casos), seguido de nervos cranianos (20%-25%), cervical (15%-20%), lombar (15%) e sacral (5%). As alterações da pele começam com uma erupção maculopapular eritematosa, seguidas pelo aparecimento de vesículas claras e acompanhadas de

dor. A formação de novas vesículas continua durante 3 a 5 dias, seguidas de lesões pustulosas. As crostas tipicamente persistem durante 2 a 3 semanas. Cerca de 20% a 30% dos pacientes infectados com HIV têm um ou mais episódios posteriores de herpes zoster, podendo envolver dermatômos iguais ou diferentes. Aproximadamente 10%-15% dos pacientes soropositivos apresentam neuralgia pós-herpética como complicação decorrente do herpes zoster. (CDC, 2009)

A maioria das complicações relacionadas ao herpes zoster ocorre em pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ menores que 200 células/mm³. O SNC é o principal órgão alvo para a disseminação do herpes zoster em pacientes coinfectados com HIV. Várias síndromes neurológicas estão relacionadas com a coinfeção VVZ/HIV, incluindo vasculite de SNC, leucoencefalite multifocal, ventriculite, mielite, neurite óptica, paralisia de nervos cranianos, lesões focais do tronco cerebral e meningite asséptica. (CDC, 2009)

A varicela e o herpes zoster são distintos em aparência e geralmente podem ser diagnosticados clinicamente. Quando as lesões são atípicas ou o diagnóstico é incerto, secreções de uma lesão a fresco ou biópsias de tecidos podem ser submetidos à cultura viral. A histopatologia e a PCR podem ajudar no diagnóstico de infecções de VVZ de órgãos viscerais (por exemplo, na encefalite, na retinite e na pneumonite). (CDC, 2009)

A terapia antiviral específica deve ser instituída dentro de uma semana do início do exantema ou a qualquer momento antes das crostas em todos os pacientes imunodeprimidos com herpes zoster. As opções de tratamento recomendadas para herpes zoster localizada em pacientes infectados pelo HIV são valaciclovir, famciclovir ou aciclovir oral por 7-10 dias. Se as lesões cutâneas forem extensas ou se o envolvimento visceral for suspeito, o aciclovir intravenoso deve ser iniciado e continuado até que a melhora clínica seja evidente. (CDC, 2009)

Apesar da incidência de herpes zoster em adultos infectados pelo HIV não ser afetada pela HAART, a otimização dessa terapia é recomendada em pacientes com infecções de VVZ que são difíceis de tratar. (CDC, 2009)

2.2.6.2 Manifestações bacterianas

2.2.6.2.1 Pneumococco

A infecção por esta bactéria piogênica tem sido cada vez mais observada no indivíduo HIV positivo e pode muitas vezes preceder o início da imunodeficiência. (BERGER e LEVY, 1997)

É surpreendente que a meningite bacteriana continua sendo rara na população. Pacientes com meningite pneumocócica e infecção por HIV têm uma mortalidade mais alta em comparação com aqueles HIV positivos. O abscesso cerebral pneumocócico também pode ser encontrado. (BERGER e LEVY, 1997)

2.2.6.2.2 *Listeria monocytogenes*

Pode causar meningite e abscesso cerebral. Ela tem uma maior taxa de envolvimento do tronco cerebral que outras bactérias. A mortalidade por *Listeria monocytogenes* é de 30% nessa população. (BERGER e LEVY, 1997)

2.2.6.2.3 Salmonela e outras bactérias

A salmonela pode causar meningite e abscesso cerebral. A *Nocardia sp.* também é encontrada em pacientes imunocomprometidos. Lesões cerebrais causadas por *Bartonella sp.* têm sido relatadas. Esta bactéria pode também causar lesões cutâneas, que se confundem com Sarcoma de Kaposi. (BERGER e LEVY, 1997)

2.2.6.2.4 Infecções micobacterianas

A tuberculose tem sido relatada como um problema comum em pacientes HIV infectados e as manifestações extrapulmonares têm sido encontradas em 60% dos casos. Em pacientes com HIV e Tuberculose (TB) com comprometimento do SNC, a cultura do LCR é positiva em 3% a 10% das vezes. Devido a dificuldade de realizarem estas culturas, as complicações neurológicas relacionadas à TB podem ser subdiagnosticadas. A meningite tuberculosa é a complicação neurológica mais comum nessa população. Cefaléia, encefalopatia e anormalidades nos nervos cranianos são frequentemente observados. Os tuberculomas podem gerar efeitos de massa. No LCR encontramos pleocitose linfocítica e glicorraquia. Há diferença de prevalência de lesões neurológicas em indivíduos com TB HIV positivos e negativos, com 60% na população coinfectedada contra 14% nos mono infectados. (BERGER e LEVY, 1997)

Finalmente a tuberculose neurológica é mais comum quando há falência do tratamento com tuberculostáticos ou quando a micobactéria cria resistência contra essas drogas. (BERGER e LEVY, 1997)

As micobactérias não tuberculosas também causam manifestações neurológicas. A *Mycobacterium avium* pode causar meningite. (BERGER e LEVY, 1997)

2.2.6.3 Manifestações fúngicas

2.2.6.3.1 Histoplasmose

A histoplasmose é causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum*. A infecção é endêmica em algumas regiões dos Estados Unidos e também na América Latina. A doença sintomática tem uma incidência anual que se aproxima a 5%. A exposição ambiental, sorologia positiva para *Histoplasma sp.* e uma contagem de linfócitos T CD4 + menor que 150 células/mm³ estão associados a um risco aumentado de doença sintomática. (CDC, 2009)

histoplasmose disseminada e achados de infecção do SNC não explicados por outra causa. (CDC, 2009)

Os pacientes com histoplasmose disseminada moderadamente grave a grave devem ser tratados com uma formulação lipídica de anfotericina B intravenosa durante duas semanas ou até uma melhora clínica, seguido de itraconazol oral. (CDC, 2009)

Em indivíduos com histoplasmose disseminada menos grave, o itraconazol oral como terapia inicial é suficiente. (CDC, 2009)

Para as pessoas com meningite confirmada, a anfotericina B lipossomal deve ser administrada como terapia inicial por 4 a 6 semanas a uma dosagem de 5 mg/kg por dia. Isto deve ser seguido com uma terapia de manutenção com itraconazol, na dose de 200 mg duas ou três vezes por dia, durante um total de mais de 1 ano e até a resolução das anormalidades do LCR. (CDC, 2009)

A interrupção da terapia profilática é segura naqueles pacientes que apresentam uma boa resposta ao tratamento com a HAART e que retomam os linfócitos CD4+ maior que 150 células/mm³. (CDC, 2009)

2.2.6.3.2 Aspergilose

A infecção é mais frequentemente causada por *Aspergillus fumigatus*. A aspergilose invasiva ocorre entre os pacientes com infecção avançada pelo HIV e era mais comum antes do advento da HAART. Fatores de risco específicos incluem neutropenia, a utilização de corticosteróides, a exposição ao amplo espectro de terapia antibacteriana e pneumonia ou outra doença pulmonar anterior. Os indivíduos que tem aspergilose associada ao HIV normalmente têm contagens de linfócitos T CD4 + menores que 100 células/mm³ e um histórico de outras infecções oportunistas definidoras de AIDS. (CDC, 2009)

TC mostra lesões subcorticais hipodensas, com ou sem impregnação de contraste, podendo ser únicas ou múltiplas. (CDC, 2009)

O comprometimento do SNC pelo *T. cruzi* em indivíduos HIV positivos ocorre principalmente por reativação da doença de Chagas pela imunossupressão decorrente do retrovírus. O diagnóstico pode ser feito pela identificação do parasita por métodos diretos no sangue, LCR e outros fluidos corporais. A positividade do xenodiagnóstico, a hemocultura e a PCR não devem ser consideradas como evidência de reativação, uma vez que, mesmo em imunocompetentes nas fases crônicas da doença de Chagas, esses testes são positivos. A avaliação sorológica também não é diagnóstico de reativação, mas pode ser usada como exame complementar, bem como os exames de imagem, TC ou RM. As provas sorológicas utilizadas são hemaglutinação, IFI e ELISA. A parasitemia elevada, em estudos prospectivos, mostrou-se importante fator preditivo de reativação da doença de Chagas em 50% dos casos. (CDC, 2009)

Sem tratamento ou com tratamento tardio, a mortalidade da meningoencefalite por reativação da doença de Chagas em pacientes coinfectados é muito alta, praticamente 100%. A utilização precoce de benzonidazol se mostrou efetiva na redução da parasitemia, na estabilização do quadro clínico e no controle do dano tecidual resultante da presença do parasita, reduzindo a letalidade para 20% naqueles que completam 30 dias de tratamento. A dose utilizada desse medicamento é de 5 a 7 mg/Kg/dia em adultos e 7 a 10 mg/Kg/dia em crianças. O tempo total da terapia anti-chagásica é de 60 a 90 dias. (CDC, 2009)

A profilaxia secundária com 2,5 a 5 mg/kg de benzonidazol, 3 vezes por semana, deve ser considerada para pacientes HIV positivos tratados por reativação da doença de Chagas e que alcançaram a remissão clínica e a negatificação da parasitemia, principalmente naqueles com linfócitos T CD4 + menor que 200 células/mm³. (CDC, 2009)

Na literatura, há relato de alguns casos de comprometimento de SNC por outros protozoários, como meningoencefalite por *Acanthamoeba*, *Strongyloides* e neurocisticercose. (BERGER e LEVY, 1997)

2.3 MANIFESTAÇÕES NÃO INFECCIOSAS

2.3.1 Demência

Após os primeiros casos de AIDS relatados em 1983, foi descrita uma encefalopatia que se seguia à enfermidade em 18 de 50 pessoas com doença neurológica relacionada à AIDS. Nesse período, a demência pelo HIV recebeu vários nomes, incluindo encefalite subaguda, encefalite de células gigantes multinucleadas, complexo de demência pela AIDS e doença motora/cognitiva associada ao HIV. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Atualmente, tem-se nesse contexto três condições distintas: a deficiência neurocognitiva assintomática, o transtorno neurocognitivo leve associado ao HIV e a propriamente dita demência associada ao HIV (DAH). O complexo de demência pela AIDS, um termo usado com menos frequência agora, descreve a síndrome como uma demência subcortical com alterações na memória, movimento e humor. (UPTODATE, 2008)

A deficiência neurocognitiva assintomática se refere a indivíduos que pontuam um desvio padrão abaixo do valor médio de pelo menos duas áreas de um teste padronizado neuropsicológico. No entanto, a deficiência em testes não está relacionada a uma deficiência funcional observável. Já o transtorno cognitivo leve descreve um indivíduo que demonstra comprometimento em testes neuropsicológicos como o anterior, mas também apresenta algum tipo de comprometimento leve nas atividades diárias. (UPTODATE, 2008)

A DAH, neste esquema de classificação, se refere a uma pessoa com acentuado prejuízo em testes neuropsicológicos e no funcionamento diário. Esses indivíduos apresentam uma combinação de limitações adquiridas em habilidades cognitivas como atenção ou concentração, velocidade de processamento, abstração, memória, fala ou habilidades visual e espacial, além de anormalidades na atividade motora ou alterações no funcionamento emocional ou comportamental. O paciente tem um

nível claro de consciência, mas os sintomas gerais causam prejuízos significativos no trabalho ou atividades da vida diária. Ainda não se sabe ao certo se o transtorno cognitivo leve predispõe ou se é uma manifestação precoce de DAH. (UPTODATE, 2008)

No início de 1990, a demência afetou 16% dos pacientes com AIDS, com uma incidência anual de 7%. Durante este período, a DAH era frequentemente uma complicação que progredia durante vários meses até a morte do indivíduo. (SAKTOR et al., 2002)

A introdução da HAART, em 1996, resultou na supressão da carga viral sistêmica do HIV e melhora significativa na sobrevivência de pacientes com infecção pelo HIV. Além disso, também tem sido associada com uma melhora no desempenho cognitivo e uma diminuição da incidência de DAH. Nos últimos anos, a incidência de demência do HIV diminuiu aproximadamente 50%. (SAKTOR, 2002)

A DAH tem sido considerada uma doença que ocorre quando há imunossupressão avançada. Na era pré HAART, a contagem média de linfócitos T CD4+ na pessoa acometida dessa doença era de 200 células/mm³, contudo, ultimamente a contagem média desses linfócitos tem ultrapassado 500 células/mm³. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Parece haver vias paralelas que levam ao desenvolvimento da demência: a neurotoxicidade viral direta e a toxicidade originária de produtos inflamatórios produzidos por células infectadas. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Existem algumas teorias que tentam explicar os mecanismos patológicos da lesão neuronal da demência associada ao HIV. Acredita-se que o processo envolva a ativação de macrófagos ou de células da micróglia e/ou a ativação de citocinas e quimiocinas, levando a poda neuronal anormal. Estudos de autópsia de pacientes HIV positivos com demência mostram mudanças características da substância branca com desmielinização, nódulos microgliais, células gigantes multinucleadas e infiltrado perivascular. As estruturas dos gânglios basais e nigrostriatal são afetadas

no início do curso da demência, com subsequente perda difusa neuronal, resultando em até 40% de redução de neurônios frontal e temporal. (UPTODATE, 2008)

Mesmo que a HAART tenha reduzido a incidência de DAH, esta continua a ser um grave problema clínico em indivíduos com infecção avançada (SAKTOR et al., 2002). Entretanto, houveram importantes mudanças na epidemiologia da DAH desde sua introdução. (UPTODATE, 2008)

O padrão das doenças neurológicas associadas ao HIV mudou drasticamente após a HAART nos países industrializados. As mudanças acompanharam as alterações dos tratamentos ao longo dos anos, sendo atualmente a terapia com múltiplas drogas associadas o que melhor se correlaciona com prognóstico favorável para o SNC. (SAKTOR, 2002)

Na era pré HAART, a demência pelo HIV era observada de forma mais frequente, ocorrendo em aproximadamente 50% dos pacientes em estágios avançados da AIDS. Sua incidência era de 4% simultaneamente ao diagnóstico da AIDS, de 7% no primeiro ano da doença e 14% em 2 anos. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Com a HAART a incidência de DAH diminuiu de forma substancial; porém a prevalência parece ter aumentado devido, em grande parte, a sobrevida prolongada dos pacientes acometidos. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Tem-se sugerido maior suscetibilidade em faixas etárias extremas, mas ainda permanece uma doença de homens adultos jovens. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Alguns fatores de risco para desenvolvimento de demência na era pré HAART incluem alta taxa de HIV no plasma antes do tratamento, idade avançada, baixa contagem de linfócitos T CD4+, evidência de doença sistêmica como anemia, e características clínicas como depressão e a presença de retardamento psicomotor em teste neuropsiquiátrico (SAKTOR, 2002). Outro cofator, que parece contribuir para neuropatogênese em pacientes infectados com HIV, é o vírus da hepatite C (HCV), que coinfecta a micróglia (UPTODATE, 2008). Permanece por determinar se esses fatores de risco de demência continuam na era HAART. (SAKTOR, 2002)

Na era pré HAART, os níveis de RNA do HIV no líquido eram correlacionados com o grau de demência e comprometimento cognitivo. A correlação entre os níveis de RNA e o risco de DAH não são claras na era pós HAART. (UPTODATE, 2008)

A DAH segue a clássica tríade de sintomas de demência subcortical: deficiência de memória, sintomas depressivos e distúrbios psicomotores e tem características compatíveis com achados patológicos em gânglios basais dopaminérgicos. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

A ausência de disfunção cortical superior, incluindo afasia, agnosia e apraxia ajuda a distinguir DAH da demência cortical, como ocorre na doença de Alzheimer. (UPTODATE, 2008)

No início, os pacientes geralmente apresentam sintomas sutis, que podem ser negligenciados ou atribuídos a fadiga ou outras doenças do SNC, tais como a dificuldade leve com a leitura, compreensão, memória e habilidades matemáticas. Os primeiros sintomas motores incluem marcha instável, fraqueza nas pernas, e tremor. Outras manifestações iniciais podem incluir apatia, letargia, perda do desejo sexual e capacidade de resposta emocional diminuída. Déficits iniciais de linguagem são incomuns. Perturbação afetiva é frequentemente associada com a DAH e pode ser uma manifestação precoce da doença. Estes indivíduos frequentemente apresentam sintomas depressivos típicos de anedonia, humor irritável, insônia, perda de peso, inquietação e ansiedade. Ao contrário de outros indivíduos com depressão maior, esses pacientes são frequentemente reconhecidos pela falta de crises de choro ou relatos de tristeza. (UPTODATE, 2008)

A depressão com DAH pode progredir à psicose com idéias paranóicas e alucinações. Além disso, cerca de 5 a 8% dos pacientes com DAH desenvolvem mania. (UPTODATE, 2008)

Na sua forma avançada, a DAH se apresenta com características de um processo demencial subcortical frontal em associação com imunodeficiência grave. Declínios em prontidão mental (bradifrenia) e lentidão de movimentos (bradicinesia) são características importantes e muitas vezes o paciente se queixa de dificuldade de

memória. Além disso, os indivíduos experimentam deficiência dos movimentos oculares sacádicos, marcada dificuldade com os movimentos suaves dos membros (especialmente nas extremidades inferiores), disdiadococinesia, hiperreflexia, e sinais de liberação frontal, tais como os reflexos glabulares. (UPTODATE, 2008)

Alterações na memória, na atenção e nas habilidades motoras, bem como labilidade de humor são comuns em pacientes infectados pelo HIV e apresentam um desafio diagnóstico para o médico, uma vez que estes sintomas podem representar uma grande variedade de doenças. O diagnóstico preciso é essencial para o tratamento do indivíduo. (UPTODATE, 2008)

Testes neuropsicológicos abrangentes ajudam a determinar a extensão do comprometimento cognitivo e identificam outros potenciais fatores contribuintes, como depressão e ansiedade. Entretanto, o teste extenso é caro e requer profissionais altamente qualificados para a administração e interpretação. (UPTODATE, 2008)

A escala internacional de DAH (tabela 1) pode também ser uma ferramenta útil que deve ser administrada em série com a progressão documentada da doença. (UPTODATE, 2008). Sua aplicação é fácil e rápida, sendo viável para utilização mesmo em países com poucos recursos financeiros por ser de fácil interpretação. (SAKTOR et al., 2005)

Tabela 1 - Escala Internacional de demência do HIV

Memória de Registro - Dê quatro palavras para recordar (chapéu, cão, feijão, vermelho) - um segundo para dizer cada. Em seguida, pedir ao paciente todas as quatro palavras depois de ter dito. Repita as palavras se o paciente não se lembrar de todas elas imediatamente. Diga ao paciente que você irá pedir que ele se lembre das palavras novamente um pouco mais tarde.

1. Velocidade Motora: Solicite ao paciente que toque os dois primeiros dedos da mão não dominante de forma mais ampla e tão rapidamente quanto possível.

4 pontos = 15 repetições em 5 segundos
 3 pontos = 11-14 repetições em 5 segundos
 2 pontos = 7-10 repetições em 5 segundos
 1 ponto = 3-6 repetições em 5 segundos
 0 ponto = 0-2 repetições em 5 segundos

2. Velocidade psicomotora: Solicite ao paciente que execute os movimentos a seguir com a mão não dominante, o mais rapidamente possível: 1) Fechar a mão em punho em uma superfície plana; 2) Colocar a mão espalmada sobre uma superfície plana, com a palma para baixo; 3) Colocar a mão perpendicularmente a uma superfície plana, com o lado do quinto quirodáctilo. Demonstrar e aguardar o paciente realizar duas vezes a prática.

4 pontos = 4 sequências em 10 segundos
 3 pontos = 3 sequências em 10 segundos
 2 pontos = 2 sequências em 10 segundos
 1 ponto = uma sequência em 10 segundos
 0 ponto = incapaz de executar

3. Recuperação de memória: Peça ao paciente para se lembrar das quatro palavras. Para as palavras que ele não lembrar, induzir com uma pista semântica da seguinte forma: animal (cão); peça de roupa (chapéu); vegetal (feijão), cor (vermelho).

Dê 1 ponto para cada palavra que o paciente lembrou espontaneamente.
 Dar 0,5 ponto para cada resposta correta após a indução.
 Máximo: 4 pontos.

Pontuação total da Escala Internacional de Demência do HIV: é a soma dos escores dos itens 1-3. A pontuação máxima possível é de 12 pontos. Um paciente com uma pontuação ≤ 10 deve ser avaliado posteriormente para a possível demência.

Fonte: Saktor et al. (2005)

Deve-se ter em mente que o déficit cognitivo pode ser um sintoma de apresentação de outras infecções oportunistas, como a neurotoxoplasmose, LEMP, ou outras condições, como por exemplo, sífilis terciária, deficiências nutricionais, ou disfunção da tireóide. Portanto, os exames de imagem são extremamente necessários para eliminar outros potenciais diagnósticos associados com a cognição pobre. (UPTODATE, 2008)

A TC geralmente mostra atrofia cerebral, mas os achados podem ser normais. Geralmente a atrofia central é mais pronunciada que a cortical. Achados semelhantes são vistos na RM. Hiperintensidades de gânglios basais e substância branca podem ser visualizadas nas imagens em T2 e são distribuídas simetricamente, podendo ser confundidas com lesões da LEMP, mas ao contrário destas, não são hipointensas em T1. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Ainda não foi identificado nenhum tratamento eficaz direcionado para a DAH. As bases da terapêutica se encontram no uso de HAART que apresente grande capacidade de penetração no SNC (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009). Drogas com os

mais altos níveis de penetração no SNC incluem AZT, D4T, 3TC, ABC, NVP, IDV, LPV e RTV. (UPTODATE, 2008)

Estudos demonstram melhora na atenção e fluência verbal, mas uma deterioração em aprender e em manter a atenção. Esta observação acontece mesmo em pacientes com supressão viral. Isso apóia a crescente evidência de que a HAART não impede danos neuropsicológicos, mas pode alterar o tipo de deficiência e retardar o aparecimento da demência. Dois estudos sugerem que o início da HAART tem pouco impacto sobre déficits neuropsicológicos pré-estabelecidos, particularmente se a imunossupressão é sustentada apesar do tratamento. Não está claro se esta observação é devido a dano neuronal não reversível, pouca penetração de terapia no SNC ou a falta de aderência a esta devido ao comprometimento neurológico. (UPTODATE, 2008)

Os baixos níveis de concentração das drogas no líquido, que foram recentemente documentados, suscitam preocupações em relação à evolução de resistência viral a esses medicamentos no compartimento do SNC (UPTODATE, 2008). Deve-se atentar, entretanto, ao fato de que apesar dos aparentes avanços, as falhas terapêuticas com HAART ainda ocorrem em cerca de 50% dos pacientes. (SAKTOR et al., 2002)

Pacientes com sintomas depressivos devem ser submetidos a uma avaliação psiquiátrica completa para determinar a necessidade de medicamentos antidepressivos. Se os antidepressivos são iniciados, o indivíduo deve ser cuidadosamente monitorizado para o aparecimento de mania. Metilfenidato ou outros estimulantes são muitas vezes tratamentos eficazes para a apatia. Como em todos os casos de demência, avaliações da segurança do indivíduo devem ser utilizadas e pacientes que necessitam de supervisão devem ser encaminhados para instalações adequadas. (UPTODATE, 2008)

A memantina é um análogo da amantadina e atua como um antagonista de N-metil-D-aspartato (NMDA). Ela tem sido usada para o tratamento de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e está sendo avaliada para uso na DAH. (UPTODATE, 2008)

Apesar do aparente avanço, a demência continua a ser uma importante doença definidora de AIDS em grande parte dos pacientes infectados. (SAKTOR, 2002)

No período pré HAART, a expectativa de vida em indivíduos com DAH era de 6 meses. A instituição da HAART aumentou de forma considerável a expectativa de vida dos pacientes acometidos e pode-se observar uma recuperação parcial das deficiências neurocognitivas. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Sabe-se que a vasta maioria dos indivíduos infectados pelo HIV não têm acesso ao tratamento antirretroviral e não é afetada pelos recentes avanços na morbimortalidade da infecção pelo HIV, o que pode, de certo modo, ser fator de confusão de alguns dados epidemiológicos em países com menos recursos financeiros. (SAKTOR, 2002)

Outro fator que pode contribuir para uma distorção na epidemiologia da DAH em um futuro próximo é o aumento de vírus HIV mutantes, resistentes aos antirretrovirais, levando a um subsequente declínio de linfócitos T CD4+ nos infectados, fazendo com que a incidência de doenças neurológicas relacionadas ao HIV comece a aumentar novamente. (SAKTOR, 2002)

2.3.2 Neuropatia periférica

A neuropatia periférica é uma complicação neurológica comum associada ao HIV e pode ser a primeira manifestação da doença. As síndromes de neuropatia periférica mais comuns são a polineuropatia distal simétrica, polineuropatia desmielinizante inflamatória, polirradiculopatia, mononeuropatia, mononeuropatia múltipla e neuropatia autonômica. Elas são um tanto específicas de acordo com a fase da doença e esta especificidade reflete os mecanismos distintos de patogênese dos diferentes tipos de neuropatias periféricas em indivíduos HIV positivos. (ZANETTI; MANZANO; GABBAI, 2004)

A neuropatia periférica pode ocorrer como uma complicação de própria infecção pelo HIV, ou efeito colateral do uso da HAART ou devido a fatores do próprio hospedeiro, como diabetes. (UPTODATE, 2010a)

A prevalência de neuropatia periférica associada ao HIV é estimada em 15% a 50%. A polineuropatia simétrica distal é o envolvimento mais comum dos nervos periféricos em indivíduos HIV positivos. (VIDAL et al., 2007)

Com a introdução da HAART a incidência global de neuropatias associadas ao HIV diminuiu. No entanto, determinadas síndromes neurológicas associadas ao HIV têm surgido na era pós HAART, o que pode ser uma complicação da terapia antirretroviral crônica. (UPTODATE, 2010b)

Os principais antirretrovirais relacionados com neuropatia periférica são a DDI, zalcibatina e D4T. A neuropatia associada a estes agentes parece ser dependente da dose. Outras drogas utilizadas no tratamento da AIDS e suas complicações, como a hidroxiureia, isoniazida, vincristina e talidomida também podem levar a uma neuropatia periférica semelhante. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

As manifestações mais comuns da polineuropatia simétrica distal incluem uma sensação de queimação e parestesia nos pés. A hipersensibilidade pelo simples contato impede o paciente de caminhar. O envolvimento das extremidades superiores e uma fraqueza distal são notados em fases avançadas. O exame neurológico evidencia uma perda da sensibilidade térmica e dolorosa de distribuição em luva e meia, aumento do limiar para sensibilidade vibratória e diminuição da intensidade do reflexo aquileu quando comparado ao patelar. Acredita-se que as citocinas produzidas pela infecção pelo HIV possam contribuir para polineuropatia simétrica distal. O tratamento envolve o uso de antidepressivos tricíclicos, analgésicos, anticonvulsivantes e capsaicina tópica, porém os resultados não são muito satisfatórios. (UPTODATE, 2010a)

A polineuropatia desmielinizante inflamatória pode surgir nas fases iniciais da infecção pelo HIV, apresentando uma evolução aguda - Síndrome de Guillain-Barré (SGB) ou uma polirradiculopatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC). Os

aspectos clínicos de SGB e PDIC em pacientes com infecção pelo HIV são semelhantes aos sem infecção por esse vírus. A marca registrada do SGB e PDIC é a apresentação simétrica, fraqueza muscular proximal e distal, com arreflexia. Os sinais e sintomas sensoriais, se presentes, geralmente afetam extremidades distais. Na SGB os sintomas atingem o pico em menos de quatro semanas, já na PDIC a progressão continua por mais de oito semanas, com um curso que pode ser constante, progressivo ou recidivante. (UPTODATE, 2010b)

A síndrome de Guillain-Barré também pode ocorrer no início da infecção pelo HIV e tem sido relatada no contexto da soroconversão. O pico de manifestações clínicas em quatro semanas após o início inclui comprometimento respiratório, fraqueza facial, oftalmoparesia e disfunção autonômica. Num relato de 10 pacientes com SGB infectados com HIV a contagem de linfócitos T CD4+ média foi de 367 células/mm³ e a SGB foi o primeiro sintoma dessa infecção em três pacientes. Em contraste, a PDIC ocorre principalmente durante a doença moderada a severa. (UPTODATE, 2010b)

O papel do HIV na SGB e PDIC não é claro. Parece ser provável que a presença do HIV desencadeia um processo autoimune que leva à neuropatia. (UPTODATE, 2010b)

O exame patológico de fibras nervosas de indivíduos com SGB e PDIC apresentou desmielinização e escassos infiltrados mononucleares. No entanto, o diagnóstico de PDIC e SGB é geralmente baseado na apresentação clínica e na eletrofisiologia. (UPTODATE, 2010a)

O tratamento envolve o uso de plasmaférese, imunoglobulinas e raramente glicocorticóide. (UPTODATE, 2010a)

A polirradiculopatia progressiva apresenta-se com parestesias sacrais e de membros inferiores, paraparesia flácida, arreflexia, perda sensorial e retenção urinária, com todas estas manifestações evoluindo de forma rápida. O líquido apresenta pleocitose as custas de polimorfonucleares. Embora a cultura do líquido seja raramente positiva, a maioria desses casos está relacionada à infecção das raízes nervosas pelo CMV.

Cerca da metade dos pacientes podem estabilizar o quadro clínico com o uso de ganciclovir ou foscarnet. (UPTODATE, 2010b)

A mononeuropatia é uma manifestação clínica incomum dentre as doenças neurológicas que podem afetar os pacientes HIV positivos. Pode envolver tanto nervos cranianos quanto periféricos. A apresentação clínica depende especificamente do nervo que é comprometido. Punho ou pé caído, paralisia facial, perda auditiva neurossensorial e paralisia do diafragma têm sido relatados. As etiologias incluem infecção, doença imunológica, e compressão. A infecção aguda por HIV tem sido associada com o aparecimento de paralisias faciais unilateral ou bilateral. O diagnóstico é baseado no quadro clínico e confirmado por testes eletrofisiológicos. O tratamento pode ser realizado com um breve curso de prednisona e o prognóstico é excelente. (UPTODATE, 2010a)

Já a mononeuropatia múltipla, que geralmente é associada com vasculite, é uma manifestação incomum e apresenta-se como uma polineuropatia sensório-motora assimétrica, dolorosa, afetando múltiplos nervos, muitas vezes em uma progressão gradual. Com contagens de linfócitos T CD4+ inferiores a 50 células/mm³ esta neuropatia progride rapidamente para uma tetraparesia. O diagnóstico pode ser realizado através de estudos eletrofisiológicos e da análise do LCR para avaliação de infecção associada pelo CMV. O tratamento pode ser realizado com ganciclovir, plasmaférese, imunoglobulinas e prednisona. (UPTODATE, 2010b)

E por fim, a disfunção autonômica, sobre a qual a maioria dos dados de sua associação com infecção pelo HIV foi publicada na era pré HAART. Tais estudos sugeriram que ligeiras anormalidades ocorrem no início da doença pelo HIV. No entanto, já existem dados sobre a prevalência ou severidade da disfunção autonômica em pacientes em uso da HAART. As manifestações de disfunção autonômica em pacientes infectados com HIV são semelhantes àquelas encontradas em indivíduos não infectados. Os sintomas mais comuns incluem hipotensão ortostática, síncope e pré-síncope, hipertensão arterial, arritmias cardíacas, diarreia, disfunção da bexiga, impotência, anidrose e/ou hiperidrose. A disfunção autonômica da infecção pelo HIV pode resultar no envolvimento de vias autonômicas centrais ou periféricas. Algumas evidências sugerem que a infecção por HIV só, ou através de

um mecanismo autoimune, pode desempenhar um papel no desenvolvimento de lesões autonômicas. A disfunção autonômica pode também ser devida a alguns medicamentos já citados anteriormente. O diagnóstico pode ser através da realização de testes autonômicos. Sendo assim, conclui-se que a HAART não diminuiu a incidência de neuropatias em indivíduos HIV positivos, uma vez que seu uso crônico pode acarretar ainda mais neuropatias periféricas. (UPTODATE, 2010b)

2.3.3 Mielopatia

O comprometimento crônico da medula espinhal mais frequente na síndrome da imunodeficiência adquirida é a mielopatia vacuolar, com registros diferentes variando entre 30% a 90% dos indivíduos com acometimento do sistema nervoso pelo HIV. Em 1996 foram descritos 40% de mielopatias em pacientes com AIDS submetidos à necrópsia (ARAÚJO, A.Q-C; ARAÚJO, A.P.; NOVIS, 1996). Após a introdução da HAART, evidenciou-se a mielopatia vacuolar em 20% a 50% das necrópsias. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Em 1985, constatou-se que, no início da soroconversão, a medula espinhal era afetada progressivamente, levando a uma clínica de paraparesia espástica e ataxia sensorial (LEON-SARMIENTO; ELFAKHAN; BOUTROS, 2009). A correlação entre a presença do HIV e a mielopatia vacuolar tem sido questionada em vários estudos. Os vacúolos que definem a patologia são caracterizados por alargamento dos espaços interlamelares e periaxoniais, que geralmente contêm macrófagos. Topograficamente, as lesões se concentram nos funículos laterais e posteriores da medula espinhal e, regionalmente, com maior frequência, no segmento torácico. Os macrófagos infectados pelo HIV parecem estar presentes na medula espinhal de todos com mielopatia vacuolar, apesar de representarem apenas pequena porcentagem do número total de macrófagos e micróglia presentes. Os mecanismos de formação dos vacúolos e do acúmulo dos macrófagos são pouco compreendidos. Estudiosos propõem que a produção de linfocinas, como o TNF, pela micróglia e pelos macrófagos ativados, seria o fenômeno que iniciaria a lesão da mielina ou do oligodendrócito com perda da função neuronal. A lesão tecidual

estimularia as micróglia e os macrófagos para nova secreção de citocinas, que amplificariam a resposta imunológica. (MOURA et al., 1996)

A mielopatia vacuolar é caracterizada pelo aparecimento insidioso de fraqueza nos membros inferiores e anormalidade da marcha, que geralmente ocorre durante a fase avançada da infecção pelo HIV. Queixas sensoriais incluem um discreto desconforto nas pernas e parestesia distal. Frequentemente observa-se disfunção do intestino e da bexiga. O exame físico revela paraparesia espástica com hiperreflexia das extremidades inferiores, marcha espástica atáxica, sensibilidade alterada, com a percepção de posição e de vibração desproporcionalmente alteradas. A perda sensorial pode ser assimétrica, mas a presença de um nível sensorial discreto sugere uma causa alternativa de mielopatia (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009). Ela afeta o nível torácico mais frequentemente do que o nível cervical da medula espinhal, que por sua vez é mais afetado do que o nível lombar. A coluna lateral é mais frequentemente acometida do que as colunas posteriores. (ALMEIDA; LETENDRE; ELLIS, 2006)

A RM da medula espinhal geralmente é normal, mas pode demonstrar atrofia da medula ou hiperintensidade de sinal nas imagens em T2. O valor da RM da medula espinhal está na exclusão de outras hipóteses diagnósticas, particularmente de anormalidades estruturais. Geralmente os potenciais somatossensoriais evocados têm condução retardada. Esta mielopatia é subdiagnosticada clinicamente. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Embora os achados do exame macroscópico da medula e da duramáter sejam geralmente normais, o exame histopatológico geralmente revela perda de mielina com degeneração espongiiforme, preservação de axônios, nódulos microgliais e células gigantes multinucleadas envolvendo as colunas lateral e posterior da medula espinhal. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

As características clínicas e patológicas são sugestivas de deficiência de vitamina B12, mas não se encontram anormalidades consistentes nos níveis séricos de vitamina B12 ou de seus metabólitos. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Outro diagnóstico diferencial deve ser feito com a mielopatia associada ao vírus linfotrópicos T humanos tipo 1 e 2 (HTLV 1 e 2). O HTLV 1 foi associado, em 1985, a uma desordem neurológica caracterizada por dificuldade de locomoção, disfunção do esfíncter e espasticidade, que afetam principalmente os membros inferiores. O HIV 1 e os HTLV 1 e 2 possuem formas semelhantes de transmissão, como uso de drogas injetáveis e transmissão sexual, e vários indivíduos podem abrigar os dois vírus ao mesmo tempo. No Brasil, os HTLV 1 e 2 podem estar presente em 10% da população infectada pelo HIV. Dados clínicos e laboratoriais sugerem que as infecções pelos HTLV 1 e 2 induzem o processo da mielopatia durante a coinfeção com HIV 1. (POSADA-VERGARA et al., 2006)

O tratamento mais eficaz para a mielopatia associada ao HIV parece ser a HAART combinada com fisioterapia. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

2.3.4 Miopatia

Complicações neurológicas centrais e periféricas ocorrem com frequência no curso da infecção por HIV (RODRIGUES et al., 1991). Várias formas de doença muscular foram relatadas nesse contexto e, como em outras doenças neurológicas, podem ser decorrentes da ação direta do HIV ou secundárias a outros processos, como por exemplo, a miopatia associada ao AZT. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

A miopatia associada ao HIV é rara, apresentando incidência inferior a 1% nos pacientes infectados e pode ser observada em qualquer fase da infecção pelo HIV. Essa manifestação reflete os achados laboratoriais e clínicos de uma polimiosite clássica. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Em 1983, foram documentados os primeiros relatos de polimiosite em indivíduos com AIDS. O mecanismo pelo qual o HIV conduz a miopatia inflamatória ainda não é totalmente compreendido, mas acredita-se que esse retrovírus pode ter ação citopática direta e/ou desencadear reação imune contra componentes da fibrocélula muscular esquelética. (RODRIGUES et al., 1991)

A associação de miopatias e infecções virais é bastante frequente, entretanto, em poucos casos os vírus são encontrados no músculo esquelético. (RODRIGUES et al., 1991)

Na era pós HAART identificou-se uma nova origem para as alterações musculares presentes em pacientes com AIDS: certos antirretrovirais podem levar a miopatia tóxica. (PAPP e SIMPSON, 2010)

O uso prolongado de AZT pode induzir um tipo de miopatia indistinguível da polimiosite (RODRIGUES et al., 1991). Esta pode se manifestar com fraqueza fixa, mialgia ou intolerância ao exercício associada à creatinoquinase normal ou levemente elevada. A biópsia muscular revela fibras musculares vermelhas irregulares (PAPP e SIMPSON, 2010). Os sinais e sintomas desaparecem com a suspensão da droga. (RODRIGUES et al., 1991)

O D4T, usado no passado em alguns esquemas de tratamento antirretroviral, podia levar à síndrome de fraqueza neuromuscular associada ao HIV. Essa miopatia é caracterizada por fraqueza rapidamente progressiva, assemelhando-se à síndrome de Guillain-Barré, associada à acidose láctica, náuseas, vômitos, perda de peso, distensão abdominal, hepatomegalia e lipoatrofia. (PAPP e SIMPSON, 2010)

A rabdomiólise aguda com mialgia, fraqueza e nível de CK marcadamente elevado tem sido indicada como um efeito do próprio HIV ou como um efeito colateral de medicamentos, incluindo o DDI. (PAPP e SIMPSON, 2010)

Há relatos de várias outras formas de miopatia em pacientes HIV positivo. Miopatia infecciosa, ou piomiosite, tem sido descrita em indivíduos com AIDS avançada. As infecções se associam mais comumente ao *Staphylococcus aureus*. A síndrome de caquexia observada em AIDS pode ser na realidade uma miopatia em alguns casos. Dermatomiosite, miopatia, nemalínica e miosite de corpos de inclusão também foram relatados. (PAPP e SIMPSON, 2010)

Apesar da baixa incidência, as manifestações musculares continuam a prejudicar a qualidade de vida dos pacientes infectados. (PAPP e SIMPSON, 2010)

A manifestação clínica mais comum da miopatia pelo HIV é caracterizada por uma fraqueza simétrica progressiva dos músculos das cinturas e flexores do pescoço. Observa-se fadiga, mialgias e caquexia em até 50% das pessoas acometidas. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Para o diagnóstico da miopatia do HIV, há relato de fraqueza muscular objetiva, elevação dos níveis séricos de enzimas musculares, alterações miopáticas à eletromiografia e uma biópsia muscular miopática. A presença de todos os quatro critérios leva a um diagnóstico definitivo; se somente três forem cumpridos, o diagnóstico é provável. (PAPP e SIMPSON, 2010)

Nos exames laboratoriais, encontram-se alteração nos níveis de creatinafosfoquinase, aldolase e transaminases (RODRIGUES et al., 1991). A eletromiografia deve demonstrar potenciais de ação polifásicos, breves e curtos. (PAPP e SIMPSON, 2010)

O estudo histopatológico revela presença de fibras musculares vacuolizadas e infiltrado inflamatório variável, com predomínio de linfócitos e macrófagos. Há necrose segmentar de células musculares esqueléticas e atrofia fascicular periférica. A microscopia eletrônica revela inclusões citoplasmáticas paracristalinas. Já a imunocitoquímica evidencia células positivas para antígenos de HIV no infiltrado inflamatório, principalmente em histiócitos. Partículas de HIV em células musculares não têm sido demonstradas. (RODRIGUES et al., 1991)

Todos os pacientes apresentando fraqueza e em tratamento com ITRN devem ter os níveis de lactato sanguíneo dosados devido à associação entre a síndrome de fraqueza neuromuscular e a acidose láctica em indivíduos que recebem esse tipo de droga. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

Devido à raridade de miopatia associada ao HIV, o melhor tratamento e o curso prognóstico ainda não foram bem estabelecidos. (PAPP e SIMPSON, 2010)

Observa-se, entretanto, que como na polimiosite não associada ao HIV, o tratamento com corticosteroides é benéfico e pode ser administrado, sendo os efeitos colaterais toleráveis (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009). Estudos reportam que mais da metade dos pacientes tratados com corticosteroides alcançaram remissão completa e foram capazes de interromper o tratamento após uma média de 9 meses. (PAPP e SIMPSON, 2010)

A terapia com corticosteróides também tem sido utilizada com sucesso nos casos de miopatia induzida pelo AZT. (RODRIGUES et al., 1991)

Outras terapias imunossupressoras que são usados no tratamento da polimiosite, como o metotrexate e a azatioprina, podem ser consideradas no tratamento da miopatia associada ao HIV. Entretanto, sabe-se que há pouca evidência de eficácia e orienta-se que os pacientes sejam cuidadosamente selecionados para evitar toxicidade relacionada a esses medicamentos. (PAPP e SIMPSON, 2010)

2.3.5 Linfoma

O linfoma primário do SNC (LPSNC) é um linfoma extralinfonodal que, ao diagnóstico, encontra-se restrito ao parênquima cerebral, às meninges e/ou cordão espinhal e/ou olhos. Sua incidência triplicou nas últimas três décadas, representando 4% dos tumores do sistema nervoso central. Embora pacientes infectados pelo HIV tenham 200 a 600 vezes um maior risco para o desenvolvimento do LPSNC, a incidência não aumentou apenas neste grupo de pessoas. Anteriormente, correspondia por 0,5% a 1,5% de todas as neoplasias do SNC, representando atualmente 4% a 7% destes tumores. O aumento da incidência ocorreu em indivíduos imunossuprimidos e em imunocompetentes. (BELESSO et al., 2008)

Em 1985, o linfoma intermediário e de alto grau não Hodgkin (LNH) foram adicionados como condições definidoras de AIDS. Estes linfomas agressivos, frequentemente extranodais, aumentam sua incidência com o tempo de infecção

pelo HIV e possuem uma predileção para envolver o SNC, tanto no momento da apresentação ou como em um sítio de recaída. À medida que houve um aumento na sobrevivência dos indivíduos infectados com HIV devido à HAART e profilaxia das infecções oportunistas, é esperado um aumento na incidência de malignidade nessa população. (BERGER e LEVY, 1997)

O LPSNC é a causa mais comum de uma lesão de massa do SNC em crianças infectadas pelo HIV e a segunda em adultos, perdendo apenas para a toxoplasmose. Linfoma primário do SNC é a doença definidora de AIDS para 0,5% dos pacientes infectados pelo HIV. (BERGER e LEVY, 1997)

O sarcoma de Kaposi (SK), o linfoma não Hodgkin (LNH) e o carcinoma do colo do útero são as neoplasias mais frequentes em indivíduos com AIDS. Essas neoplasias ocorrem com maior frequência em países desenvolvidos, em vez de países subdesenvolvidos, devido à menor taxa de sobrevivência nesses últimos. (MICHELETTI et al., 2011)

O LNH é a segunda neoplasia maligna mais comum em pacientes infectados pelo HIV. Estima-se que 7% a 10% de todos os indivíduos HIV positivos desenvolvem LNH durante o decorso da sua doença (BERGER e LEVY, 1997). O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o subtipo mais comum de linfoma relacionado com a AIDS, representando cerca de 90% dos casos. (BARRETO; AZAMBUJA; MORAIS, 2012)

O envolvimento do SNC por Linfoma Hodgkin (LH) ocorre em 0,2% a 0,5% de todos os estágios avançados da doença. Em geral, é uma manifestação tardia e representa uma complicação grave e potencialmente fatal para o paciente. Esta complicação pode ocorrer em indivíduos que estão, aparentemente, em remissão da doença. Apenas 25 relatos de envolvimento cerebral do LH foram publicados entre 1954 a 1999. (CORTI et al.; 2006)

Com o advento da HAART, houve grande diminuição da incidência de infecções oportunistas em doentes com AIDS; o mesmo, no entanto, não ocorreu com o LNH, talvez por ser necessário período mais prolongado de reconstituição imunológica

para que se estabeleça a proteção contra o desenvolvimento dessa neoplasia maligna. (LOPES, 2006)

Linfomas em indivíduos com HIV são heterogêneos, com mecanismos patogênicos diversos, incluindo estimulação antigênica crônica, anormalidades genéticas e desregulação de citocinas. Além disso, o comprometimento da função normal das células *natural killer*, como resultado da falta de sinais auxiliares de linfócitos T CD4⁺ é sugerido como sendo um dos principais mecanismos de aumento da suscetibilidade ao desenvolvimento do câncer. (BOLARINWA et al., 2009)

Os linfomas relacionados com o HIV são monoclonais e são caracterizados por anormalidades genéticas envolvendo oncogenes (MYC, BCL-6) e os genes supressores de tumor. (BOLARINWA et al., 2009)

No caso de pacientes imunodeprimidos, pode-se especular que a falta de controle das células T na AIDS promove a reativação da infecção pelo EBV, conduzindo à proliferação de células B, à indução de oncogenes e a rearranjos de genes, e, finalmente, ao desenvolvimento do LPSNC. Por isso, em pacientes com AIDS, a infecção pelo EBV é sugerida como sendo um dos mecanismos oncogênicos mais prováveis, uma vez que o genoma de EBV é encontrado em mais de 95% destes tumores e em menos de 20% dos LPSNC não associados com a AIDS (COSTA; FRANCO; HANH, 2006). Na era pré HAART, a prevalência de EBV associado à AIDS em indivíduos com LPSNC foi relatado entre 94% e 100% (BERGER e LEVY, 1997).

Habitualmente, no momento em que aparece a doença linfomatosa, o número de linfócitos T CD4⁺ no sangue é inferior à 200/mm³. (LOPES, 2006)

Exame patológico do LPSNC revela um tumor volumoso com fronteiras indistintas, muitas vezes contíguas com superfícies meníngeas ou ventriculares. A maioria das lesões são supratentoriais. Essas lesões são, histologicamente, difusas, com envolvimento perivascular. Há presença de taxas elevadas de mitose, graus variáveis de necrose e reação microglial. (BERGER e LEVY, 1997)

Estudos imuno-histoquímicos do LPSNC identificam estes tumores como originários de células B. Os casos não relacionados com a AIDS são muitas vezes de subtipos histológicos de intermediário a alto grau, enquanto os relacionados a essa infecção são de um subtipo agressivo de grandes células imunoblásticas ou de células pequenas não clivadas, na maioria dos casos. (BERGER e LEVY, 1997)

A apresentação inicial da doença é extremamente variável, porque os locais anatômicos envolvidos são múltiplos e muitas vezes extranodais. Os locais extranodais mais frequentes são o SNC, o trato gastrointestinal e a medula óssea, mas qualquer região do organismo pode ser acometida (LOPES, 2006). O envolvimento do SNC ocorre em até 30% dos pacientes HIV positivos. (BERGER e LEVY, 1997)

Na apresentação inicial, os indivíduos frequentemente têm uma história anterior de infecções oportunistas definidoras de AIDS e de sintomas inespecíficos como febre, emagrecimento e sudorese noturna. A presença de sintomas inespecíficos pode também refletir a presença de infecções oportunistas intercorrentes relacionadas com o estado imunológico comprometido desta população. (BERGER e LEVY, 1997)

As manifestações clínicas dependem da localização do tumor. Podem ser solitárias ou múltiplas, difusas nas leptomeninges, periventriculares, vítreas ou em medula espinhal intradural. Há predomínio dos sintomas neurológicos em relação aos sintomas inespecíficos (BELESSO et al., 2008). Os enfermos habitualmente se apresentam com distúrbios cerebrais focais, alterações no nível de consciência, afasia, hipertensão intracraniana, paralisia de nervos cranianos, convulsões, ataxia ou síndromes cerebelares. (LOPES, 2006)

Os pacientes podem apresentar sintomas relacionados à linfadenopatia ou com queixas atribuíveis a lesões orais ou perirretal. Envolvimento leptomeníngeo é a manifestação mais freqüente do SNC como propagação do LNH. Geralmente, os indivíduos apresentam cefaléia ou sinais de doença meníngea, como meningismo ou paralisia de nervos cranianos. Até 17% dos pacientes com comprometimento das meninges são assintomáticos. Extensão local para o espaço epidural pode resultar

na compressão da medula espinhal ou da cauda equina. Embora o envolvimento leptomeníngeo não tenha sido claramente documentado, ele afeta negativamente o prognóstico e é uma fonte de morbidade significativa. (BERGER e LEVY, 1997)

Tendo em vista a sua restrição a um órgão não linfóide, entre outras razões, o LPSNC foi considerado uma entidade separada, cujo prognóstico é geralmente pior do que o de linfomas sistêmicos. (COSTA; FRANCO; HANH, 2006)

O tempo entre a descoberta do HIV positivo e o diagnóstico de LPSNC variou de 6 meses até 3 anos. (COSTA; FRANCO; HANH, 2006)

Ao diagnóstico, todos os pacientes devem ser avaliados com RM de crânio, punção lombar para coleta de líquido com avaliação citológica e citometria de fluxo, se possível. Todos os pacientes devem ter avaliação oftalmológica com lâmpada de fenda, biópsia de medula óssea (BMO) bilateral, ultrassonografia de testículo e TC cervical, de tórax, abdome e pelve para estadiamento do tumor. (BELESSO et al., 2008)

A RM é o melhor método para avaliar pacientes com LPSNC, na qual se visualiza imagem isointensa ou hipointensa com hipersinal em T2 e Flair. Na TC, as imagens são isodensas ou hiperdensas. Em ambos os métodos a captação de contraste é homogênea. (BELESSO et al., 2008)

A coleta de líquido deve ser feita com cuidado pelo risco de hipertensão intracraniana. Deve-se realizar dosagem de proteína, glicose e citologia. Os exames de citometria de fluxo e pesquisa de clonalidade dos genes das cadeias pesadas de imunoglobulina por técnicas de biologia molecular são facultativos. Frequentemente há pleocitose, hiperproteínoorraquia e hipoglicorraquia. Quando a citologia oncótica é positiva, as células geralmente se apresentam agrupadas, pleomórficas, com núcleo grande e cromatina nuclear densa. (BELESSO et al., 2008)

A certeza diagnóstica é obtida por meio de biópsia estereotáxica ou craniotomia. No entanto, nem sempre as condições clínicas do paciente e/ou a localização tumoral permitem a realização de procedimentos invasivos, podendo optar-se, nesses casos,

por prova terapêutica contra a toxoplasmose. Se nesse período não houver evidência de melhora clínica, a investigação tumoral deverá ser instituída. (LOPES, 2006)

O diagnóstico diferencial de uma lesão intracraniana em um paciente infectado pelo HIV inclui uma série de processos infecciosos, neoplásicos e isquêmicos. Como muitas condições podem apresentar achados neurológicos e radiológicos semelhantes, a biópsia do tecido é necessário para confirmar o diagnóstico. Mais comumente, um abscesso causado por *Toxoplasma gondii* deve ser descartado. Outros processos menos comuns que devem ser pesquisados incluem a LEMP, processos fúngicos, piogênicos, abscessos por cândida ou herpes, infarto com hemorragia e SK metastático. (BERGER e LEVY, 1997)

Diversos regimes quimioterápicos têm sido empregados no LNH associado com a AIDS. Os índices de resposta inicial são de 50% a 60%, porém o prognóstico a longo prazo é reservado, com sobrevida mediana inferior a um ano. Com associação a HAART, o prognóstico melhora, com sobrevida de 84% em um ano. (LOPES, 2006)

A manutenção de tratamento antirretroviral em vigência da quimioterapia é controversa. De um lado, poderia ser útil por melhorar a imunidade do paciente e auxiliar na resposta antitumoral, mas por outro lado poderia potencializar efeitos adversos da quimioterapia como mielotoxicidade, neurotoxicidade e hepatotoxicidade. (LOPES, 2006)

Quanto ao LPSNC, o tratamento convencional é constituído pela associação de radioterapia e uso de corticoesteróides (LOPES, 2006). Resolução dramática dessa lesão tem sido observada com o tratamento com corticosteróides. (BERGER e LEVY, 1997)

3 DISCUSSÃO

A AIDS é uma manifestação clínica avançada da infecção pelo HIV (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009). Diariamente, mais de 6.800 pessoas se infectam pelo vírus e mais de 5.700 morrem em decorrência dessa doença. (UNAIDS/WHO, 2007)

O sistema nervoso é um dos principais e mais comuns sítios de comprometimento pelo HIV nos indivíduos infectados (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2003). Assim como há tropismo do HIV pelas células de defesa do sistema hematopoiético, os seus equivalentes no sistema nervoso (micróglias, astrócitos e oligodendrócitos) são igualmente afetados. (VERONESI e FOCACCIA, 1999)

Diversas são as manifestações neurológicas do HIV, pois praticamente todas as regiões do neuroeixo podem ser afetadas (ARAÚJO, A.Q-C.; ARAÚJO, A.P.; NOVIS, 1996). As manifestações neurológicas no curso da infecção pelo HIV podem ser decorrentes da ação do próprio vírus, da reação imune do hospedeiro à presença do vírus, de infecções oportunistas ou do surgimento de processos neoplásicos. (PUCCIONI et al., 1989)

A introdução da HAART em 1995-1996 modificou o curso das doenças infecciosas oportunistas em indivíduos com HIV. Pacientes bem monitorados em serviços estruturados podem obter altas reduções nas taxas de incidência dessas doenças, bem como na morbidade e na mortalidade. (LEIMANN e KOIFMAN, 2008)

Dentre as manifestações neurológicas infecciosas encontradas em indivíduos HIV positivos, a neurotoxoplasmose ainda figura como a infecção oportunista do SNC mais frequente no Brasil e no mundo (VIDAL et al., 2011). Sua incidência no período de 1980 a 1989 era de 17% e em 2001 a 2005 caiu para 10,1%. (NOGUI et al., 2009)

À semelhança de outros países, no Brasil as doenças oportunistas continuam a ser relatadas entre os pacientes com diagnóstico tardio de HIV, com baixa adesão à HAART ou com falha do tratamento. (VIDAL et al., 2011)

Com a HAART a incidência geral de doenças não oportunistas também diminuiu de forma substancial; porém a prevalência de determinadas doenças desse grupo parece ter aumentado, devido, em grande parte, a sobrevida prolongada dos pacientes acometidos. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2009)

No início de 1990, a demência, que é a manifestação não infecciosa mais comum, afetou 16% dos indivíduos com AIDS, com uma incidência anual de 7%. A introdução da HAART resultou na supressão da carga viral sistêmica do HIV e melhora significativa na sobrevida desses pacientes (SAKTOR et al., 2002). Nos últimos anos, a incidência de demência diminuiu aproximadamente 50%. (SAKTOR, 2002)

O LPSNC é a causa mais comum de lesão de massa do SNC em crianças infectadas pelo HIV e a segunda em adultos, perdendo apenas para neurotoxoplasmose (BERGER e LEVY, 1997). Anteriormente, respondia por 0,5% a 1,5% de todas as neoplasias do SNC, representando atualmente 4% a 7% destes tumores. (BELESSO et al, 2008)

Após a introdução da HAART, apesar da grande diminuição na incidência de infecções oportunistas em doentes com AIDS, não ocorreu redução no número de casos de LPSNC, talvez por ser necessário período mais prolongado de reconstituição imunológica para que se estabeleça a proteção contra o desenvolvimento dessa neoplasia maligna. Mas a HAART trouxe benefício indireto para essa população. A associação da HAART com o regime quimioterápico melhorou o prognóstico de sobrevida do LPSNC que era inicialmente de 50 a 60% para 84% em um ano. (LOPES, 2006)

O advento da HAART resultou numa profunda diminuição na taxa geral de mortalidade em pessoas infectadas pelo HIV. A HAART aumentou a expectativa de vida desses indivíduos, reduzindo a carga viral sanguínea, preservando a função imunitária e diminuindo o risco de infecções oportunistas fatais. Porém, apesar deste sucesso promissor, os transtornos neurocognitivos associados ao HIV continuam a prevalecer em quase 30% dos indivíduos infectados tratados com a HAART. Espera-se também, com envelhecimento dessa população o aparecimento de doenças

neuroológicas presentes nessa faixa etária em indivíduos HIV negativos. Tendo como fator agravante, a dificuldade de manejo terapêutico em decorrência das possíveis interações medicamentosas com os antirretrovirais. (JEAGER e NATH, 2012)

O padrão das doenças neurológicas associadas com HIV mudou drasticamente após a HAART nos países industrializados. As mudanças acompanharam as alterações dos tratamentos ao longo dos anos, sendo atualmente a terapia com múltiplas drogas associadas o que melhor se correlaciona com prognóstico favorável para o SNC. (SAKTOR, 2002)

Sabe-se que a vasta maioria dos indivíduos infectados pelo HIV não têm acesso ao tratamento antirretroviral e não se beneficiam dos recentes avanços na redução da morbimortalidade da infecção pelo HIV, o que pode, de certo modo, distorcer algumas referências epidemiológicas em países com menos recursos financeiros. Além do mais, pode haver mudanças na epidemiologia das manifestações neurológicas em um futuro próximo mesmo em países de primeiro mundo. O aumento de vírus HIV mutantes resistentes aos antirretrovirais pode levar a um subsequente declínio de linfócitos T CD4+ nos indivíduos infectados, fazendo com que a incidência de doenças neurológicas relacionadas ao HIV comece a aumentar novamente. (SAKTOR, 2002)

4 CONCLUSÃO

Após a introdução da HAART, a apresentação da AIDS e suas consequências no indivíduo infectado pelo HIV são agora muito diferentes do que quando a doença foi descrita pela primeira vez.

Com um tratamento antirretroviral adequado há uma reconstituição e preservação do sistema imune e uma redução da carga viral. Com o aumento da contagem de linfócitos T CD4+ os indivíduos infectados pelo HIV ficam menos propensos a desenvolverem infecções oportunistas. Sendo, portanto, a HAART um dos maiores avanços da medicina moderna.

Sendo assim, observa-se uma considerável redução na incidência de manifestações neurológicas de origem infecciosa. Nota-se que a permanência de tais manifestações na atualidade deve-se a diversos fatores, tais como diagnóstico tardio do HIV, falha na adesão ao tratamento, dificuldade de acesso à HAART, vírus HIV mutantes resistentes ao tratamento e a existência de tabus que ainda permeiam essa enfermidade.

Em contrapartida, a prevalência e incidência das manifestações não infecciosas se encontram em ascensão, devido à maior sobrevida do indivíduo HIV positivo com melhoria da qualidade de vida após o uso da HAART. Além do mais, o uso crônico da HAART pode desencadear alterações cognitivas e neurodegenerativas devido a sua neurotoxicidade. Estas alterações são potencialmente tão incapacitantes para o paciente quanto as doenças neurológicas infecciosas foram no passado.

Portanto, com a terapia antirretroviral disponível no momento, foi possível controlar a replicação viral e melhorar a sobrevida do paciente HIV positivo, mas ainda estamos longe de possuir o tratamento ideal contra essa infecção visto que o uso prolongado da HAART não é capaz de evitar que o paciente adoça de outras patologias. O desenvolvimento de novos medicamentos com menos toxicidade, com melhor penetração em todos os sítios inclusive o SNC, que controlem o estado de ativação inflamatória presente nessa infecção e recupere verdadeiramente o sistema

imunológico do hospedeiro deve ser a real solução para evitar danos no sistema neurológico dos indivíduos HIV positivos e garantir um envelhecimento saudável dessa população.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, S.M.; BHATT, A.; RIGGS, P.K.; DURELLE, J.; LAZZARETTO, D.; MARQUIE-BECK, J.; MCCUTCHAN, A.; LETENDRE, S.; ELLIS, R. Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus viral load in patients with neurosyphilis. **Journal of Neurovirology**, v. 16, n. 1, p. 6-12, fev. 2010.

ALMEIDA, S.M.; LETENDRE, S.; ELLIS, R. Human immunodeficiency virus and the central nervous system. **Brazil Journal Infect Disease**, Salvador, v. 10, n. 1, p. 41-50, fev. 2006

ARAÚJO, A.Q-C; ARAÚJO, A.P.Q-C.; NOVIS, S.A.P. A neuropatogenia do vírus da imunodeficiência humana. **Arquivo de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 54, n. 2, p. 335-345, jun. 1996.

BARRETO, L.; AZAMBUJA, D.; MORAIS, J.C. Expression of immunohistochemical markers in patients with AIDS-related lymphoma. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 16, n. 1, p. 74-77, jan/fev. 2012.

BELESSO, M.; BIZZETO, R.; PEREIRA, J.; BEITLER, B.; PRACCHIA, L.F.; CHAMONE, D.A.S. Linfoma primário do sistema nervoso central. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 30, n. 1, p. 54-60, jan/fev. 2008.

BERGER, J. R.; LEVY, R. M. **AIDS and the Nervous System**. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.

BOLARINWA, R.A.; NDAKOTSU, M.A.; OYEKUNLE, A.A.; SALAWU, L.; AKINOLA, N.O.; DUROSINMI, M.A. AIDS-related lymphomas in Nigeria. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 13, n. 5, p. 359-361, out. 2009.

CARMO, R.A.; MOURA, A.S.; CHRISTO, P.P.; MORANDI, A.C.; OLIVEIRA, M.S. Syphilitic meningitis in HIV-patients with meningeal syndrome: report of two cases and review. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 5, n. 5, p. 280-287, out. 2001.

CENTERS DISEASE CONTROL. **Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents**, 2009

Disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Adult_OI.pdf>. Acesso em: 22 set. 2012.

CENTERS DISEASE CONTROL. **Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Settings**, 2006 Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5514a1.htm>>. Acesso em: 22 set. 2012.

CHRISTO, P. P.; GRECO, D. B.; ALEIXO, A. W.; LIVRAMENTO, J. A. HIV-1 RNA levels in cerebrospinal fluid and plasma and their correlation with opportunistic neurological diseases in Brazilian AIDS references hospital. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 63, n. 4, p. 907-913, dez. 2005.

CORTI, M.; FIOTI, M.F.V.; YAMPOLSKY, C.; SHTIRBU, R.; NARBAITZ, M. Central nervous system involvement in Hodgkin's lymphoma associated with Epstein-Barr virus in a patient with AIDS: case report and review of the literature. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 10, n. 6, p. 403-405, dez. 2006.

COSTA, H.; FRANCO, M.; HANH, M.D. Primary lymphoma of the central nervous system: a clinical-pathological and immunohistochemical study of ten autopsy cases. **Arquivo de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 64, n. 4, p. 976-982, dez. 2006.

ELLI, R.; LANGFORD, D.; MASLIAH, E. HIV and antiretroviral therapy in the brain: neuronal injury and repair. **Neuroscience**, v. 8, n. 1, p. 33-44, jan. 2007.

FRAGOSO, Y. D.; MENDES, V.; ADAMO, A. P. M.; BOSCO, L. P.; TAVARES, C. A. F. Neurologic manifestations of AIDS: a review of fifty cases in Santos. **Sao Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 116, n. 3, p. 1715-1720, jun. 1998.

GARLIPP, C. R.; ROSSI, C. L.; BOTTINI, P. V. Cerebrospinal fluid profiles in Acquired Immunodeficiency Syndrome with and without neurocryptococcosis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 39, n. 6, p. 323-326, nov. 1997.

GEORGE, S.M.; MALIK, S.K.; HILLI, F.A. Cerebral Toxoplasmosis in an HIV Positive Patient: A Case Report and Review of Pathogenesis and Laboratory Diagnosis. **Bahrain Medical Bulletin**, v. 31, n. 2, jun. 2009.

GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil Medicina**. 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, v.2, 2009.

JAEGER, L. B.; NATH, A. Modeling HIV-associated neurocognitive disorders in mice: new approaches in the changing face of HIV neuropathogenesis. **Disease Models & Mechanisms**, v. 5, n. 3, p. 313-322, mai. 2012.

KYEBAMBE, P.S. Neurosyphilis masquerading as hemiparesis and Jacksonian epilepsy in an HIV positive patient: a case report. **African Health Science**, v. 10, n.2, p. 211-214, jun. 2010.

LEIMANN, B. C. Q.; KOIFMAN, R. J. Cryptococcal meningitis in Rio de Janeiro State, Brazil, 1994-2004. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 11, p. 2582-2592, nov. 2008.

LEON-SARMIENTO, F.E.; ELFAKHANI, M.; BOUTROS, N.N. The motor evoked potential in aids and HAM/TSP State of the evidence. **Arquivo de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 67, n. 4, p. 1157-1163, dez. 2009.

LOPES, A.C. **Tratado de Clínica Médica**. 1. ed. São Paulo: Roca, v. 3, 2006.

MANDELL L. G.; BENNETT E. J.; DOLIN R. **Infectious Diseases**. 4. ed. New York: Churchill Livingstone, v.1, 2003.

MENEZES, E. A.; MONTEIRO, M. N. R.; ANGELO, M. R. F.; SANTOS, C. D.; FREIRE, C. C. F.; CUNHA, F. A. Cryptococcus neoformans causing meningitis in AIDS patients. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 35, n. 5, p. 537-539, out. 2002.

MICHELETTI, A.R.; MACEDO, A.C.S.; SILVA, G.B.; SILVA, A.C.A.L.; VERGARA, M.L.S.; MURTA, E.F.C.; ADAD, S.J. Benign and malignant neoplasias in 261 necropsies for HIV-positive patients in the period of 1989 to 2008. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 53, n. 6, p. 309-314, nov/dez. 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **HIV/Aids, hepatites e outras DSTs**, 2006. Disponível em: <<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abca18.pdf>>. Acesso em: 22set. 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Recomendações para terapia antirretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV**, 2008. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/consensoAdulto005c_2008montado.pdf>. Acesso em: 03 ago. 2012

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Aids no Brasil: epidemia concentrada e estabilizada em populações de maior vulnerabilidade**, 2012a. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/index.cfm?portal=pagina.visualizarTexto&codConteudo=6405&codModuloArea=783&chamada-boletim-1/2012-_-aids-no-brasil>. Acesso em: 20 ago. 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Recomendações de terapia antirretroviral para adultos vivendo com HIV/aids no Brasil – 2012**, 2012b. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/52140/consenso_adulto2012_parceiros_sorodiscord_pdf_75735.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2012.

MOURA, L.P.; SILVESTRE, M.T.A.; ARAÚJO, F.R.N.; BURGARELLI, M.K.N.; BORGES, A.S.; VINHAL, F.A.; ROCHA, A.; RAFFIN, C.N.; FERREIRA, M.S. Mielite transversa como manifestação clínica inicial de linfoma não Hodgkin disseminado e mielopatia vacuolar associada ao HIV: relato de caso. **Arquivo de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 54, n. 2, p. 318-323, jun. 1996.

NOGUI, F.L.N.; MATTAS, S.; TURCATO JÚNIOR, G.T.; LEWI, D.S. Neurotoxoplasmosis diagnosis for HIV-1 patients by real-time PCR of cerebrospinal fluid. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 13, n. 1, p. 18-23, fev. 2009.

PAPP, J. R.; SIMPSON, D. M. Neuromuscular Diseases Associated with HIV-1 Infection. **Muscle Nerve**, New York, v. 40, n. 6, p. 1043–1053, dez. 2010.

PAUL, S. M.; CADOFF, E. M.; MARTIN, E. Rapid diagnostic testing for HIV-Clinical implications. **Clinical virology & Infectious disease**, New Jersey, p. 33-38, jan. 2005.

PIZA, F.; FINK, M. C.; NOGUEIRA, G. S.; PANNUTI, C. S.; OLIVEIRA, A. C. P.; VIDAL, J. E. JC virus-associated central nervous system diseases in HIV-infected patients in Brazil: clinical presentations, associated factors with mortality and outcome. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 153-156, abr. 2012.

POSADA-VERGARA, M.P.P.; MONTANHEIRO, P.; FUKUMORI, L.M.I.; BONASSER, F.; DUARTE, A.J.S.; OLIVEIRA, A.C.P.; CASSEB, J. Clinical and epidemiological aspects of HTLV-II infection in São Paulo, Brazil: presence of Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-Associated Myelopathy (TSP/HAM) simile diagnosis in HIV-1-co-infected subjects. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, Salvador, v. 48, n. 4, p. 207-210, jul/ago. 2006.

PUCCIONI, M.; FAVORETO, A. C.; André, C.; PEIXOTO, C. A.; NOVIS, S. A. P. Acquired immunodeficiency syndrome: neurologic complications in 44 cases. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 47, n. 4, p. 385-391, dez. 1989.

RODRIGUES, K. M. P.; SOHLER, M. P.; CASTINEIRAS, T. M. P. P.; PEREIRA, M. T.; PAPI, J. A.; SCHECHTER, M.; ÁVILA, C.; DUARTE, F.; NOVIS, S. A. P. AIDS and myopathy: case report and literature review. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 49, n. 3, p. 352-356, set. 1991.

SACKTOR, N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. **Journal of Neurovirology**, London, v. 8, n. 2, p. 115-121, 2002.

SACKTOR, N.; MCDERMOTT, M. P.; MARDER, K.; SCHIFITTO, G., SELNES, O. A.; MCARTHUR, J. C.; STERN, Y.; ALBERT, S.; PALUMBO, D.; KIEBURTZ, K.; MARCAIDA, J. A.; COHEN, B.; EPSTEIN, L. HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy. **Journal of Neurovirology**, London, v. 8, n. 2, p. 136-142, 2002.

SACKTOR, N. C.; WONG, M.; NAKASUJJA, N.; SKOLASKY, R. L.; SELNES, O. A.; MUSISI, S.; ROBERTSON, K.; MCARTHUR, J. C.; RONALD, A.; KATABIRA, E. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. **AIDS**, London, v. 19, n. 13, p. 1367-1374, set. 2005.

SECRETARIA DO ESTADO DA SAÚDE. **Perfil epidemiológico da AIDS no estado do ES n.26 dados até junho de 2010**, 2010. Disponível em: <http://www.saude.es.gov.br/download/Boletim_No_26.zip>. Acesso em: 20 set. 2012.

SILVA, C.; OLIVEIRA, A.; VILAS-BOAS, L.; FINK, M. C.; PANNUTI, C.; VIDAL, J. Neurologic cytomegalovirus complications in patients with AIDS: retrospective review of 13 cases and review of literature. **Revista do Instituto de medicina tropical de São Paulo**, São Paulo, v.56, n.6, p. 305-310, nov/dez. 2010.

UNAIDS/WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Aids Epidemic Update**, 2007. Disponível em: <http://data.unaids.org/pub/epislides/2007/2007_epiupdate_en.pdf>. Acesso em: 03 ago. 2012.

UPTODATE. **Dementia and delirium in HIV-infected patients**, 2008. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/dementia-and-delirium-in-hiv-infectedpatients?source=search_result&search=Dementia+and+delirium+in+HIV-infected+patients&selectedTitle=1%7E150>. Acesso em: 25 set. 2012.

UPTODATE. **Diagnosis, treatment and prognosis of HIV-associated Neuropathies**, 2010a. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-treatment-and-prognosis-of-hiv-associated-neuropathies?source=search_result&search=Diagnosis%2C+treatment+and+prognosis+of+HIV-associated&selectedTitle=1%7E150>. Acesso em: 25 set. 2012.

UPTODATE. **Epidemiology, pathogenesis and clinical features of HIV associated neuropathies**, 2010b. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-features-of-hiv-associated-neuropathies?source=search_result&search=Epidemiology%2C+pathogenesis+and+clinical+features+of+HIV+associated&selectedTitle=3%7E150>. Acesso em: 25 set. 2012.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, v. 1, 1999.

VIDAL, J.; CLIFFORD, D.; FERREIRA, C.; OLIVEIRA, A. HIV-associated neuromuscular weakness syndrome in Brazil: report of the two first cases. **Arquivo neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 65, n.3, p. 848-851, set. 2007.

VIDAL, J.E.; DIAZ, A.V.H.; OLIVEIRA, A.C.P.; DAUAR, R.F.; COLOMBO, F.A.; CHIOCCOLA, V.L.P. Importance of high IgG Anti-*Toxoplasma gondii* titers and PCR detection of *T. gondii* DNA in peripheral blood samples for the diagnosis of AIDS-related Cerebral Toxoplasmosis: a case-control study. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 15, n. 4, p. 356-359, jul/ago. 2011.

VIDAL, J. E.; OLIVEIRA, A. C. P.; FINK, M. C. D. S.; PANNUTI, C. S.; TRUJILLO, J. R. Aids-related progressive multifocal leukoencephalopathy: a retrospective study in a referral center in São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 209-212, ago. 2008.

ZANETTI, C.; MANZANO, G.; GABBAI, A. The frequency of peripheral neuropathy in a group of HIV positive patients in Brazil. **Arquivo neuro-psiquiatria**, São Paulo, v.62, n.2, p. 253-256, jun. 2004.