

SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

CAPÍTULO 1

Introdução

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA ou AIDS – termo em inglês, consagrado pelo uso) começou a ser identificada em 1981, nos Estados Unidos, a partir de relatos publicados pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de um número crescente de casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* (agente atualmente reconhecido como fungo e cuja denominação sofreu mudança para *Pneumocystis jirovecii*) e de sarcoma de Kaposi predominantemente entre homens homossexuais. A intensa e brilhante investigação epidemiológica realizada pelo CDC permitiu, em conjunto com o esforço de renomados virologistas (Luc Montagnier, em Paris, e Robert Gallo, em Bethesda), em 1983, a identificação do agente etiológico como sendo um novo retrovírus, que passou a ser denominado de vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Desde o início da epidemia, a infecção pelo vírus HIV tomou proporções assustadoras, colocando-a entre as maiores pandemias da história da humanidade. Dados de 2004, estimam que cerca de 39,4 milhões de pessoas estavam infectadas pelo vírus HIV em todo o mundo, com mais de 3 milhões de mortes decorrentes da AIDS só naquele ano.

Essa enorme progressão da doença em todo o mundo provocou grande impacto social e econômico, além de ter promovido profundas mudanças na estrutura da medicina, especialmente relacionadas às práticas de saúde coletiva.

Nesse contexto, torna-se imperativo durante o processo de formação e atualização em medicina, a aquisição de conceitos fundamentais relacionados à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. A expansão da doença relatada acima, além das inúmeras complicações orgânicas relacionadas à própria doença ou decorrentes dos efeitos colaterais da terapia anti-retroviral, coloca qualquer médico, independente de sua especialidade, sob a possibilidade de atendimento direto, ou como consultor de aspectos relacionados à sua especialidade, em relação a patologias de pacientes com infecção pelo vírus HIV.

Etiologia

Identificado em 1983, o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 passou a pertencer, juntamente com outros dois retrovírus conhecidos - os vírus T-linfotrópicos humanos tipo 1 e tipo 2 (HTLV-1 e HTLV-2) - à família *Retroviridae*, porém à uma subfamília diferente, a dos lentivírus. Atualmente, o vírus HIV é dividido em dois tipos, o HIV-1 e o HIV-2, com homologia de 40 a 60% entre seus aminoácidos.

Vilar, FC; Santana, RC

HIV-1 :

- Responsável por quase todos os casos de AIDS no mundo , exceto no oeste da África
- É dividido em subtipos de A a K , com predomínio mundial dos subtipos A, B, C, D e E.
- Os subtipos de A a K são divididos em 2 grupos maiores denominados M (mais freqüente no mundo) e O

HIV-2 :

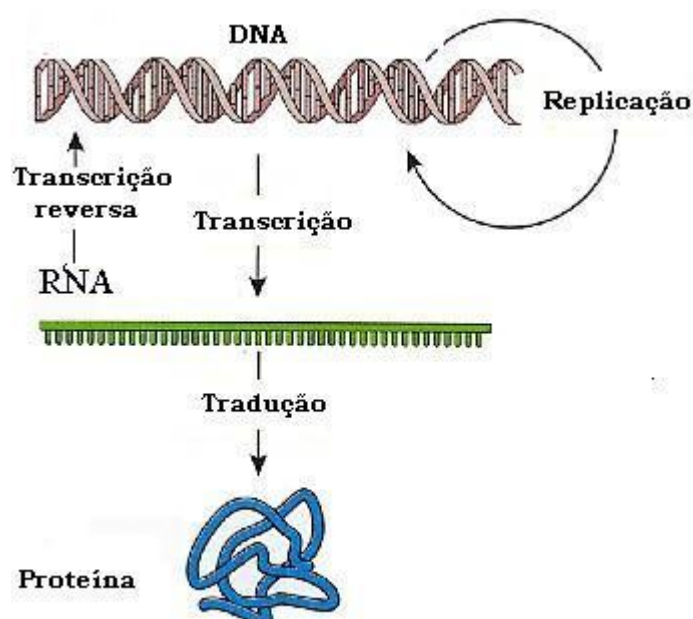
- Encontrado principalmente no oeste da África, sendo raro em outros locais
- Comparado ao HIV-1, o risco de transmissão parece ser significativamente menor, a velocidade de progressão para doença é longa, com redução mais lenta na contagem de linfócitos T CD4, e com carga viral mais reduzida.

Estrutura e principais componentes do vírus HIV

O vírus HIV, como os demais retrovírus, é um vírus envelopado, cujo material genético é um RNA de fita-simples. Possuem como característica peculiar do grupo, a presença da enzima transcriptase reversa, localizada no interior do núcleo viral (*core* ou capsídeo) juntamente com as fitas de RNA.

A enzima transcriptase reversa, uma DNA polimerase RNA-dependente, permite a transcrição do DNA de dupla fita a partir do RNA. A identificação completa deste fenômeno promoveu a reformulação de um dos maiores dogmas da biologia molecular até então: o de que a informação genética flui exclusivamente do DNA para o RNA.

O esquema abaixo ilustra o fluxo possível entre o DNA e RNA.



O HIV é um vírus esférico com cerca de 100nm de diâmetro, cuja estrutura básica é formada por um capsídio abrigado por uma matriz protéica, que por sua vez encontra-se envolta em uma bicamada lipídica (envelope) derivada da célula hospedeira no momento em os vírions abandonam as células infectadas.

O capsídio ou *core* contém as duas fitas de RNA genômico; as enzimas virais (transcriptase reversa, protease e integrase); a proteína do capsídio p24 e a proteína do nucleocapsídio p7. A matriz protéica que envolve o capsídio é constituída pela proteína denominada p17. Por fim, a bicamada lipídica externa contém as glicoproteínas gp120 e gp 41, fundamentais no processo de infecção da célula hospedeira. (Figura 1)

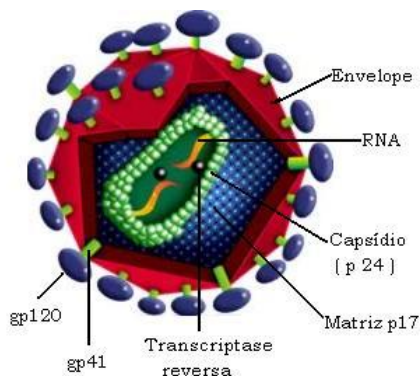


Figura 1: Estrutura do vírus HIV-1 e seus componentes principais

O genoma viral do HIV-1 é composto por três genes estruturais *gag*, *pol* e *env* que codificam proteínas virais precursoras. As proteínas codificadas pelo gene *gag* precisam ser clivadas pela enzima protease, para constituírem as proteínas maduras necessárias na formação das novas partículas virais. Além dos genes citados anteriormente, o genoma do vírus HIV possui outros genes regulatórios (*tat*, *nef*, *rev*, *vif*, *vpr*, *vpu*) com papel de regulação no processo de síntese, replicação ou montagem das partículas virais.

Aspectos relevantes em relação aos principais componentes virais

Componente	Aspectos relevantes
Transcriptase reversa	Transcrição do RNA para DNA de dupla-fita ,essencial para a replicação viral. É alvo do grupo de drogas antiretrovirais Inibidores da Transcriptase Reversa
Protease	Clivagem das proteínas precursoras em partículas maduras necessárias no processo de montagem das partículas virais. É alvo do grupo de drogas antiretrovirais Inibidores da Protease
Integrase	Envolvida no processo de incorporação do DNA de dupla-fita no genoma do hospedeiro
Proteína p24	Conhecida como antígeno p24, é um alvo importante dos anticorpos usados nos testes sorológicos
gp120	Envolvida no processo de penetração na célula hospedeira através da ligação com moléculas CD4. Também é usada como antígeno nos testes sorológicos
gp41	Envolvida no processo de penetração na célula hospedeira promovendo a fusão com a membrana celular da célula a ser infectada. Também é usada como antígeno nos testes sorológicos

Imunopatogenia

O aspecto fundamental da infecção pelo HIV é o desenvolvimento progressivo de imunodeficiência predominantemente celular caracterizada por depleção seletiva de linfócitos T CD4+, com prejuízo na quantidade e qualidade das células centrais da imunidade, os linfócitos T auxiliares. Esse processo leva a uma progressiva incapacidade de elaboração de uma resposta imunológica apropriada, tornando o indivíduo suscetível a infecções oportunistas e determinadas neoplasias.

O processo de depleção da população de linfócitos T CD4+ não altera apenas a imunidade celular, influenciando também a imunidade humoral. Pacientes infectados pelo HIV apresentam ativação policlonal de linfócitos B, com surgimento de hipergamaglobulinemia e imunocomplexos circulantes, porém com prejuízo na função das células B em promover resposta humoral adequada contra antígenos. Tal fato explica em parte a maior susceptibilidade que determinados pacientes com AIDS apresentam frente a certas infecções bacterianas. De fato as complexas transformações imunológicas desencadeadas pelo vírus HIV, determinam uma disfunção em quase todos os componentes da imunidade.

Resumo das principais alterações imunológicas desenvolvidas durante a evolução da infecção pelo HIV

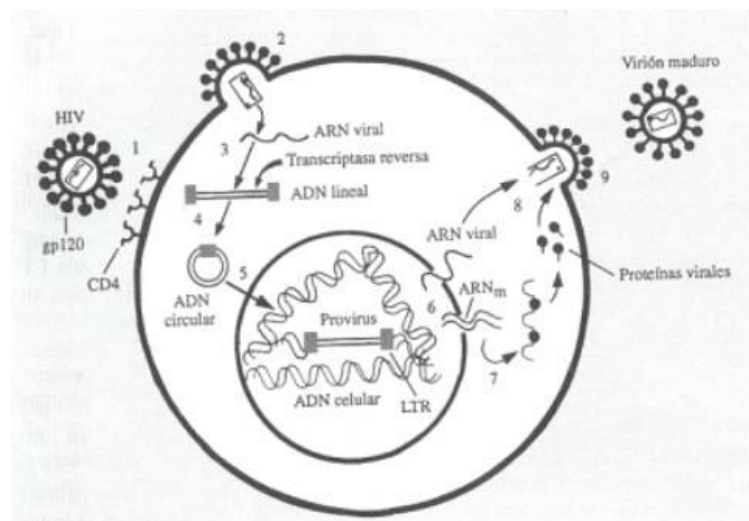
Linfócitos T CD4+ (auxiliares)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Disfunção quantitativa (redução progressiva na contagem de células)e qualitativa (prejuízo na função) 2. Perda seletiva de células de memória 3. Redução na resposta de hipersensibilidade retardada 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Susceptibilidade aumentada a infecções e neoplasias 2. Prejuízo da resposta imune frente a antígenos de recordação 3. Redução na reatividade de testes cutâneos como o PPD
Linfócitos T CD8+ (citotóxicos)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Redução progressiva na resposta celular citotóxica 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Susceptibilidade aumentada a infecções e neoplasias
Linfócitos B	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ativação policlonal 2. Disfunção e redução na reatividade a antígenos 3. Redução de células B específicas ao HIV 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipergamaglobulinemia 2. Susceptibilidade aumentada a determinadas infecções bacterianas (S. pneumoniae e H. influenzae) 3. Diminuição de anticorpos específicos com o decorrer da doença. Alguns pacientes podem inclusive perder a positividade dos testes sorológicos para HIV

Monócitos e macrófagos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Redução na capacidade quimiotática e de fagocitose 2. Redução na capacidade de apresentação de antígenos aos linfócitos 3. Secreção de citocinas pró-inflamatórias 4. Diminuição da expressão de MHC de classe II 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prejuízo na contenção e eliminação de agentes infecciosos 2. Hiporreatividade de linfócitos T 3. Estímulo à replicação viral 4. Hiporreatividade de linfócitos T CD4+
Citocinas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mudança no perfil de citocinas de TH-1 para Th-2 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prejuízo da resposta imune celular em relação a humoral
Neutrófilos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estimulação aumentada , porém com função prejudicada 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menor capacidade de eliminar determinados agentes fagocitados

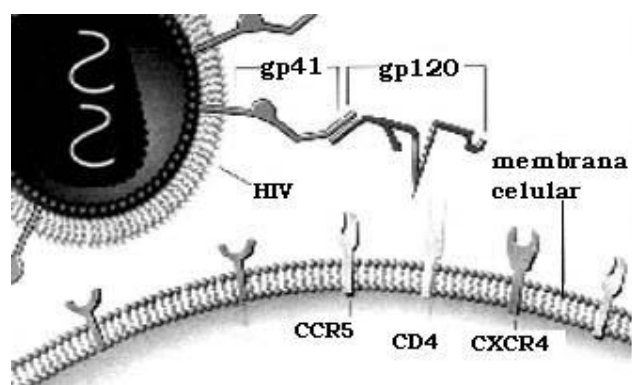
Mecanismo de penetração celular

No processo de penetração do HIV na célula hospedeira , estão envolvidas as glicoproteínas do envelope viral, gp 120 e gp 41, além das moléculas da superfície da célula hospedeira: o receptor CD4 e os co-receptores , denominados receptores de quimiocinas (CCR5 e CXCR4). Esse processo ocorre em etapas conforme enumerado abaixo:

1. Ligação da gp 120 à molécula de CD4
2. Alteração na conformação da gp 120 permitindo a sua ligação aos co-receptores CCR5 e CXCR4
3. Alteração na conformação da gp 41, com a consequente fusão do envelope viral à membrana da célula infectada
4. Introdução do cerne ou core viral no interior do citoplasma
5. Transcrição reversa , resultando na formação do DNA de dupla-fita (DNA pró-viral)
6. Integração do DNA pró-viral ao genoma da célula infectada. Em células T latentes, o DNA pró-viral pode permanecer quiescente no citoplasma
7. Transcrição do DNA viral com a formação de partículas virais que após o processo de montagem , deixam a célula hospedeira por brotamento a partir da membrana plasmática , de onde se origina o envelope viral. As partículas virais formadas estão prontas para iniciarem no ciclo de penetração celular e replicação.



Ciclo de replicação viral



Fonte: Programa nacional de DST e AIDS. Ministério da Saúde

Penetração celular do vírus HIV

OBS:

- Determinados indivíduos homozigotos para uma mutação no gene que codifica o co-receptor CCR5 (cerca de 1% dos caucasianos), parecem, conforme sugerido por estudos, ser menos susceptíveis à infecção pelo HIV. Já os indivíduos heterozigotos para a mesma mutação (cerca de 20% de indivíduos brancos descendentes do Norte e Oeste da Europa), mantêm a susceptibilidade à infecção, porém com progressão da doença ocorrendo de forma mais lenta.
- Além das células CD4+, o vírus HIV infecta células monocitárias/macrofágicas (através de receptores CD4 e receptores de quimiocinas) e células dendríticas (através de receptores de quimiocinas)

Epidemiologia

De acordo com dados da UNAIDS, havia em 2008 cerca de 33,4 milhões de pessoas infectadas pelo HIV em todo o mundo, com cerca de 2,0 milhões de mortes por AIDS e 2,7 milhões de novas infecções naquele ano. Apesar de epidêmica em todos os países do mundo, é na África sub-saariana que a AIDS assume suas proporções mais assustadoras, sendo a principal causa de morte.

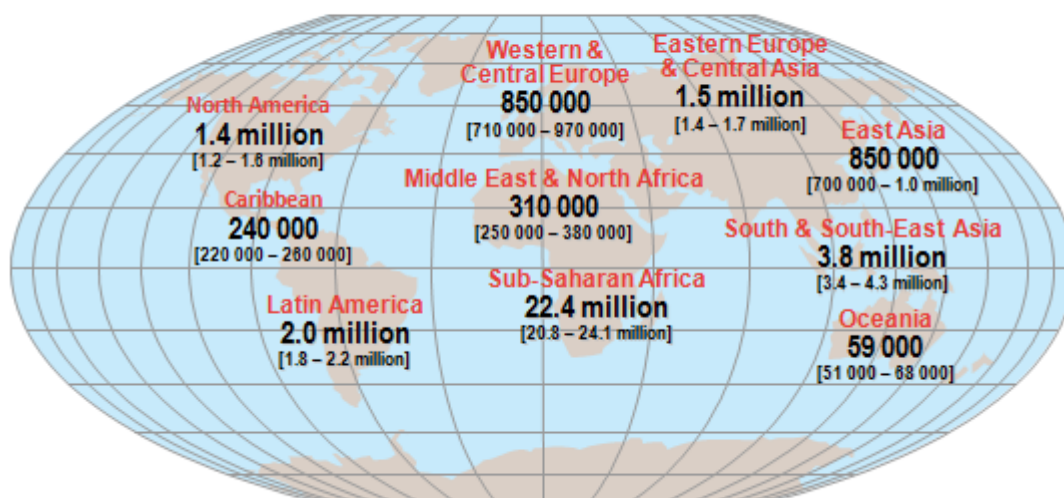
A epidemia da AIDS no Brasil deu início no começo década de 80, sendo que até junho de 2004 foram notificados 362.364 casos. As regiões Sul e Sudeste abrigam o maior contingente de casos no país.

Desde o início da epidemia, o perfil epidemiológico da população acometida sofreu modificações passando por determinadas etapas:

- Heterossexualização e aumento de casos entre usuários de drogas
- Pauperização, com acometimento das classes socioeconômicas mais baixas e vulneráveis
- Feminização e aumento da incidência em crianças (relação da incidência sexo masculino/feminino que era de 18,5 em 1983 passa para 1,5 atualmente)
- Expansão territorial da doença

Atualmente a epidemia de AIDS no Brasil apresenta sinais de estabilização, com queda da mortalidade a partir de 1996, especialmente devido à disponibilização da terapia anti-retroviral de alta potência (HAART) e a política de distribuição gratuita das medicações pelo Ministério da Saúde.

Estimativa do número de pessoas vivendo com HIV, 2008



Total: 33.4 milhões (31.1 – 35.8 milhões)

Principais vias de transmissão

1. Transmissão sexual:

É o modo predominante de transmissão.

Sofre influência do tipo de prática sexual envolvida, sendo maior no intercuro anal e outras práticas que provocam lesão da mucosa retal ou vaginal. Outros fatores como DSTs ulcerativas, múltiplos parceiros ou parceiros de risco, e contato sexual com indivíduos infectados que apresentam carga viral mais elevada também aumenta a probabilidade de transmissão do HIV.

Existem dados na literatura evidenciando taxas de transmissão semelhantes do homem para a mulher e da mulher para o homem em relação ao intercuro vaginal em determinadas regiões do mundo, enquanto que em outras regiões prevalecem as evidências de maior transmissibilidade do homem para a mulher.

A via de transmissão sexual sofre influência de vários fatores relacionados ao hospedeiro ou ao próprio vírus, tornando as estimativas de risco em relação a essa via, valores apenas arbitrários e com possibilidade de ampla variação.

2. Uso de drogas endovenosas

Ocorre através do compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas.

É a forma de transmissão predominante dentro da via parenteral.,

3. Sangue e hemoderivados

Importante via de transmissão no passado, atualmente essa forma de transmissão apresentou imensa redução após a introdução dos testes sorológicos no processo de triagem dos bancos de sangue. Os portadores de hemofilia apresentam risco aumentado pela frequente necessidade de transfusão de fatores de coagulação.

O risco de transmissão é variável, dependendo da prevalência da infecção pelo HIV na população doadora.

4. Transmissão materno-fetal

A taxa de transmissão vertical do HIV situa-se em torno de 20% quando não há medida profilática alguma, podendo ser reduzida a menos de 1% com as intervenções apropriadas.

A maior parte dos casos de transmissão ocorre durante o trabalho de parto ou do próprio parto (65%), com o restante ocorrendo durante as últimas semanas de gestação ou aleitamento materno (apresenta risco de transmissão adicional de 7 a 22%)

5. Acidente com material pérfuro-cortante

Esse tipo de exposição que ocorre predominantemente entre profissionais de saúde , apresenta um risco geral de 0,3% com acidentes percutâneos, e em torno de 0,04 a 0,3% após exposição de membranas mucosas.

Os materiais que não apresentam risco comprovado são: suor; lágrima; urina e saliva (exceto quando há manipulação com risco de sangramento da cavidade oral).

CAPÍTULO 2

História natural da infecção pelo HIV

A evolução natural da infecção pelo HIV é dividida em três fases principais:

- Fase aguda
- Fase crônica intermediária ou de latência clínica
- Fase sintomática e desenvolvimento de AIDS

1. Fase aguda

Também denominada de síndrome retroviral aguda, essa fase inicia-se após um período variável de 5 a 30 dias após a transmissão do vírus HIV (não há definição precisa sobre esse período). Essa fase é caracterizada por replicação viral acentuada com altos níveis de viremia e queda abrupta na contagem de linfócitos T CD4+.

As manifestações clínicas surgem em 50 a 70% dos indivíduos infectados, e assemelham-se à mononucleose infecciosa.

Principais manifestações clínicas na infecção aguda pelo HIV

- **Febre: 96%**
- **Adenomegalia: 74%**
- **Faringite: 70%**
- **Erupção cutânea: 70%**
- **Mialgia e artralgia: 54**

- **Plaquetopenia: 45%**
- **Leucopenia: 38%**
- **Diarréia: 32%**
- **Cefaléia: 32%**
- **Náuseas e vômitos: 27%**

Outras manifestações clínicas que podem estar presentes são hepatoesplenomegalia; úlceras orais e esofágicas; monilíase oral; neuropatia, meningite ou encefalite.

A síndrome retroviral aguda apresenta duração média de 2 a 3 semanas, apresentando caráter auto-limitado. Com o desenvolvimento da resposta imunológica específica contra o HIV (resposta humoral e principalmente a imunidade celular citotóxica mediada pelos linfócitos CD8+), ocorre um declínio nos níveis da viremia até um valor basal denominado set-point, e uma recuperação parcial na contagem de células CD4+.

Notas:

- **A infecção retroviral aguda é na maioria das vezes confundida com um quadro viral inespecífico, não sendo realizado o diagnóstico nessa fase.**
- **Durante a fase aguda, a queda nos níveis de CD4 pode ser intensa a ponto de desencadear o surgimento de infecções oportunistas.**
- **O nível do *set-point* viral está relacionado com a taxa de progressão para AIDS. Quanto menor o valor do *set-point* atingido, mais lenta a evolução da doença.**
- **A fase aguda é um período de elevado risco de transmissão da infecção devido aos altos níveis de viremia atingidos.**

2. Fase crônica intermediária

É um período de equilíbrio entre a replicação viral e resposta imunológica. Nessa fase, o vírus HIV replica-se continuamente, especialmente nos tecidos linfóides.

Os pacientes são geralmente assintomáticos (período de latência clínica) ou manifestam a linfadenopatia generalizada persistente (adenomegalia em duas ou mais cadeias não inguinais, por um período mínimo de 3-6 meses, e sem outra causa justificável). As cadeias ganglionares mais comumente acometidas são as cervicais anteriores e posteriores, submandibulares, occipitais e axilares, onde palpam-se linfonodos de pequeno tamanho, aumento simétrico e geralmente indolores.

A síndrome consumptiva associada ao HIV também pode ser detectada nessa fase. Alguns pacientes apresentam achados como anemia ou plaquetopenia ao hemograma, ou infecções oportunistas como candidíase oral e herpes zoster, entre outras patologias associadas à imunossupressão.

O diagnóstico de infecção pelo HIV nessa fase, comumente é realizado durante triagens em banco de sangue, ou quando o paciente deseja avaliar sua condição sorológica.

Síndrome consumptiva

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Decorrente da infecção progressiva pelo HIV • Duração maior que 1 mês • Febre • Diarréia • Perda de mais de 10% do peso corporal • Exclusão de infecções oportunistas |
|--|

Esse período dura em média 8 anos, até que se instale a AIDS propriamente dita.

Entretanto, de acordo com influências de condições genéticas do hospedeiro ou do próprio vírus, esse período de evolução pode prolongar-se por anos (progressores lentos) ou em período tão curto quanto 2 anos (progressores rápidos)

3. Fase sintomática ou AIDS

Esse período caracteriza-se por um desequilíbrio entre a replicação viral e o sistema imunológico, com progressiva elevação da carga viral e queda na contagem de células CD4+, predispondo ao surgimento das doenças definidoras de AIDS, típicas dessa fase.

Inclui-se neste grupo também, os indivíduos que, mesmo assintomáticos, apresentam contagem de células CD4+ menor que 200 células/mm³.

O diagnóstico sorológico nessa fase, geralmente é feito após o desenvolvimento de doenças oportunistas.

3.1 Classificação

A classificação demonstrada abaixo, estabelecida conforme critérios do CDC, leva em consideração as manifestações clínicas, dividindo os indivíduos em grupos A, B, ou C, e o nível de células CD4. Esta forma de classificação é bastante utilizada principalmente por sua simplicidade e fácil aplicabilidade. Suas limitações principais envolvem o fato de não considerar o papel da viremia na patogênese da infecção e não prever o papel da terapia anti-retroviral na estabilização e mesmo recuperação clínica dos níveis de CD4.

Associação entre as categorias clínicas (A, B e C) e a contagem de CD4

	A	B	C
Contagem de CD4	Assintomático, Linfadenomegalia persistente ou infecção aguda	Sintomas (não incluídos em A e C)	Doenças definidoras de AIDS
> 500 cel/mm ³	A1	B1	C1
200 a 499 cel/mm ³	A2	B2	C2
< 200 cel/mm ³	A3	B3	C3

Os pacientes da categoria C1-3 , A3 e B3 são notificados como casos de AIDS (área em destaque na tabela acima).

Doenças oportunistas definidoras de AIDS (categoria C)

Candidíase do esôfago, traqueia, brônquios, ou pulmão
 Carcinoma invasivo do colo do útero
 Coccidioidomicose, extrapulmonar
 Criptococose, extrapulmonar
 Criptosporidiose com diarreia >1mês
 CMV com exclusão da doença hepática, esplênica ou ganglionar
 Herpes simplex mucocutâneo com ulcerações >1 mês, ou bronquite, pneumonite ou esofagite
 Histoplasmose, extrapulmonar
 Encefalite pelo VIH (demência)
 Isosporíase com diarreia >1 mês
 Sarcoma de Kaposi
 Linfoma de Burkitt, imunoblástico, primário do SNC
 Infecção por *Mycobacterium avium*, disseminada
 Infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, (extra)pulmonar
 Pneumonia por *Pneumocystis carinii*
 Pneumonia bacteriana recorrente (>2 episódios em 12 meses)
 Leucoencefalopatia multifocal progressiva
 Septicemia por *Salmonella* (não tífica), recorrente
 Estrongiloidíase, extraintestinal
 Toxoplasmose de órgão interno
 Síndrome de emaciação ou consumptiva

A reativação da doença de Chagas (miocardite e/ou meningoencefalite) passa a ser incluída na lista de doenças definidoras de AIDS no Brasil, refletindo a necessidade de adaptação da classificação padrão do CDC, baseada nas diferentes prevalências das infecções entre países. Há uma tendência de incluir no Brasil, infecções como paracoccidioidomicose, entre outras, nessa lista (condição ainda em definição)

Patologias incluídas na categoria B

Angiomatose bacilar
 Candidíase orofaríngea
 Candidíase vulvovaginal recorrente
 Displasia cervical ou carcinoma *in situ*
 Sintomas constitucionais: febre (>38,5°C) ou a diarreia >1 mês
 Leucoplasia oral
 Herpes zoster, recidivante ou > de 1 dermatomo
 Púrpura trombocitopénica idiopática
 Listeriose
 Doença Inflamatória Pélvica
 Neuropatia periférica

Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV pode ser realizado pelos seguintes métodos:

- Pesquisa de anticorpos
- Detecção de antígenos virais (antígeno p24)
- Pesquisa de RNA ou cDNA
- Cultura viral

Dentre estes métodos, a pesquisa de anticorpos (método sorológico) é o procedimento mais utilizado, e considerado padrão.

1. Diagnóstico sorológico

A maioria dos indivíduos infectada apresentará anticorpos detectáveis após um período variável de 2 a 12 semanas, com, virtualmente, todos os indivíduos apresentando anticorpos após 6 meses. O período de “janela imunológica” é tempo compreendido entre a infecção e a detecção de anticorpos.

Os métodos sorológicos mais comumente usados são os imunoenzimáticos, especialmente o ELISA, que apresenta sensibilidade e especificidade acima de 98%.

Outros testes empregados são a Imunofluorescência indireta , Western-Blot ou testes rápidos (usados em avaliação de acidentes com material perfuro-cortante ou durante o parto de pacientes que não conhecem seu estado sorológico).

Resultado falso negativo pode ocorrer durante a infecção aguda (período de “ janela imunológica”), quando o diagnóstico laboratorial deverá ser realizado através da pesquisa de antígeno p24 ou pela detecção do RNA viral (método mais sensível). **É importante lembrar que o diagnóstico da infecção aguda deve posteriormente ser comprovado com testes sorológicos (método padrão) após o período de soroconversão.**

O processo de diagnóstico laboratorial completo da infecção pelo HIV deve incluir um teste de rastreamento (ELISA), que, resultando positivo, deverá ser confirmado com teste de metodologia diferente (geralmente o Western-Blot) na mesma amostra. É recomendada a repetição dos testes em uma segunda amostra de sangue caso haja positividade da primeira.

2. Detecção do antígeno p24

É realizado através do método de ELISA, porém para detecção de antígeno. Esse método diagnóstico é utilizado em situações especiais como: durante a infecção aguda, quando os anticorpos ainda não são detectáveis ou no diagnóstico de crianças nascidas de mãe HIV positivas.

Entretanto, nessas situações os métodos de biologia molecular (pesquisa do RNA ou cDNA) apresentam-se com maior sensibilidade.

3. Biologia molecular (detecção do RNA ou cDNA)

Utilizado em situações especiais como no diagnóstico durante a infecção aguda, em crianças nascidas de mães infectadas ou em situações de resultados inconclusivos nos testes sorológicos.

Além disso, a quantificação plasmática do RNA do vírus HIV (carga viral) é de extrema importância no monitoramento da resposta terapêutica durante o seguimento do paciente. **Os métodos de detecção do DNA ou RNA viral não devem ser usados no diagnóstico da infecção pelo HIV, em substituição à sorologia (método padrão).**

O diagnóstico da infecção aguda é realizado a partir da demonstração do RNA-HIV em níveis elevados (geralmente > 50.000 cópias/ml) e com sorologia negativa (janela imunológica).

4. Isolamento viral em cultura

Neste método tenta-se isolar o vírus HIV a partir de células mononucleares do sangue periférico, outras secreções ou tecidos e, mais dificilmente, do plasma.

A positividade das culturas depende da formação de sincícios (células gigantes multinucleadas), detecção da produção de antígeno p24 e presença de atividade da transcriptase reversa.

Este método apresenta utilidade restrita na prática clínica.

CAPÍTULO 3

Terapia Anti-retroviral

A terapia anti-retroviral no paciente portador do HIV não constitui uma urgência médica. Tem 5 objetivos básicos:

- Objetivos Clínicos: prolongamento e melhora da qualidade de vida;
- Objetivos Viroológicos: manter a carga viral do HIV, se possível, o maior tempo abaixo do limite de detecção do método utilizado (geralmente menor que 50 cópias), evitando assim queda de CD4 e surgimento rápido de cepas resistentes (algo sabidamente inevitável durante a terapia anti-retroviral);
- Objetivos Imunológicos: reconstituição imunológica quantitativa (número de células CD4) e qualitativa (resposta imunológica específica);
- Objetivos Terapêuticos: utilização racional dos anti-retrovirais de modo a alcançar os objetivos clínicos, virológicos e imunológicos preservando opções terapêuticas, limitando efeitos colaterais e facilitando a adesão;
- Objetivos Epidemiológicos: reduzir a transmissão do HIV.

A prescrição de Terapia Anti-retroviral (TARV) em casos de soroconversão documentada é controversa e não existe, até o momento, respaldo na literatura médica para instituição de tal medida.

As recomendações para o início da TARV baseiam-se na contagem de células CD4, sintomas definidores de AIDS e na carga viral. É consenso mundial o início de TARV para pacientes com contagem de CD4 abaixo de 200 cels/mm³ e para pacientes com sintomas de AIDS, independente da contagem de CD4. A controvérsia está em iniciar terapia para pacientes com CD4 entre 200 e 350 cels/mm³. Muitos consensos indicam TARV para pacientes com tal contagem. O manual de Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV 2004 do Ministério da Saúde (Quadro 1) permite o início da TARV argumentando que “o paciente assintomático apresentando contagem de linfócitos T-CD4+ entre 200 e 350 cels/mm³, o início da terapia anti-retroviral pode ser considerado de acordo com a evolução dos parâmetros imunológicos (contagem de linfócitos T-CD4+) e virológicos (carga viral) e com outras características do paciente (motivação, capacidade de adesão, co-morbidades). Dentro desta faixa, a monitorização clínico-laboratorial e a reavaliação da necessidade do início da terapia anti-retroviral devem ser mais freqüentes, já que a queda dos linfócitos T-CD4+ para menos de 200/mm³ é indesejável, por estar associada a aumento acentuado na incidência de infecções oportunistas e a resposta terapêutica menos duradoura”.

Outro ponto importante a ser destacado em relação a TARV é que 10 a 20% dos pacientes que iniciam o tratamento não conseguem supressão viral (carga viral indetectável) e outros 30 a 40% não conseguem mantê-la a níveis menores que 50 cópias por mais de 1 ano. Isto, para pacientes com 95% de adesão (tomam pelo menos 95% das doses de medicamentos prescritos), pois para pacientes abaixo de 70%, apenas 18% vão atingir níveis de supressão viral, o que demonstra a importância da adesão como base da TARV.

Quadro I: Recomendações para início de terapia anti-retroviral	
Assintomáticos sem contagem de linfócitos T-CD4+ disponível ou CD4 > 500 células/mm³	Não tratar ⁽¹⁾
Assintomáticos com CD4 entre 500 e 350 células/mm³	Considerar tratamento em determinados subgrupos ⁽²⁾
Assintomáticos com CD4 abaixo de 350 células/mm³	Tratar
Sintomáticos ⁽³⁾	Tratar + quimioprofilaxia para IO ⁽⁴⁾

1. Na impossibilidade de acesso à contagem de linfócitos T-CD4+, a terapia anti-retroviral e as profilaxias primárias devem ser consideradas para pacientes com menos de 1.000 linfócitos totais/mm³, especialmente se hemoglobina < 13g/dl, pela grande probabilidade da contagem de linfócitos T-CD4+ ser < 200/mm³.
2. O tratamento deve ser considerado para subgrupos que apresentem as seguintes situações: nefropatia do HIV; idade > 55 anos, co-infecção HBV e/ou HCV; risco cardiovascular elevado, neoplasia, carga viral do HIV > 100.000 cópias/ml.
3. Quanto mais próxima de 200 células/mm³ for a contagem de linfócitos T-CD4+ e/ou maior a carga viral (particularmente > 100.000 cópias/ml), mais forte será a indicação para início da terapia anti-retroviral.
4. IO = infecções oportunistas; neste caso, Pneumonia por *P. carinii* e toxoplasmose.
5. Ver definição em Doenças oportunistas definidoras de AIDS (categoria C) e Patologias incluídas na categoria B

As classes de anti-retrovirais (denominadas segundo seu mecanismo de ação) disponíveis para uso no Brasil, e os principais efeitos colaterais das drogas estão descritos na tabela 1:

Tabela 1:

NOME	ABREVIATURA	PRINCIPAIS EFEITOS COLATERAIS
INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO		
Abacavir	ABC	Reação de hipersensibilidade com casos de óbito descritos
Didanosina	ddl	Intolerância gastrointestinal, neuropatia periférica, pancreatite
Estavudina	d4T	Neuropatia periférica, pancreatite, acidemia láctica, lipodistrofia
Lamivudina	3TC	Raramente associada a efeitos adversos
Tenofovir	TDF	Insuficiência renal em alguns pacientes
Zidovudina	AZT	Mielossupressão, náuseas, vômitos e hiperpigmentação cutânea, ungueal e mucosa. Aumento de volume corpuscular médio no hemograma
INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO-ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO		
Efavirenz	EFV	Pesadelos, insônia, tonturas e teratogenicidade
Nevirapina	NVP	Síndrome de Stevens-Johnson, hepatite
INIBIDORES DA PROTEASE		
Fosamprenavir	APV	Intolerância gastrointestinal, lipodistrofia, dislipidemia
Atazanavir	ATZ	Hiperbilirrubinemia
Indinavir	IDV	Intolerância gastrointestinal, cálculos renais de Indinavir
Lopinavir+ritonavir	LPV/r	Diarréia, vômitos, dislipidemia, lipodistrofia
Ritonavir	RTV	Utilizado como <i>buster</i> com outros IP's; nunca dever ser utilizado sozinho. Intolerância gastrointestinal e dilipidemia
Darunavir	DRV	Rash cutâneo
Saquinavir	SQV	Intolerância gastrointestinal, dislipidemia, lipodistrofia
INIBIDORES DE FUSÃO		
Enfuvirtida	ENF	Parece aumentar de incidência de pneumonias e provoca nódulos subcutâneos em locais de aplicação
INIBIDORES DE INTEGRASE		
Raltegravir	RAL	Classe nova de medicamentos, sem efeitos colaterais clássicos ainda bem definidos.
INIBIDORES DE CCR5		
Maraviroque	MRV	Classe nova de medicamentos, sem efeitos colaterais clássicos ainda bem definidos

A TARV deve conter no mínimo 3 agentes anti-retrovirais, para que se possa instituir uma terapia potente e duradoura (HAART – *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*), evitando assim o “surgimento rápido de mutações” (que são inevitáveis ao longo da TARV). As Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV 2004 do Ministério da Saúde indicam as seguintes drogas para início de terapia (Quadro II a e b):

Quadro II - TERAPIA INICIAL

Quadro IIa. Esquemas preferenciais

Assintomáticos com CD4 > 500/mm³	não tratar
Assintomáticos com CD4 entre 500 e 350/mm³ pertencentes aos subgrupos acima ou CD4 < 350/mm³ ou sintomáticos	Preferencial: 2 ITRN + ITRNN Alternativo: 2 ITRN + IP/r

Quadro IIb. Drogas e combinações preferenciais

Grupo farmacológico	1ª escolha	2ª escolha
2 ITRN	AZT+3TC	TDF+3TC
ITRNN	EFV	NVP
IP	LPV/r ou ATV/r	
Abreviaturas		
ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo		
AZT = zidovudina; ddl = didanosina; d4T = estavudina; 3TC = lamivudina		
ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo		
EFV = efavirenz; NVP = nevirapina		
IP = inibidor da protease; r = ritonavir como adjuvante farmacológico; IDV = indinavir;		
NFV = nelfinavir; SQV = saquinavir; LPV = lopinavir; ATV = atazanavir		

Depois de instituído o tratamento, deve-se avaliar a **resposta terapêutica** com a solicitação de carga viral com os seguintes objetivos:

- queda de 1 log nas primeiras 4 a 6 semanas ou
- queda de 2 log após 12 a 16 semanas ou

Vilar, FC; Santana, RC

- valores abaixo de 50 cópias (carga viral “indetectável”) após 6 meses do início da terapia.

A caracterização de **falha terapêutica** de pacientes utilizando TARV é definida como:

- aumento de 0,5 log na carga viral em pelo menos 2 medidas consecutivas em intervalo de 3 meses ou
- queda maior que 25% da contagem de células CD4 em 2 medidas consecutivas em 3 meses.

Na falha ao tratamento e introdução empírica de nova terapia, de preferência, todo o esquema deve ser modificado. **Tal medida é muito específica, ficando a cargo do especialista.**

No Brasil existe o **Projeto RENAGENO** (Rede Nacional de Genotipagem), que permite a genotipagem do HIV. Tal exame detecta mutações do vírus que correspondem à resistência a determinados anti-retrovirais, permitindo assim a prescrição de um esquema cujo vírus ainda seja sensível. Para que o paciente possa entrar neste projeto é necessário uso regular de ARV no momento do teste e carga viral acima de 5.000 cópias além de: primeira falha do HAART ou segunda falha em esquemas baseados em IP ou falha virológica como descrito acima.

Apesar de toda controvérsia quanto “qual é o melhor esquema inicial”, duas colocações têm que ser esclarecidas ao paciente:

- 1. O primeiro esquema ARV é sempre o melhor** (garantirá mais tempo de CV indetectável);
- 2. A adesão é fundamental para o sucesso do tratamento e controle da infecção, seja qual for o esquema.**

CAPÍTULO 4

Manifestações Dermatológicas

As lesões dermatológicas estão entre as patologias mais freqüentes nos pacientes portadores do HIV, servindo, muitas vezes, como sinal de alerta para que seja realizado o diagnóstico da infecção.

As patologias dermatológicas podem ser resultantes do acometimento cutâneo primário por infecções ou neoplasias, ou podem ser manifestações associadas de patologias sistêmicas. A seguir serão descritas as patologias muco-cutâneas mais relevantes associadas à infecção pelo HIV.

1. Dermatite seborréica

- Etiologia: Não completamente esclarecida, porém pode haver participação do fungo *Pityrosporum ovale*.
- Manifestações clínicas: Placas eritematosas, descamativas e oleosas localizadas principalmente no couro cabeludo, região malar e supercílios (Figura 1), região pré-esternal e regiões de dobras.
- Diagnóstico: Geralmente clínico
- Tratamento:
 - . Creme ou Xampus de cetoconazol .
 - . Corticostéóides tópicos

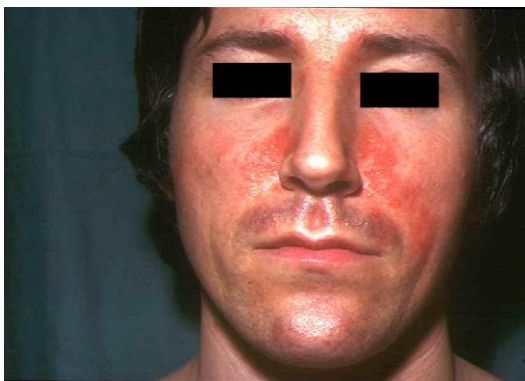


Figura 1: Dermatite seborréica

(Fonte: [www.dermocosmos.com/ images/aids/wpe11.jpg](http://www.dermocosmos.com/images/aids/wpe11.jpg))

2. Angiomatose Bacilar

- Etiologia: As bactérias *Bartonella henselae* (mais freqüente) e *Bartonella quintana*
- Manifestações clínicas: Pápulas ou nódulos semelhantes a angiomas (Figura 2), às vezes lesões ulceradas ou verrucosas. As lesões são geralmente únicas ou em pequeno número, podendo ser dolorosas ou indolores. O sarcoma de Kaposi é o principal diagnóstico diferencial.
- Podem ocorrer manifestações sistêmicas como febre, mal-estar, perda de peso, linfadenopatia, dor abdominal, hepatomegalia (peliose hepática) ou esplenomegalia dentre outras possíveis manifestações.
- Diagnóstico: Biópsia de pele evidenciando proliferações vasculares lobulares. A coloração de Warthin Starry evidencia agregados bacterianos típicos
- Tratamento:
 - .Eritromicina 500 mg VO 4 vezes ao dia
 - .Doxiciclina 100 mg VO 2 vezes ao dia
- O tempo de tratamento deve ser por período de 8 a 12 semanas. Como as recidivas são freqüentes, a terapia de supressão pode ser mantida por longo período.



Figura 2: Angiomatose bacilar
(Jordan W. Tappero, M.D., M.P.H. *Centers for Disease Control and Prevention*)

3. Herpes simplex

- Etiologia: Os vírus Herpes simplex tipo 1 (HSV-1) e Herpes simplex tipo 2 (HSV-2)
- Manifestações clínicas: As lesões típicas são vesículas em base eritematosa localizadas na região oral e peri-oral (HSV-1), ou genital e perirrretal (HSV-2). Podem surgir lesões ulceradas nas mesmas localizações, especialmente na região perianal. Na imunodeficiência mais grave, as lesões muco-cutâneas disseminadas podem estar presentes na forma de lesões vesiculares ou ulceradas.
- Diagnóstico:
 - .Geralmente o diagnóstico é clínico, baseado nas características das lesões.
 - .Microscopia direta do esfregaço da lesão (método de Tzanck)
 - .PCR
 - .Menos freqüentemente pode ser usada cultura viral ou sorologia
- Tratamento: Pode ser usado o Aciclovir, Fanciclovir ou Valaciclovir. A terapia inicial é geralmente feita com Aciclovir, sendo a dose variável de acordo com a apresentação clínica. Nas formas graves ou disseminadas a terapia deve ser intravenosa.

4. Herpes Zoster

- Etiologia: vírus varicela-zoster
- Manifestações clínicas: Lesões vesiculares dolorosas distribuídas em dermatômos que evoluem para crosta (Figura 3). A dor pode preceder o surgimento das lesões, podendo ainda persistir após o desaparecimento das lesões, caracterizando o quadro denominado de neuralgia pós-herpética, que ocorre mais freqüentemente em pessoas acima de 65 anos. Pode ocorrer febre e adenomegalia regional.
- Diagnóstico:
 - .Geralmente o diagnóstico é clínico , baseado nas características das lesões.
 - .Microscopia direta do esfregaço da lesão (método de Tzanck)
 - .PCR
 - .Menos freqüentemente pode ser usado cultura viral ou sorologia
- Tratamento: A droga geralmente usada é o Aciclovir via oral (800 mg 5 vezes ao dia por 7 a 10 dias) ou por via endovenosa nas formas mais graves e extensas(30mg/kg/dia por 7 a 10 dias). Outras medicações podem ser usadas como o Valaciclovir e o Fanciclovir

Vilar, FC; Santana, RC

- O início precoce da terapia (< 24 horas do início das lesões) está associado a redução na duração e extensão das lesões. Para o tratamento da neuralgia pós-herpética usa-se amitriptilina, carbamazepina ou gabapentina.



Figura 3: Herpes zoster

(Fonte: [www.thachers.org/ images/Herpes_zoster.jpg](http://www.thachers.org/images/Herpes_zoster.jpg))

5. Molusco contagioso

- Etiologia: Vírus do molusco contagioso (poxvírus)
- Manifestações clínicas: A lesão típica é papular ou nodular, geralmente da cor da pele, e com umbilicação central (Figura 4). As lesões podem ser únicas ou múltiplas, localizadas principalmente na face, pescoço e região anogenital .
- Diagnóstico: Geralmente clínico. Pode ser necessária avaliação histopatológica, principalmente no sentido de excluir outras etiologias especialmente infecções fúngicas como criptococose.
- Tratamento:
 - .Curetagem
 - .Criocirurgia
 - .Eletrocauterização
 - .Cauterização química



Figura 4: Molusco contagioso
(Fonte: [www.dermatologia.net/neo/ base/Fotos/molusco.jpg](http://www.dermatologia.net/neo/base/Fotos/molusco.jpg))

6. Sarcoma de Kaposi

- Etiologia: Neoplasia vascular multissistêmica associada ao herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8)
- Manifestações clínicas: Lesões tipo máculas, pápulas, placas ou nódulos de coloração violácia ou acastanhada, geralmente indolores (Figura 5). A localização das lesões é variada, porém mais comumente em membros inferiores, face, cavidade oral (Figura 6) e região genital. Podem estar presentes o linfedema de membros inferiores e adenomegalias.
- Além do acometimento cutâneo pode haver envolvimento do tubo digestivo, fígado, infiltrado pulmonar e envolvimento da árvore respiratória. Outros órgãos menos freqüentemente acometidos são: coração, cérebro, rim e glândulas supra-renais.
- A freqüência geral de acometimento no sarcoma de Kaposi é a seguinte:
 - Cutâneo : mais de 95 %
 - Tubo digestivo: 40%
 - Cavidade oral: 30%
 - Pulmonar: 20 a 50%
- É comum o acometimento cutâneo e visceral simultaneamente.
- Diagnóstico: O diagnóstico das lesões cutâneas é feito com base no aspecto clínico das lesões e comprovado com exame histopatológico. Para avaliação do envolvimento visceral pode ser realizada, de acordo com o órgão envolvido, radiografia de tórax, endoscopia digestiva, broncofibroscopia da árvore respiratória, biópsia de linfonodo, ultra-som ou tomografia computadorizada.
- A presença do envolvimento cutâneo associado, facilita a suspeição do diagnóstico de Sarcoma de Kaposi como etiologia para o envolvimento de determinado órgão.
- Tratamento: A terapia anti-retroviral é um aspecto importante da terapia do sarcoma de Kaposi, estando associada à redução das lesões, diminuição da incidência e aumento na sobrevida. A terapia específica pode ser local ou sistêmica, dependendo da localização e extensão das lesões.

Tratamento local:

- Vimblastina intralesional
- Gel de ácido retinóico
- Nitrogênio líquido
- Radioterapia

Tratamento sistêmico:

- Antraciclinas lipossomais (Doxorrubicina lipossomal e Daunorrubicina lipossomal)
- Paclitaxel
- Interferon alfa
- Quimioterapia convencional



Figura 5: Sarcoma de Kaposi em dorso

Foto original



Figura 6: Sarcoma de Kaposi de boca

Foto original

CAPÍTULO 5

Manifestações Gastrointestinais

Praticamente todo o tubo digestivo pode ser acometido por patologias infecciosas ou não-infecciosas no decorrer da evolução da infecção pelo HIV. Distúrbios gastrointestinais comumente decorrentes de efeitos colaterais da terapia medicamentosa com surgimento de manifestações como epigastralgia, plenitude gástrica, náuseas, vômitos ou diarreia, são bastante comuns

A seguir serão descritas algumas das manifestações mais relevantes e seu agentes principais.

Cavidade oral

1. Candidíase oral

- Etiologia: *Candida spp.* Apesar de não ser condição definidora de AIDS, é comumente a primeira infecção oportunista a surgir.
- Manifestações clínicas: Presença de placas esbranquiçadas na mucosa oral, orofaríngea ou superfície da língua, facilmente removíveis (Figura 1).
- Diagnóstico:
 - .Geralmente clínico
 - .Pode ser realizado microscopia em lâmina com KOH
 - .A cultura é utilidade para identificação de espécies e teste de sensibilidade aos antifúngicos.
Não é utilizada para diagnóstico de candidíase.
- Tratamento:
 - .Nistatina 500.000 unidade: bochechar 4 ou 5 vezes ao dia
 - .Clotrimazol pastilhas 10 mg 5 vezes ao dia
 - .Fluconazol 100mg/dia por 7 a 14 dias
 - .Cetoconazol
 - .Anfotericina B 0,3 mg/kg/dia



Figura 1: Monilíase oral em palato duro

Foto original

2. Leucoplasia pilosa oral

- Etiologia : Associação com o vírus Epstein-Barr
- Manifestações clínicas: Espessamento esbranquiçado da língua, aderente e não removível, localizado principalmente nas bordas inferior e lateral da língua (Figura 2). Confunde-se freqüentemente com a candidíase oral.
- Diagnóstico:
 - .Geralmente clínico
 - .Pode ser utilizada comprovação histopatológica através de biópsia
- Tratamento:
 - .A terapia anti-retroviral é ponto fundamental
 - .Podofilina tópica
 - .Excisão cirúrgica
 - .Crioterapia



Figura 2: Leucoplasia pilosa oral

Foto Original

3. Herpes simplex

- Etiologia: Geralmente causada pelo HSV-1. Ocasionalmente pode ser provocada pelo HSV-2
- Manifestações clínicas: Lesões vesiculares ou úlceras superficiais nos lábios ou mucosa oral
- Diagnóstico :
 - .Geralmente clínico
 - .Raspado da lesão e coloração pelo método de Tzanck
 - .PCR
 - .Cultura viral
- Tratamento:
 - .Aciclovir 400 mg VO 3 vezes ao dia por 7 a 10 dias
 - .Fanciclovir 500 mg VO 3 vezes ao dia por 7 a 10 dias
 - .Valaciclovir 1 gr VO 2 vezes ao dia por 7 a 10 dias

4. Úlceras aftosas ou idiopáticas

- Etiologia: Desconhecida
- Manifestações clínicas: Úlceras únicas ou múltiplas caracteristicamente dolorosas. Confudem-se com úlceras herpéticas ou por citomegalovírus
- Diagnóstico:
 - .Geralmente clínico
 - .Biópsia quando houver necessidade de excluir outra possível etiologia
- Tratamento:
 - .Lidocaína spray
 - .Acetato de triancinolona em orabase
 - .Prednisona 40 mg /dia por 1 a 2 semanas
 - .Dapsona 100 mg/dia
 - .Talidomida 200mg/dia por 4 a 6 semanas e manutenção com 200 mg por semana

5. Outras causas

Diversos outros agentes infecciosos e algumas neoplasias podem provocar lesões orais primárias ou associadas a outras manifestações clínicas. Dentre elas destacam-se:

- Citomegalovírus
- *Histoplasma capsulatum*
- *Paracoccidioidis brasiliensis*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Mycobacterium avium*
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma não-Hodgkin

Esôfago

1. Candidíase esofágica

- Etiologia: *Candida spp.* A *Candida albicans* é a espécie predominante

- Manifestações clínicas: Dor retroesternal, odinofagia ou disfagia são as queixas mais comuns.

Às vezes apresenta-se apenas como náuseas ou vômitos.

O exame endoscópico evidencia placas esbranquiçadas localizadas principalmente no 1/3 distal do esôfago. No acometimento extenso, todo o esôfago pode estar acometido.

A presença de monilíase oral associada favorece o diagnóstico de candidíase em pacientes com queixas esofágicas. **É a causa mais frequente de doença esofagiana no paciente com AIDS**, ocorrendo mais comumente com CD4 menor que 100 células/mm³.

- Diagnóstico:

.Clínico quando há presença de candidíase oral associada ou resposta à terapia empírica com fluconazol.

.Nos casos de manifestações atípicas ou ausência de resposta ao tratamento empírico, o diagnóstico pode ser estabelecido pela endoscopia digestiva com escovado (coloração pela prata, PAS ou Gram) ou avaliação histopatológica. Nessas modalidades o diagnóstico é realizado pela detecção de leveduras e pseudo-hifas.

.A cultura é indicada para identificação de espécies e teste de sensibilidade aos antifúngicos.

- Tratamento:
 - .Fluconazol 200mg /dia VO por 14 a 21 dias
 - .Itraconazol 200mg/dia VO por 14 a 21 dias
 - .Anfotericina B 0,3 a 0,7mg/kg/dia EV
 - .Caspofugina
 - .Voriconazol

2. Citomegalovírus

- Etiologia: Citomegalovírus (CMV)
- Manifestações clínicas: Causa sintomas esofágicos como dor retroesternal, odinofagia, disfagia, náuseas ou vômitos. Devido ao caráter sistêmico da infecção pelo CMV pode ocorrer febre ou outras manifestações de infecção citomegálica como retinite ou diarreia. A principal lesão esofágica é a úlcera, que caracteristicamente acomete a porção média e distal do esôfago, com úlceras únicas ou múltiplas, largas e que às vezes coalescem. Geralmente acomete pacientes com CD4 menor do que 50 células/mm³.

O CMV provoca cerca de 45% dos casos de úlceras esofágicas.

- Diagnóstico:
 - .Avaliação endoscópica com realização de biópsia
 - .Exame histopatológico (pode ser útil a imunohistoquímica ou imunofluorescência)
- Tratamento:
 - .Ganciclovir 5mg/kg 2 vezes ao dia por 3 a 4 semanas
 - .Valganciclovir 900 mg VO 2 vezes ao dia por 3 a 4 semanas
 - .Foscarnet

3. Herpes simplex

- Etiologia: Herpes simplex (mais comumente o HSV-1 , porém há possibilidade de infecção pelo HSV-2)
- Manifestações clínicas: Como ocorre nas esofagites de outra etiologia, os sintomas mais freqüentes são dor retroesternal, odinofagia e disfagia, podendo ainda ocorrer náuseas ou vômitos.

As lesões típicas são múltiplas úlceras de pequeno tamanho e superficiais, acometendo preferencialmente o 1/3 distal do esôfago. Lesões herpéticas orais, labiais ou cutâneas concomitantes estão presentes em até 38% dos casos. O HSV é responsável por uma minoria de casos de úlcera esofágica **(cerca de 5% dos casos)**.

- Tratamento:
 - .Aciclovir 200 a 800 mg VO 5 vezes ao dia ou 5mg/kg de 8 em 8 horas por 2 a 3 semanas
 - .Valaciclovir 1 gr VO 3 vezes ao dia

4 .Úlceras aftosas ou idiopáticas

- Etiologia: Desconhecida
- Manifestações clínicas: A sintomatologia clínica é semelhante e indistinguível das úlceras esofágicas de outra etiologia. Assemelham-se às úlceras por CMV e podem estar associadas a úlceras orofaríngeas. **As úlceras idiopáticas respondem por cerca de 40% das úlceras esofágicas.**
- Diagnóstico:
 - .Avaliação endoscópica
 - .Histopatologia excluindo outras etiologias
- Tratamento:
 - .Prednisona 40 mg VO por 7 a 14 dias, com posterior redução gradual da dose
 - .Talidomida 200 mg VO por dia

Nota:

Observar que quando se avalia doença esofágica de uma forma geral a candidíase é a etiologia mais comum (cerca de 50 a 70% dos casos).

Quando se avalia úlcera esofágica especificamente a frequência geral é:

- **CMV: 45%**
- **Úlceras aftosas ou idiopáticas: 40%**
- **HSV: 5%**

Diarréia aguda

É definida como o aumento na freqüência das evacuações (3 ou mais episódios por dia) ou diminuição na consistência das fezes com duração de menos de 14 dias. Sua incidência não apresenta relação com a contagem de CD4, diferentemente do que acontece com diversos agentes envolvidos nas diarreias crônicas.

Os principais agentes envolvidos são:

1. *Campylobacter jejuni*

- Responsável por 4 a 8% das diarreias agudas
- O diagnóstico etiológico depende de coprocultura
- Tratamento com eritromicina 500 mg VO de 6 em 6 horas por cerca de 5 dias. Têm crescido o índice de resistência às fluoroquinolonas

2. *Salmonella spp*

- Responsável por cerca de 5 a 15 % das diarreias agudas
- O diagnóstico etiológico pode ser realizado por coprocultura e hemocultura. Apresenta maior tendência de disseminação hematogênea nos pacientes com AIDS, sendo inclusive caracterizada como condição definidora da doença (septicemia recorrente por *Salmonella* não-tifóide).
- Tratamento com ciprofloxacina 500mg VO de 12 /12 Hs ou 400 mg EV de 12/12 Hs por 7 a 14 dias nos casos leves e sem bacteremia. Nos casos em houver imunodepressão acentuada (CD4 < 200) ou bacteremia o tratamento deve ser prolongado por 4 a 6 semanas.

3. *Shigella*

- Responsável por 1 a 3% das diarreias agudas
- O diagnóstico etiológico depende de coprocultura
- Tratamento com ciprofloxacina 500 mg VO 2 vezes ao dia por 3 dias ou Sulfametoxazol/Trimetoprim 800/160mg VO 2 vezes ao dia por 3 dias

4. *Clostridium difficile*

- Responsável por 10 a 15% das diarreias agudas
- O diagnóstico pode ser realizado por pesquisa de toxinas nas fezes, Colonoscopia (colite pseudomembranosa). A tomografia computadorizada pode evidenciar espessamento da mucosa colônica.

- Relaciona-se com uso de antibióticos nas últimas semanas antes do desenvolvimento do quadro diarréico. Os antibióticos mais envolvidos são as cefalosporinas, aminopenicilinas e clindamicina.
- O tratamento com metronidazol 500 mg VO 3 vezes ao dia por 10 a 14 dias. Pode ser usado como segunda opção a vancomicina 125 mg VO 4 vezes ao dia por 10 a 14 dias.

5. *Escherichia coli*

- O diagnóstico pode ser realizado por coprocultura ou teste para pesquisa de Shiga-toxina nos casos de suspeita de diarréia por *E. coli* O157: H7 (enteroemorrágica)
- O tratamento é realizado com ciprofloxacina 500 mg VO de 12/12 Hs por 3 dias .
- Nos casos suspeitos de infecção por *E. coli* O157: H7 (Diarréia aguda sanguinolenta) a antibióticoterapia não é indicada pelo potencial de induzir síndrome hemolítico-urêmica.

Diarréia crônica

Considera-se diarréia crônica como os episódios de fezes amolecidas ou líquidas por um período maior que 30 dias. Muitas vezes associa-se com emagrecimento progressivo e comprometimento do estado geral , por vezes acentuado.

A diarréia crônica no contexto da infecção pelo HIV, geralmente está associada à imunodepressão mais avançada. Dentre os agentes mais comumente envolvidos estão:

1. *Cryptosporidium parvum*

- Provoca cerca de 10 a 30% dos casos de diarréia crônica
- Causa diarréia aquosa , as vezes com grande perda líquida, associada a dor abdominal, anorexia, perda de peso, náuseas ou vômitos. Alguns casos podem apresentar febre. Os distúrbios hidreletrolíticos são frequentes
- A evolução crônica está associada à contagem de CD4 < 100 células /mm³
- **Pode haver comprometimento do trato biliar com surgimento de dor epigástrica ou em quadrante superior direito. Nesses casos pode ocorrer elevação de fosfatase alcalina e gama-glutamil-transpeptidase. A avaliação pela Ultrassonografia ou colangiopancreatografia retrógrada endoscópica pode revelar dilatação dos ductos biliares e vesícula biliar, podendo ainda evidenciar colangite esclerosante.**
- O diagnóstico é realizado pela pesquisa de oocistos nas fezes com a técnica de Ziehl-Nielsen modificada.
- Dos esquemas terapêuticos disponíveis, nenhum é realmente eficaz. O ponto fundamental do tratamento é a reconstituição da imunidade com a terapia anti-retroviral.

- Drogas indicadas na terapia:
 - Paromomicina
 - Nitazoxanida
 - Paromomicina + Azitromicina
 - Azitromicina
 - Atovaquona

2. Microsporídios

- Causada por *Enterocytozoon bienersi*, *Encephalitozoon hellum* e *Septata intestinalis*
- Causa diarreia aquosa em pacientes com CD4 < 100 células /mm³
- O diagnóstico, habitualmente de difícil realização, depende da detecção do parasita pela microscopia eletrônica. É possível a pesquisa por microscopia ótica em locais de maior experiência com essa patologia.
- O aspecto fundamental na terapia é a recuperação da imunidade para o controle duradouro da doença.
- O esquema terapêutico depende da espécie envolvida , e envolve o uso de Albendazol ou Fumagilina.
- Assim como ocorre na criptosporidiose, as recidivas são comuns quando não ocorre a recuperação da imunidade com a terapia anti-retroviral.

3. Ciclosporíase

- A diarreia provocada por *Cyclospora* é infrequente em pacientes com AIDS, sendo responsável por menos de 1% dos episódios de diarreia crônica nessa população
- Causa uma diarreia líquida intermitente, geralmente acometendo pacientes com CD4 < 100 células /mm³ .
- O diagnóstico é feito pela detecção de oocistos nas fezes pela coloração para BAAR nas fezes (técnica de Ziehl-Nielsen modificada)
- O tratamento é realizado com sulfametoxazol/trimetoprim 800/160mg via oral duas vezes ao dia

4. Isosporíase

- Provocada pela *Isospora belli*
- Causa diarreia líquida, às vezes com sangue ou leucócitos associados, provocando dor abdominal, febre ou perda de peso. Pode ser detectado eosinofilia no hemograma.
- **Em alguns pacientes pode ocorrer acometimento das vias biliares podendo provocar colecistite acalculosa de forma semelhante ao que pode ocorrer na criptosporidiose**
- O diagnóstico é feito pela detecção de oocistos nas fezes pela coloração para BAAR nas fezes (técnica de Ziehl-Nielsen modificada)

- O tratamento é feito com sulfametoxazol/trimetoprim 800/160mg 4 vezes ao dia por 10 dias, seguidos de 800/160mg 2 vezes ao dia por mais 3 semanas
- As recidivas são comuns em pacientes com CD4 < 200 células /mm³ sendo necessário em muitos casos manter terapia supressiva até que haja reconstituição imunológica

5. Micobacteriose

- A diarreia crônica causada por micobactérias do complexo *Mycobacterium avium* (MAC) é responsável por 10 a 20% dos casos, geralmente acometendo pacientes com CD4 < 50 células /mm³
- Provoca diarreia líquida persistente associada a febre, dor abdominal e perda de peso
- **É de fundamental importância o conhecimento do caráter sistêmico dessa infecção.** Dessa forma é possível o encontro de febre; sudorese noturna; anemia ou leucopenia (infiltração da medula óssea); dor abdominal; linfadenomegalia; acometimento pulmonar com tosse, hemoptise, infiltrados difusos ou localizados, além de cavitações em alguns casos. Além disso, pode ser encontrado esplenomegalia e/ou hepatomegalia com elevação de fosfatase alcalina
- O diagnóstico pode ser feito pelo isolamento em hemoculturas, além de detecção por avaliação histopatológica ou cultura de outros tecidos como medula óssea, linfonodo ou fígado, entre outros. A biópsia intestinal pode revelar achados semelhantes ao da Doença de Whipple, e às vezes o encontro de bacilos álcool-ácido resistentes. A tomografia computadorizada de abdome pode evidenciar hepatoesplenomegalia ou adenomegalia intraabdominal.
- O tratamento habitual envolve o uso de Claritromicina 500 mg via oral 2 vezes ao dia, associado ao etambutol na dose de 15 mg/kg/dia via oral. Nas infecções de maior gravidade ou em pacientes com CD4 < 50 células /mm³ e sem terapia anti-retroviral eficaz, deve-se considerar o uso de uma terceira droga como ciprofloxacina, rifabutina, rifampicina ou ampicacina.
- Deve-se iniciar terapia anti-retroviral, já que a reconstituição imunológica é fundamental no controle da doença
- A resposta ao tratamento é lenta, e o tempo de tratamento não é completamente definido. Recomenda-se a terapia por pelo menos um ano. Após esse período, aqueles pacientes que apresentarem contagem persistente de CD4 > 100 células /mm³ por mais de 6 meses e ausência de sintomas poderão ter sua terapia de manutenção suspensa. A profilaxia primária é indicada naqueles pacientes com CD4 < 50 células /mm³, sendo realizada com Azitromicina 1250mg VO 1 vez por semana ou Claritromicina 500mg VO 2 vezes ao dia. A profilaxia primária poderá ser suspensa quando o paciente apresentar CD4 > 100 células /mm³ de forma persistente por um período de mais de 3 meses, devendo ser reiniciado quando o CD4 voltar a níveis inferiores a 100 células /mm³

6. Citomegalovírus (CMV)

- Responsável por cerca de 15 a 40% dos casos de diarreia crônica (causa viral mais comum)
- O citomegalovírus pode acometer todo o trato digestivo. Pode causar enterite e/ou colite levando a diarreia crônica líquida e/ou sanguinolenta com úlceras mucosas, febre e dor abdominal. Em alguns casos pode haver perfuração intestinal e abdome agudo.
- Geralmente acomete pacientes com $CD4 < 50$ células / mm^3
- **Devido ao caráter sistêmico da doença por CMV é comum a presença de febre, podendo ser encontrada evidências de infecções em outros locais como esofagite ou retinite.**
- O diagnóstico é feito por biópsia colônica onde pode ser detectado os corpúsculos de inclusão típicos da doença associado ao processo inflamatório. A tomografia computadorizada de abdome pode evidenciar colite segmentar ou pancolite.
- O tratamento é feito com ganciclovir 5mg/kg a cada 12 horas EV por 3 a 4 semanas. Outras opções são o Valganciclovir e o Foscarnet.

7. Giardíase

- A *Giardia lamblia* provoca diarreia crônica em uma baixa porcentagem de casos e independente da contagem de CD4
- Pode provocar diarreia aquosa, com esteatorréia, dor abdominal, meteorismo e plenitude gástrica.
- O diagnóstico é feito pela pesquisa de trofozoítos ou cistos nas fezes.
- O tratamento é feito com metronidazol 250mg VO de 8 em 8 horas por 10 dias. Outras opções são o Albendazol 400mg/dia por 5 dias, secnidazol ou tinidazol 2gr dose única.

CAPÍTULO 6

Manifestações Neurológicas

Introdução

O vírus HIV é neuro-invasivo (com invasão ocorrendo precocemente na infecção), neurovirulento (podendo causar neuropatia, mielopatia e demência), mas não é neurotrópico, isto é, não tem tropismo para o Sistema Nervoso Central (SNC). Provavelmente penetra no SNC carreado por células de defesa infectadas e encontra nas células da glia local para replicação (não se replica em neurônios, pois estes não possuem receptor de CD4, fundamental para infecção celular). Além das complicações que podem ser causadas pelo próprio HIV, o paciente portador pode apresentar infecções oportunistas e até mesmo tumores associados à imunodeficiência; alguns anti-retrovirais como a Estavudina (D4T), Lamivudina (3TC) e Didanosina (DDI) podem ocasionar efeitos colaterais relacionados ao Sistema Nervoso (SN).

As complicações neurológicas apresentadas pelo paciente com HIV/Aids são freqüentes, acometendo cerca de 50% destes durante o curso da infecção, apesar da queda ocorrida após o início da Terapia Anti-retroviral de Alta Potência (HAART).

Na Síndrome Retroviral Aguda (*mono-like*) que ocorre em cerca de 70% dos pacientes, 10% destes podem ter sintomas relacionados ao SN: meningite asséptica, encefalite, mielite transversa, polimiosite, Síndrome da Cauda Equina ou Síndrome de Guillain-Barré.

Durante a fase assintomática (latência), não há evidência clínica de acometimento do SNC pelo HIV.

Na fase sintomática, Aids propriamente dita, o SN pode ser acometido por infecções oportunistas (Neurotoxoplasmose, Neurocriptococose e Neurotuberculose), tumores (Linfoma Primário do SNC e metástases de tumores periféricos) ou patologias relacionadas ao próprio HIV (mielopatia vacuolar, neuropatia sensorial distal e Complexo Demência-Aids). Antes da era HAART até 5% dos casos tinha no Complexo Demência-Aids a doença definidora.

Apesar da apresentação de tais patologias poder variar muito, a história clínica, exame físico, exames laboratoriais e de imagem, líquido céfalo-raquidiano (LCR) e contagem de células CD4 podem conduzir para o diagnóstico na grande maioria dos casos. Assim, abordaremos as complicações mais freqüentes com base nestes tópicos, além do tratamento de escolha para cada uma delas.

COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS COMUNS NA INFECÇÃO PELO HIV-1:
Relacionadas ao próprio HIV
Neuropatia sensorial distal
Encefalopatia pelo HIV (Complexo Demência-Aids)
Mielopatia vacuolar
Infecções Oportunistas
Toxoplasmose
Meningite criptocócica
Tuberculose – meningite, abscesso, tuberculoma
Citomegalovírus (CMV) – encefalite, retinite, polirradiculopatia, neuropatia periférica
Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP)
Tumores
Linfoma primário do Sistema Nervoso Central (LPSNC)
Linfoma sistêmico metastático
Complicações relacionadas a drogas
Neuropatia periférica causada pelo ddl, ddC e d4T; isoniazida

Neurotoxoplasmose

No contexto de imunossupressão significativa ($CD4 < 200 \text{ cels/mm}^3$) a toxoplasmose é a causa mais comum de lesões com efeito de massa no SNC de pacientes com AIDS, correspondendo a cerca de 85% destas. Na maioria das vezes, trata-se de reativação de uma infecção latente, mantida por cistos teciduais. Em alguns casos pode representar infecção aguda.

A história clínica mostra geralmente evolução de 2 semanas ou mais, com sintomas de cefaléia, déficit neurológico focal e diminuição do nível de consciência em até 80% dos casos. A febre nem sempre ocorre e crises convulsivas podem acontecer em 20% dos casos.

O exame físico aponta para anormalidades focais sugerindo processo expansivo no SNC: hemiparesia, tremores cerebelares, paralisia de nevos cranianos, diplopia, etc.

Quando um paciente apresenta as alterações descritas, é mandatório a realização de exame de imagem do SNC. A Tomografia Computadorizada (TC) com contraste endovenoso é o exame mais frequentemente realizado, porém a Ressonância Nuclear Magnética (RNM) possui maior sensibilidade. A TC geralmente evidencia mais de uma lesão, com reforço em forma de anel pós-injeção do contraste, localizada preferencialmente em gânglios da base e na junção entre a substância branca e cinzenta, e com edema peri-lesional (Figura 1). A RNM está indicada quando a TC não apresenta lesões ou então lesão única, pois a sensibilidade do primeiro exame é maior (Figura 2).

Na presença de história clínica, exame físico e radiológico compatível, o tratamento empírico para neurotoxoplasmose está indicado, dado à frequência de tal patologia no paciente HIV positivo, seu risco potencial de herniação por hipertensão intracraniana se não tratado, e a rápida resposta ao tratamento.

Como se trata de reativação de um foco latente, a sorologia para toxoplasmose no sangue é positiva em 85% dos casos de neurotoxoplasmose, não excluindo outras patologias, mas aumentando a suspeição no diagnóstico. Pode ser negativa em casos de imunossupressão grave ou em infecções agudas mas, quando nos deparamos com IgG para toxoplasmose negativo no sangue, é imperativo pensar em Linfoma Primário de SNC e Neurotuberculose como diagnósticos diferenciais em nosso meio. O exame de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para toxoplasma no LCR possui sensibilidade de 50% e especificidade de 90%, mas não é realizado de rotina.

O exame do líquido céfalo-raquidiano deve ser realizado sempre que possível, a fim de identificar outras possíveis infecções associadas, como a criptococose. É normal de 30 a 50% dos casos de neurotoxoplasmose e, quando alterado, não possui um padrão uniforme. Geralmente apresenta meningite linfocitária com celularidade baixa (por volta de 40 células com predomínio de linfócitos) e proteína variando até 150 mg/dl (podendo ser maior ou normal).

O diagnóstico de certeza é dado pela biópsia da lesão, feita por estereotaxia, com positividade em 90% dos casos. Dado o risco de tal procedimento e a epidemiologia da neurotoxoplasmose, a biópsia só está indicada em pacientes que não respondem a terapia padrão nos primeiros 14 dias de tratamento.

O tratamento padrão para neurotoxoplasmose constitui-se na ação sinérgica da Sulfadiazina com a Pirimetamina no metabolismo do ácido fólico em formas proliferativas do *Toxoplasma gondii*. A dose de sulfadiazina é de 4 a 6 gramas/dia, divididas em 6 horas, e pirimetamina de 75 a 200 mg/dia nos primeiros 3 dias e 50 a 75 mg/dia após, em uma única tomada diária. A terapia deve ser suplementada por ácido fólico 10 a 20 mg/dia. A dose de tais medicações deve ser mantida por 3 a 6 semanas e posteriormente reduzida pela metade, como profilaxia secundária, até CD4 atingir níveis acima de 200 cels/mm³, por pelo menos três a seis meses. Como segunda opção a esta terapia, pode-se utilizar a clindamicina na dose de ataque de 600 mg de 6x6 h associada a pirimetamina como descrito, ou ainda a dapsona associada a pirimetamina.

O uso de corticoterapia anti edematosa está indicado somente nos caso onde o edema peri-lesional é importante, ocorrendo comprometimento de linha média ou alterações do nível de consciência, justificadas por hipertensão intra-craniana. Tais drogas devem ser evitadas pois diminuem o processo inflamatório “melhorando” as lesões, podendo levar a confusões diagnósticas.

A resposta à terapia padrão ocorre em 90% dos casos nos primeiros 14 dias de tratamento, quando é recomendada uma nova imagem do SNC. Caso não ocorra melhora neste período deve-se pensar em outra etiologia para a lesão, principalmente em Neurotuberculose e Linfoma Primário do SNC, sendo necessária a biópsia estereotáxica.

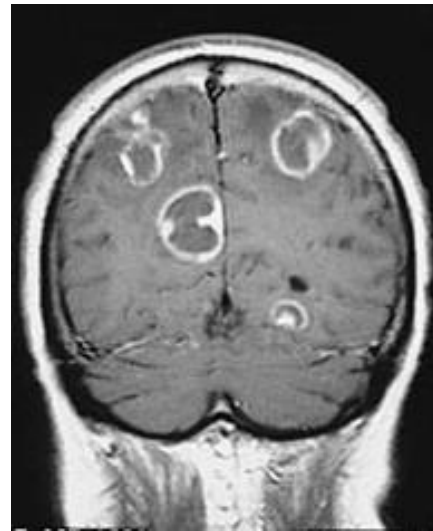


Figura 1: TC de paciente com Neurotoxoplasmosse (Foto Original) Figura 2: RNM de paciente com Neurotoxoplasmosse

Neurotuberculose

A infecção pelo HIV aumenta em 100 vezes o risco de atividade da Tuberculose latente. Contagem de células CD4 abaixo de 200 cels/mm³ aumenta o risco, mas valores acima deste não excluem de maneira alguma o diagnóstico, podendo inclusive acometer pacientes com contagens acima de 350 células.

A apresentação clínica da Tuberculose no SNC em pacientes portadores do HIV geralmente não difere daquela vista no imunocompetente, porém pode ocorrer um maior número de complicações. Apresenta-se como meningite linfocitária e lesões intracerebrais. Na grande maioria das vezes é originada da reativação de focos de Rich que são lesões focais com bacilos viáveis, intraparenquimatosas, contidas até então pelo sistema imune. Com a imunodeficiência adquirida, tais focos voltam a atividade e por sua proximidade com a meninge, libera bacilo no espaço sub-aracnóide, provocando meningite. Ocasionalmente tais focos podem provocar lesões intracerebrais exclusivas, sem o desenvolvimento de meningite, porém com menor frequência.

Em pacientes infectados pelo HIV com neurotuberculose a radiografia de tórax apresenta processo ativo em pelo menos 50% dos casos, geralmente micro-reticulo-nodular, denotando disseminação hematogênica do agente. Esta concomitância de apresentação é maior que na população imunocompetente.

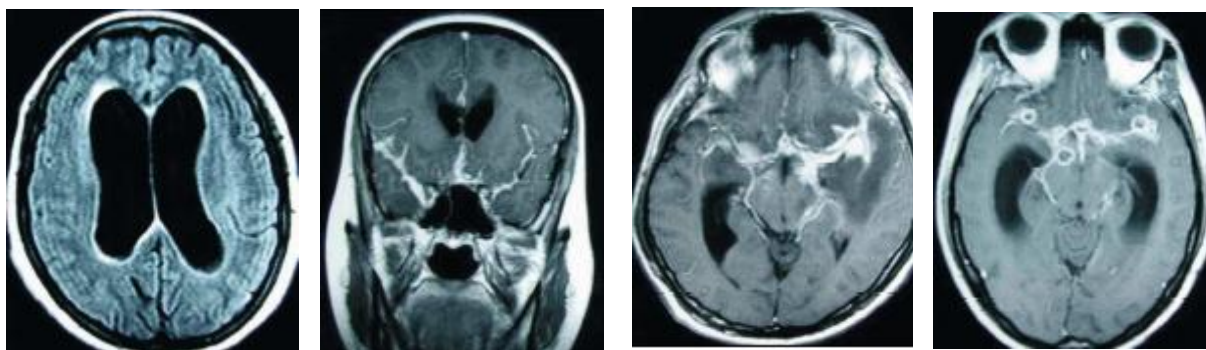
Os sintomas mais comuns na tuberculose do SNC são: dor de cabeça (80%), febre (60 a 95%), anorexia (60 a 80%), vômitos (30 a 60 %) e fotofobia (5 a 10%). Os sinais que podem estar presentes são: rigidez de nuca (40 a 80%), coma (30 a 60%), confusão mental (10 a 30%), acometimento de algum nervo craniano (30 a 50%), hemiparesia (10 a 20%) e convulsões (5%). Tais alterações são justificadas pelo

acometimento de base de crânio (meningite), granulomas que podem coalescer formando massas e pela possibilidade de vasculite obliterante pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

Os achados radiológicos que podem sugerir neurotuberculose a partir da TC com contraste endovenoso e mais precisamente na RNM são: hidrocefalia, meningite de base de crânio, tuberculomas (lesões em forma de anel que reforçam após o contraste endovenoso) e infartos isquêmicos (em decorrência da vasculite causada pela patologia). Os tuberculomas podem ter a mesma apresentação das lesões da neurotoxoplasmose, mas geralmente possuem menos edema circunjacente, são em maior número e mais periféricos que as lesões pelo toxoplasma (Figura 3).

O LCR, quando colhido, pode auxiliar no diagnóstico de neurotuberculose. Geralmente apresenta uma meningite linfocitária com hiperproteinorraquia (podendo chegar a valores maiores que 1000 mg/dl) e hipoglicorraquia (com valores de glicose geralmente abaixo da metade da glicemia, podendo alcançar até zero). O encontro de Bacilos Álcool-Ácidos resistentes (BAAR) no LCR pode sugerir o diagnóstico. No entanto, demanda de pelo menos 5 ml de material e possui sensibilidade ao redor de 40%. A cultura de LCR com identificação do *Mycobacterium tuberculosis*, método padrão ouro para o diagnóstico, pode ser positiva em 70% dos casos. A sensibilidade da PCR no LCR para tais quadros é de 56%.

O tratamento para neurotuberculose quase sempre é feito sem o isolamento do agente. Quando identificada meningite linfocitária com ou sem lesões em SNC, radiografia de tórax sugerindo tuberculose miliar e ausência de agentes outros (principalmente fúngicos que justifiquem tais alterações), a quimioterapia antituberculosa é iniciada. No Brasil, é indicado o Esquema I do Ministério da Saúde, com o uso de Rifampicina 600 mg/dia e Isoniazida 400 mg/dia por 9 meses e Pirazinamida 2.000 mg/dia nos três primeiros meses (para massa acima de 45 Kg). O uso de corticoterapia associada à meningite tuberculosa recomendado pelo ministério da saúde é controverso no paciente HIV positivo. A ação antiinflamatória do corticóide seria benéfica para controlar a meningite de base de crânio diminuindo assim complicações da neurotuberculose como a hidrocefalia. Apesar disto não há dados suficientes na literatura que sustentam esta justificativa no paciente HIV positivo.



Hidrocefalia

Meningite de Base

Infarto Isquêmico

Tuberculomas

Figura 3: Manifestações neurológicas da Tuberculose (Fotos retiradas The neurology of HIV infection. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry 75 Suppl 1, i29-i35)

Linfoma Primário do SNC

O Linfoma Primário do SNC (LPSNC) faz parte do diagnóstico diferencial de lesões expansivas do SNC de pacientes com HIV/AIDS. Bem menos comum que a neurotoxoplasmose ou a neurotuberculose, esta patologia corresponde a menos de 5% de todas as neoplasias do SNC. É mais comum em pacientes com CD4 menor que 50 cels/mm^3 , sendo doença definidora de AIDS. Sua incidência diminuída após a introdução do HAART, porém sua morbi-mortalidade sofreu pouco impacto.

Os sinais e sintomas mais frequentes são a cefaléia e alterações do estado mental (confusão, letargia e perda de memória), presentes em 60% dos casos. Podem ocorrer ainda convulsões e déficits focais. Sintomas como perda de peso, anorexia, febre e sudorese noturna, encontrado em outros tipos de linfoma, não são comuns no LPSNC.

Exames de imagem para diagnóstico são a TC com contraste endovenoso e RNM. O achado mais frequente é de massa única, sólida, com captação homogênea de contraste e localizada em região periventricular (Figura 4). Apesar disto podem ser múltiplas, dificultando o diagnóstico diferencial com neurotoxoplasmose.

O *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) com tálio-201 (Figura 5) pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre LPSNC e neurotoxoplasmose. A primeira lesão usualmente capta o radiofármaco, pelo intenso metabolismo das células tumorais, o que não acontece com a toxoplasmose, revelando negatividade ao SPECT. A sensibilidade e especificidade do método ficam ao redor de 90% porém não fecham o diagnóstico.

Há uma estreita relação entre a positividade do PCR para detecção do DNA do Epstein-Barr Vírus (EBV) e o LPSNC. Tal frequência é de aproximadamente 100%, sendo que o mesmo material genético, quando buscado em linfomas de outros sítios, é encontrado em 20 a 50% dos casos. Assim, em um paciente com PCR para EBV positivo no LCR, SPECT sugerindo linfoma e que não tenha tido resposta a 2 semanas de tratamento para neurotoxoplasmose, o diagnóstico de LPSNC é quase certo. Apesar disto, a biópsia da lesão, seja ela feita por estereotaxia ou “a céu aberto”, com subsequente exame anátomo-patológico é o padrão ouro de diagnóstico.

O tratamento do LPSNC é baseado na radioterapia de crânio. A quimioterapia com uso de altas doses de metotrexate e dexametasona ou outros agentes, ainda não está bem estabelecida. Seja qual for o tratamento, esta patologia é extremamente agressiva possuindo expectativa de vida de 2 a 5 meses após o diagnóstico.



Figura 4: TC de paciente com LPSNC
Foto Original

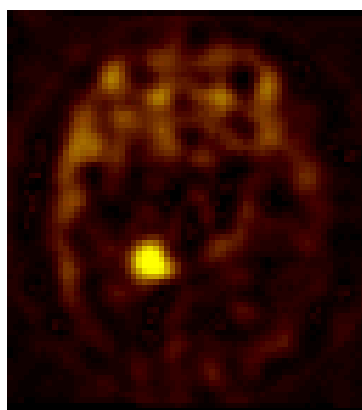


Figura 5: SPECT de paciente com LPSNC

PONTOS PRINCIPAIS DAS LESÕES EXPANSIVAS (MASSAS) DE SNC EM PACINTE COM AIDS	
Todo paciente portador de HIV com cefaléia ou sintomas localizatórios “merece” neuro-imagem e, se possível, LCR; a neuro-imagem pode sugerir diagnóstico, mas nunca é diagnóstico definitivo .	
Neurotoxoplasmose	Lesão mais comum; geralmente com sorologia (IgG para toxo) positiva no sangue e mais de 1 lesão na neuro-imagem;
Neurotuberculose	Muito prevalente no Brasil; melhor visualizada na RNM e geralmente (50%) acompanhada de lesão pulmonar. Meningite linfocitária é quase regra e o desenvolvimento de hidrocefalia bastante comum.
Linfoma Primário de SNC	Suspeição quando existe lesão única na neuro-imagem, sorologia para toxo é negativa, ou baixos títulos, e principalmente quando não há resposta clínica ao tratamento da toxo.

Neurocriptococose

O acometimento do SNC pelo *Cryptococcus neoformans* é comum em pacientes portadores do HIV, principalmente com contagem de linfócitos CD4 < 100 cels/mm³. Trata-se de uma meningo-encefalite, pois os mecanismos fisiopatológicos envolvem disseminação hematogênica por uma infecção pulmonar, na maioria das vezes assintomática, após inalação do fungo, encontrado principalmente nas excretas de pombos. Apesar do comprometimento do encéfalo, o termo meningite criptocócica é consagrado na literatura.

Os sintomas geralmente são subagudos, desenvolvendo-se, em média, em 2 semanas. O paciente queixa-se de cefaléia, febre, náuseas e vômitos. Pode ocorrer ainda sintomas como vertigem isolada ou associada aos sintomas anteriores, letargia, crises convulsivas e sinais focais, sendo estes últimos mais raros. Apenas 1/3 dos pacientes possuem rigidez nucal ou outro sinal meníngeo no exame físico, que geralmente é normal. Isto faz com que exames de imagem do SNC e análise de LCR de pacientes portadores do HIV sejam feitos apenas com base nas queixas clínicas.

Em 20% dos casos de meningite criptocócica pode se evidenciar acometimento extra-neurológico: nódulos, cavitações ou infiltrados pulmonares, lesões de pele, positividade em hemo e até urocultura. Quando a manifestação extra-neurológica ocorre primeiro, é imperativo a realização de LCR.

O diagnóstico é baseado no LCR: geralmente há meningite com predomínio de linfócitos (5 a 100 cels/mm³), glicorraquia normal ou baixa e proteína pouco elevada (50 a 150 mg/dL). Uma característica freqüente é a hipertensão líquórica. Em 25% dos casos o LCR pode ser normal. A coloração com tinta nankim após centrifugação do LCR (Tinta da China) é positiva em 75% dos casos (Figura 6), mas não basta para fechar diagnóstico. É necessário a confirmação por testes de detecção de antígeno (látex para criptococo no LCR), com sensibilidade de 95%, ou confirmação em cultura (método padrão-ouro), positiva mais de 95% dos casos.

Exames de imagem do SNC são necessários ocasionalmente, apenas precedendo a punção de LCR (exclusão de lesões que possam levar a herniação), pois são normais na maioria das vezes. Em um pequeno número de casos pode revelar hidrocefalia, criptococomas ou meningite de base, sendo a RNM mais sensível que a TC. Estes exames se fazem necessários em casos com má resposta a terapêutica, na busca de complicações locais da infecção.

Pacientes com neurocriptococose podem necessitar de punções de LCR para alívio da hipertensão intra-craniana, que devem ser feitas com base em queixas clínicas, principalmente cefaléia ou acometimento auditivo e/ou visual. Tal procedimento melhora o prognóstico e a sintomatologia do paciente. Corticoterapia não é indicada em pacientes com meningite criptocócica.

Fatores de mau prognóstico na meningite criptocócica:
→ Comprometimento do nível de consciência;
→ Pressão de abertura do LCR > que 25 cm
→ Título de antígeno criptocócico no LCR > 1:1024
→ LCR com contagem de células inferior a 20 cels/mm ³
→ Cultura positiva para <i>Cryptococcus</i> positiva em sítios fora do SNC

O tratamento padrão para neurocriptococose é feito com Anfotericina-B da dose de 0,7 mg/Kg/dia IV (máximo 50 mg/dia), associada a 5-flucitosina 100 mg/Kg/dia VO, por 14 dias, seguido de 400 mg/dia de fluconazol por 8 semanas ou até o LCR ficar “estéril”. Após, é necessário manutenção com 200 mg/dia de fluconazol até contagem de CD4 maior que 200 cels/mm³ por um período mínimo de 6 meses entre as contagens. A Anfotericina-B pode ser utilizada isoladamente, porém com doses de 1 mg/Kg/dia até doses acumuladas de 1 a 2 g, mantendo-se fluconazol após. O critério de cura é a negatização do crescimento do *Cryptococo* em cultura.



Figura 6: *Cryptococcus neoformans* na Tinta da China (Foto original)

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP)

Doença que acomete cerca de 5% dos pacientes portadores de HIV, acontecendo geralmente com contagens de CD4 menores que 100 cels/mm³. É causada pela reativação de infecção pelo *Jamestown Canyon Vírus* (JCV), um poliovírus que infecta 75% da população geral até a idade adulta causando, em imunocompetentes, apenas manifestações respiratórias. Tal vírus parece ser aumentar sua replicação na presença de proteínas do HIV.

O quadro clínico é subagudo, com a instalação de déficits neurológicos progressivos: disfunção cognitiva, demência, convulsões, afasia, comprometimento de pares cranianos, ataxia e hemiparesia. Não há relato de febre e a evolução é progressiva, com 100% de mortalidade em 6 meses quando não é instituído tratamento.

Exames de imagem com TC e RNM (mais sensível) revelam hipodensidade de substância branca, na interface desta com substância cinzenta, sem efeito de massa (figura 6).

O LCR geralmente é normal.

O diagnóstico definitivo é baseado em biópsia cerebral com identificação de inclusões típicas de JC nos oligodendrócitos e imunofluorescência direta para o vírus positiva no tecido. Entretanto, PCR positivo para JC no líquido (sensibilidade de 80% e especificidade de 90%), quadro clínico e radiológico

Vilar, FC; Santana, RC

compatível, em paciente com imunodepressão pelo HIV, tem sido proposto como diagnóstico presuntivo, dado riscos presentes na realização da biópsia cerebral.

O tratamento consiste em Terapia Anti-retroviral de Alta Potência (HAART), que promove a estabilização do quadro na maioria das vezes, melhora neurológica em 1/3 dos casos e negatização do PCR para JC em 60% dos casos. Terapias específicas contra o vírus JC foram tentadas, mas nenhuma com sucesso.

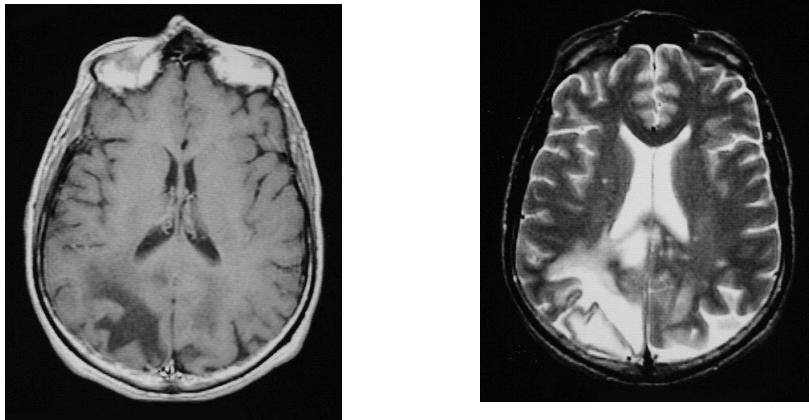


Figura 6: RNM sugestiva de LEMP.

(Foto retirada do site: www.fcm.unicamp.br/.../anatomia/rpglemp1.html)

Doença Neurológica pelo Citomegalovírus (CMV)

O CMV pode causar manifestações neurológicas distintas em pacientes com AIDS.

A Demência causada pelo CMV apresenta-se como letargia, confusão mental e febre e no LCR geralmente há meningite com predomínio de linfócitos, além de hiperproteinorraquia.

A Polirradiculomielopatia causada pelo CMV ocorre sob a forma de paresia progressiva dos membros inferiores, ascendente, seguida de disfunção vesical e intestinal. O LCR pode apresentar polimorfonucleares e aumento de proteína.

A Encefalite causada pelo CMV é rapidamente progressiva e cursa com delírios, alterações de pares cranianos, ataxia e nistagmo, com LCR revelando pleiocitose às custas de mononucleares (linfócitos) e RNM com captação periventricular, muito sugestiva da doença.

O diagnóstico pode ser feito com base no quadro clínico e a detecção de partículas virais pela amplificação da reação de PCR no LCR, com sensibilidade de 80% e especificidade de 90%. A biópsia cerebral com imuno-histoquímica positiva para CMV é o padrão ouro para o diagnóstico.

O tratamento de escolha é feito com Ganciclovir na dose de 10 mg/Kg/dia divididos em 2 infusões nas primeiras 3 a 6 semanas, seguido de uma manutenção de 5 mg/kg/dia até melhora da imunidade ($CD4 > 200 \text{ cels/mm}^3$). A demência e a polirradiculomielopatia possuem melhor prognóstico, com melhora em 3 a 6 semanas. Já a encefalite tem uma mediana de sobrevida de 3 meses.

Encefalopatia pelo HIV

A encefalopatia pelo HIV provoca, de modo lento e progressivo, o chamado Complexo Demência-Aids. Presente em 7% dos pacientes na era pré-HAART, hoje atinge cerca de 3 a 4% dos pacientes. Caracteriza-se pela tríade de disfunção da cognição, motricidade e comportamento. Inicialmente manifesta-se por diminuição da concentração, memória, atenção e coordenação, além de ataxia. Tardiamente pode apresentar demência global, com paraplegia, mutismo, liberação esfinteriana, convulsões e coma. O exame físico pode mostrar hiperreflexia generalizada e liberação cerebelar e frontal.

O diagnóstico é feito excluindo causa infecciosa com LCR e neuro-imagem, sendo que nesta é visualizada atrofia difusa, sem áreas captantes pós-contraste (figura 7).

Os fatores de risco identificados para desenvolvimento da encefalopatia pelo HIV são: baixa contagem de CD4, alta carga viral plasmática, idade avançada, uso de drogas intra-venosas e álcool, sexo feminino. Não há tratamento específico para tal patologia, sendo que o HAART estabiliza e até mesmo reverte a grande maioria dos casos.



Figura 7: Atrofia cortical difusa em RNM
(Foto retirada do site: <http://www.scn.es/cursos/demencias/wilson/image109.jpg>)

Neuropatia Sensorial Distal

Quadro que acomete 30% dos pacientes com doença avançada, tendo portanto como fator de risco para o desenvolvimento, baixas contagens de CD4 e altas cargas virais.

Vilar, FC; Santana, RC

As manifestações clínicas são de dor e parestesia (“formigamento”) em artelhos e pés, podendo acometer calcanhares, panturrilhas e dedos das mãos mais raramente. No exame físico geralmente o reflexo aquileu é diminuído.

O diagnóstico é baseado em Eletroneuromiografia, que revela um padrão de neuropatia predominantemente axonal, e pela biópsia de pele, que mostra perda de axonal periférica associada a infiltrado inflamatório. Glicemia e dosagem de vitamina B12 são prudentes para excluir causas outras de tal patologia.

Além da introdução de HAART, não há um tratamento eficaz para tal neuropatia. Medicamentos com carbamazepina, fenitoína, antidepressivos tricíclicos, lamotrigina e gabapentina podem ser utilizados para controle da sintomatologia.

Mielopatia Vacuolar

Observada em até 10% dos pacientes com AIDS, esta patologia é uma manifestação tardia da doença pelo HIV.

Caracteriza-se clinicamente por rigidez e fraqueza difusa nos membros inferiores, podendo existir parestesia e incontinência urinária/fecal com a progressão do quadro. Reflexos patelares exaltados com flexão dorsal dos artelhos geralmente ocorre.

O diagnóstico é eminentemente clínico após excluir causas como déficit de vitamina B12, infecção pelo HTLV-1 ou CMV, que justifiquem os sintomas, visto que exames de imagem não revelam alterações. A histopatologia revela edema intra-mielínico e vacúolos contendo macrófagos com gordura intracitoplasmática, o que dá nome à doença. Porém tal exame não é realizado de rotina para diagnóstico.

Não há tratamento específico e não ficou comprovada a melhora significativa destes pacientes com o uso do HAART.

Neuropatia relacionada a Drogas

O quadro clínico da neuropatia relacionada a drogas é muito semelhante à neuropatia sensorial distal causada pelo próprio HIV. Pode surgir ao longo do tratamento com determinados medicamentos, ou logo no início destes.

As drogas que mais se relacionam com tal alteração são: ddl, d4T, ddC, isoniazida, vincristina, vimblastina, etc.

Vilar, FC; Santana, RC

A Eletroneuromiografia revela neuropatia predominantemente axonal que, ao suspender a droga em questão, apresenta uma piora paradoxal nas primeiras 4 a 8 semanas, revertendo total ou parcialmente os sintomas após este período.

Outras manifestações neurológicas

Indivíduos portadores do HIV com contagem de células CD4 maior 200 cels/mm³ possuem 40 vezes mais chance de desenvolverem **meningite bacteriana** do que indivíduos não infectados, enquanto que contagens de CD4 inferiores a esta, aumentam o risco em até 400 vezes. Os agentes são aqueles encontrados na população geral.

A **Neurossífilis** é outro quadro que pode acometer até 0,5% das pessoas portadoras do HIV. Geralmente se manifesta como ocular (irite, uveíte, neurite óptica), meníngea (meningite linfocitária asséptica com proteína até 200 mg/dl, em média) ou meningovascular (vasculite com infartos extensos) e é diagnosticada com VDRL positivo no LCR (sensibilidade de 65% com 100% de especificidade). O VDRL e FTA-abs séricos são positivos em mais de 90% dos casos, sendo uma pista para o diagnóstico. O tratamento com Penicilina G Cristalina na dose de 24 milhões de unidades/dia por 10 a 14 dias deve ser instituído sempre que o diagnóstico for levantado. O acompanhamento de cura deve ser feito com exames de LCR demonstrando a queda da celularidade.

CAPÍTULO 7

Manifestações Respiratórias

Introdução

As patologias que envolvem o sistema respiratório são a maior causa de morbi-mortalidade em pacientes com AIDS. Antes do HAART, a pneumocistose pulmonar (causada pelo *Pneumocystis carinii*, agora denominado *Pneumocystis jiroveci*) era doença definidora de AIDS em cerca de 65% dos pacientes e, ao longo da infecção, cerca de 85% deles apresentavam tal patologia. Tais dados mostram a freqüência de acometimento deste sistema em pacientes portadores do HIV.

O quadro clínico de tosse, febre e dispnéia, com exame radiológico compatível com pneumonia, é o bastante para iniciarmos tratamento empírico para agentes bacterianos comuns em pacientes imunocompetentes. Isto também é válido para pacientes portadores do HIV, **MAS** nesta população devemos sempre interrogar qual (ou quais) agente(s) é (são) responsável(is) por tais alterações. Não é raro encontrarmos associações de agentes causando quadros pulmonares em pacientes com AIDS.

O diagnóstico etiológico das patologias respiratórias em pacientes portadores do HIV é **fundamental** pois sendo a sintomatologia semelhante e exames radiológicos não específicos, só a identificação do(s) agente(s) pode guiar um tratamento correto para a patologia. Por isso não é exagero a solicitação de inúmeras culturas de escarro, realização de broncoscopia com lavado broco-alveolar (LBA) e biópsia transbrônquica, e até biópsia pulmonar a céu aberto, para chegarmos com exatidão ao(s) agente(s) etiológico(s).

Os agentes causadores das patologias do sistema respiratório em pacientes portadores do HIV dependem de vários fatores:

- Condição social e país de origem;
- Número de células CD4;
- Uso correto de profilaxias, etc.

O tratamento deve ser o mais específico possível, dirigido ao(s) agente(s) causador(es) da morbidade, de preferência após a identificação deste(s) por métodos sorológicos ou cultura (padrão ouro).

Este capítulo abordará de forma sucinta as mais freqüentes patologias do sistema respiratório, mostrando apresentações clínicas mais comuns, exames radiológicos, métodos diagnósticos e tratamentos específicos.

Rinossinusite

A rinossinusite ou simplesmente sinusite, é uma patologia muito freqüente no paciente portador do HIV. Ocorre, na maioria das vezes, em pacientes com contagem de CD4 menor que 350 cels/mm³, mas em cerca de 20% dos casos, esta contagem está acima de 400.

O quadro clínico é típico e geralmente exuberante, com cefaléia, rinorréia, obstrução nasal, descarga pós-nasal, febre e tosse. Além disso, em pacientes com imunodeficiência avançada e Complexo Demência-AIDS instalado, pode representar causa de rebaixamento de nível de consciência. No exame físico encontramos dor à palpação de seios da face e hipertrofia/palidez de cornetos.

Esta patologia pode ser aguda sendo o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* os agentes mais freqüentes, ou crônica (definida por recidivas freqüentes – mais que 3 em 1 ano – ou falha nos tratamentos instituídos) destacando *Pseudomonas aeruginosas*, *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus* como agentes causadores, além de agentes oportunistas (fungos e micobactérias).

Nos pacientes portadores de HIV, a radiografia de seios da face freqüentemente apresenta nível líquido, numa proporção bem maior que em pacientes imunocompetentes, auxiliando muito no diagnóstico. A tomografia computadorizada é mais sensível e pode detectar alterações que perpetuam o quadro de sinusopatia (Figura 1 A e B).

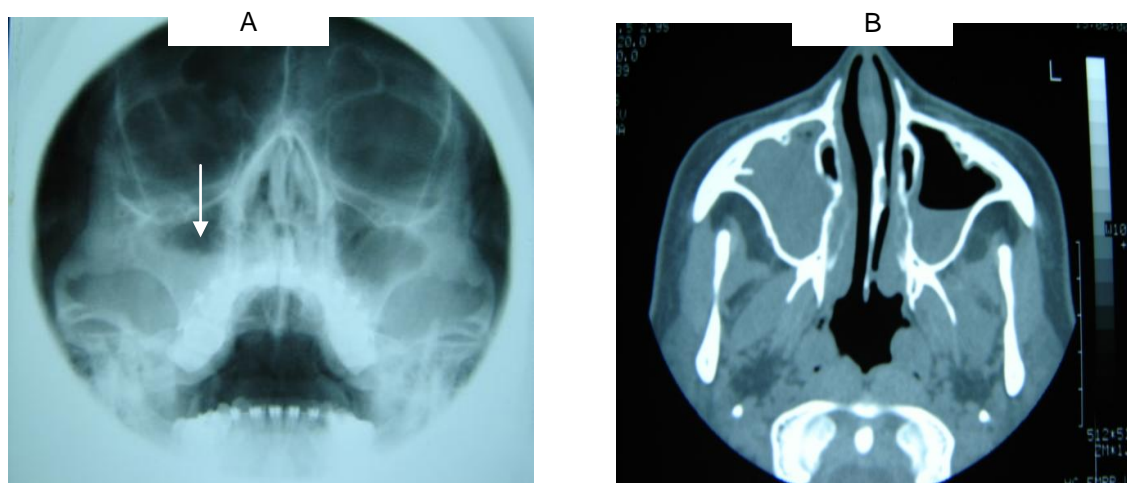


Figura 1 A: Radiografia de seios da face mostrando nível líquido em seio maxilar de paciente com AIDS; Figura 1 B: Tomografia computadorizada de seios da face mostrando nível líquido em seios maxilares de paciente com AIDS.

Fotos Originais

Estabelecido diagnóstico de sinusite aguda, o tratamento empírico deve ser instituído com bases nos agentes mais comuns descritos acima. Devemos prescrever Amoxicilina 500 mg (com ou sem Clavulanato) de 8 em 8 h por 14 a 21 dias ou quinolonas “respiratórias” (Levo, Moxi ou Gatifloxacino) por 10 a 14 dias.

Em casos de sinusite crônica, deve-se procurar pelo agente etiológico através de nasofibrosopia com coleta de cultura ou punção de seios de face, para, após identificação, iniciar terapia específica. Dependendo do agente, abordagem cirúrgica para “limpeza” do seio se faz necessária.

Pneumopatias

1. Pneumonia Bacteriana

Após o uso do HAART, a pneumonia bacteriana ocupou o lugar da pneumocistose pulmonar como a principal causa de pneumopatia no paciente portador do HIV. É mais comum em pacientes com contagem de células CD4 baixa, mas independe deste valor para ocorrer.

Como na maioria das pneumopatias, o quadro clínico é de tosse produtiva, febre, dispnéia, dor ventilatório-dependente e queda do estado geral. A característica marcante é o tempo de evolução: geralmente inferior a 15 dias.

Exames complementares como hemograma (para verificar leucocitose) e radiografia de tórax (para detectar velamentos), são úteis mas pouco específicos, pois não apontam agente. A hemocultura é uma arma importante, pois em 50% dos casos é positiva no paciente com AIDS (número maior que na população imunocompetente, que é próximo de 20%) identificando assim agente etiológico. O agente mais comum como causa de pneumonia bacteriana em pacientes com AIDS é o mesmo da população imunocompetente, isto é, o *Streptococcus pneumoniae*. Tal frequência deixa claro a importância da vacinação anti-pneumocócica em pacientes portadores do HIV.

Todo paciente com o quadro clínico descrito acima e velamento pulmonar compatível deve receber inicialmente tratamento empírico para pneumonia bacteriana, **SEM DEIXAR DE INVESTIGAR OUTROS AGENTES ETIOLÓGICOS OPORTUNISTAS**, principalmente se não houver melhora clínica esperada.

A terapia padrão por via oral inclui amoxicilina (com ou sem clavulanato), macrolídeo ou fluoroquinolonas, e a endovenosa, amoxicilina + clavulanato, cefalosporina de segunda ou terceira geração (cefuroxima ou ceftriaxona) ou fluoroquinolonas. Sempre que houver agente identificado, a terapia deve ser guiada pelo antibiograma, com droga de menor espectro e maior potência para o germe isolado.

2. Pneumocistose Pulmonar

A pneumonia por *Pneumocystis carinii* (atualmente denominado *Pneumocystis jiroveci*, pertencente ao reino dos fungos) ou simplesmente Pneumocistose Pulmonar (PCP), é uma pneumonite intra-alveolar que causa, como principal alteração, hipoxemia.

Antes da introdução do HAART e das profilaxias primárias, a PCP era doença definidora de AIDS em até 65% dos pacientes, acometendo até 85% deles em algum momento de sua doença.

Geralmente ocorre em pacientes com níveis de CD4 menores que 200 cels/mm³ (95% dos casos) e pode existir como saprófita em vias aéreas de imunocompetentes. A transmissão é inter-humana e por via respiratória.

O quadro clínico geralmente é de febre, tosse seca, dispnéia progressiva, podendo chegar a insuficiência respiratória. A evolução dos sintomas geralmente é subaguda (de 2 a 6 semanas), mas pode apresentar-se com curso rápido para insuficiência respiratória. No exame físico, chama atenção a dificuldade respiratória (dispnéia), revelando retração de fúrcula e tiragem intercostal. Nos casos iniciais, a taquipnéia é marcante. A ausculta pulmonar é normal na maioria das vezes.

O aspecto típico da radiografia de tórax é um infiltrado reticular delicado, com micronódulos (aspecto de vidro moído), difuso, bilateral, irradiando-se a partir dos hilos (Figura 2). Até 20% dos pacientes em fase inicial (febre, tosse seca e dispnéia leve) pode apresentar radiografia normal. Com a evolução do processo, sem tratamento específico, pode ocorrer aparecimento de áreas de alveolização difusas, nódulos, derrame pleural, infiltrado unilateral e até evolução para padrão de Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA). Em até 2% dos pacientes com AIDS pode ser causa de pneumotórax espontâneo.

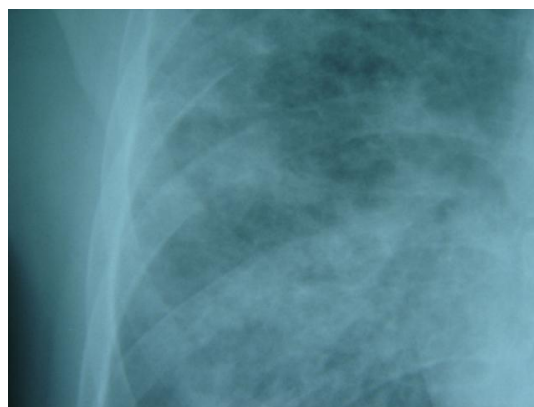


Figura 2: Radiografia de tórax de paciente com PCP. Ao lado, maior aumento do infiltrado reticular e dos micronódulos.

Fotos originais

Vilar, FC; Santana, RC

O exame complementar inicial que auxilia no diagnóstico presuntivo de PCP é a gasometria arterial. Geralmente revela hipoxemia e, quando abaixo de 70 de pO₂, tem correlação com gravidade e implicações terapêuticas.

O nível de Desidrogenase Láctica (LDH) sanguíneo como consequência da lesão do tecido pulmonar costuma estar aumentado (geralmente maior que 500 UI/L), não sendo específico, mas contribuindo para o diagnóstico presuntivo.

Diagnóstico etiológico deve ser tentado por meio de pesquisa direta do agente em escarro induzido (70% de sensibilidade) ou imunofluorescência com anticorpos monoclonais (80 a 95% de sensibilidade). Quando este último teste é feito em LBA, sua sensibilidade chega a 100%.

Quando nos deparamos com um paciente portador do HIV que apresenta dispnéia progressiva, febre, tosse seca e hipoxemia na gasometria arterial, associado ou não a radiografia de tórax com infiltrado reticular bilateral, devemos instituir imediatamente tratamento para PCP, (SEM DEIXAR DE INVESTIGAR OUTROS AGENTES ETIOLÓGICOS OPORTUNISTAS) dada gravidade da patologia. Não tratada, 100% de mortalidade, e com tratamento intra-hospitalar, 15%.

O tratamento é feito com Sulfametoxazol+Trimetoprim (15-20 mg/Kg/dia do Trimetoprim) endovenoso, por 21 dias, associado ou não com Prednisona via oral 40 mg de 12 em 12 h em regime decrescente a cada 5 dias. A corticoterapia deve ser instituída sempre que o PO₂ estiver abaixo de 70 mmHg na gasometria. Esta medida é para tentar evitar que a reação inflamatória resultante da degradação do agente piore as trocas gasosas pulmonares. Geralmente há uma piora do quadro clínico nos primeiros 2 dias de tratamento, para que, no sétimo dia, 90% dos pacientes já tenha resposta clara a terapia.

Cerca de 10% dos pacientes apresentarão reações de hipersensibilidade ao tratamento com sulfametoxazol. Assim, tratamentos alternativos com Dapsona+Trimetoprim, Clindamicina+Primaquina ou Pentamidina EV – 21 dias, devem ser tentados.

Após o tratamento, é imperativo que se mantenha profilaxia secundária com Sulfametoxazol+Trimetoprim (800/160 mg/dia) ou para pacientes com reações de hipersensibilidade, Pentamidina aerosol 1x/mês ou Dapsona 100 mg/dia.

3. Histoplasmose Pulmonar

A Histoplasmose Pulmonar ocupa, entre as pneumopatias de origem fúngica no paciente portador do HIV, o segundo lugar. Seu agente causal é o *Histoplasma capsulatum* e corresponde até 15% de todas as pneumopatias em áreas endêmicas.

Manifesta-se clinicamente com tosse, febre, perda de peso, acometendo geralmente pacientes com CD4 abaixo de 100 cels/mm³. Em pacientes com imunodepressão grave (menos que 50 cels CD4/mm³) assume um caráter disseminado, podendo cursar com linfadenopatia generalizada, pancitopenia e hepatoesplenomegalia. É comum a associação com quadro cutâneo na infecção pelo Histoplasma.

A radiografia de tórax é variada, não existindo padrão típico. Pode apresentar infiltrado micro-reticulonodular difuso (Figura 3), infiltrado alveolar, nódulos, cavitações e/ou adenomegalia hilar.

Diagnóstico etiológico deve ser tentado por meio de testes sorológicos (50 a 70% de sensibilidade), cultura de escarro induzido (80% de sensibilidade), cultura de medula óssea (80% de sensibilidade) ou hemocultura (65 a 80% de sensibilidade). Nos EUA há o teste do antígeno polissacarídeo sérico (85%) e urinário (97%).

O tratamento deve ser feito com anfotericina B, 1 mg/Kg/dia até dose acumulada de 2.000 mg, em casos graves (disseminação hematogênica, acometimento meníngeo). Em doença localizada sem evidências de imunodepressão grave ou comprometimento do SNC, a terapêutica com Itraconazol pode ser feita. O uso de fluconazol pode falhar em até 40% dos casos.

A respeito da profilaxia secundária (instituída quando o paciente já apresentou a doença), há controvérsia na literatura se devemos ou não parar tal terapia em pacientes com AIDS e histoplasmose e qual seria a contagem de CD4 “segura”. Como não há consenso, cada caso deve ser analisado individualmente, avaliando adesão a ARV, CD4, Carga Viral e comprometimento da infecção pelo *Histoplasma*, além de sua possível atividade no paciente, antes de suspender profilaxia secundária. Esta terapia geralmente é feita com doses de 100 a 200 mg/dia de Fluco ou Itraconazol (sendo a segunda droga com mais ação sobre o fungo).



Figura 3: Radiografia de tórax de paciente com AIDS e histoplasmose pulmonar, com imagem que lembra tuberculose miliar.
Foto Original

4. Criptococose Pulmonar

O *Cryptococcus neoformans* é um fungo comumente envolvido em meningencefalite no paciente portador do HIV (famosa neurocripto!). Além do SNC, o crypto pode acometer os pulmões. Até 30% das meningencefalites criptocócicas podem ter alterações pulmonares associadas e, **80% dos acometimentos pulmonares possui envolvimento do SNC.**

A infecção por este agente é mais freqüente em pacientes portadores do HIV com contagem de células CD4 < que 100 cels/mm³ (AIDS).

Quadro clínico variável sendo a tosse e febre os sintoma e sinal mais freqüentes. Geralmente de caráter subagudo (2 a 6 semanas) ou crônico (maior que 6 semanas).

A radiografia de tórax é variada: derrame pleural, infiltrado reticular, nódulos, cavitações ou velamentos, localizados ou difusos, podem aparecer (Figura 4 A e B)

Quando há a suspeita de criptococose pulmonar, deve ser realizado exame de LCR, pois haverá possibilidade diagnóstica e implicações terapêuticas.

O diagnóstico etiológico deve ser tentado pela cultura de escarro induzido, cultura de LBA, cultura de derrame pleural, cultura de LCR (90% de sensibilidade) e testes sorológicos do LCR (98% de sensibilidade – crypto látex), além de hemocultura para fungos.

Estabelecido diagnóstico (sem comprometimento do SNC ou hemocultura positiva) o tratamento pode ser iniciado com fluconazol em doses de 400 a 800 mg/dia, com redução gradual à medida que a imunidade é reconstituída com auxílio dos ARV. Por outro lado, se há crescimento do agente em hemocultura ou SNC, o tratamento deve obedecer aquele descrito no tópico de Neurocriptococose, em Manifestações Neurológicas.

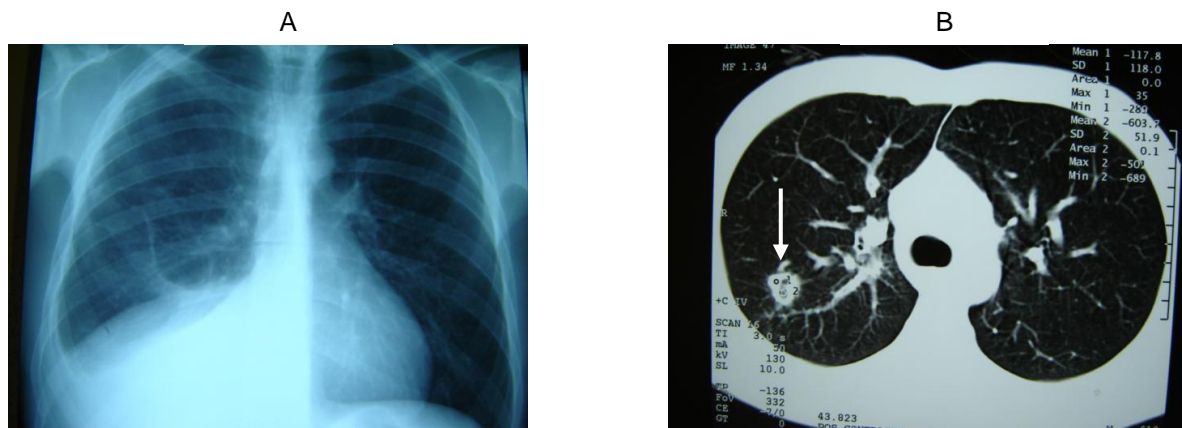


Figura 4 A: Radiografia de tórax de paciente com AIDS e derrame pleural por Cryptococo. B: Tomografia Computadorizada de tórax de paciente com AIDS e lesão nodular cavitada por Cryptococo. Fotos Originais

5. Tuberculose Pulmonar

A Tuberculose Pulmonar, doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, aumenta em 170 vezes a possibilidade de ocorrer em um indivíduo portador do HIV. É uma patologia endêmica em nosso meio e em outros países em desenvolvimento.

Esta patologia pode acometer pacientes com qualquer contagem de células CD4, mas é comum com contagens abaixo de 200. Pacientes com contagens superiores a 350 CD4, geralmente apresentam quadro clínico típico, enquanto com CD4 menor que 50, geralmente apresentam quadro disseminado.

A apresentação é **extremamente variada, podendo simular qualquer quadro pulmonar**. O quadro clínico passa de paciente assintomático que possui radiografia de tórax alterada em exame de rotina, àquele que conta febre diária com sudorese vespertina-noturna, perda de peso e tosse produtiva há mais de 3 semanas.

O exame físico pode ser inalterado ou mostrar estertores pulmonares localizados, adenomegalia e até hepato-esplenomegalia, no caso de acometimento extra-pulmonar.

A radiografia de tórax pode apresentar infiltrados alveolares em ápices (localização mais comum), bases (sendo à direita a 2^a. mais comum) ou lobo médio, cavitações, derrame pleural, infiltrados miliares, adenomegalia peri-hilar ou nodulações.

Em toda patologia do sistema respiratório a Tuberculose deve entrar como um dos diagnósticos diferenciais.

O diagnóstico definitivo é dado pela cultura, seja de escarro, de LBA ou de tecido (gânglio linfático, tecido pulmonar, fígado).

Dada frequência de tal patologia em nosso meio, um paciente portador do HIV com quadro clínico e radiológico que possa sugerir tuberculose, sem outras evidências de agentes causais, o tratamento empírico é iniciado na maioria das vezes, sem deixar de procurar outro possível agente.

No Brasil, o tratamento recomendado é o Esquema I do Ministério da Saúde que indica (para adultos maiores de 45 Kg):

- Rifampicina 600 mg/dia por 6 meses;
- Isoniazida 400 mg/dia por 6 meses;
- Pirazinamida 2.000 mg/dia nos primeiros 2 meses.

associados a Vitamina B6 40 mg de 12 em 12 horas, para evitar neuropatia induzida pela isoniazida.

Vilar, FC; Santana, RC

No caso de pacientes portadores do HIV em uso de TARV diferente de AZT ou D4T + 3TC ou ABC + Efavirenz ou SQV/rtv, a mesma deve ser suspensa a fim de que o paciente trate a TB e posteriormente retorne a terapia. Os esquemas citados acima são os únicos aceitos hoje em dia para serem co-administrados com esquema I de Tuberculose.

Vale destacar a importância da profilaxia primária para Tuberculose em pacientes portadores do HIV. Ao ser descoberta a sorologia positiva, o paciente deverá ser submetido ao PPD e, a depender do resultado, radiografia de tórax e clínica, receber profilaxia para TB com Isoniazida por 6 meses (se a contagem de CD4 menor ou igual a 350 células): com PPD positivo (maior que 5 mm em paciente portador do HIV), sem clínica ou radiografia sugestiva, quimioprofilaxia; quando houver clínica e/ou radiografia sugestiva, com PPD positivo, excluir Tuberculose ativa para posteriormente prescrever a profilaxia. Caso o PPD seja fraco positivo ou não reator, deverá ser repetido anualmente. Estas medidas diminuem o risco de um paciente portador do HIV desenvolver Tuberculose em 85%.

PARA NÃO ESQUECER:

A) Tuberculose pode simular todas as patologias respiratórias;

B) Dada à frequência da associação TB/HIV, todo caso de Tuberculose diagnosticado deve ser solicitada, após a autorização do paciente, o Elisa anti-HIV;

C) Ao se iniciar um tratamento empírico para Tuberculose, NUNCA DEIXAR DE PROCURAR OUTRO AGENTE CAUSAL OU MESMO CONFIRMAR TB ATRAVÉS DE CULTURA.

6. Complexo *Mycobacterium avium* (MAC)

As manifestações respiratórias causadas por MAC são de difícil caracterização. Isto porque este agente pode ser apenas colonizante de vias aéreas, não sendo responsável por doença instalada.

O comprometimento respiratório por MAC geralmente é crônico ou assintomático. Faz parte, na maioria das vezes, de quadros disseminados, em pacientes com CD4 abaixo de 50 cels/mm³. Pode manifestar-se com tosse crônica e febre, juntamente com pancitopenia, hepato-esplenomegalia, diarreia e até mesmo lesões de pele.

A radiografia de tórax geralmente revela infiltrado micro-reticulo-nodular difuso, tênue.

O *Mycobacterium avium*, como o *tuberculosis*, é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) e seu quadro clínico e radiológico é semelhante aos da tuberculose. Isto gera confusão ao instituir tratamento para uma patologia pulmonar onde é detectado BAAR no escarro. Por isso, para diagnosticarmos com certeza que é o *Mycobacterium avium* o responsável pela patologia verificada, tem que ser feita a identificação do agente após crescimento em cultura, geralmente através de sondas de DNA. Além disso, a hemocultura para *Mycobacterium* é um grande aliado para o diagnóstico, pois quando é positiva permite

estabelecer paralelo entre uma manifestação respiratória e um quadro disseminado por MAC. Vale ressaltar que a grande maioria das amostras de escarro positivas para BAAR trata-se de Tuberculose e não de MAC.

O tratamento é longo e deve ser feito em paralelo com a reconstituição da imunidade (TARV) na medida do possível. A terapia padrão inclui claritromicina e etambutol, ao longo de 12 meses, devendo ser suspenso ao término deste período se o paciente conseguiu restabelecer a imunidade (CD4 maior que 100 células) e assintomático do ponto de vista do MAC.

7. Rodococose Pulmonar

A Rodococose pulmonar é uma patologia causada pelo agente *Rhodococcus equi*, um coccobacilo, Gram-positivo e fracamente álcool-ácido resistente. Na avaliação inicial pode ser confundido com Tuberculose pulmonar pois apresenta clínica e imagem radiológica semelhante. Além disso, responde parcialmente a rifampicina, o que confunde mais ainda o quadro. **Assim, desconfiar de Rodococose em pacientes com BAAR + e que não responderam satisfatoriamente ao RIP.**

Acomete geralmente paciente com CD4 menor que 100 células. A clínica é de tosse, febre e emagrecimento.

A radiografia de tórax geralmente demonstra doença pulmonar cavitada (Figura 5), porém pode causar derrame pleural, abscessos hepático e/ou renal, osteomielite e até meningite, detectando-se bacteremia em até 80% dos pacientes acometidos.

O diagnóstico é feito por meios de culturas rotineiras de escarro e sangue mas com crescimento por volta do 4o. ao 7o. dia (colônias salmão).

Tratamento de escolha é com Vancomicina e/ou Imipeném, associados a rifampicina, ciprofloxacina ou macrolídeo, por no mínimo 14 dias, com terapia continuada VO por 6 meses, associado com melhora da imunidade. O tratamento deve ser sempre guiado pelo antibiograma, constituído por duas a três drogas e com duração dependente dos sintomas e da recuperação da imunidade. As recidivas são comuns e a mortalidade sem tratamento gira em torno de 40%.

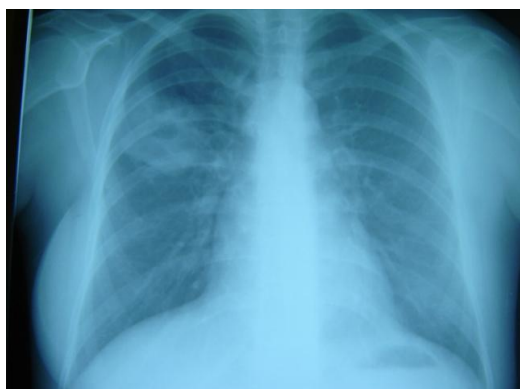


Figura 5: Doença pulmonar cavitada causada pelo *Rhodococcus equi* em paciente com AIDS.
Foto Original

8. Nocardiose pulmonar

Causa rara de doença pulmonar, que tem como agente *Nocardia asteroides* ou *sp.* Deve ser lembrada em caso de doença pulmonar cavitada ou nódulos pulmonares em pacientes com AIDS e CD4 menor que 50 células.

As manifestações clínicas são de febre e tosse produtiva, subaguda ou crônica.

O diagnóstico deve ser feito por meio de cultura apropriada, em escarro ou biópsias. Por isso o laboratório deve ser informado sempre que houver suspeita de Nocardiose.

O tratamento é feito a base de sulfonamidas, inicialmente parenteral, seguido de uso por via oral até melhora da imunidade com HAART e desaparecimento das queixas clínicas. O trimetoprim não é ativo contra *Nocardia*, porém a associação sulfametoxazol + trimetoprim acaba sendo a mais utilizada no tratamento pelo custo e conveniência da apresentação.

9. Citomegalovirose Pulmonar

Há uma grande controvérsia em relação ao Citomegalovírus (CMV) com causa de pneumonite em paciente com AIDS. Teoricamente poderia causar uma doença de curso crônica em pacientes bastante imunossuprimidos (CD4 abaixo de 50).

Clínica de tosse e febre, com radiografia de tórax mostrando infiltrado intersticial seria o quadro da citomegalovirose pulmonar.

Para estabelecer este diagnóstico deve-se excluir que qualquer outro agente esteja envolvido no quadro clínico. Além disso, é fundamental encontrar imuno-histoquímica positiva para CMV no tecido pulmonar, através de biópsia transbrônquica ou a céu aberto.

O tratamento é feito com Ganciclovir endovenoso em dose de ataque de 14 a 21 dias (10 mg/Kg/dia), seguido de dose de manutenção diária (5 mg/Kg/dia), até que a imunidade seja reconstituída com o uso de ARV (CD4 acima de 100 células).

10. Pneumonia Intestinal Linfocítica

Patologia de evolução subaguda que se confunde com a Pneumocistose pulmonar. É rara em adultos e manifesta-se por tosse subaguda ou crônica, associada a dispnéia leve. Geralmente em pacientes com CD4 entre 200 e 350 células, o que auxilia na diferenciação da PCP, que ocorre com níveis de CD4 mais baixos.

O diagnóstico é feito por exame histopatológico, sendo o rendimento da biópsia transbrônquica de 30 a 50%, necessitando de biópsia pulmonar a céu aberto para certeza diagnóstica na maioria das vezes.

O uso de corticoterapia como tratamento é controverso.

Neoplasias de acometimento pulmonar

1. Sarcoma de Kaposi

O Sarcoma de Kaposi é uma neoplasia vascular multissistêmica associada ao herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8) que acomete, em 95% dos casos, a pele de pacientes com AIDS. Em até 20% dos casos, pode haver manifestações pulmonares exclusivas, sem acometimento cutâneo.

Pode ser assintomático ou apresentar tosse e dispnéia crônicas.

A radiografia de tórax pode revelar infiltrado intersticial (seguindo os vasos – Figura 6 A e B), nodular ou alveolar, sendo linfadenopatia hilar (25%) e derrame pleural hemorrágico (50%) os achados mais freqüentes.

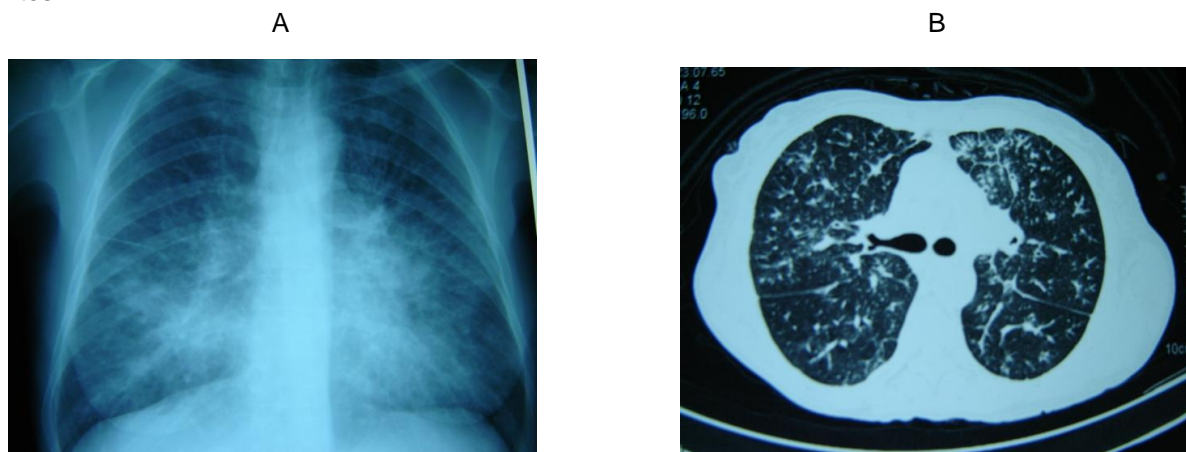


Figura 6 - A: Radiografia de tórax de paciente com AIDS e Sarcoma de Kaposi com acometimento pulmonar. B: Tomografia computadorizada de tórax de paciente com AIDS e Sarcoma de Kaposi com acometimento pulmonar mostrando distribuição seguindo os vasos.

Foto Original

A Broncoscopia é um exame fundamental para avaliação de suspeita de Kaposi pulmonar pois pode revelar nódulos endobrônquicos violáceos, mesmo indivíduos com radiografia de tórax normal. Porém a positividade da biópsia é de 20 a 30%.

Vilar, FC; Santana, RC

O diagnóstico é sugerido quando existe lesão de pele confirmada por biópsia e alterações pulmonares vistas à radiografia ou broncoscopia.

O tratamento é baseado no HAART e em agentes quimioterápicos como doxorrubicina, paclitaxel ou Adriamicina+Bleo+Vincristina.

COMENTÁRIOS FINAIS:

- As complicações respiratórias são realmente freqüentes em paciente com AIDS;
- As manifestações clínicas, evolução das queixas, radiografia de tórax e exames laboratoriais podem sugerir fortemente um diagnóstico, mas A CERTEZA É DADA NA CULTURA;
- A TUBERCULOSE PODE SIMULAR QUALQUER QUADRO PULMONAR;
- Na prática, dependendo da gravidade do caso, terapia empírica para dois ou mais agentes pode ser necessária até que se identifique o patógeno responsável pelo quadro;
- A coticoterapia pode mascarar o diagnóstico, por isso deve ser utilizada com parcimônia.

O quadro abaixo tenta correlacionar as alterações mais freqüentes em radiografia de tórax de pacientes com AIDS com o agente causal.

Alteração	Causas comuns	Causas raras
Consolidações alveolares	Bactérias piogênicas, Sarcoma de Kaposi, criptococose, tuberculose	Nocardia, Legionella
Infiltrados reticulo-nodulares	<i>Pneumocystis jiroveci</i> , tuberculose, histoplasmose, paracoccidiodomicose, Sarcoma de Kaposi	Toxoplasmose, citomegalovirose, pneumonia intersticial linfocítica
Nódulos	Tuberculose, criptococose	Sarcoma de Kaposi, <i>Nocárdia</i> , <i>Rhodococcus equi</i>
Cavitações	Tuberculose, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Pseudomonas aeruginosas</i> , criptococose, histoplasmose, aspergilose	<i>Mycobacterium avium-intracelulare</i> , paracoccidiodomicose, <i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Rhodococcus equi</i>
Linfonodos hilares	Tuberculose, histoplasmose, linfoma, Sarcoma de Kaposi	<i>Mycobacterium avium-intracelulare</i>
Derrame pleural	Bactérias piogênicas, tuberculose, criptococose, Sarcoma de Kaposi	<i>Mycobacterium avium-intracelulare</i> , paracoccidiodomicose, histoplasmose, <i>Nocárdia</i> , linfoma

Fonte: Modificado de: Tratamento clínico da Infecção pelo HIV - 2004

CAPÍTULO 8

Outras Manifestações relacionadas a AIDS

Manifestações hematológicas

As manifestações hematológicas são extremamente comuns em pacientes com AIDS, havendo envolvimento de leucócitos, hemácias e/ou plaquetas, além de alterações dos componentes da coagulação. Podem ocorrer em qualquer fase da doença, porém, sendo mais frequente nas fases mais avançadas.

Como agentes causais, existem uma multiplicidade de fatores que agem isoladamente ou em associação para desencadear os distúrbios hematológicos. Dentre eles podemos citar a invasão e supressão medular por diversos agentes infecciosos ou neoplasias, incluindo o próprio vírus HIV; efeitos adversos das medicações; hiperesplenismo; deficiências nutricionais e lesão imunológica de elementos celulares periféricos.

1. Anemia

Manifestação extremamente comum, sendo provocada por inúmeros fatores conforme citado anteriormente.

Geralmente é normocítica e normocrômica, indicando ser anemia de doença crônica. É pouco sintomática em grande número de pacientes devido ao caráter progressivo em que se instala, acentuando-se nas fases mais avançadas da doença. Entretanto, os sintomas podem se tornar mais evidentes à medida em que a anemia se acentua ou surgem doenças oportunistas associadas.

O uso crônico do AZT pode induzir macrocitose. As sulfas e a dapsona são causas comuns de anemia.

Quando a anemia apresenta-se associada a alterações em outras linhagens celulares sanguíneas (bicitopenia ou pancitopenia) devemos estar atentos para a possibilidade de infecções oportunistas com infiltração medular, principalmente se associadas a outras manifestações clínicas como febre, adenomegalias, lesões de pele, manifestações respiratórias, infiltrados pulmonares ao Raio X e /ou diarreia entre outras. Dentre as infecções oportunistas que comumente associam-se a estes achados clínicos podemos citar a histoplasmose disseminada, a infecção por citomegalovírus, a tuberculose e as infecções por micobactérias do complexo *Mycobacterium avium*.

Vilar, FC; Santana, RC

A infecção por parvovírus B₁₉ é uma importante causa de anemia de maior gravidade em pacientes com AIDS.

Devido ao caráter oligossintomático da anemia em grande parte dos casos, deve-se evitar as transfusões sanguíneas desnecessárias. Nos casos de anemia sintomática e refratária, considera-se o uso de eritropoetina.

O tratamento da anemia deve ser voltado para a tentativa de identificação e eliminação do agente causal quando possível. A terapia anti-retroviral consegue reverter a anemia associada ao próprio HIV e à progressão da doença na maioria dos casos. É importante a monitorização hematológica ao iniciar a terapia anti-retroviral para avaliação de possível efeito colateral das medicações, especialmente da anemia e/ou leucopenia induzida pelo AZT. Caso isso ocorra, esta droga deverá ser substituída por outra da mesma classe e potencia similar, porém com menor potencial de provocar distúrbios hematológicos.

2. Leucopenia

A linfocitopenia é a alteração mais marcante entre os leucócitos, sendo muitas vezes utilizado em associação com outros parâmetros (monilíase oral , febre e anemia) como parâmetro de infecção avançada . Quando a contagem de linfócitos periféricos apresenta-se menor que 1000 células/mm³, especialmente quando associado ao outros achados citados anteriormente, infere-se que a contagem de células CD4 é menor que 200 células/mm³. Isso pode ser particularmente útil durante avaliação para introdução de profilaxias ou diagnóstico de infecções oportunistas quando a contagem de CD4 não encontra-se disponível.

Granulocitopenia e eosinofilia são também frequentes, sendo esta última um sinal para investigação de parasitoses intestinais ou reações de hipersensibilidade.

Medicações como sulfas, dapsona, ganciclovir, AZT e outros anti-retrovirais podem induzir leucopenia.

3. Plaquetopenia

A plaquetopenia é outro distúrbio hematológica bastante comum na infecção pelo HIV. Em todo paciente com plaquetopenia em investigação sem uma causa aparente, deve-se considerar a possibilidade de infecção pelo HIV com agente causal. Aliás, é comum diagnosticar-se infecção pelo HIV durante a investigação de trombocitopenia.

Mais uma vez destacamos a possibilidade de múltiplos agentes causais na gênese da plaquetopenia, e da necessidade de se investigar agentes infecciosos, neoplasias e efeitos colaterais de

medicamentos durante a investigação deste distúrbio hematológico. Duas síndromes de maior relevância relacionadas à plaquetopenia são descritas abaixo:

3.1. Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)

É geralmente causada pela infecção das células hematopoiéticas pelo vírus HIV, provocando queda nos níveis das plaquetas para menos de 100.000 células/ mm^3 sem outra causa aparente. Caracteriza-se na maioria dos casos por apresentar evolução lenta e progressiva , sendo as manifestações hemorrágicas pouco frequentes. Dentre essas, mais comumente ocorrem petéquias e equimoses, enquanto que os fenômenos de sangramento , de menor frequência, geralmente ocorrem com níveis de plaquetas abaixo de 25.000 células/ mm^3 . Sangramento do trato gastrointestinal e sistema nervoso central são raros, porém possíveis. Em alguns pacientes é possível detectar esplenomegalia ao exame físico.

O Tratamento inicial , principalmente nos casos assintomáticos deve ser a instituição da terapia anti-retroviral para controle da viremia do HIV e elevação nas contagens de CD4, com conseqüente elevação nas contagens de plaquetas.

Nos casos sem resposta à terapia anti-retroviral , e nos casos sintomáticos discute-se a utilização de outras formas de tratamento conforme especificado abaixo:

- Corticosteróide: Prednisona 30 a 60 mg/dia com reedução progressiva da dose após elevação nas contagens de plaquetas. Resposta persistente ocorre em apenas 15 % dos pacientes após a suspensão da terapia. Deve-se evitar uso prolongando de corticosteróides no paciente com infecção pelo HIV.
- Imunoglobulinas : IVIG ou Imunoglobulina humana
- Esplenectomia: Sua indicação deve ser restrita aos casos de maior gravidade e refratariedade ao tratamento medicamentoso. Apresenta resposta variável.
- Transfusão de plaquetas : Deve se restringir aos casos sintomáticos, ou nos pacientes que serão submetidos a procedimentos invasivos com risco de sangramento.

Nota: A terapia anti-retroviral deve sempre ser encarada como modalidade terapêutica de resposta mais duradoura .

3.2. Púrpura trombocitopênica trombótica

É uma condição de ocorrência mais que rara, porém de maior gravidade que a PTI.

Caracteriza-se por Anemia hemolítica microangiopática (aumento de bilirrubina indireta e LDH, icterícia, esquizócitos no sangue periférico), febre, alterações neurológicas, insuficiência renal e plaquetopenia.

Vilar, FC; Santana, RC

A insuficiência renal é geralmente progressiva com evolução para diálise , sendo a mortalidade elevada

O tratamento habitual é com plasmaférese em alguns casos de resposta insatisfatória pode se usar prednisona.

4. Linfomas

A população de pacientes com infecção pelo HIV é mais susceptíveis tanto aos linfomas Hodgkin quanto aos não-Hodgkin (LNH), sendo estes últimos particularmente mais freqüentes. Em relação à população geral o LNH apresenta freqüência 200 a 600 vezes maior em pacientes HIV positivos, apresentando associação com o vírus Epstein-Baar em 50 a 80% dos casos (LNH de células B). Predominam os linfomas de células B de alto grau de malignidade, sendo os de grandes células B difusas e o Burkitt os mais comuns. A doença (LNH) caracteriza-se nessa população de pacientes por maior envolvimento extra-nodal, pior resposta ao tratamento e maiores taxas de recorrência.

As manifestações clínicas do LNH podem ser:

- Adenomegalias. Porém o acometimento ganglionar é menos comum que na população não HIV. O acometimento isolado é incomum, sendo geralmente acompanhado de acometimento extra-nodal.
- Acometimento extra-nodal mais freqüente com acometimento do sistema nervoso central (SNC), fígado, trato gastrintestinal, medula óssea e infiltrados pulmonares.
- Maior probabilidade de diagnóstico em estágios III (envolvimento dos dois lados do diafragma e sem envolvimento de vísceras) e estágio IV (envolvimento visceral)
- Presença comum de sintomas B (febre , sudorese noturna e perda de peso).

O diagnóstico depende de biópsia para avaliação histopatológica, devendo ser direcionada dependendo do local acometido (nodal ou extranodal). A tomografia computadorizada poderá ajudar na detecção dos sítios acometidos como SNC, fígado, linfonodos abdominais ou torácicos.

O raio X de tórax pode evidenciar infiltrados pulmonares, adenomegalia hilar ou derrame pleural.

A punção e biópsia de medula óssea fornecem o diagnóstico em grande parte dos casos.

O tratamento envolve quimioterapia convencional com esquema CHOP ou esquemas alternativos. O uso da terapia anti-retroviral em conjunto com a quimioterapia está associada com melhora no prognóstico.

O prognóstico em longo prazo é reservado.

Manifestações Cardíacas

Estima-se que antes da instituição da HAART, alterações cardíacas estavam presentes em 25 a 75% dos pacientes portadores do HIV, demonstradas por série retrospectiva de necropsias. Muitas destas alterações não eram diagnosticadas em vivo.

Atualmente, com o HAART, provavelmente a prevalência das complicações cardíacas não tenha mudado; talvez o tipo de complicação tenha sofrido mudanças, passando a existir um maior número de patologias relacionadas à longevidade do paciente e efeitos colaterais de uso prolongado de ARVs, como doença aterosclerótica, apesar de não haver comprovação cabal de tal dado.

1. Derrame pericárdico

A incidência aproximada é de 11% ao ano. Na grande maioria, é assintomático, sendo detectado por acaso em Ecocardiografia realizada buscando outra patologia.

Sua etiologia não está clara, mas pode estar relacionada a doenças oportunistas, neoplasias, bactérias como o *Staphylococcus aureus*, e ao próprio HIV. A tuberculose, micobacteriose atípica (pelo *Mycobacterium avium-intracellulare*) e o *Cryptococcus neoformans* são os agentes mais comuns, enquanto Sarcoma de Kaposi, e mais raramente os linfomas, são as neoplasias relacionadas.

Apenas em 13% dos casos, o derrame é moderado a severo e, em 2% das vezes, causa tamponamento cardíaco. Somente nesta ocasião está indicada abordagem, seja ela cirúrgica (janela pericárdica), ou através de punção de Marfan. Estas intervenções têm objetivos terapêuticos e diagnósticos, com material devendo ser enviado para culturas de piogênicos, fungos e micobactérias, além de exame anatomo-patológico.

O tratamento abrange suporte hemodinâmico, TARV, quando indicada, e tratamento etiológico específico.

2. Miocardite

Geralmente achado *pós morte* sem a identificação de um agente causal. Há relatos que o próprio HIV poderia causar tal alteração. Agentes com *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, citomegalovírus e herpes, além do próprio *Trypanosoma cruzi*, também são potenciais agentes causadores de miocardite no paciente portador do HIV.

3. Endocardite Infecçiosa

Patologia mais comum em pacientes usuários de drogas endovenosas. Geralmente causada pelos germes que acometem pacientes não HIV positivos, com apresentação clínica e terapêutica semelhante a deles.

4. Doença Coronariana

Pacientes portadores do HIV em uso de agentes ARV, principalmente inibidores de protease (IPs), geralmente apresentam elevação de lípidos (colesterol e triglicérides). As implicações clínicas de tais elevações, principalmente quando ao desenvolvimento de coronariopatia, ainda não estão claras. É consenso que dislipidemia aumenta o risco de coronariopatia, mas o que não está claro é se o uso de IPs aumentaria, isoladamente, o risco de um evento coronariano.

Apesar das dúvidas, fica a certeza de que, em pacientes com alterações lipídicas, a atividade física e mudanças dietéticas devem estar presentes no seu dia-a-dia. Drogas hipolipemiantes como as estatinas (de preferência a pravastatina, que não interfere no citocromo P450 hepático) e os fibratos (utilizados no caso de hipertrigliceridemia) devem ser instituídas quando medidas não farmacológicas não forem suficientes para controle das alterações. Caso nenhuma destas medidas obtenha resultado desejado, o esquema ARV pode ser alterado com o propósito de melhorar o perfil metabólico do paciente.

Manifestações Renais

1. Nefropatia associada ao HIV

De causa desconhecida, a nefropatia causada pelo HIV pode atingir de 2 a 10% dos portadores, sendo comum em pacientes com níveis de CD4 baixo. Provavelmente é causada por infecção de células glomerulares e mesangiais pelo próprio HIV.

Laboratorialmente caracteriza-se por proteinúria > que 1g/dia, hipoalbuminemia e insuficiência renal de progressão rápida (cronicidade em 1 a 4 meses). Pode ocorrer fenômenos tromboticos com Trombose Venosa Profunda como apresentação inicial, pela perda de proteínas pela urina.

O diagnóstico definitivo é feito pela biópsia renal e o tratamento que parece ser mais efetivo é a instituição de HAART o mais rápido possível, podendo inclusive bloquear a progressão da doença renal e melhorar a função dos rins.

2. Nefropatia induzida por fármacos

O paciente portador do HIV frequentemente tem que utilizar drogas como anfotericina-B, sulfametoxazol+trimetoprim, aciclovir, pentamidina, sulfadiazina, etc, que causam dano tubular direto, podendo prejudicar a função renal e levar alterações hidro-eletrolíticas como acidose, hipo ou hipercalemia.

A droga mais relacionada a problemas renais nos portadores do HIV é o IP Indinavir. Ele propicia a formação de cálculos de indinavir (cristais de sulfato de indinavir), identificados na urina de 20% dos pacientes que utilizam, e causa precipitação de cólicas renais em 3% dos pacientes. Tais cristais podem gerar perda progressiva de função renal e até mesmo causar obstrução ureteral bilateral, com insuficiência renal pós-renal.

Quando as alterações causadas pelos cristais de indinavir tornam-se detectáveis e prejudiciais ao paciente, o esquema ARV deve ser modificado e a droga retirada definitivamente.

Outro ARV que está relacionado a possíveis alterações renais é o Inibidor de Transcriptase Reversa Análogo de Nucleotídeo chamado Tenofovir. Deve ser utilizado com parcimônia em pacientes com Clearance de Creatinina abaixo de 60 mL/min (correção de dose) e pode causar insuficiência renal em até 2% dos pacientes, num período que varia de 1 mês a 2 anos após o início do uso. As alterações nem sempre são reversíveis com a suspensão da droga, por isso os níveis séricos de creatinina devem ser monitorados em todo paciente que faz uso da medicação.

Referências bibliográficas

- Bartlett JG, Gallant JE. Tratamento Clínico da infecção pelo HIV. Johns Hopkins Medicine HPBG 2004.
- Schechter M, Rachid M. Manual de HIV / AIDS. 8ª edição. Revinter, 2005.
- Goldman L, Ausiello D. Cecil, Tratado de Medicina Interna. 22ª edição. Elsevier, 2005
- Veronesi R, Focaccia R. Tratado de Infectologia. 2ª edição. Atheneu, 2002.
- Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. Kuby, Imunologia. 4ª edição. Revinter, 2002.
- Mandell GL, Douglas Jr RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. 6ª edição. Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
- Hoffman C, Rockstroh JK, Kamps BS. HIV Medicine 2005. Flying Publisher, 2005.
- Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: Initial manifestations of cellular immune dysfunction. N Engl J Med. 1981;305:1431.
- UNAIDS/WHO global AIDS statistics. AIDS Care. 2004.
- Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. Nature. 1996;381:661
- Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. Nature. 1996;381:667.
- Simon F, Mauclore P, Roques P, Loussert-Ajaka I, et al. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. Nat Med. 1998 Sep;4(9):1032-7.
- DeCock KM, Adjuorolo G, Ekpini E, et al. Epidemiology and transmission of HIV-2: Why there is no HIV-2 pandemic. JAMA. 1993;270:2083–2086.
- Centers for Disease Control and Prevention: Testing for antibodies to human immunodeficiency virus type 2 in the United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1992;41(RR-12):1–9.
- Markovitz DM. Infection with the human immunodeficiency virus type 2. Ann Intern Med. 1993;118:211–218.
- Dufoort G, Courouce AM, Ancelle-Park R, et al. No clinical signs 14 years after HIV-2 transmission via blood transfusion (Letter). Lancet. 1988;2:510.
- Pepin J, Morgan G, Dunn D, et al. HIV-2–induced immunosuppression among asymptomatic. West African prostitutes: Evidence that HIV-2 is pathogenic, but less so than HIV-1. AIDS. 1991;5:1165–1172.
- Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, et al. Change in co-receptor use correlates with disease progression in HIV-1–infected individuals. J Exp Med. 1997;185:621.
- Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 co-receptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV infection. Cell. 1996;86:367.
- O'Brien TR, Goedert JJ. Chemokine receptors and genetic variability: Another leap in HIV research. JAMA. 1998;279:317.
- Boletim Epidemiológico AIDS - Ano II nº 1 - Janeiro a junho de 2005. Descrição Aids - Ano II nº 01 - 1ª a 26ª semanas epidemiológicas, lançado em dezembro de 2005.

- Dybul M, Fauci AS, Barlett JG, Kaplan JE, et al. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. *Ann Intern Med.* 2002 Sep 3;137(5 Pt 2):381-433.
- Pilcher CD, Wohl DA, Hicks CB. Diagnosing primary HIV infection. *Ann Intern Med.* 2002 Mar 19;136(6):488-9.
- Schacker T. Primary HIV infection. Early diagnosis and treatment are critical to outcome. *Postgrad Med.* 1997;102(4):143–146, 149–151.
- Gurtler L. Difficulties and strategies of HIV diagnosis. *Lancet.* 1996;348:176–179.
- Clark SJ, Saag MS, Decker WD, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 1991;324:954–960
- Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1991;324:961–964.
- Horsburgh CR Jr, Ou CY, Jason J, et al. Duration of human immunodeficiency virus infection before detection of antibody. *Lancet.* 1989;2:637–640.
- Gaines H, Non Sydow M, Sonnerborg A, et al. Antibody response in primary human immunodeficiency virus infection. *Lancet.* 1987;2:1249–1253.
- Centers for Disease Control. Interpretation and use of the Western blot assay for serodiagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rip.* 1989;38(S-7):1–7.
- Schalling M, Ekman M, Kaaya EE, et al. A role for a new herpes virus (KSHV) in different forms of Kaposi's sarcoma. *Nat Med.* 1995;1:707–708.
- Miles SA. Pathogenesis of AIDS-related Kaposi's sarcoma. Evidence of a viral etiology. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996;10:1011–1021.
- MacMahon E, Glass J, Hayward S, et al. Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet.* 1991;338:969.
- Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, Jr., Todd JA, Hoo BS, Kokka RP, et al. Quantification of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995, 122: 573-579.
- Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet.* 1990 Jan 20;335(8682):123-8.
- Cohen A, Wolf DG, Guttman-Yassky E, Sarid R. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: clinical, diagnostic, and epidemiological aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2005;42(2):101-53.
- Wilcox CM, Schwartz DA, Clark WS. Esophageal ulceration in human immunodeficiency virus infection. Causes, response to therapy, and long-term outcome. *Ann Intern Med.* 1995 Jul 15;123(2):143-9.
- Huang SS, Barbour JD, Deeks SG, Huang JS, Grant RM, et al. Reversal of human immunodeficiency virus type 1-associated hematosuppression by effective antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2000 Mar;30(3):504-10.
- Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol.* 4[3], 160-170. 2005.
- Kasamon YL, Ambinder RF. AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(4):665-vii.

Vilar, FC; Santana, RC

- Manji H, Miller R. The neurology of HIV infection. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 75 Suppl 1, i29-i35. 2004.
- Barbarini G, Barbaro G. Incidence of the involvement of the cardiovascular system in HIV infection. *AIDS*, 17 (suppl 1): S46 – S50, 2003.
- Silva-Cardoso J, et al. Pericardial Involvement in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Chest*, 115 (2), p: 418 – 422, Fevereiro 1999..
- Wallace JM, et al. Respiratory disease trends in the Pulmonary Complications of HIV Infection Study cohort. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol 155 (1), p. 72-80, Jan 1997