

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

THAYS ZANON CASAGRANDE

**SÍNDROME RETROVIRAL AGUDA:
RELATO DE CASO**

VITÓRIA
2009

THAYS ZANON CASAGRANDE

**SÍNDROME RETROVIRAL AGUDA:
RELATO DE CASO**

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. Orientador: Prof. Dr. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto.

VITÓRIA
2009

THAYS ZANON CASAGRANDE

SÍNDROME RETROVIRAL AGUDA: RELATO DE CASO

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.

Aprovada em _____ de _____ de _____.

COMISSÃO EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Nilo Fernando Rezende Vieira
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia
de Vitória – EMESCAM

Prof^a. Dr^a. Cláudia Biasutti
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória -
EMESCAM

Prof. Dr. Moacir Soprani
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória -
EMESCAM
Suplente

"Nós não fomos capazes de responder a todos os nossos problemas, na verdade, não respondemos completamente a nenhum deles. As respostas que obtivemos serviram apenas para levantar um novo conjunto de questões. De alguma forma, nos sentimos tão confusos quanto antes, mas pensamos que estamos confusos em nível muito mais elevado e sobre coisas mais importantes."

(Outdoor da International Business Machines - IBM - nos seus centros de pesquisa)

RESUMO

A síndrome retroviral aguda deve ser considerada dentre os diagnósticos diferenciais de síndrome mononucleose-símile, especialmente em apresentações severas e/ou persistentes. Este relato discute as controvérsias do tratamento com terapia anti-retroviral (TARV) a partir do estudo de um caso de infecção aguda grave pelo HIV, que se apresentou como síndrome mononucleose-símile persistente e imunodepressão acentuada, evoluindo com quadro neurológico e pulmonar atípicos. Segundo o documento do Ministério da Saúde **Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV 2008**, não se deve utilizar TARV nesses casos. Além disso, uma vez que não existem evidências fortes, nos trabalhos internacionais, sobre a indicação de início de TARV na primoinfecção pelo HIV, é necessário ponderar benefícios e desvantagens do tratamento precoce em relação às indicações clássicas. A partir do diagnóstico de lesão pulmonar aguda, associado aos relatos encontrados na literatura de replicação viral nos pulmões e inflamação local durante a infecção aguda pelo HIV, especula-se efeito citopático do vírus no tecido pulmonar, até então não descrito.

Palavras-chave: HIV; infecções por HIV; encefalite viral; síndrome do desconforto respiratório do adulto.

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	8
2 - RELATO DO CASO	15
3 - DISCUSSÃO	25
4 - CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	32
ANEXOS	37
ANEXO A	38

LISTA DE SIGLAS

ADEM – Encefalomielite Aguda Disseminada

AIDS - Acquired Immune Deficiency Syndrome

ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome

AVM – Assistência Ventilatória Mecânica

CCR5 - Receptor do tipo 5 de quimiocinas com o domínio CC

CD4+ - Linfócitos T CD4+

CD8+ - Linfócitos T CD8+

CIAS – Centro Integrado de Atenção à Saúde

CTI – Centro de Terapia Intensiva

CXCR4 - Receptor do tipo 4 de quimiocinas com o domínio CXC

EAS – Elementos Anormais e Sedimentoscopia

ELISA – Ensaio Imunoenzimático

FiO₂ - Fração Inspiratória de Oxigênio

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HUCAM – Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

LACEN – Laboratório Central de Saúde Pública

LPA – Lesão Pulmonar Aguda

NDI - Núcleo de Doenças Infecciosas

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Reação em cadeia de polimerase

SaO₂ – Saturação de oxigênio

SARA – Síndrome da Angústia Respiratória Aguda

SESA – Secretaria de Estado da Saúde

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida

SIV - Vírus da Imunodeficiência Símia

TARV – Terapia Anti-Retroviral

TGO - Transaminase Glutâmica Oxalacética

TGP - Transaminase Glutâmica Pirúvica

UNAIDS - Programa Conjunto das Nações Unidas para HIV/AIDS

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VDRL – Veneral Diseases Research Laboratory

VHS – Velocidade de Hemossedimentação

VNI – Ventilação Não-Invasiva

INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS) causada pelo vírus HIV, primeiramente descrita em 1981, permanece como pandemia de grandes proporções, passados mais de 25 anos da sua descoberta. Em 2007, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Programa Conjunto das Nações Unidas para HIV/AIDS (UNAIDS), o número de pessoas portadoras do HIV no mundo contabilizava 33 milhões, com 2,7 milhões de novos casos (WHO, 2009).

No Brasil, onde reside cerca de um terço de todas as pessoas com HIV da América Latina, a AIDS tem-se configurado como epidemia estabilizada, principalmente nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste, o que é provavelmente fruto do acesso aos serviços de prevenção e tratamento. No Norte e Nordeste do país, a tendência ainda é de crescimento. Houve declínio em menores de 5 anos e no sexo masculino, com redução das taxas de incidência nas faixas etárias de 13 a 29 anos e crescimento nas subsequentes, principalmente a partir de 40 anos. Observa-se ainda estabilidade na proporção de novos casos devido à transmissão homo/bissexual no sexo masculino, aumento proporcional da transmissão heterossexual e redução importante e persistente dos novos casos em usuários de drogas injetáveis. Entre as mulheres, após 1998, observa-se tendência à estabilidade na incidência entre aquelas de 13 a 24 anos, com crescimento persistente em praticamente todas as outras faixas etárias (BRASIL, Ministério da Saúde, 2009).

A infecção aguda pelo HIV é definida como o período situado entre a entrada do vírus no organismo hospedeiro até a soroconversão completa, documentada pelo método de Western Blot positivo (Babafemi et al, 2002). É sintomática em metade a dois terços dos indivíduos infectados (Mandell et al, 2005) com uma duração média de 30 a 60 dias, e cursa com intensa replicação viral e uma resposta imunológica celular específica transitória com conseguinte redução da viremia (Zetola et al, 2007). Tem como sinônimos utilizados na prática clínica: síndrome retroviral aguda, síndrome de soroconversão aguda, primoinfecção pelo HIV.

Em 1985, Cooper e colaboradores fizeram a primeira descrição dos sintomas da infecção aguda pelo HIV em 12 pacientes homossexuais, que apresentaram clínica compatível com mononucleose infecciosa – febre, faringite e exantema; sorologia negativa para o vírus Epstein-Barr e posteriormente soroconversão ao HIV (Miró et al, 2004).

A via sexual é a forma de transmissão predominante do HIV, pela exposição a secreções contaminadas com o vírus ou célula infectada. O sexo anal receptivo desprotegido é a atividade sexual de maior risco para homens e mulheres. Fatores que aumentam a eficácia da transmissão heterossexual do HIV incluem alta viremia ou imunodeficiência avançada do parceiro infectante, relações sexuais durante o período menstrual e na vigência de outras doenças sexualmente transmissíveis (Mandell et al, 2005).

A via de transmissão parenteral, em queda no Brasil, mas em expansão em alguns países do leste europeu, pode se efetivar por uso de drogas injetáveis; transfusões de sangue e hemoderivados; transplante de órgãos; diálise ou inseminação artificial e devido a acidentes ocupacionais (Mandell et al, 2005; Veronesi et al, 2002).

A transmissão vertical do HIV, durante a gestação, parto ou amamentação, é outra forma frequente de contágio. Cerca de 65% dos casos de infecção por esta via ocorrem durante o trabalho de parto (Mandell et al, 2005; Veronesi et al, 2002).

Alguns fatores de risco estão fortemente associados à infecção pelo HIV, a saber: relação sexual traumática ou anal; úlcera genital em atividade; relações sexuais em troca de dinheiro ou drogas; uso regular de drogas; múltiplos parceiros; homens não circuncidados ou que fizeram uso de citrato de sildenafil; uso de duchas genitais antes do coito, pela mulher; uso de drogas injetáveis e compartilhamento de seringas (Zetola et al, 2007; Drain et al, 2006; Prestage et al, 2008).

Deve ser ressaltado que, devido à elevada viremia durante a infecção aguda, um único episódio de exposição sexual pelo parceiro nesta fase da infecção apresenta grande risco de contaminação (Babafemi, 2002; Zetola, 2007).

A entrada do HIV nas células ocorre a partir de interações entre as proteínas do envelope viral, gp120 e gp41, com os receptores de superfície CD4 e correceptores CXCR4 e CCR5. Dentro de 72 horas desse evento, a replicação local do vírus leva à infecção dos linfonodos sentinelas, posteriormente atingindo todos os tecidos CD4+ CCR5+. Secundária à infecção ou à apoptose co-receptores induzida, há uma drástica depleção de células CCR5+ e CD4+ entre o 10º e 21º dia da infecção, mais pronunciada nas placas de Payer do trato gastrointestinal do que no sangue periférico, o que permite a replicação viral maciça nessa fase aguda (Chase et al, 2007; Miller et al, 2005).

Os reservatórios de longa duração do HIV são estabelecidos no primeiro mês da infecção aguda. As células dendríticas foliculares são provavelmente o principal local de propagação do vírus e, em menor número, os linfócitos T CD4+, a partir de agora mencionados neste trabalho como CD4+. A longa meia-vida dessas últimas células contribui para a manutenção da infecção a despeito da terapia anti-retroviral eficaz (Miller et al, 2005; Brown et al, 2009).

Anticorpos anti-HIV-1 são detectados através de ensaio imunoenzimático – ELISA, quatro a oito semanas após a infecção. Neste momento inicia-se a redução da carga viral, o que pode ser devido ao esgotamento das células alvo CD4+CCR5+ ou pelo aparecimento dos primeiros linfócitos T CD8+ citotóxicos anti-HIV específicos.

Uma resposta imune completa ocorre entre 8 a 24 semanas da infecção aguda, propiciando um equilíbrio entre a replicação viral e o controle imune, o que eventualmente produz um “ponto de referência” ou “set point” viral constante (Zetola et al, 2007; Picker, 2006).

O aparecimento da síndrome retroviral aguda coincide com a viremia muito elevada e a resposta imunológica inicial do hospedeiro. Embora não se conheça os

mecanismos exatos que levam à apresentação clínica primária do HIV, teorias sugerem que seja devido ao efeito citopático direto do vírus e/ou à toxicidade imuno-mediada (Kassuto et al, 2004).

As manifestações clínicas são inespecíficas e variáveis, e aparecem após um período de incubação médio de 10 a 14 dias, com uma variação descrita de 5 a 35 dias após a exposição. Os sinais e sintomas mais comuns são: febre alta, sudorese, mal-estar, mialgia, anorexia, náuseas, diarreia, faringite exsudativa ou não e exantema eritematoso maculo-papular (Babafemi et al, 2002; Miró et al, 2004; Clark et al, 1993). Sintomas neurológicos como encefalite, meningite, mielite, neuropatia periférica, paralisia facial, síndrome de Guillain-Barré, neurite óptica, depressão, transtornos cognitivos ou psicose aguda ocorrem em uma minoria dos pacientes (Castro et al, 2006).

Ao exame físico pode-se encontrar linfadenopatia cervical, occipital ou axilar, rash cutâneo, hepatoesplenomegalia, hiperemia de faringe, úlcera oral, genital ou anal; mais raramente candidíase oral e esofágica.

Insuficiência renal aguda, miopericardite, infecções oportunistas como pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e meningite criptocócica já foram relatadas em pacientes com a síndrome retroviral aguda (Miró et al, 2004).

As alterações laboratoriais incluem leucopenia com linfopenia à custa de linfócitos CD4+ e linfocitose atípica, trombocitopenia moderada, provas de função hepática e transaminases alteradas. O líquido pode revelar pleocitose linfocítica (Babafemi et al, 2002; Clark et al, 1993).

O diagnóstico diferencial deve ser feito com mononucleose infecciosa e outras doenças virais, como citomegalovirose, gripe, hepatites virais, sarampo, rubéola e infecção primária por herpes simples; assim como sífilis secundária, doença de Lyme, rickettsioses, infecção gonocócica disseminada e toxoplasmose aguda (Mandell et al, 2005). Dentre as causas não infecciosas, devem ser consideradas:

doença de Still do adulto, lúpus eritematoso sistêmico, vasculite sistêmica e reação alérgica medicamentosa (Kassuto et al, 2004).

A presença de sintomas durante a infecção aguda pelo HIV tem importância no prognóstico do indivíduo infectado, sendo a gravidade e duração do quadro clínico fatores independentes relacionados à progressão da doença (Zetola et al, 2007; Miro et al, 2004).

O diagnóstico da infecção aguda pelo HIV é de grande interesse para a saúde pública (Fiscus et al, 2007), pois possibilita intervenções em um momento em que o risco de transmissão sexual do vírus é elevado. Parceiros sexuais de indivíduos diagnosticados nesta fase seriam candidatos à profilaxia pós exposição (Pilcher et al, 2002). Além disso, a investigação desses pacientes traz a oportunidade de estudos em relação à patogenia do HIV, com implicações no desenvolvimento de vacinas (Fiscus et al, 2007).

É relatado ainda que o início precoce de terapia antirretroviral pode ter implicações benéficas no prognóstico desses pacientes a longo prazo, embora tal assertiva seja polêmica (Pilcher et al, 2002).

A infecção primária pelo HIV pode ser diagnosticada com um teste virológico positivo na presença de um teste sorológico negativo ou indeterminado, tal como ensaio imunoenzimático (ELISA) para anticorpo anti-HIV ou Western Blot (Daar, 2001). A documentação posterior da soroconversão confirma o caso.

O teste virológico de escolha para investigação de pacientes sintomáticos é a amplificação de ácido nucléico do RNA-HIV, por ser o primeiro teste a positivar, na segunda semana da infecção. Apresenta sensibilidade de 97,4%, especificidade de 100% e pequeno número de falso-positivos, geralmente quando a carga viral é menor que 10.000 cópias de RNA por mililitro. Tem como grande desvantagem o alto custo (Zetola et al, 2007; Daar et al, 2001). Outra opção de teste virológico é a detecção de antígeno p24 do core viral, de custo mais acessível, com uma

sensibilidade em torno de 90% e especificidade de 100% (Fiscus et al, 2007; Daar et al, 2001).

Os sintomas mais prevalentes - febre, artralgia, mialgia, rash cutâneo e suores noturnos - são inespecíficos (Fiscus et al, 2007). Devido a este fato, estudos de triagem realizados em indivíduos com comportamento de risco avaliam a realização do teste de amplificação de ácido nucléico do RNA-HIV em um pool de amostras. A partir dos resultados positivos, é feita a análise de cada amostra que compõe o pool para identificar o indivíduo positivo para HIV em questão (Daar et al, 2001). Assim, espera-se encontrar um teste de triagem financeiramente viável para ser aplicado a pessoas possivelmente expostas ao HIV.

O diagnóstico é confirmado com ELISA anti-HIV negativo ou Western Blot negativo ou indeterminado durante a infecção sintomática aguda, com posterior soroconversão completa, registrada por novo Western Blot positivo (Fiscus et al, 2007).

Não há consenso quanto ao uso de terapia antirretroviral na primoinfecção pelo HIV. Esta decisão deve ser considerada avaliando-se riscos e benefícios a curto e longo prazo para cada paciente (Smith et al, 2004).

Em pacientes com linfopenia severa e queda acentuada de CD4+, ou com sintomas graves e/ou prolongados, o tratamento da infecção aguda poderia propiciar melhora clínica a curto-prazo. Além disso, outros potenciais benefícios seriam: redução do “set point” viral, limitação da replicação e diversidade do vírus, preservação da resposta imune celular e redução da transmissibilidade da doença nesta fase de viremia elevada. Dentre os riscos em potencial encontram-se os efeitos adversos e alterações metabólicas devido ao uso de TARV, maior desenvolvimento de resistência à medicação, alto custo, baixa aderência ao tratamento e toxicidade a longo prazo (Smith et al, 2004) **(ANEXO A)**.

Este trabalho tem como objetivo relatar um caso de infecção aguda grave pelo HIV, a partir de revisão de prontuário, que se apresentou como síndrome

mononucleose-símile persistente e imunodepressão acentuada, evoluindo com quadro neurológico e pulmonar atípicos; e discutir as controvérsias do tratamento com TARV em casos semelhantes.

RELATO DO CASO

L.B.B., 30 anos, masculino, solteiro, estudante, natural e residente em Colatina, ES, admitido no Centro de Terapia Intensiva (CTI) do Centro Integrado de Atenção à Saúde (CIAS) em 09 de setembro de 2008 com suspeita diagnóstica de encefalite aguda por HIV.

Há 15 dias iniciou quadro sugestivo de faringoamigdalite, que foi tratada inicialmente com levofloxacina e antiinflamatórios. Apresentou melhora parcial do quadro, com posterior recrudescimento e aparecimento de poliadenopatia cervical dolorosa, febre e astenia, porém sem queixas respiratórias. Internado então em Colatina, exames realizados em 06 de setembro revelaram 3100 leucócitos com 1922 neutrófilos segmentados, 496 bastonetes e 558 linfócitos; transaminase glutâmica oxalacética (TGO) 479; transaminase glutâmica pirúvica (TGP) 456; sorologia positiva para HIV (Teste Rápido e ELISA 1ª amostra).

Após alta hospitalar reiniciou quadro febril, com presença de náuseas. Em 09 de setembro apresentou vômitos e um episódio de crise convulsiva tônico-clônica generalizada, sendo atendido na emergência do hospital de Colatina e medicado com diazepam e fenitoína. Foram realizadas tomografia computadorizada de crânio, sem evidências de alterações, e punção lombar com análise do líquido, conforme segue na tabela abaixo:

Tabela 1 - Análise do líquido de 13 de setembro de 2008

Análise do líquido - 10/09/2008	
Aspecto	Límpido
Cor	Xantocrômico
Glicose	60 mg/dl
Proteínas	192,6 mg/dl
Citologia	
Hemácias	10
Leucócitos	25
Contagem diferencial de leucócitos:	
Neutrófilos bastões	1%
Neutrófilos segmentados	4%
Eosinófilos	0
Monócitos	4%
Linfócitos	91%

Foi transferido para Vitória, ES, com suspeita de infecção aguda pelo HIV. Durante a remoção, o paciente apresentou dispnéia, sendo colocado cateter nasal com oxigênio.

À admissão na UTI do CIAS apresentava-se acordado, agitado e pouco colaborativo, subfebril, com vasodilatação em tórax e face e presença de monilíase em palato mole. Rigidez de nuca terminal, pupilas isocóricas e fotorreagentes, sem déficit motor. Frequência cardíaca de 94 batimentos por minuto, pressão arterial de 130/80 mmHg, ausculta cardíaca normal. Presença de taquidispnéia, saturação de oxigênio de 99%, com cateter de oxigênio a 4 litros/minuto, ausculta respiratória com murmúrio vesicular discretamente reduzido em bases pulmonares. Abdome doloroso à palpação em hipocôndrio direito, sem outras alterações. Outros exames complementares na admissão: hemograma com 3200 leucócitos, 608 bastonetes e 576 linfócitos; creatinina 1,6 mg/dl; uréia 53 mg/dl; TGO 242U/l, e TPG 378U/l.

Antecedentes: Apresentou herpes zoster há 4 anos e toxoplasmose na infância. Foi submetido à cirurgia para correção de fissura anal em maio de 2008, quando resultado de ELISA HIV foi negativo. Informou relações sexuais com homens sem uso de preservativo. Negou hemotransfusões ou alergias. Negou etilismo, tabagismo e uso de drogas ilícitas.

Exames sorológicos prévios à internação:

Tabela 2 - Sorologias do paciente L.B.B., 13 de maio de 2008

Sorologias	Resultados
Anti – HCV	Negativo
Anti – HBs	Negativo
HBsAg	Negativo
Anti - CMV IgM	Negativo
Anti - CMV IgG	Positivo
Anti - Toxoplasmose IgM	Negativo
Anti - Toxoplasmose IgG	Positivo
Anti - Epstein Barr IgM	Negativo
Anti - Epstein Barr IgG	Positivo

Durante a internação evoluiu com episódios de dessaturação, sendo submetido à ventilação não invasiva (VNI) com máscara com oxigênio a 5 litros/minuto. Foi mantido sob uso de fenitoína, iniciado hidrocortisona, e fluconazol para tratamento da monilíase oral.

Empiricamente, foram prescritos pirimetamina e clindamicina por suspeita de neurotoxoplasmose.

Radiografia de tórax realizada em 10 de setembro revelou infiltrado predominantemente alveolar nas regiões perihilares e pequeno derrame pleural bilateral em bases (**figura 1**). Ultrassonografia abdominal com discreto derrame pleural à direita, sem alterações de órgãos abdominais. Empiricamente foram iniciados cefepime e sulfametoxazol com trimetoprim.

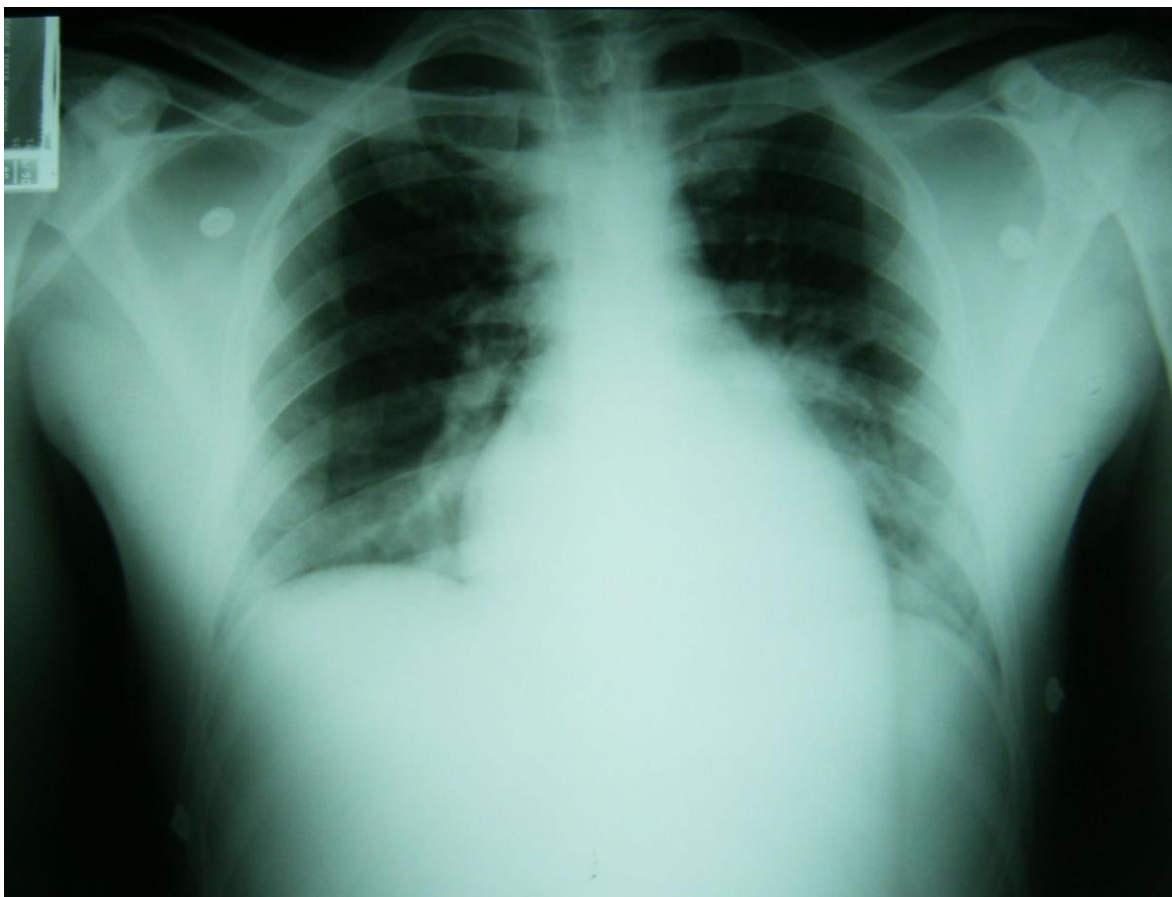


Figura 1 - Radiografia de tórax realizada em incidência antero-posterior em 10 de setembro de 2008. Infiltrado predominantemente alveolar perihilar e em bases pulmonares.

O líquido apresentava hiperproteinorraquia e discreta pleocitose à custa de linfócitos (tabela 3), bacterioscopia sem alterações, VDRL negativo, cultura para fungos negativa, pesquisa de antígeno criptocócico no látex e tinta Nanquim negativas.

Tabela 3 - Análise do líquido de 10 de setembro de 2008

Análise do líquido - 10/09/2008	
Aspecto	Límpido
Cor	Xantocrômico
Glicose	50 mg/dl
Proteínas	192,6 mg/dl
Citologia	
Hemácias	10
Leucócitos	21
Contagem diferencial de leucócitos:	
Neutrófilos bastões	1%
Neutrófilos segmentados	4%
Eosinófilos	0
Monócitos	4%
Linfócitos	91%

Em 12 de setembro o paciente se queixava de turvação visual bilateral e polidipsia. Ao exame oftalmológico, apresentava fundoscopia sem alterações. Nesta data, a ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio revelou lesão unilateral em base de lobo frontal direito, com apagamento dos sulcos corticais regionais, próxima a uma anomalia do desenvolvimento venoso (**figuras 2 e 3**). Foi então suspenso tratamento com clindamicina e pirimetamina.

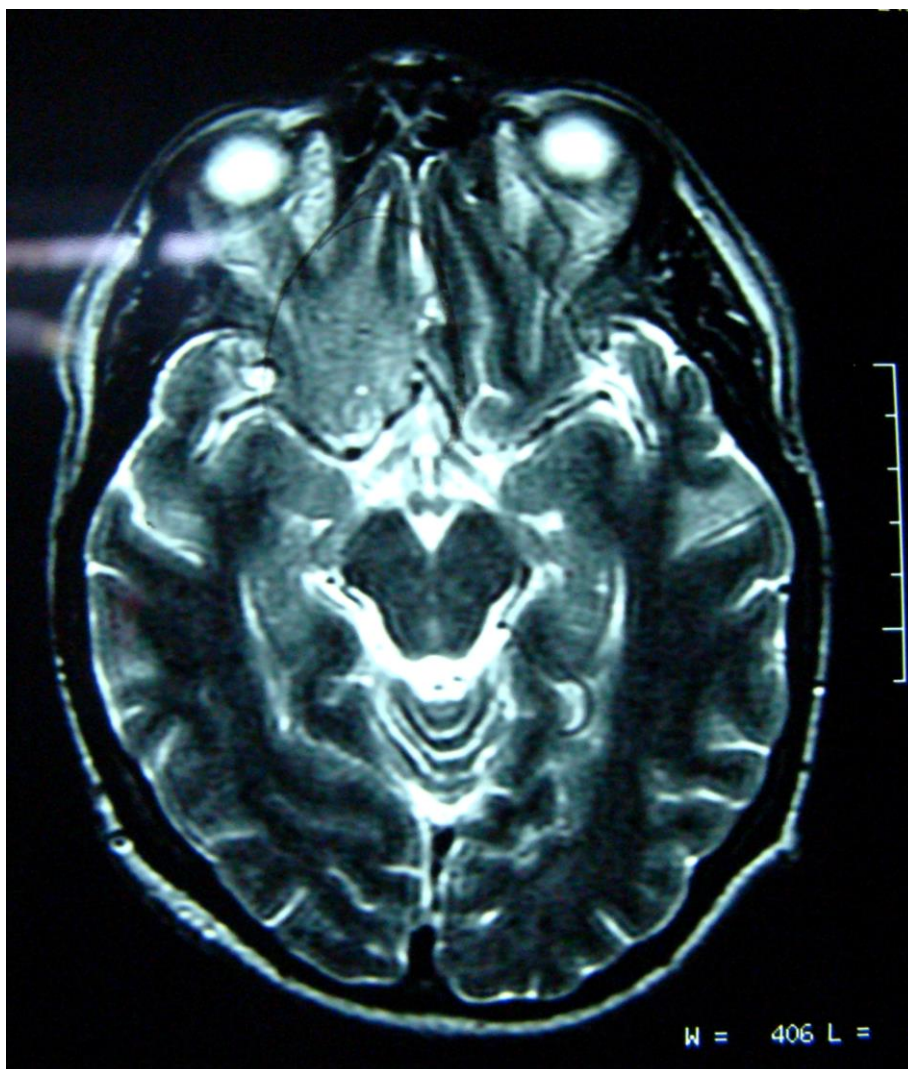


Figura 2 – RNM de crânio. Técnica T2 FLAIR no plano axial. Lesão com hipersinal cortico-subcortical localizada na base do lobo frontal direito, acometendo os giros reto, orbitários posterior e medial correspondentes, apagando os sulcos corticais regionais.

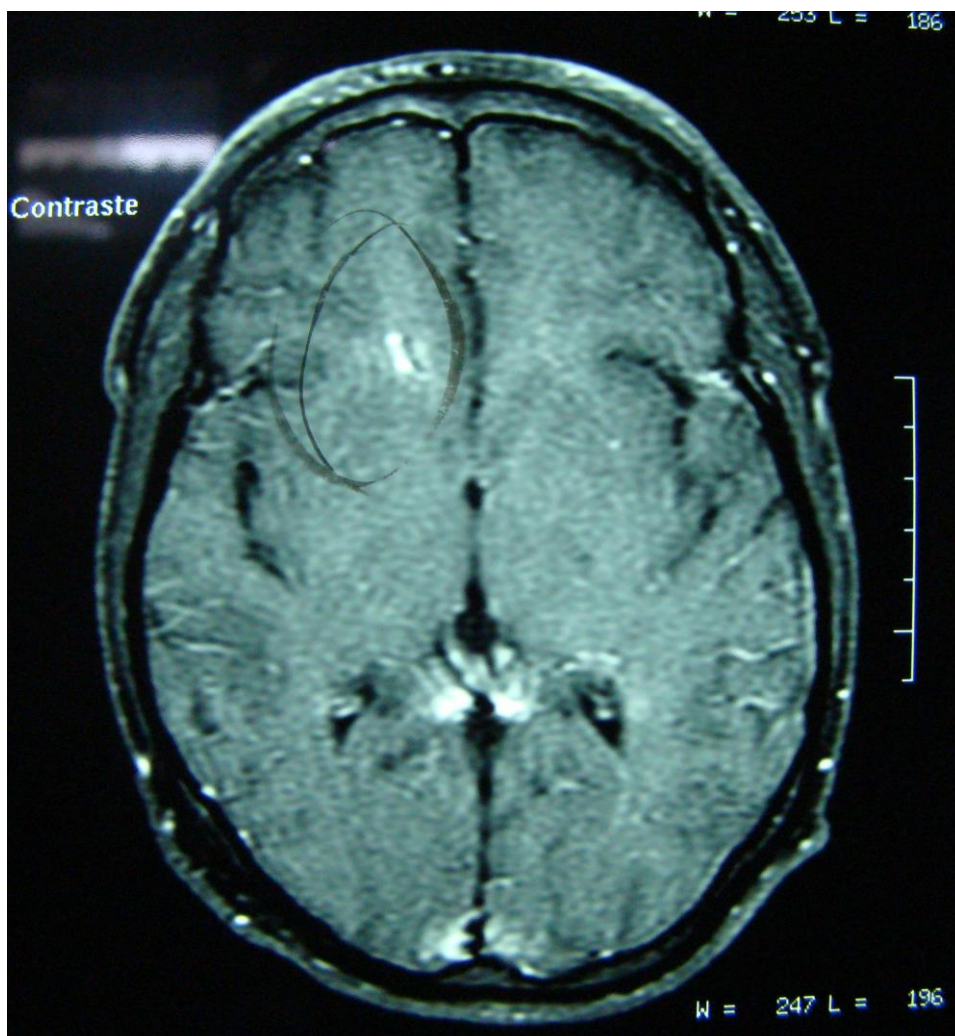


Figura 3 – RNM de crânio. Técnica T2 no plano axial. Presença de anomalia do desenvolvimento venoso na substância branca frontal direita.

O último líquido coletado foi enviado para pesquisa de herpes vírus tipo 1 com PCR e iniciou-se tratamento empírico com aciclovir. Nesta data, resultados de ELISA para HIV positivo com três métodos diferentes e imunofluorescência indireta indeterminada reforçaram a hipótese diagnóstica de primoinfecção pelo HIV.

Em 13 de setembro evoluiu com melhora do nível de consciência e afebril, anemia com hemoglobina de 8,6 mg/dl, leucocitose discreta com 9% de bastões e 1% de mielócitos. Apresentava redução progressiva nos níveis séricos de transaminases. Líquor com ELISA HIV reator. Western Blot indeterminado, CD4+ de 600 células/mm³. Hemoculturas e uroculturas negativas, PCR para herpes vírus no líquido e aspirado pulmonar negativos. Mantinha quadro respiratório inalterado.

Em 14 de setembro apresentou insuficiência respiratória, SaO₂ de 71% em máscara de oxigênio a 12 litros/minuto, radiografia de tórax com aumento do infiltrado pulmonar (**figura 4**), hemodinamicamente estável. Realizada intubação orotraqueal, suspenso cefepime e iniciado piperacilina/tazobactam e claritromicina.

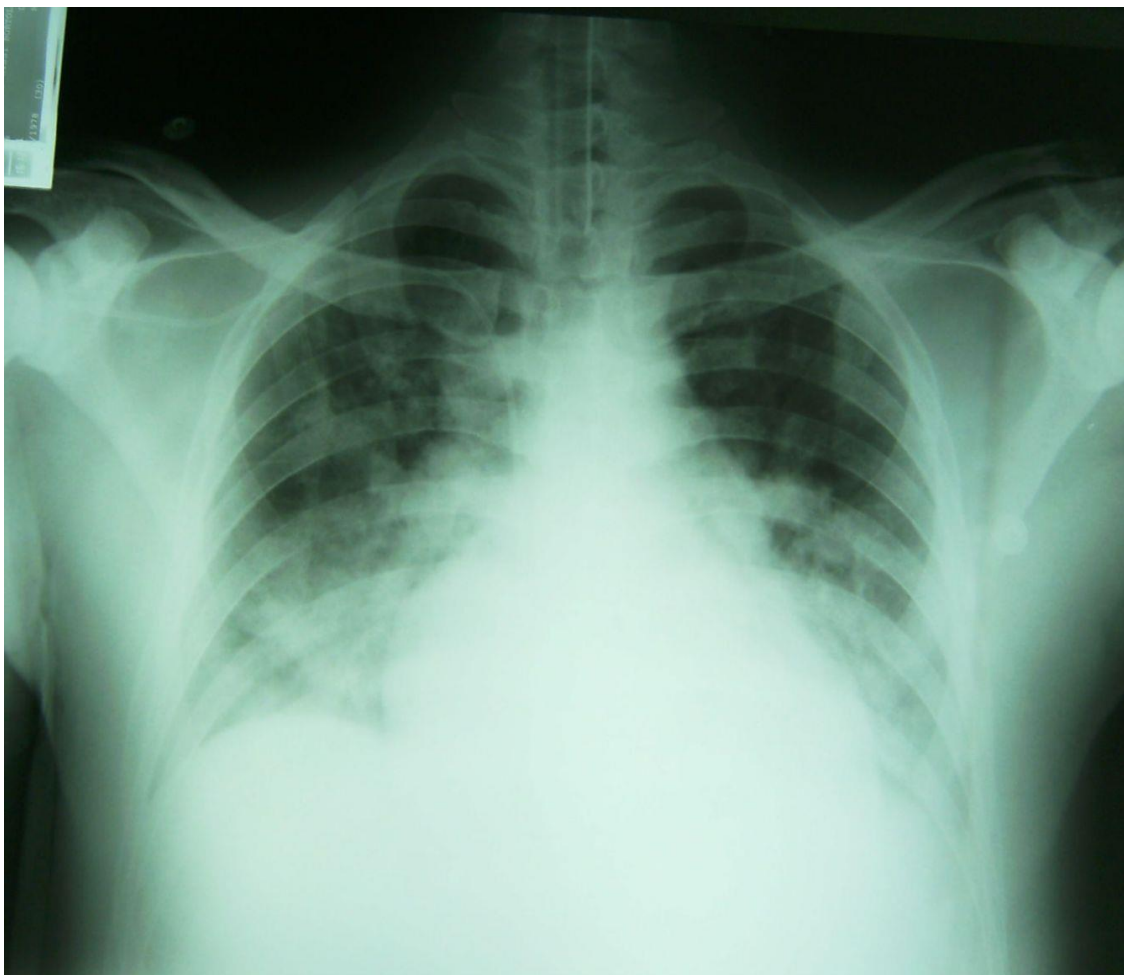


Figura 4 - Radiografia de tórax realizada em incidência antero-posterior em 14 de setembro de 2008. Aumento importante do infiltrado pulmonar, predominantemente alveolar, poupando ápices pulmonares. Pequeno derrame pleural bilateral em bases

Foi realizada broncofibroscopia com biópsia pulmonar. Lavado broncoalveolar sem microorganismos, com mais de 20 leucócitos polimorfonucleares e 20 células epiteliais por campo; pesquisa para fungos, bacilos ácido-álcool resistentes (BAAR) e cultura para microorganismos comuns negativas.

O paciente evoluiu afebril desde 14 de setembro e com melhora progressiva do quadro respiratório, tendo sido extubado no dia 18 de setembro.

Em 19 de setembro, novo Western Blot foi positivo e PCR HIV quantitativo com carga viral maior que 500.000 cópias/ml. Decidiu-se não iniciar TARV, pois o paciente estava em franca recuperação clínica dos quadros neurológico e pulmonar e com contagem de CD4+ estimada no sangue periférico acima de 350 células/mm³.

Em 22 de setembro teve alta do CTI para enfermaria. Foram completados 10 dias de tratamento empírico com aciclovir, 10 dias de fluconazol, 7 dias de piperacilina e tazobactam e 10 dias de claritromicina.

A análise histopatológica da biópsia pulmonar revelou lesão pulmonar aguda, sem identificação de qualquer agente infeccioso, utilizando-se as colorações hematoxilina e eosina (HE), ácido periódico de Schiff (PAS), Ziehl Neelsen e método Grocott. **(figuras 5 e 6).**



Figura 5 - Corte histopatológico de parênquima pulmonar. Coloração hematoxilina e eosina. Ampliação 200 X. Exsudato no interior de alvéolos. Hemácias, fibrina e raros leucócitos
Fonte: Cortesia do Dr. Carlos Musso, Instituto de Patologia

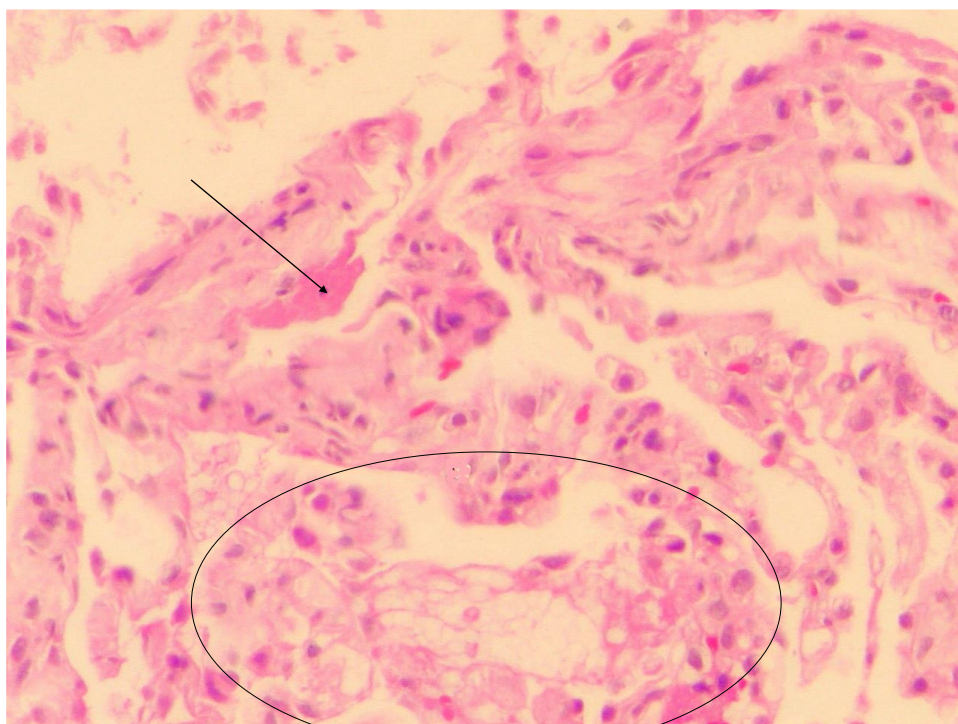


Figura 6 - Corte histopatológico de parênquima pulmonar. Coloração hematoxilina e eosina. Ampliação 200 X. Membrana hialina (seta). Na metade inferior da foto o espaço alveolar está preenchido por hemácias e fibrina. Fonte: Cortesia do Dr. Carlos Musso, Instituto de Patologia

O paciente evoluiu na enfermaria com flebites em membros superiores, subfebril, melhora da leucopenia e redução dos níveis de transaminases. Teve alta em 28 de setembro de 2009.

Em 7 de outubro apresentou púrpura de Henoch Schönlein, com possível associação ao uso de sulfa ou fenitoína, foi medicado com hidroxizina e prednisona por 14 dias e foram suspensas as medicações referidas. Houve melhora completa em 20 dias. Indicadas as vacinas pneumocócica polivalente (Pneumo 23), para influenza e hepatite B. Evoluiu com aumento progressivo do número de linfócitos, normalização das transaminases e ganho de peso.

Em fevereiro de 2009 apresentou quadro febril sugestivo de infecção de via respiratória alta, com melhora progressiva sem intervenção médica.

A evolução de CD4+, CD8+ e carga viral do paciente estão descritos na tabela a seguir:

Tabela 4 – Contagem de CD4+, CD8 + e carga viral

DATA	13/10/2008	30/3/2009
CD4+	693 céls/mm ³	815 céls/mm ³
CD8+	1972 céls/mm ³	2019 céls/mm ³
Carga Viral	1.270.075 cópias	

O paciente permanece assintomático, sem uso de terapia anti-retroviral, decorridos nove meses da infecção aguda.

DISCUSSÃO

A síndrome retroviral aguda representa aproximadamente 2% dos casos de síndrome mononucleose-símile (Hurt et al, 2007), com duração dos sintomas variando de muitos dias a semanas (Kassuto et al, 2004). Algumas características aumentam a suspeita clínica de primoinfecção pelo HIV, tais como: início abrupto dos sintomas, com duração maior que 2 semanas; presença de úlceras mucocutâneas dolorosas em boca, pênis ou ânus; linfadenomegalia axilar, cervical e occipital entre 7 e 14 dias de evolução; presença de exantema macular ou maculopapular não pruriginoso iniciando em face, até o tronco e extremidades, incluindo palmas e plantas; epidemiologia de provável exposição ao HIV (Hurt et al, 2007).

Deve-se que ressaltar que a forma de apresentação grave e com duração persistente aumenta a suspeita diagnóstica de HIV.

No caso clínico relatado observa-se uma queda de CD4+ importante com aproximadamente 12 dias de evolução sintomática, estimada em torno de 110 células/mm³ ; além de carga viral muito elevada, de 1.270.075 cópias/ ml.

Estudos acerca da patogênese das manifestações cerebrais na infecção pelo HIV, através de modelos de infecção em primatas utilizando-se o vírus da imunodeficiência símia (SIV), demonstraram que a resposta imune primária no sistema nervoso central se desenvolve em paralelo com a replicação viral inicial neste sistema, e que esta carga viral elevada está diretamente relacionada à manifestação de encefalite. A replicação viral é suprimida no sistema nervoso central após a infecção aguda, a despeito da manutenção de carga viral plasmática elevada (Mankowski et al, 2002).

A ocorrência de convulsões como manifestação inicial do quadro neurológico agudo pelo HIV é relatada na literatura, embora rara; está mais frequentemente associada a infecções oportunistas, distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos ou uso de drogas no paciente soropositivo. Para estes pacientes está indicado

tratamento com anticonvulsivantes, observando as possíveis interações medicamentosas. O risco de rash cutâneo induzido pela medicação anticonvulsivante parece ser maior em pacientes com o HIV (Satishchandra et al, 2008).

O paciente em questão apresentou súbito quadro de convulsão tônico-clônica generalizada, seguida de rebaixamento do nível de consciência; com tomografia computadorizada sem alterações; líquido com hiperproteinorraquia e pleocitose linfocítica discreta em duas ocasiões, sorologias, pesquisa de herpes vírus, látex, tinta nanquim e culturas negativas, ELISA HIV forte reator na última amostra. A ressonância nuclear magnética de crânio mostrou imagem compatível com lesão parenquimatosa aguda acometendo lobo frontal direito, unilateral; uma apresentação radiológica atípica de encefalite frontal pelo HIV, uma vez que esta é caracteristicamente bilateral, frontal e simétrica. No entanto, o resultado de ELISA HIV positivo no líquido aliado à ausência de achado de outros patógenos reforça o diagnóstico de meningoencefalite como parte da apresentação clínica da síndrome retroviral aguda.

Estudos sobre a replicação pulmonar do vírus da imunodeficiência símia em primatas demonstraram que o SIV pode ser identificado, durante a infecção aguda, nos pulmões e células do lavado broncoalveolar, principalmente em macrófagos (Barber et al, 2006; Cheret et al, 1996). Assim como no sistema nervoso central, a presença de replicação viral nos pulmões foi associada à inflamação local. Uma vez que as células infectadas durante a fase aguda não são totalmente eliminadas, cérebro e pulmão também constituem reservatórios latentes dos vírus SIV e HIV (Barber et al, 2006).

A apresentação pulmonar grave deste paciente foi definida como lesão pulmonar aguda (LPA) através da análise histopatológica.

Segundo a definição da **American-European Consensus Conference on ARDS**, de 1994, lesão pulmonar aguda constitui um quadro de insuficiência respiratória aguda com infiltrado bilateral na radiografia de tórax, ausência de hipertensão atrial

esquerda (pressão capilar pulmonar menor ou igual a 18 mmHg) e hipoxemia, com uma relação entre a pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂) e a fração inspirada de oxigênio (FiO₂) menor ou igual a 300. Se esta relação for menor ou igual a 200, define-se SARA/ARDS, que é uma síndrome de inflamação e aumento da permeabilidade capilar pulmonar associada a um conjunto de anormalidades clínicas, radiológicas e fisiológicas não causadas por hipertensão capilar pulmonar, porém podendo coexistir com a mesma (Oliveira et al, 2006). A tabela abaixo expõe os critérios diagnósticos de LPA e SARA:

Tabela 5 - Critérios diagnósticos para LPA e SARA conforme a *American-European Consensus Conference on ARDS* de 1994

	Início	Critério de oxigenação	Critério radiográfico	Critério de exclusão
LPA	Agudo	PaO ₂ /FiO ₂ <300	Opacidades alveolares bilaterais, consistentes	Pressão capilar pulmonar >18 mmHg ou sinais clínicos de
SARA	Agudo	PaO ₂ /FiO ₂ <200	com edema pulmonares	falência cardíaca esquerda

Fonte: Adaptado de OLIVEIRA, R.H.R.; BASILLE FILHO, A., 2006

É bem estabelecida a relação da LPA e SARA com diversas condições ou fatores de risco de ação inflamatória direta, como no caso de pneumonia, aspiração do conteúdo gástrico e trauma torácico; ou indireta, como na sepse, pancreatite, choque e múltiplos traumas (Oliveira et al, 2006). Alguns estudos referem cirrose, infecção pelo HIV, transplante de órgãos, idade maior que 65 anos e sepse como fatores de risco independentes de mortalidade hospitalar em pacientes com LPA internados em CTI (Zilberberg et al, 1998).

O caso relatado apresenta critérios radiológicos e de oxigenação para LPA, com menor relação PaO₂/FiO₂ igual a 240 (tabela 6), porém sem definição da pressão capilar pulmonar. No entanto, a histopatologia de biópsia de pulmão evidenciou lesão pulmonar aguda.

Tabela 6 – Relação das gasometrias do paciente

Gasometria Arterial - Resultados Seriados										
Data	10/set	11/set	12/set	13/set	14/set	15/set	16/set	17/set	18/set	19/set
Modo AVM					PCV	PCV	PCV	PCV	PCV	
FR					14	14	14	14	14	
FiO²					70%	60%	35%	35%	35%	
PEEP					10	10	10	10	8	
pH	8.4	7.4	7.4	7.4	7.37	7.38	7.43	7.54	7.93	7.53
pO²	146	72	75	77	168	157	113	104	104	82
pCO²	37	36	54	31	38	44	40	43	43	36
HCO³	22	22	22	22	23	23	26	28	28	30
Base Excess	-2	-2	-1	-2	-2	0	2	6	4	7
SaO²	99%	94%	95%	95%	99%	99%	98%	97%	98%	97%
PaO²/FiO²					240	261	322	297	297	

AVM = Assistência ventilatória mecânica, FR= frequência respiratória, FiO² = Fração inspirada de oxigênio, PEEP = Pressão expiratória positiva final, PaO² = Pressão arterial de oxigênio, PaCO² = Pressão arterial de dióxido de carbono, HCO³ = bicarbonato, SaO² = saturação de oxigênio, PaO²/FiO² = Relação entre pressão arterial de oxigênio de fração inspirada de oxigênio - critério para LPA se menor ou igual a 300 e para SARA se menor ou igual a 200.

Conforme já foi comprovado, há replicação viral no tecido pulmonar durante a primoinfecção pelo HIV, desencadeando resposta imune do hospedeiro. Este fato, associado à ausência de outros agentes infecciosos no lavado broncoalveolar e nas culturas colhidas do paciente, permite sugerir que a lesão pulmonar encontrada estaria relacionada à ação direta pelo vírus HIV neste órgão, fato ainda não descrito na literatura.

Conforme já exposto, não há consenso quanto ao início de terapia antirretroviral na infecção aguda pelo HIV. No Brasil, o Ministério da Saúde não autoriza o tratamento nestes casos (Brasília, Ministério da Saúde, 2008).

Os dois primeiros ensaios clínicos multicêntricos, randomizados e duplo-cegos com uso de zidovudina e placebo, por 24 semanas a partir do diagnóstico da infecção aguda, mostraram menor incidência de infecções oportunistas e maior contagem de linfócitos T CD4+ no grupo de pacientes em tratamento do que no placebo, durante um seguimento de 15 e 6 meses, respectivamente (Kinloch-de-Loes, 1995). No entanto, não houve redução da carga viral e, no seguimento a longo prazo, a história natural da doença com evolução para AIDS não se alterou (Linbäck et al, 1999).

Estudos posteriores documentaram uma resposta imune celular específica e sustentada contra o HIV com menor frequência de infecções oportunistas e redução da progressão para AIDS em indivíduos tratados com TARV durante a infecção aguda, comparados com os não tratados (Berrey et al, 2001; Cascade Collaboration, 2003; Lacabartz-Porret, 2003).

Em 2006, Kassuto e colaboradores analisaram os benefícios, a longo prazo, do tratamento precoce com TARV, avaliando a supressão viral e contagem absoluta de linfócitos T CD4+. O tratamento precoce com TARV foi bem tolerado, resultou em supressão viral rápida e sustentada e preservação da contagem de linfócitos CD4+. Os resultados foram semelhantes em pacientes que iniciaram TARV precoce antes ou após a soroconversão ao HIV. Durante um seguimento de 60 meses os benefícios se mantiveram naqueles indivíduos que fizeram uso contínuo das medicações, e foi raro o surgimento de resistência adquirida à TARV (Kassuto, 2006).

Existe a hipótese de que, com tratamento precoce do HIV, a preservação da integridade do sistema imune levaria a forte resposta HIV específica, suficiente para manter a supressão da viremia mesmo após interrupção de TARV.

Tentativas de terapia antirretroviral descontínua, iniciada durante a infecção aguda, evidenciaram resultados contraditórios nas diferentes pesquisas. Hecht e colaboradores, em estudo multicêntrico observacional, relataram carga viral baixa e contagem de CD4+ mantida após 24 semanas de interrupção de tratamento, em pacientes que iniciaram TARV em até 2 semanas após soroconversão ao HIV. Início do tratamento após este período foi associado com queda progressiva na contagem de linfócitos CD4+ após a interrupção (Wang et al, 2006). Estudo realizado por Streeck e colaboradores concluiu que, após 6 meses de suspensão de tratamento de 24 semanas com TARV, os indivíduos tratados apresentavam valores de CD4+ e viremia semelhante aos não tratados (Streeck et al, 2006).

Os riscos e benefícios a longo prazo de terapia antirretroviral contínua nestes casos não estão bem estabelecidos (Smith et al, 2004).

O valor prognóstico da carga viral ou contagem de CD4+ antes do estabelecimento do “set point” viral é questionável. Todavia, CD4+ abaixo de 350 células/mm³ merece a consideração de tratamento, e abaixo de 200 células/mm³ quimioprofilaxia de infecções oportunistas. Síndrome retroviral aguda severa e de longa duração também pode ser aceita como indicação de tratamento, visando amenizar as manifestações clínicas; especula-se que promova redução da carga viral levando a menor “set point”, retardando assim a evolução para AIDS (Zetola et al, 2007). É necessária a ressalva de que essa indicação não é adotada pelo Ministério da Saúde.

Não há definição de esquema terapêutico ideal nestes casos. É importante lembrar da possibilidade de resistência primária do HIV, mais prevalente em relação aos inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos; nesse caso a associação de inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos e inibidores de protease é favorável (Zetola et al, 2007). Não se deve aguardar a genotipagem viral para iniciar a terapia na infecção aguda.

O paciente estudado apresentava CD4+ estimado de 110 células/mm³ no início do quadro, com teste rápido e ELISA HIV (1^a amostra) positivos. Evoluiu de forma grave, com convulsões e rebaixamento do nível de consciência, insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica e conseqüente internação em CTI durante 12 dias. A partir dos dados expostos da literatura este indivíduo poderia ter sido candidato ao início precoce de TARV. Todavia, não se pode afirmar que a utilização da terapêutica específica influiria na evolução natural da infecção aguda nesse paciente.

CONCLUSÃO

Parece ocorrer, no contexto da infecção aguda pelo vírus HIV-1, lesão pulmonar aguda com insuficiência respiratória, sem detecção de nenhum outro agente infeccioso. No caso aqui descrito, esta foi a manifestação clínica mais importante, associada à encefalite viral com imagem atípica à ressonância nuclear magnética de crânio.

Segundo o documento do Ministério da Saúde **Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV 2008**, não se deve utilizar TARV durante a infecção aguda pelo Vírus da Imunodeficiência Humana. Esta diretriz, aliada à demora dos resultados de exames conclusivos - somente disponíveis quando o paciente se apresentava em franca recuperação - contribuíram para a decisão de não se prescrever antirretrovirais como conduta clínica.

Todavia, considerando as informações científicas expostas, se faz necessário ponderar benefícios e desvantagens do tratamento precoce em situações especiais como a descrita, avaliando cada caso individualmente.

REFERÊNCIAS

- 1) BABAFEMI, O.; TAIWO, M.D.; HICKS, C.B. Primary Human Immunodeficiency Virus. *Southern Medical Journal*, v.95,n.11, p. 1312-1317, nov. 2002.
- 2) BARBER, S.A.; GAMA, L.; LI, M.; VOELKER, T.; ANDERSON, J.E.; ZINK, M.C.; TARWATER, P.M.; CARRUTH, L.M.; CLEMENTS, J.E. Longitudinal Analysis of Simian Immunodeficiency Virus (SIV) Replication in the Lungs: Compartmentalized Regulation of SIV. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 194, p. 931- 938, oct 2006.
- 3) BERREY, M.M.; SCHACKER, T.; COLLIER, A.C. ; SHEA, T. ; BRODIE, S.J.; MAYERS, D.; COOMBS, R.; KRIEGER, J.; CHUN, T.W.; FAUCI, A.; SELF, S.G.; COREY, L. Treatment of Primary Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection with Potent Antiretroviral Therapy Reduces Frequency of Rapid Progression to AIDS. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 183, p. 1466-75, may 2001.
- 4) BRASIL. Ministério da Saúde. Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Área Técnica. Epidemiologia. Aids. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=30029&janela=1. Acesso em 15 de abril 2009.
- 5) BRASILIA. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional DST e Aids. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos Infectados pelo HIV. Brasília, 2008. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- 6) BROWN, K.N.; WIJEWARDANA, V.; LIU, X.; BARRAT-BOYES, S.M. Rapid Influx and Death of Plasmacytoid Dendritic Cells in Lymph Nodes Mediate Depletion in Acute Simian Immunodeficiency Virus Infection. *PLoS Pathogens*, n. 5, v.5, e1000413. doi:10.1371/journal.ppat.1000413, may 8, 2009.
- 7) CASCADE Collaboration. Short-Term CD4 Cell Response After Highly Active Antiretroviral Therapy Initiated at Different Times From Seroconversion in 1500 Seroconverters. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, v. 32, n.3, p. 303-310, mar 2003.

- 8) CHASE, A.J.; SEDAGHAT, A.R.; GERMAN, J.R.; GAMA, L.; ZINK, M.C.; CLEMENTS, J.E.; SILICIANO, R.F. Severe Depletion of CD4+ CD25+ Regulatory T Cells from the Intestinal Lamina Propria but Not Peripheral Blood or Lymph Nodes during Acute Simian Immunodeficiency Virus Infection. *Journal of Virology*, v.81, n.23, p. 12748–12757, dec. 2007.
- 9) CHERET, A.; GRAND, R.L.; CAUFOR, P.; DEREUDDRE-BOSQUET, N.; MATHEUX, F.; NIELDEZ, O.; THEODORO, F.; MAESTRALI, N.; BENVENISTE, O.; VASLIN, B.; DORMONT, D. Cytokine mRNA Expression in Mononuclear Cells from Different Tissues during Acute SIVmac251 Infection of Macaques. *AIDS Research and Human Retroviruses*, v. 12, n. 13, p. 1263-1273, 1996.
- 10) CLARK, S.J.; SHAW, G.M. The Acute Retroviral Syndrome and the Pathogenesis of HIV-1 Infection. *Immunology*, v.5, p. 149-155, 1993.
- 11) DAAR, E.S.; LITTLE, S.; PITT, J.; SANTANGELO, J.; HO, P.; HARAWA, N.; KERNDT, P.; GIORGI, J.V.; BAI, J.; GAUT, P.; RICHMAN, D.D.; MANDEL, S.; NICHOLS, S. Diagnosis of Primary HIV-1 Infection. *Annals of Internal Medicine*, v.134, n.1, p. 25-29, jan. 2001.
- 12) DE CASTRO, G.; BASTOS, P.G.; MARTINEZ, R.; FIGUEIREDO, J.F.C. Episodes of Guillain-Barré Syndrome Associated with the Acute Phase of HIV-1 Infection and with Recurrence of Viremia. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v.64, n 3-A, p. 606-608, mai. 2006.
- 13) DRAIN, P.K.; HALPERIN, D.T.; HUGHES, J.P.; KLAUSNER, J.D.; BAILEY, R.C. Male circumcision, religion, and infectious diseases: an ecologic analysis of 118 developing countries. *BioMed Central Infectious Diseases*, n.6, p. 172-182, nov. 2006.
- 14) FISCUS, S.A.; MILLER, W.C.; POWERS, K.A.; HOFFMAN, I.F.; PRICE, M.; CHILONGOZI, D.A.; MAPANJE, C.; KRYSIAK, R.; GAMA, S.; MARTINSON, F.E.A.; COHEN, M.S. Rapid, Real-Time Detection of Acute HIV Infection in Patients in Africa. *The Journal of Infectious Diseases*, v.195, p.416–424, feb 2007.
- 15) HECHT, F.M.; WANG, L.; COLLIER, A.; LITTLE, S.; MARKOWITZ, M.; MARGOLICK, J.; KLIBY, J.M.; DAAR, E.; CONWAR, B.; HOLTE, S. A

Multicenter Observational Study of the Potential Benefits of Initiating Combination Antiretroviral Therapy during Acute HIV Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 194, p. 725–733, sep 2006.

- 16) HURT, C.; TAMMARO, D. Diagnostic Evaluation of Mononucleosis-Like Illnesses. *The American Journal of Medicine*, v. 120, n. 10, p. 911.e1-911.e8, oct 2007.
- 17) KASSUTO, S.; ROSENBERG, E.S. Primary HIV Type 1 Infection. *Clinical Infectious Diseases*, v. 38, p. 1447–53, may 2004.
- 18) KASSUTTO, S. Longitudinal Analysis of Clinical Markers following Antiretroviral Therapy Initiated during Acute or Early HIV Type 1 Infection. *Clinical Infectious Diseases*, n. 42, p. 1024-31, april 2006.
- 19) KINLOCH-DE LOËS, S. A Controlled Trial of Zidovudine in Primary Human Immunodeficiency Virus. *The New England Journal of Medicine*, v. 333, n. 7, aug. 17, 1995.
- 20) LACABARATZ-PORRET, C.; URRUTIA, A.; DOISNE, J.M.; GOUJARD, C.; DEVEAU, C.; DALOD, M.; MEYER, L.; ROUZIOUX, C.; DELFRAISSY, J.F.; VENET, A.; SINET, M. Impact of Antiretroviral Therapy and Changes in Virus Load on Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Specific T Cell Responses in Primary HIV Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 187, p. 748–57. mar 2003.
- 21) LINBÄCK, S.; VIZZARD, J.; COOPER, D.A.; GAINES, H. Long-Term Prognosis following Zidovudine Monotherapy in Primary Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 179, p. 1549-1552, jun. 1999.
- 22) MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLIN, R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6^a Ed: Churchill Livingstone, Editora Elsevier, 2005.
- 23) MANKOWSKI, J.L.; CLEMENTS, J.E.; ZINK, C. Searching for Clues: Tracking the Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Central Nervous System Disease by Use of an Accelerated, Consistent Simian Immunodeficiency Virus

Macaque Model. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 186, suppl. 2, p. S199–208, 2002

- 24) MILLER, C.J.; LI, O.; ABEL, K.; KIM, E.Y.; MA, Z.M.; WIETGREFE, S.; FRANCO-SCHEUCH, L. L.; COMPTON, L.; DUAN, L.; SHORE, M.D.; ZUPANCIC, M.; BUSCH, M.; CARLIS, J.; WOLINKSY, S.; HAASE, A.T. Propagation and Dissemination of Infection after Vaginal Transmission of Simian Immunodeficiency Virus. *Journal of Virology*, v. 79, n.14, p. 9217–9227, jul 2005.

- 25) MIRÓ, J.M.; SUED, O.; PLANA, M.; PUMAROLA, T.; GALLART, T. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección aguda por el VIH-1. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, n. 22, v.10, p. 643-659, out . 2004.

- 26) NIU, M.T.; BETHEL, J.; HOLODNIY, M.; STANDIFORS, H.C.; SCHNITTMAN, S.M. Zidovudine Treatment in Patients with Primary (Acute) Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 178, p. 80-91, jul 1998.

- 27) OLIVEIRA, R.H.R.; BASILLE FILHO, A. Incidência de lesão pulmonar aguda e síndrome da angústia respiratória aguda no centro de tratamento intensivo de um hospital universitário: um estudo prospectivo. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 32, n. 1, p. 35-42, 2006.

- 28) PICKER, L.J. Immunopathogenesis of acute AIDS virus infection. *Current Opinion in Immunology*, v.18, p. 399–405, 5 jun 2006.

- 29) PILCHER, C.D.; McPHERSON, J.T.; LEONE, P.A.; SMURZYNSKI, M.; OWN-O'DOWD, J.; PEACE-BREWER, A.L.; HARRIS, J.; HICKS, C.B.; ERON, J.J. Real-time, Universal Screening for Acute HIV Infection in a Routine HIV Counseling and Testing Population. *Journal of the American Medical Association*, v. 288, v. 2. p. 216-221, jul. 2002.

- 30) PRESTAGE, G.P.; HUDSON, J.; DOWN, I.; BRADLEY, J.; CORRIGAN, N.; HURLEY, M.; GRULICH, A.E.; McINNES, D. Gay Men Who Engage in Group Sex are at Increased Risk of HIV Infection and Onward Transmission. *AIDS Behavior*, set. 2008.

- 31) SATISHCHANDRA, P.; SINHA, S. Seizures in HIV-seropositive individuals: NIMHANS experience and review. *Epilepsia*, v. 49, suppl. 6, p. 33-41, aug 2008.
- 32) SMITH, D.E.; WALKER, B.D.; COOPER, D.A.; ROSENBERG, E.S.; KALDOR, J.M. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? *AIDS*, v.18, n. 5, p. 709–718, 2004.
- 33) STREECK, H.; JESSEN, H.; ALTER, G.; TEIGEN, N.; WARING, M.T.; JESSEN, A.; STAHER, I.; LUNZEN, J.; LICHTERFELD, M.; GAO, X.; ALLEN, T.M.; CARRINGTON, M.; WALKER, B.D.; ROCKSTROH, J.K.; ALTFELD, M. Immunological and Virological Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy Initiated during Acute HIV-1 Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 194, p. 734-9, sep 2006.
- 34) VERONESI, R; FOCACCIA, R. *Tratado de Infectologia*. 2ª Ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2002. Cap 8, p. 83- 120.
- 35) WHO Library Cataloguing. Report on the global HIV/AIDS epidemic 2008. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) 2008. Switzerland, August 2008. Disponível em http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp. Acesso em: 15 abril 2009.
- 36) ZETOLA, N.M.; PILCHER, C.D. Diagnosis and Management of Acute HIV Infection. *Infectious Diseases Clinics of North America*, v. 21, p. 19-48, 2007.
- 37) ZILBERBERG, M.D.; EPSTEIN, S.K. Acute Lung Injury in the Medical ICU - Comorbid Conditions, Age, Etiology, and Hospital Outcome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 157, p. 1159–1164, 1998.

ANEXOS

ANEXO A - Potenciais Vantagens e Desvantagens do tratamento da infecção primária pelo HIV tipo 1, hipotéticas e baseadas em evidências.

Tabela 1 - Potenciais Vantagens e Desvantagens do tratamento da infecção primária pelo HIV tipo 1

Vantagens	Desvatagens
Preservação da resposta imune celular específica ao HIV -1 ^a	Toxicidade e riscos desconhecidos a longo prazo
Oportunidade de interrupção estruturada do tratamento ^b	Benefícios clínicos a curto e longo prazo não estão bem definidos
Redução do "set point" viral ^b	Resistência adquirida
Limitação da evolução e diversificação viral ^b	Limitação de futuras opções de TARV
Redução da transmissão ^a	Impacto na qualidade de vida do paciente
Redução do sintomas da síndrome retroviral agudas ^b	Custo

^a Baseada em evidências.

^b Hipotética.

Fonte: Traduzida e adaptada de KASSUTO, S.; ROSENBERG, E.S. Primary HIV Type 1 Infection. *Clinical Infectious Diseases*, v. 38, p. 1447–53, may 2004.