

AIDS e Sistema Nervoso

Paulo Pereira Christo

Desde seu reconhecimento, no início dos anos 1980, a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS) se disseminou pelo mundo, tornando-se um dos maiores desafios da saúde pública nas últimas três décadas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, no mundo, aproximadamente 33,4 milhões de pessoas estão infectadas pelo vírus HIV ou apresentam a doença, e que em 2008 ocorreram 2 milhões de mortes e cerca de 2,7 milhões de novos casos. No Brasil, desde a identificação do primeiro paciente com AIDS, em 1982, até junho de 2008, já foram identificados 506 mil casos da doença. Estima-se que aproximadamente 630 mil pessoas vivam atualmente com HIV ou AIDS e, segundo parâmetros da OMS, a prevalência da infecção pelo HIV é de 0,61% entre a população de 15 a 49 anos, sendo 0,42% entre as mulheres e 0,80% entre os homens.

Já nos primeiros casos ficou bem evidente o grave e progressivo comprometimento imunológico dos pacientes infectados pelo HIV, particularmente de sua imunidade celular. Tal fato determinava predisposição a neoplasias e infecções, a maioria de caráter oportunista, e estas em especial sempre trouxeram elevada morbimortalidade para os doentes com AIDS, sendo elementos marcadores da síndrome. Ao lado do sistema linfóide, o sistema nervoso central (SNC) é um importante alvo para o HIV, e o vírus é frequentemente detectado no líquido cefalorraquidiano (LCR) e tecido cerebral desde o início da infecção e em toda a sua evolução, independentemente da presença de sintomas neurológicos. O vírus infecta e se replica em macrófagos, micróglia e células multinucleadas da glia, mas está, principalmente, livre e presente no líquido cefalorraquidiano acelular.

O SNC é o segundo local mais comum de manifestações clínicas. Isso pode ser explicado pelo fato de ser o vírus neurotrópico e o SNC um “santuário” para ele, além da pobre penetração das drogas antirretrovirais (ARV) na presença de uma barreira hematoencefálica intacta. As manifestações neurológicas acometem 40 a 70% dos pacientes portadores do HIV no curso da sua infecção, e em estudos de necropsia a frequência

de comprometimento pode chegar a mais de 90%. Cerca de 46% dos pacientes internados com AIDS podem apresentar doença neurológica, seja como motivo principal da admissão hospitalar, seja como intercorrência durante a internação.

Recentes avanços no tratamento da infecção pelo HIV aumentaram a expectativa de vida dos pacientes, tornando mais provável que neurologistas encontrem na prática clínica diária pacientes com manifestações neuropsiquiátricas da doença. A terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) transformou a evolução da AIDS de uma doença fatal para uma doença crônica. Mesmo antes da HAART, a terapia profilática de doenças oportunistas já reduzira a incidência de complicações e mortes por AIDS. Pacientes infectados pelo HIV em tratamento podem sobreviver por mais de 20 anos e podem morrer em decorrência da infecção pelo HIV, de causas não relacionadas à infecção pelo HIV ou de complicações relacionadas ao seu tratamento.

CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS CAUSADAS PELO HIV

O centro para controle de doenças (CDC) nos Estados Unidos propôs critérios de estagiamento da infecção pelo HIV em 1986, e os modificou no ano seguinte para incluir as síndromes neurológicas de demência e mielopatia entre as doenças definidoras de AIDS. Em 1993 ocorreu nova revisão, acrescentando critérios laboratoriais (contagem de linfócitos T CD4+).

EPIDEMIOLOGIA

Por seu caráter pandêmico e sua gravidade, a AIDS representa um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade. No Brasil, do total de casos notificados, cerca de 80% estão concentrados nas regiões Sudeste e Sul. Nesses estados, atualmente, observa-se um lento processo de estabilização desde 1998. Em nosso País a AIDS tem se con-

figurado como epidemia concentrada. No início da década de 1980, a epidemia atingia principalmente os usuários de drogas injetáveis, homossexuais e outros homens que fazem sexo com homens, assim como os indivíduos que receberam transfusão de sangue e hemoderivados. Já nos últimos anos da década de 1980 e início dos anos 1990, a epidemia assumiu outro perfil. A transmissão heterossexual passou a ser a principal via de transmissão do HIV, que vem apresentando maior tendência de crescimento em anos recentes, acompanhada de uma expressiva participação das mulheres na dinâmica da epidemia. Os últimos anos são marcados também pelo processo de interiorização e pauperização da epidemia. Passou dos estratos sociais de maior escolaridade para os menos escolarizados.

O País acumulou cerca de 205 mil mortes por AIDS até junho de 2007. Até meados da década de 1990, os coeficientes de mortalidade eram crescentes. Hoje, o índice se mantém estável com cerca de 11 mil óbitos anuais desde 1998. Após a introdução da política de acesso universal ao *tratamento antirretroviral*, a mortalidade caiu e a sobrevida aumentou. Dentre os principais fatores de vulnerabilidade ao HIV estão a falta de conhecimento sobre as formas de transmissão e proteção, o uso inconsistente ou a falta de uso de preservativos e a multiplicidade de parceiros sexuais. O uso do preservativos é considerado a medida mais eficiente para impedir a transmissão do HIV pela via sexual.

ETIOLOGIA

O HIV é um vírus RNA com envoltório, da família dos lentivírus, cujas características são tropismo celular, latência prolongada e infecção persistente. Ele contém uma polimerase de DNA dependente de RNA (transcriptase reversa), que produz um provírus capaz de se integrar ao DNA das células do hospedeiro. Na célula-alvo ele existe tanto em estado livre como no integrado. A infecção humana pelo HIV é considerada uma infecção cruzada entre espécies, tendo se originado de macacos infectados pelo vírus da imunodeficiência símio (SIV).

Existem duas espécies de vírus: o HIV-1 e o HIV-2, sendo o HIV-1 o mais prevalente e encontrado em todo o mundo. O HIV-2 é mais encontrado na África ocidental e na Europa em imigrantes africanos e seus parceiros. Há três grupos filogenéticos de HIV-1 (M, N e O) e cada um deles compreende várias cepas de vírus, sendo o M o responsável pela epidemia global.

FISIOPATOLOGIA DA INFECÇÃO PELO HIV E DO ACOMETIMENTO DO SNC

O HIV infecta linfócitos T CD4+ por meio da fixação ao receptor CD4 da superfície celular, causando morte celular. No homem, o receptor CD4 expressa em vários subtipos celulares, como neurônios e células gliais, mas não há evidências de sua replicação em outras células além dos linfócitos, macrófagos,

monócitos e seus derivados. Em 1996 foi identificado um receptor (receptor de quimiocinas) necessário para a entrada do vírus nas células. Assim, na infecção aguda pelo HIV predomina uma cepa de vírus com tropismo por macrófago que usa o receptor de quimiocina CCR5 (vírus R5), e na infecção crônica predominam as cepas com tropismo por células T que usam o receptor CXCR4 (vírus X4). Na infecção aguda ocorre viremia, elevada replicação viral, facilidade de isolamento do vírus em linfócitos e níveis séricos elevados de um antígeno do cerne viral (p24). A carga viral pode chegar até 1 milhão de moléculas de RNA por mililitro. Linfócitos citotóxicos e fatores solúveis de linfócitos CD8 são eficazes na redução da carga viral em um ponto de ajuste que difere de indivíduo para indivíduo. Esse ponto de ajuste da carga viral depois da infecção aguda correlaciona-se com a razão de progressão para infecção sintomática ou AIDS. A latência clínica depois da infecção aguda e da soroconversão pode durar vários anos antes da queda dos linfócitos T CD4 a níveis abaixo de 200 céls./mm³ e o aparecimento de doenças oportunistas.

A destruição celular do tecido linfoide é mediada por efeitos citopáticos diretos do vírus, autoimunidade e outros mecanismos. O sistema linfoide acaba por ser sobrepujado pela carga viral, que aumenta com o avanço da doença e culmina no desenvolvimento da AIDS. Vários fatores podem acelerar a replicação viral e o aparecimento de sintomas, como a variabilidade biológica do HIV e o aparecimento de cepas mais virulentas.

O HIV penetra no SNC por ocasião da infecção primária e pode não provocar nenhuma doença evidente, mas pode também causar síndromes agudas autolimitadas, ou mesmo resultar em transtornos crônicos. O vírus pode ser isolado no LCR ou tecidos neurais (cérebro, medula espinhal e nervos periféricos), e os mecanismos possíveis de invasão do SNC incluem o transporte intracelular através da barreira hematoencefálica (BHE) em macrófagos infectados, como vírus livres, após replicação no plexo coroide ou no epitélio vascular. No cérebro, a infecção virótica é detectada somente em células microgliais ou em macrófagos e não é encontrada em neurônios ou em células gliais ainda que estas células tenham receptores de CD4 e de quimiocinas. Apesar de o vírus ser designado como neurotrópico devido à elevada frequência de manifestações neurológicas durante a infecção pelo HIV, ele não infecta diretamente os neurônios, levando-se a crer que o mecanismo de lesão neurológica seja indireto. Foi verificada discordância da carga viral entre os compartimentos LCR e o plasma em vários estudos levando ao conceito de compartimentalização do vírus no SNC, o que pode explicar a ocorrência de síndromes neurológicas quando a replicação virótica periférica parece bem controlada.

CURSO CLÍNICO DA INFECÇÃO PELO HIV

A infecção pelo HIV pode ser dividida em quatro fases clínicas: infecção aguda, fase assintomática (latência clínica), fase sintomática inicial ou precoce e AIDS.

Infecção aguda

A infecção aguda, também chamada de síndrome da infecção retroviral aguda ou infecção primária, ocorre em cerca de 50 a 90% dos pacientes. Seu diagnóstico é pouco realizado, devido ao baixo índice de suspeição, sendo, em sua maioria, realizado retrospectivamente. O tempo entre a exposição e os sintomas é de cinco a 30 dias. A história natural da infecção aguda caracteriza-se tanto por viremia elevada como por resposta imune intensa. Durante o pico de viremia, ocorre diminuição rápida dos linfócitos T CD4+, que, posteriormente, aumentam, geralmente sem retornar aos níveis prévios à infecção. Observa-se, também, aumento do número absoluto de linfócitos T CD8+ circulantes, com a inversão da relação CD4+/CD8+, que se torna menor que 1. Este aumento de células T CD8+ reflete, provavelmente, uma resposta T citotóxica potente, que é detectada antes do aparecimento de anticorpos neutralizantes. Existem evidências de que a imunidade celular desempenha papel fundamental no controle da viremia na infecção primária.

Os sintomas aparecem durante o pico da viremia e da atividade imunológica. As manifestações clínicas podem variar desde quadro gripal até uma síndrome que se assemelha à mononucleose. Sintomas de infecção viral são comuns, tais como: febre, adenopatia, faringite, mialgia, artralgia, *rash* cutâneo maculopapular eritematoso, ulcerações mucocutâneas envolvendo mucosa oral, esôfago e genitália, hiporexia, adinamia, cefaleia, fotofobia, hepatoesplenomegalia, perda de peso, náuseas e vômitos. Além disso, os pacientes podem apresentar candidíase oral, neuropatia periférica, meningoencefalite asséptica e síndrome de Guillain-Barré. Os achados laboratoriais inespecíficos são transitórios e incluem linfopenia seguida de linfocitose, presença de linfócitos atípicos, plaquetopenia e elevação sérica das enzimas hepáticas. Os sintomas duram, em média, 14 dias, sendo o quadro clínico autolimitado. A ocorrência da síndrome de infecção retroviral aguda clinicamente importante ou a persistência dos sintomas por mais de 14 dias parecem estar relacionadas a uma evolução mais rápida para AIDS. Após a resolução da fase aguda, ocorre a estabilização da viremia em níveis variáveis (*set points*), definidos pela velocidade da replicação e clareamento viral. O *set point* é fator prognóstico de evolução da doença. A queda da contagem de linfócitos T CD4+, de 30 a 90 células por ano, está diretamente relacionada à velocidade da replicação viral e à progressão para a AIDS.

Fase assintomática (latência clínica)

Na infecção precoce pelo HIV, também conhecida como fase assintomática, os sintomas clínicos são mínimos ou inexistentes. Alguns pacientes podem apresentar linfadenopatia generalizada persistente, flutuante e indolor. Portanto, a abordagem clínica nestes indivíduos, no início de seu seguimento, baseia-se em uma história clínica prévia, investigando condições de base como hipertensão arterial sistêmica, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doenças hepáticas, renais, pulmonares, intestinais, doenças sexualmente transmissíveis, tuberculose e outras doenças endêmicas, doenças psiquiátricas, uso

prévio ou atual de medicamentos. Histórico familiar, hábitos de vida, bem como uma avaliação do perfil emocional e psicossocial do paciente, seu nível de entendimento e orientação sobre a doença são extremamente importantes.

Fase sintomática inicial ou precoce

Nesta fase, o portador da infecção pelo HIV pode apresentar sinais e sintomas inespecíficos e de intensidade variável, além de processos oportunistas de menor gravidade, principalmente em pele e mucosas. Sinais e sintomas inespecíficos mais comuns são sudorese noturna, fadiga, emagrecimento e trombocitopenia. Processos oportunistas mais comuns na fase sintomática inicial são candidíase oral e vaginal, leucoplasia pilosa oral, gengivite, úlceras aftosas, diarreia, sinusopatias, herpes simples recorrente e herpes-zóster.

AIDS

É a fase do espectro da infecção pelo HIV em que se instalam as doenças oportunistas, que são as doenças que se desenvolvem em decorrência de uma alteração imunitária do hospedeiro. Estas são geralmente de origem infecciosa, porém várias neoplasias também podem ser consideradas oportunistas. Infecções oportunistas podem ser causadas por microrganismos que, usualmente, não são considerados patogênicos. Entretanto, microrganismos normalmente patogênicos também podem, eventualmente, ser causadores de infecções oportunistas. Nesta situação, as infecções necessariamente assumem um caráter de maior gravidade ou agressividade para serem consideradas oportunistas. As doenças oportunistas associadas à AIDS são diversas, podendo ser causadas por vírus, bactérias, protozoários, fungos e certas neoplasias. Em pessoas com AIDS essas infecções muitas vezes são graves e às vezes fatais, pois o sistema imunológico do indivíduo está danificado pelo HIV. Nas crianças com AIDS, as infecções oportunistas surgem como formas severas das infecções bacterianas comuns nessa faixa etária, tais como conjuntivite, infecções de ouvido e amigdalite.

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS NO CURSO DA INFECÇÃO PELO HIV

A natureza das alterações neurológicas é muito variada e qualquer parte do neuroeixo pode ser acometida. O determinante mais importante da susceptibilidade é o grau de imunossupressão. O diagnóstico diferencial é amplo e envolve etiologias infecciosas, neoplásicas, cerebrovasculares, tóxico-metabólicas, nutricionais, autoimunes e relacionadas ao próprio vírus como neuropatias, mielopatias e alterações cognitivas. Também podem ocorrer associações de etiologias no mesmo paciente, o que é uma particularidade do imunodeprimido. Doenças neurológicas são a primeira manifestação da AIDS em 7 a 20% dos pacientes, podendo ser a doença definidora da AIDS.

As síndromes clínicas relacionadas ao HIV podem ocorrer nas fases iniciais da infecção, por ocasião da soroconversão e/ou primoinfecção, sendo estas indistinguíveis de outras infec-

ções virais. Geralmente a evolução é autolimitada e os pacientes apresentam recuperação total. O achado de pleocitose no LCR ajuda a diferenciar as síndromes pelo HIV dos transtornos pós-infecciosos. Os testes de anticorpos contra o HIV (ELISA) podem ser negativos, uma vez que estas síndromes podem preceder ou acompanhar a soroconversão. Nesses casos o ideal é repetir o teste em algumas semanas ou realizar a carga viral plasmática ou pesquisar o antígeno p24 do HIV. Quanto ao tratamento, pode ser administrada terapia antiretroviral para diminuir a carga viral que geralmente está aumentada na infecção aguda. Nos casos de síndrome de Guillain-Barré deve ser empregado plasmafereze ou imunoglobulina, e nas polimiosites o uso de corticosteroides. Na infecção crônica podem ocorrer diversas síndromes neurológicas primárias relacionadas ao HIV (Tabela 83.1). As mais prevalentes são os distúrbios cognitivos, a neuropatia distal periférica e a mielopatia vacuolar.

Tabela 83.1. Manifestações Neurológicas Primariamente Ligadas ao HIV

Manifestações neurológicas precoces (níveis de linfócitos T CD4 >500 céls./mm³)

Meningite asséptica aguda
 Encefalopatia aguda
 Leucoencefalite
 Crises epiléticas, generalizadas ou parciais
 Mielite transversa
 Polineuropatia inflamatória desmielinizante (síndrome de Guillain-Barré)
 Neuropatia craniana (p. ex., paralisia de Bell)
 Polimiosite
 Mioglobulinúria

Manifestações neurológicas da imunodeficiência moderada (CD4 >200 e <500 céls./mm³)

Transtorno cognitivo
 Polineuropatia sensitiva distal
 Mielopatia
 Miopatia

Manifestações neurológicas tardias (CD4 < 200): infecção crônica

Pleocitose meníngea persistente ou recorrente, com ou sem sintomas meníngeos
 Síndromes orgânicas cerebrais
 Demência pelo HIV
 Transtorno cognitivo leve
 Transtorno psiquiátrico orgânico
 Síndromes vasculares cerebrais
 Epilepsia
 Degeneração de múltiplos sistemas
 Mielopatia progressiva crônica
 Doenças do neurônio motor
 Neuropatias cranianas (paralisia de Bell, perda auditiva, paralisia do nervo frênico)
 Neuropatias periféricas (mononeuropatia do cutâneo lateral da coxa, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, polineuropatia sensitiva simétrica distal, mononeurite múltipla)
 Neuropatia autonômica
 Miopatia

Demência causada pelo HIV

A demência associada à AIDS é um efeito do próprio vírus em conjunto com a resposta do organismo infectado. Pacientes com doença avançada apresentam déficits em vários domínios cognitivos, enquanto pacientes com infecção pelo HIV, mas assintomáticos, podem ter déficits sutis e limitados a poucos domínios cognitivos. Geralmente os pacientes HIV assintomáticos apresentam um dos dois padrões: depressão, lentidão psicomotora e diminuição da memória verbal ou diminuição do funcionamento cognitivo verbal e não verbal na ausência de distúrbios do humor.

A demência geralmente aparece nos estágios avançados da infecção, mas pode ser manifestação inicial da AIDS em 5% dos casos. A incidência anual, antes da HAART, era de 7 a 14% após o diagnóstico de AIDS, sendo o risco cumulativo de desenvolver demência durante a vida de 5-20%. Demência-HIV contribui para morbidade da infecção e é um fator de risco para mortalidade. Antes do uso da HAART, acima de 15% dos indivíduos com AIDS tinham demência, e uma porcentagem ainda maior apresentava distúrbio cognitivo-motor menor. Infecção avançada é um fator de risco para o desenvolvimento de demência tanto na era pré quanto na pós-HAART.

Houve um declínio nos relatos da incidência de demência com a HAART e consequente reconstituição imune nos países desenvolvidos, mas deve-se ter cautela na interpretação desses dados que subestimam o impacto atual desta doença. Há simultaneamente relatos de aumento da prevalência e um aumento da incidência de déficit cognitivo menor comparado a demência. Aliado a isso, houve um aumento da proporção de indivíduos diagnosticados com imunidade melhor (contagem de linfócitos T CD4 maior que 200 céls./mm³) e também um aumento da incidência da demência como doença definidora de AIDS. Encefalopatia pelo HIV continua presente em cerca 25% dos pacientes que são submetidos a autópsia. Esta taxa parece não ter sido alterada pela HAART.

A HAART prolonga a vida e restaura a resposta imune para patógenos não HIV, mas não previne a patologia direta relacionada ao HIV no cérebro. Ocorreu diminuição da incidência de doenças neurológicas, tanto as secundárias (oportunistas), quanto as primárias (demência-HIV). No entanto, a demência associada ao HIV continua a ser a causa mais comum de demência em jovens com idade inferior a 40 anos. Apesar de sua incidência estar diminuindo, sua prevalência vem aumentando devido à maior sobrevivência dos pacientes infectados pelo HIV.

A diminuição da morbidade e mortalidade com a HAART leva a um aumento do número de pessoas vivendo com AIDS, podendo estas pessoas representar um grupo “neurologicamente vulnerável” para doença neurológica, com o SNC servindo como um santuário para replicação do HIV parcialmente suprimido. A sobrevivência média entre o diagnóstico da demência-HIV e o óbito na era pré-HAART era de seis meses, e na era pós-HAART de 44 meses. A média de linfócitos T CD4+ por ocasião do diagnóstico era 50 a 100 céls./mm³ e agora é 160 céls./mm³.

Os termos complexo demência-AIDS, demência-HIV, encefalopatia HIV e complexo demência associado-HIV ou AIDS são sinônimos. Graus menores de transtorno cognitivo, motor e funcional, insuficientes para o diagnóstico de demência, é chamado transtorno cognitivo-motor menor associado-HIV e nem sempre esses pacientes evoluem para franca demência. O termo complexo demência associado a HIV refere-se a uma constelação de sintomas e sinais cognitivos, motores e comportamentais, e é classificada como uma demência subcortical conforme estudos de neuroimagem e anatomopatológicos. Sua característica essencial é o comprometimento cognitivo que pode ser acompanhado de disfunção motora e/ou comportamental.

O início da demência-HIV é insidioso, e em seus estágios iniciais o paciente pode queixar de dificuldade de concentração, apatia e lentidão mental, sintomas que podem ser confundidos com depressão. Nos estágios mais tardios a síndrome progride, aparecendo alterações mais específicas de perda de memória, dificuldade de leitura e alterações da personalidade associadas à lentidão motora. O desenvolvimento da demência ocorre tipicamente em semanas e meses; a ocorrência de sintomatologia aguda aponta para outra etiologia. Alguns pacientes podem mostrar estabilidade do quadro por vários meses ou anos com progressão muito lenta. O quadro pode permanecer estático ou flutuar. Pode melhorar com a HAART e piorar na presença de graves distúrbios metabólicos.

O exame do paciente pode revelar bradipsiquismo, alterações da motilidade ocular, diminuição da expressão facial, hipofonia, dano na coordenação e equilíbrio, tremor e sinais de liberação frontal. Os estágios finais são caracterizados por quase mutismo, atualmente minimizados pelo uso da HAART. Sintomas psiquiátricos como agitação, mania, alucinações e paranoia podem também ocorrer nos estágios tardios. Sinais como rigidez de nuca e déficits focais, como hemiparesia e afasia, não são comuns na demência pelo HIV, bem como a presença de crises epilépticas focais e generalizadas, o que deve alertar para outros diagnósticos. A mielopatia vacuolar e a neuropatia periférica coexistem em 25% dos pacientes com demência pelo HIV. A coinfeção por hepatite C, comum em usuários de drogas intravenosas pode contribuir para o transtorno cognitivo, mas parece não ter impacto sobre a evolução da doença pelo HIV ou sobre a resposta a terapia antirretroviral.

Os critérios diagnósticos baseiam-se em um déficit adquirido combinado de habilidades cognitivas incluindo funções motoras (como bradicinesia, alteração da marcha e hipertonia), comportamentais (como apatia, irritabilidade e labilidade emocional) e cognitivas (como atenção, concentração, memória, processamento de informação e linguagem). A característica essencial da demência é a perda das funções intelectuais em gravidade suficiente para interferir com o funcionamento social e ocupacional. Nos estágios menos avançados é necessário detalhar a avaliação neuropsicológica para determinar o grau e natureza do transtorno cognitivo e identificar morbidades tais como depressão e ansiedade.

O diagnóstico é baseado na história clínica, exame neurológico e neurocognitivo, além de exclusão de outras cau-

sas através de métodos de imagem e LCR. A ressonância nuclear magnética (RNM) de encéfalo é superior à tomografia computadorizada de crânio (TCC), e pode demonstrar lesões hiperintensas e relativamente simétricas na substância branca. Também pode ocorrer hipotrofia cortical e hidrocefalia, mas nenhum desses sinais é específico de demência pelo HIV (Figura 83.1), e a doença pode estar presente mesmo com um exame normal. Pacientes com transtorno cognitivo-motor menor associado ao HIV-1 tem geralmente exames de imagens normais.

O LCR é geralmente normal ou apresenta pleocitose discreta, elevação de proteínas e bandas oligoclonais. O conteúdo de gamaglobulina do LCR está aumentada devido à síntese intratecal de anticorpos contra antígenos do HIV. A carga viral tanto plasmática quanto do LCR correlaciona-se com a ocorrência de demência, mas pode ser discordante em alguns pacientes. Pode haver também discordância fenotípica entre LCR e plasma causando por vezes padrões diferentes de resistências aos antirretrovirais. Marcadores no LCR de ativação imune como o antígeno p24, beta-microglobulina, fator de necrose tumoral, dentre outros, podem correlacionar com a gravidade da demência, mas não é específico da demência ou prediz a mesma. Não há nenhum consenso de que os níveis do RNA do HIV no LCR possam ser usados como fator de predição de demência em um indivíduo, mas podem ser úteis em pacientes sintomáticos. Determinação do genótipo do vírus e teste de resistência a drogas no plasma e LCR podem ser necessários, e uma terapia com drogas que tenham boa penetração no SNC pode beneficiar pacientes



FIGURA 83.1. TC cranioencefálica em paciente com demência-HIV, evidenciando alargamento dos sulcos corticais, dilatação ventricular e hipodensidade periventricular.

sintomáticos com carga viral no LCR não controlada e maior que a do plasma (escape).

Com a HAART houve alterações na história natural e no curso dos sintomas neurocognitivos, como o aumento dos níveis médios de linfócitos T CD4+ nos pacientes com demência, aumento da sobrevida e aparecimento de formas mais leves. Portanto é importante reconhecer precocemente transtornos sutis, já que, em alguns casos, podem significativamente melhorar a chance de reversão da demência com HAART, melhorar a qualidade de vida com tratamentos adicionais e mesmo possibilitar a monitorização da aderência do paciente à medicação, além de melhorar a orientação para familiares sobre suas alterações comportamentais e cognitivas. Os pacientes com sobrevida maior e idade avançada também apresentam risco para doenças vasculares e doença de Alzheimer.

Testes neuropsicológicos são sensíveis para detectar distúrbios cognitivos na infecção pelo HIV-1 e devem incluir os seguintes domínios: 1) atenção/concentração; 2) rapidez do processamento da informação; 3) função executiva; 4) raciocínio/abstração; memória/aprendizado; 5) habilidade visuoespacial; e 6) funcionamento motor. Na análise destes testes devem ser considerados possíveis fatores de confusão ou associados que podem alterá-los, como uso de álcool, drogas ilícitas e certas drogas terapêuticas, antecedentes de doenças neurológicas (p. ex., trauma craniano) ou psiquiátricas (p. ex., depressão maior ou distúrbios de aprendizagem). Os testes neuropsicológicos são bastante úteis, mas sozinhos não são capazes de determinar a presença do complexo demência associado ao HIV-1 ou transtorno cognitivo/motor menor. Testes rápidos de avaliação cognitiva, como o minixame do estado mental, que é útil para demências “corticais” como na demência de Alzheimer, não mostrou ser útil para demências “subcorticais” como a associada ao HIV.

Em 1995, Power e colaboradores descreveram um teste específico para triagem de dano cognitivo em pacientes com AIDS, porém testado em pacientes americanos e com nível social, cultural e econômico diferente da população brasileira. Sackor e colaboradores (2005) descreveram uma escala (International HIV Dementia Scale), que foi validada para triagem em uma população com baixa escolaridade (África-Uganda), mas esta escala apresentava escores entre dementes e não dementes muito próximos, e foi aplicada em uma amostra pequena de pacientes. O escore menor que 10 pontos mostrou uma sensibilidade de 80% e especificidade de 55% para indivíduos com demência pelo HIV. Nenhuma dessas escalas foi validada para o Brasil e não sabemos sua real sensibilidade e especificidade.

Recentemente foi revista a nosologia dos distúrbios neurocognitivos associados ao HIV (Antinori et al., 2007). Estes critérios modificados são baseados nos critérios da Academia Americana de Neurologia (1991) e em pesquisas e observações feitas por publicações após a introdução da HAART. São reconhecidas três condições: transtorno neurocognitivo assintomático, transtorno neurocognitivo leve associado ao HIV e demência associada ao HIV. A mais importante alte-

ração foi a introdução da categoria transtorno neurocognitivo assintomático baseado na observação que alguns indivíduos tem demonstráveis alterações cognitivas nos testes neuropsicológicos sem qualquer anormalidade no funcionamento da vida diária. O critério da AAN não reconhece este subgrupo que pode chegar a 15% dos pacientes infectados pelo HIV. Outro fato interessante observado após a HAART é que cerca de 20% dos pacientes podem ter alterações neurocognitivas bidirecionais, ou seja, pode flutuar de normais para anormais, nos seus diferentes níveis de gravidade, e vice-versa.

As opções terapêuticas seriam diminuir o efeito do vírus no SNC através de melhor controle da carga viral e o desenvolvimento de agentes neuroprotetores para proteger o cérebro das toxinas virais produzidas pelo HIV. Apesar dos ARV nem sempre atravessarem a BHE, seu uso levou a uma diminuição da incidência de demência. Por outro lado, os neuroprotetores não se mostraram úteis nos ensaios clínicos realizados, ainda que vários já tenham sido testados, como a pentoxifilina, nimodipina, peptídeo T, memantina, lexipafant e selegilina.

MIELOPATIA ASSOCIADA AO HIV

A mielopatia progressiva crônica é uma doença definidora da AIDS e caracteriza-se por paraparesia espástica e ataxia progressiva com distúrbios de esfíncteres. Pode levar meses ou anos até haver necessidade de cadeira de rodas. Geralmente está associada à encefalopatia pelo HIV e a fases avançadas da doença, mas pode ocorrer sem a presença do transtorno cognitivo. A mielopatia subclínica pode ser detectada em exame neurológico de pacientes sem queixas ou com queixas tênues, e os achados podem ser semelhante aos da degeneração combinada subaguda secundária a deficiência de vitamina B₁₂. Achados de necropsia mostram alterações vacuolares com edema intramielínico ou desmielinização, que é mais grave nas colunas laterais e posteriores da medula cervical e torácica. Devido a esses achados, também é chamada de mielopatia vacuolar. A RNM ajuda na exclusão de causas compressivas e pode mostrar lesões de mielite captantes de gadolínio. O LCR é inespecífico, mas ajuda no diagnóstico diferencial com neurosífilis, mielopatia pelo CMV, mielite pelo VZV e HSV e infiltração de raízes espinhais, meninges e medular por linfoma sistêmico. Não há tratamento específico até o momento.

NEUROPATIA PERIFÉRICA

O espectro do envolvimento periférico da infecção pelo HIV inclui a polineuropatia sensitiva e simétrica distal (PSD), neuropatia tóxica secundária aos ARV, síndrome linfocítica infiltrativa difusa, polineuropatia desmielinizante inflamatória, mononeuropatia multifocal e polirradiculopatia lombar progressiva (Tabela 83.2).

A polineuropatia sensitiva distal (PSD) é a forma mais frequente de neuropatia no curso da infecção pelo HIV. Pode ser detectada pelo exame clínico em cerca de 30% dos pacientes infectados. A sua incidência e prevalência na população

Tabela 83.2. Tipos de Neuropatia no Curso da Infecção pelo HIV

Tipo	Infecção pelo HIV	Características clínicas	Achados
Polineuropatias primariamente associadas ao HIV			
Polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (SGB)	Soroconversão, assintomática, nenhuma ou início da imunossupressão	Fraqueza simétrica > perda sensitiva, arreflexia	ENMG com características desmielinizantes, LCR-pleocitose moderada (<50) e proteínas elevadas
Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP)	Assintomática, início da imunossupressão, raramente AIDS	Fraqueza proximal e distal > perda sensitiva, progressiva, arreflexia	ENMG com características de desmielinização. LCR-pleocitose moderada (<50) e proteínas elevadas
Neuropatia vasculítica	Assintomática, início da imunossupressão, raramente AIDS	Mais frequentemente assimétrica, perda da função de nervos únicos e isolados, raramente distúrbio motor e sensitivo simétrico distal	FAN positivo, crioglobulinemia, coinfeção hepatite C, vasculite em biópsia de nervo, mas também em músculo e outro órgãos.
Síndrome leucocitose infiltrativa difusa	Moderada imunossupressão	Frequentemente fraqueza e perda sensitiva assimétrica, raramente distúrbio simétrico e distal	Relembra síndrome de Sjögren; CD8 >1.200/mm ³
Polineuropatia sensitiva simétrica distal	AIDS ou imunossupressão avançada	Perda sensitiva simétrica distal, parestesias e dor nos pés, queimação distal, hipo/arreflexia aquileia	ENMG mostra comprometimento predominantemente axonal de nervos sensitivos dos MMII
Polineuropatias secundárias			
Neuropatia tóxica relacionada a medicação	Início ou imunossupressão avançada	Perda sensitiva distal simétrica, parestesias e dor das pernas e pés	Uso de DDI, ddC, d4T, vincristina, dapsona
Síndrome da fraqueza neuromuscular aguda	Início ou imunossupressão avançada	Tetraparesia progressiva aguda	Acidose láctica durante o tratamento com NRTI, ENMG/biópsia mostra dano axonal e miopatia adicional
Mononeuropatia múltipla no curso da infecção pelo CMV ou linfoma não Hodgkin	AIDS	Perda aguda da função de nervos únicos, paralisia facial, dores localizadas, assimétrica	Infecção CMV em outros órgãos, detecção de DNA plasma e LCR, linfoma não Hodgkin
Polirradiculopatia secundária CMV, tuberculose ou linfoma meníngeo	AIDS	Paraparesia flácida, perda sensitiva, distúrbio esfíncteres, parestesias	Infecção por CMV ou BAAR em outros sítios, detecção CMV, micobactéria ou células oncóticas LCR

HIV-positiva é variável nos diferentes estudos, que também não distinguem a PSD associada ao HIV da PSD associada ao uso de ARV. Na era pré-HAART estudos mostravam incidências tão altas como 89%. A maioria dos estudos prospectivos após a HAART estima uma incidência de 30% para a neuropatia e uma prevalência de 53%, mas evidências histológicas indicam que a neuropatia esteja presente em quase 100% dos casos de pacientes com AIDS submetidos a autópsia. Parece ter havido um declínio da prevalência da neuropatia associada ao HIV (42,5% no período de 1995-1996 para 34,4% no período de 1997-1998), e um aumento da prevalência da neuropatia induzida por drogas (31% comparado com 20% em 1995-1996). No entanto, nos últimos anos as drogas cau-

sadoras de neuropatia têm sido menos usadas nos esquemas de ARV dos pacientes com AIDS.

A apresentação clínica da PSD é caracterizada por pés dolorosos; a maioria dos pacientes queixa de hiperpatia e desconforto localizado nos pés. Disestesias, alodinia, dor em queimação, sensação de agulhadas, dormências e fincadas e formigamentos são os sintomas principais. Os sintomas iniciam nos pés, principalmente nas plantas e progridem para as pernas. Em casos mais graves os sintomas chegam aos joelhos e mãos assumindo o padrão clássico de “luvas e meias”. Os sintomas são geralmente bilaterais, mas o paciente pode ser assintomático no início do acometimento neuronal. Neuropatia subclínica é comum em pacientes HIV-positivos, e sinais clí-

nicos de PSD podem ser frequentemente achados em pacientes assintomáticos. Fraqueza muscular é geralmente leve ou ausente. O exame neurológico revela diminuição ou ausência do reflexo aquileu em 96 a 100% dos casos. Sensação dolorosa e de temperatura estão alteradas na porção distal dos pés em 85% dos casos.

Em muitos casos a toxicidade pelo ARV pode tornar evidente uma PSD associada ao HIV assintomática, ou pode agir sinergicamente com o efeito patogênico do próprio HIV. Antes da introdução da HAART, os fatores predisponentes mais comuns para seu desenvolvimento eram idade alta, carga viral plasmática e baixa contagem de CD4. Atualmente na era HAART, a correlação de PSD com a maioria desses fatores de risco é menos clara. Outros fatores de risco descritos na era pós-HAART são deficiência nutricional, coexistência de diabetes melito, uso de drogas neurotóxicas e exposição ao álcool.

PSD secundária ao uso de ARV não pode ser diferenciada clinicamente da secundária ao HIV, e o diagnóstico é feito evolutivamente com ajuda temporal do início dos sintomas e do uso dos ARV, bem como a melhora clínica após a sua retirada. Não há diferenças da gravidade, achados clínicos, eletrofisiológicos e características morfológicas entre pacientes tratados com ARV e não tratados.

A patogênese da PSD não é bem conhecida e provavelmente é multifatorial. Embora o HIV tenha um papel importante, a presença do vírus no nervo periférico ou gânglio da raiz dorsal é limitado a poucos casos descritos. O HIV não infecta o axônio ou células de Schwann; a toxicidade pode ser devida a efeitos mediados por citocinas. PSD ocorre nos estágios avançados da infecção pelo HIV e admite-se que a progressão da doença cause uma desregulação dos macrófagos e superprodução de citocinas e quimiocinas inflamatórias, o que leva à neuropatia. A alteração patológica final é a degeneração axonal afetando predominantemente fibras não mielinizadas. Perda axonal em fibras mielinizadas é menos comum, e remielinização também pode ser vista. O mecanismo ainda permanece incerto para indivíduos não expostos a medicações tóxicas. Raramente deficiência de B₁₂ tem sido implicada. Um significativo papel pode ser devido à exposição aos inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (INTR) ou outras drogas menos comumente usadas durante a infecção pelo HIV como isoniazida, etambutol e dapsona. Pacientes recebendo ARV podem apresentar interferências com a síntese DNA e consequentes anormalidades mitocondriais.

A neuropatia tóxica secundária ao uso ARV relembra a PSD e é frequentemente percebida durante a terapia AVR. Com a HAART a incidência de neuropatia aumentou largamente com o uso de didanosina, zalcitabina e estavudina. O efeito tóxico é dose-dependente, e estima-se que ocorra em 15 a 30% dos pacientes que recebem esses fármacos. Há relatos recentes de aumento do risco de PSD em pacientes tratados com os inibidores de protease (IP) indinavir, saquinavir e ritonavir. Isso pode ocorrer devido à toxicidade resultante da inibição da polimerase do DNA mitocondrial e também ao fato destes IP terem uma mais eficiente penetração no compartimento neural.

O diagnóstico da neuropatia é primariamente clínico. Avaliação laboratorial deve ser feita para exclusão de outras causas como deficiência de B12, diabetes mellitus, uremia, insuficiência hepática, distúrbios da tireoide, sífilis e etilismo. Embora altos níveis de lactato e diminuição dos níveis de acetil-L-carnitina tenham sido demonstrados em alguns estudos de PSD secundária ao uso ARV, estes achados não são consistentes e não podem ser usados na prática clínica. Estudos de eletroneuromiografia não são rotineiramente pedidos para o seu diagnóstico, mas quando realizados mostram uma polineuropatia predominantemente sensitiva e axonal.

Recentemente, uma síndrome de fraqueza neuromuscular aguda, frequentemente associada à acidose láctica, foi descrita em associação com análogos nucleosídicos inibidores da transcriptase reversa diversas, incluindo a zidovudina (AZT), estavudina (d4T), didanosina (ddI) e lamivudina (3TC), isoladamente ou em combinação. Os primeiros casos foram notificados à Food and Drug Administration (FDA-EUA) em meados de 2001. Embora a fisiopatologia desta síndrome potencialmente fatal ainda não seja compreendida, a presença de acidose láctica sugere uma toxicidade mitocondrial, ou “mitocondriopatia”, possivelmente causada pela inibição da síntese do DNA mitocondrial de análogos de nucleosídicos. Curiosamente, o uso de cofatores contra a acidose láctica, tais como tiamina, riboflavina, vitamina C, L-carnitina e outros antioxidantes tem sido associado a menor mortalidade entre os 60 pacientes descritos a partir de 2002. Qualquer paciente em terapia antirretroviral que apresente a “síndrome de Guillain-Barré-like” e fraqueza neuromuscular ascendente deve ser testado para acidose láctica e avaliado com eletromiografia e estudos de condução nervosa.

MIOPATIAS

Miopatia ocorre em 1 a 2% dos pacientes portadores do HIV e pode aparecer em qualquer estágio da infecção. Podem ser associadas primariamente ao HIV como a polimiosite, miopatia nemalínica, miopatia vacuolar ou miosite por corpos de inclusão, ou secundariamente, como em pacientes tratados com AZT, miopatia vasculítica, infiltração linfomatosa do músculo, miosite infecciosa e rabdomiólise tóxica relacionada à medicação. A miopatia secundária atribuível à toxicidade do músculo pelo AZT surgiu na segunda metade da década de 1980 com o uso difundido da droga. Em um estudo com 86 pacientes que recebem terapia com AZT por mais de 6 meses, 16% tinham persistente elevação dos níveis séricos de creatinaquinase, e 6% tinham miopatia sintomática. Atualmente, os relatos de miopatia por uso de AZT diminuíram devido ao uso de doses mais baixas que as anteriormente preconizadas.

INFECÇÕES OPORTUNISTAS

As infecções oportunistas relacionadas à AIDS raramente ocorrem com níveis de linfócitos T CD4+ maiores que 200 céls./mm³. Podem ocorrer em associação, e a profilaxia medi-

camentosa está sempre indicada quando os níveis de CD4 estiverem menores que 200 céls./mm³. A incidência e gravidade das infecções oportunistas diminuíram devido ao uso de HAART e a terapia profilática. Vários patógenos podem causar infecções oportunistas nos estágios avançados da infecção pelo HIV.

Neurocriptococose

Dentre as diversas etiologias das meningites, a meningite criptocócica é a mais comum. Cerca de 5 a 7% dos pacientes com AIDS podem desenvolver meningite por *Cryptococcus neoformans*. Os sinais e sintomas de apresentação podem ser de uma síndrome de hipertensão intracraniana com cefaleia de forte intensidade, náuseas e vômitos, geralmente de início insidioso, e, menos frequentemente, como uma síndrome meníngea com febre, sinais de irritação meníngea e fotofobia. Convulsões e sinais focais podem ocorrer, mas também são menos frequentes. Em muitos casos os sinais clássicos da síndrome meníngea são tênues ou ausentes, sendo a cefaleia o único sintoma. O diagnóstico é feito pelo exame de LCR. O antígeno criptocócico pode ser detectado rapidamente por aglutinação em látex com sensibilidade de 91% e especificidade de 95%. O encontro de leveduras ao exame micológico direto do LCR por método de tinta da china pode ocorrer em até 80% dos casos. Os exames de neuroimagem não são frequentemente alterados ou específicos na meningite por criptococos, mas pode ser evidenciado em alguns casos hipotrofia cortical, lesões expansivas (criptococoma), hidrocefalia, edema difuso ou pseudocistos gelatinosos (Figura 83.2). Fatores de pior prognóstico são o aumento da pressão intracraniana, associados a títulos de antígenos no teste de aglutinação em látex maior que 1:1.000, e a diminuição no número de células no LCR.



FIGURA 83.2. TC cranioencefálica mostrando múltiplas áreas de hipodensidade em topografia de núcleos da base e tálamo bilaterais, sem efeito de massa, sugestivas de pseudocistos gelatinosos da neurocriptococose.

O tratamento deve ser feito com anfotericina B (0,7 mg/kg/dia – EV) associada a 5-fluorocitosina (100 mg/kg/dia – VO) durante duas semanas, seguido por fluconazol (400 mg/dia – VO) durante oito semanas. No entanto, no nosso país não temos acesso com facilidade a 5-fluorocitosina. O controle da hipertensão intracraniana pode ser feito por punções lombares repetidas, sendo o emprego de acetazolamida questionável. A instalação de sistema de derivação do trânsito do LCR está reservada aos casos mais graves. O tratamento de manutenção é feito com fluconazol, e só deve ser iniciado após a esterilização do LCR, o que ocorre aproximadamente após dez semanas do início do tratamento. A profilaxia secundária é recomendada com CD4 menor que 200 céls./mm³ e pode ser suspensa de acordo com orientações do CDC se ocorrer uma reconstituição imune adequada (contagem de linfócitos CD4+ acima de 100 a 200 céls./mm³ por mais de seis meses).

Neurossífilis

Sífilis é a infecção causada pelo *Treponema pallidum* e adquirida mediante transmissão sexual ou vertical. O curso clínico da doença é caracterizado por episódios de exacerbação e períodos variáveis de latência, sendo o acometimento neurológico presente nas fases secundária (4 a 6 semanas após o cancro) e terciária (meses ou décadas). Na fase secundária podem ocorrer sintomas constitucionais como febre, queda do estado geral, astenia, linfadenomegalia generalizada e *rash*. Manifestações neurológicas nesta fase são meningite, neuropatias cranianas, incluindo perda auditiva neurossensorial e sintomas oculares. Na fase terciária podem ocorrer alterações granulomatosas (goma sífilítica), cardiovasculares e neurológicas (meningovascular, tabes dorsalis e “paralisia geral”). Todas as complicações neurológicas relacionadas à sífilis podem se desenvolver em pacientes com HIV, com a particularidade de haver a aceleração do início e da progressão da doença. Os indivíduos infectados pelo HIV são mais propensos a desenvolver manifestações da neurosífilis precoce (semanas a poucos anos) do que da sífilis tardia (anos a décadas), e mais frequentemente têm doença ocular associada, como uveíte.

O diagnóstico da Neurosífilis é baseado nos testes imunológicos treponêmicos e não treponêmicos no soro e no liquor. Os testes não treponêmicos (VDRL) são específicos, mas de baixa sensibilidade (30 a 70%); tornam-se positivos após 5 a 6 semanas da exposição e negativam após tratamento adequado. Os testes treponêmicos (FTA-Abs, hemaglutinação passiva e ELISA) têm maior sensibilidade, sendo positivos após 3 a 4 semanas e podem manter a positividade por toda vida (cicatriz sorológica). A negatividade do FTA-Abs no liquor exclui o diagnóstico de neurosífilis, mas a sua positividade não indica a doença. O liquor costuma evidenciar pleocitose mononuclear, aumento de proteínas, além de maior fração gama das imunoglobulinas. A avaliação de pacientes infectados pelo HIV com um teste treponêmico (FTA-ABS ou MHATP) positivo e possível diagnóstico de sífilis latente tardia ou sífilis de duração desconhecida deve incluir uma punção lombar para avaliação de neurosífilis. As recomendações atuais do

CDC também sugerem punção lombar na definição de sífilis primária ou secundária, quando os sinais ou sintomas que acompanham sugerir comprometimento oftalmológico (p. ex., uveíte) ou envolvimento neurológico (por exemplo, cefaleia, alteração do estado mental, sinais meníngeos). Na ausência de sinais neurológicos ou sintomas, o VDRL positivo no LCR no cenário de líquor anormal estabelece o diagnóstico de neurosífilis latente.

As síndromes de neurosífilis inicial (meningite, síndromes meningovascular, uveíte com meningite) são mais comuns que as síndromes tardias (paresia geral e *tabes dorsalis*). Um estudo de 117 casos em São Francisco encontrou somente 44 casos com síndrome neurológica claramente atribuída a sífilis.

O tratamento é feito com penicilina cristalina intravenosa durante 14 a 21 dias. A recidiva é mais comum em pessoas infectadas pelo HIV e há necessidade de acompanhamento após o término do tratamento. A sorologia é feita mensalmente por três meses e a intervalos de três meses daí em diante. Repetição do tratamento é indicada se os títulos sorológicos se elevarem. Pacientes com LCR anormal e uma sorologia positiva para sífilis no sangue periférico, mesmo com resultados negativos de VDRL no LCR, deverão receber um curso de pelo menos 10 dias de penicilina G aquosa endovenosa 4.000.000 unidades a cada 4 horas.

Neurotuberculose

Tuberculose é uma doença bacteriana causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e transmitida de pessoa para pessoa por inalação de perdigotos. No mundo é a mais comum infecção oportunista associada ao HIV. Pode se manifestar como forma meníngea, encefálica ou ambas. Nos Estados Unidos, o risco de neurotuberculose é 235 vezes maior para pacientes portadores do vírus HIV. O quadro clínico é caracterizado por febre, cefaleia, alteração progressiva do nível de consciência e comprometimento de pares cranianos (especialmente, III, IV, VI e VII nervos cranianos). Convulsões também podem acontecer. As manifestações são similares às dos pacientes sem a doença pelo vírus HIV, exceto pelos achados de lesão com efeito de massa, mais comuns nos imunocomprometidos. A hidrocefalia é uma complicação frequente da meningite tuberculosa, muitas vezes sendo necessária a realização de derivação ventrículo-peritoneal.

O diagnóstico é realizado pelo líquor e pode mostrar celularidade aumentada (pode variar de 5 a 2.000 céls./ μ L), proteinorraquia elevada (em até em 40% dos casos pode chegar a 500 mg/dL), embora raramente possa ser normal. Outras alterações líquóricas são glicorraquia diminuída (4 a 40 mg/dL) e pesquisa de BAAR raramente positiva. A cultura permite o diagnóstico definitivo, entretanto demora de semanas a meses. A pesquisa de PCR para *M. tuberculosis* pode ser bastante útil. A RNM pode mostrar quebra de barreira difusa, mais proeminente na fossa posterior e cisternas basais. Abscessos, isquemia e hidrocefalia também podem ser evidenciados.

Encefalite virótica

Geralmente devido a vírus do grupo herpes, mais comumente relacionada ao CMV, e mais raramente HSV e VZV. A hepatite C é uma infecção concomitante importante em pacientes portadores do HIV e pode causar encefalopatia.

O citomegalovírus pode reativar-se na vigência de imunossupressão, sendo mais frequente quando o CD4 está menor que 100 céls./mm³. São descritas duas formas principais: a forma radiculomedular e a forma encefalítica.

Paciente gravemente imunossuprimidos apresentam uma forma fulminante de radiculomielite ascendente, que leva à morte em poucos dias ou semanas, por estar associada a disfunção medular maciça e insuficiência respiratória. Nestes pacientes o LCR pode mostrar predomínio de neutrófilos polimorfonucleares, aumento do teor de proteínas e eventualmente diminuição dos níveis de glicose. O acometimento radicular pode ser também mais benigno, com evolução mais protraída, e nestas formas o exame de LCR mostra características virais clássicas.

Na forma encefalítica o acometimento cerebral é difuso podendo ocorrer confusão mental, desorientação, apatia, lentificação psicomotora e paresias de nervos cranianos. Pode ocorrer ainda a forma ventriculoencefalítica, que se inicia por alterações cognitivas e apatia, progredindo em poucos dias ou semanas para mutismo e acometimento de tronco cerebral com paresias de nervos cranianos, nistagmo e ataxia. A forma encefalítica costuma se associar a outras manifestações fora do sistema nervoso, como retinite (a mais comum), acometimento de suprarrenal e trato gastrointestinal.

A RNM pode mostrar lesões periventriculares, principalmente em T2, nas formas ventriculoencefalíticas, e imagens semelhantes a outras encefalites com edema e sinais de quebra de BHE nas formas encefalíticas. Os exames imunológicos devem ser interpretados com cuidado porque a maioria da população adulta é soropositiva para CMV. Até 90% dos homens homossexuais apresentam resultados positivos no soro, para IgM e para IgG. Se houver alterações na BHE, esses anticorpos podem passar passivamente para o LCR. O PCR para CMV é sensível e específico, podendo ser positivo tanto nas formas quase assintomáticas quanto nas formas mais graves.

O tratamento deve ser feito com ganciclovir EV, podendo ser associado a foscarnet, mas não dispomos deste último medicamento no nosso país.

Toxoplasmose cerebral

As síndromes focais podem ser causadas por diversos agentes, mas os principais são a toxoplasmose, leucoencefalopatia multifocal progressiva, tuberculomas e linfomas. A toxoplasmose cerebral é a mais comum delas, e causa sinais focais progressivos. É uma doença provocada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, que é um parasita intracelular muito disseminado no nosso País e pode causar infecções congênitas ou adquiridas. A infecção pode ser adquirida por ingestão de carne crua ou

mal cozida, ou por contaminação através das fezes de gatos. Outras formas de transmissão descritas são as transfusões e transplante de tecidos. Neurotoxoplasmose é rara em imunocompetentes, mas é a infecção oportunista mais prevalente em pacientes HIV positivos, sendo causada por reativação de uma infecção latente.

A forma congênita da doença é responsável por lesões cerebrais em recém-nascidos. As crianças podem apresentar febre, *rash* cutâneo, hepatoesplenomegalia e convulsões logo após o nascimento. Semanas ou meses mais tarde podem aparecer coriorretinite, hidrocefalia ou microcefalia, calcificações cerebrais e retardo no desenvolvimento neuropsicomotor. A forma adquirida da toxoplasmose era mais rara antes da AIDS e, em condições de imunidade preservada, costuma ser assintomática ou subclínica, podendo ser caracterizada como uma doença semelhante à mononucleose. Em pacientes imunodeprimidos, os focos parasitários, mantidos quiescentes por longos períodos, podem entrar em atividade. A doença se apresenta muitas vezes na forma disseminada, frequentemente envolvendo o SNC. Os sinais neurológicos podem caracterizar quadro de encefalopatia metabólica (mioclonias e tremores), encefalopatia subaguda ou de meningoencefalite, manifestando-se por sinais meníngeos, convulsões, sinais focais, ataxia, alteração do nível de consciência, confusão mental e coma.

O diagnóstico específico é dado pela presença do parasita no sedimento do LCR, o que é bastante raro, ou em material de biópsia. No entanto, o diagnóstico é geralmente feito por presunção pela clínica, estudo de imagem e resposta ao tratamento. Exames de imagem podem evidenciar a presença de nódulos no tecido cerebral, muitas vezes com reação inflamatória perilesional e com edema acentuado, na região córtico-subcortical ou em núcleos da base. Estas imagens não são patognômicas, mas o achado de múltiplas lesões nos gânglios da base é bastante sugestivo de toxoplasmose. A RNM é mais sensível que a TCC, mas a TCC com dupla dose de contraste pode ser uma boa alternativa para avaliar pacientes com sinais e sintomas focais (Figura 83.3). O LCR não é diagnóstico e pode mostrar pleocitose, geralmente abaixo de 200 leucócitos/mm³ com baixo valor percentual de neutrófilo. Há aumento do teor de proteína e a glicose geralmente é normal. Uma reação em cadeia de polimerase é específica para detectar o DNA do toxoplasma, mas é pouco sensível (40 a 80%). Anticorpos contra toxoplasmose são encontrados em mais de 95% dos pacientes e a ausência de anticorpos não afasta totalmente o diagnóstico, mas isto é bem menos comum. O diagnóstico diferencial se faz com linfoma, abscesso bacteriano e outras lesões granulomatosas. A biópsia é reservada para os casos que não apresentem melhora clínica e nem radiológica após pelo menos 14 dias de tratamento. A profilaxia secundária pode ser suspensa nos pacientes usando HAART e com recuperação imune mantendo CD4 acima de 200 céls./mm³ por mais de seis meses.

O tratamento é realizado com a associação de pirimetamina (75-100 mg/dia VO) e sulfadiazina (1,5-2 g/dia VO). Deve ser associado ácido fólico para evitar o desenvolvimento de toxicidade da medula óssea. O tempo de tratamento



FIGURA 83.3. TC cranioencefálica pós-contraste, mostrando grande lesão captante em topografia de núcleos da base à direita, com importante efeito de massa, sugestivo de granuloma da toxoplasmose.

deve ser de 4 a 8 semanas ou mais, até que não existam mais sinais de atividade como a captação de contraste pela TC. Após esta fase de indução deve ser passado para a fase de manutenção indefinidamente ou até a melhora da imunidade (pirimetamina, 25-50 mg/dia, e sulfadiazina, 1g/dia).

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A LEMP antes da AIDS era uma infecção rara encontrada em pessoas com imunossupressão. É uma doença desmielinizante, subaguda e progressiva, causada pelo JC vírus. O indivíduo costuma contrair este poliovírus na infância, permanecendo latente no cérebro e rins. Este vírus reativa quando ocorre imunossupressão, causando desmielinização. A incidência relatada na AIDS é de 1 a 5,3%. A localização é hemisférica em 85 a 90% dos casos. A fossa posterior é menos afetada. Os sintomas neurológicos têm início insidioso, e se caracteriza por cefaleia, distúrbios cognitivos e de marcha, déficit de linguagem e da força muscular, alterações da coordenação e visuais.

Crises focais ou generalizadas ocorrem em 6% dos pacientes. O prognóstico é ruim e geralmente o paciente evolui para óbito em 4 a 6 semanas. Pode haver estabilização espontânea da LEMP e em alguns casos pode haver resposta a HAART. Alguns autores recomendam o emprego de um esquema antirretroviral que tenha boa penetração na BHE. O prognóstico é melhor quando a LEMP aparece como doença definidora de AIDS, ou em casos com contagem de linfócitos T CD4 maior que 300 céls./mm³. A neuroimagem mostra lesões confluentes e extensas na região córtico-subcortical, com pouco ou nenhum efeito de massa e que captam pouco contraste. A RNM é mais sensível mostrando hipersinal em T2 sem efeito de massa. O LCR pode ajudar com a pesquisa de PCR para JC vírus, mas

um achado negativo não afasta a possibilidade da doença e pode ser necessária a biópsia cerebral. O diagnóstico diferencial se faz com outras lesões focais como linfoma primário do SNC e encefalite por varicela-zóster. Ocasionalmente a clínica e a neuroimagem da LEMP podem ser bastante semelhantes aos da demência pelo HIV, mas o achado de sinais focais e a progressão mais rápida dos sintomas são mais sugestivos de LEMP. O encontro de lesões assimétricas e hipointensas em T1, envolvimento das fibras em U subcorticais e relativa preservação da substância branca periventricular sugerem LEMP. A evolução para óbito ocorre em aproximadamente seis meses, mas há casos de sobrevida de até dois anos ou mais.

Linfoma primário do SNC

Muito raro antes da AIDS, o linfoma ocorre em até 4% dos pacientes infectados pelo HIV e está quase sempre associado à infecção pelo vírus Epstein-Barr. Sua ocorrência deve ser sempre considerada se a contagem de linfócitos T CD4 for menor que 50/mm³. Com a HAART houve diminuição importante da sua incidência. Os sinais clínicos são inespecíficos e incluem sinais focais, crises convulsivas, neuropatia craniana e cefaleia. O diagnóstico de certeza é conseguido através de biópsia da lesão. No LCR geralmente é encontrado o PCR do vírus Epstein-Barr, mas a biópsia cerebral é necessária para o diagnóstico. A neuroimagem mostra lesão captante de contraste, frequentemente periventricular ou frontal, que pode cruzar a linha média. O encontro de lesão única na RNM sugere o diagnóstico, enquanto lesões múltiplas sugerem a neurotoxoplasmose. O SPECT pode ser útil no diagnóstico diferencial, já que no linfoma existe aumento da captação de tálio, diferentemente das outras infecções oportunistas. Com a HAART, a resposta à radioterapia e quimioterapia é melhor, e a sobrevida pode ser mais prolongada que na era pré-HAART com relatos inclusive de regressão total do tumor.

OUTRAS SÍNDROMES NEUROLÓGICAS POSSÍVEIS NO CURSO DA INFECÇÃO PELO HIV

Convulsões podem ocorrer em qualquer estágio da infecção pelo HIV e podem ser focais ou generalizadas. Devem ser sempre investigadas com neuroimagem e LCR. As infecções secundárias que mais frequentemente causam convulsões são as lesões expansivas, encefalites e meningites. Tratamento com anticonvulsivantes tais como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e ácido valproico tem bons resultados no controle sintomático das crises epiléticas, embora quando secundárias a lesões expansivas possam ser refratárias. Pacientes com doença avançada pelo HIV tem risco aumentado de reações adversas à fenitoína. Doença hepática pode ser exacerbada com ácido valproico. Linfopenia grave é uma contra-indicação ao uso de carbamazepina. Inibidores de protease podem alterar o metabolismo de muitos anticonvulsivantes, portanto o nível de anticonvulsivante deve ser cuidadosamente monitorado.

Transtorno do movimento pode ser secundário a uma infecção subjacente, sendo a toxoplasmose a mais comum. Distonia é relatada na LEMP, toxoplasmose e na sensibilidade a neurolépticos. Síndromes cerebelares podem ser secundárias ao próprio HIV ou a infecções oportunistas ou neoplasia.

Síndromes medulares podem ser devidas a vírus do grupo herpes, incluindo HSV, CMV e VZV, micobactéria, bactérias piogênicas, fungos e toxoplasmose. Metástase de linfoma não Hodgkin, linfoma primário e sarcoma de Kaposi são relatados na medula espinhal, na cauda equina ou em corpos vertebrais. Biópsia pode ser considerada para o diagnóstico definitivo. Retinopatia infecciosa pode ser causada por sífilis, toxoplasmose, CMV ou cândida.

As síndromes vasculares cerebrais são frequentes achados de autópsia. Em estudos clínicos podem ser encontradas em 0,5 a 8% dos pacientes. Podem seguir neoplasias (sarcoma de Kaposi) ou infecções secundárias como fúngicas (criptococose), toxoplasmose, tuberculose, herpes zoster, citomegalovírus e sífilis. Outras possíveis causas incluem vasculite relacionada ao HIV, vasculopatia devido ao uso de anfetaminas ou cocaína, embolias cardiogênicas, condições trombogênicas como hiperviscosidade, coagulopatia intravascular disseminada e anticoagulante do lúpus. As anormalidades lipídicas causadas pelo HIV, por estados inflamatórios prolongados ou pelo tratamento antirretroviral podem aumentar o risco de doença vascular cerebral, principalmente em portadores de longa data da infecção. A terapia antirretroviral também pode alterar o metabolismo da glicose e potencialmente aumentar o risco de complicações vasculares. Infecção pelo vírus varicela-zóster pode causar vasculite cerebral e levar a ataque isquêmico transitório ou permanente, podendo esses sintomas preceder ou seguir a erupção, ou mesmo ocorrerem independentemente do *rash*. Hemorragia cerebral pode seguir trombocitopenia ou toxoplasmose associada ao HIV.

SÍNDROMES NEUROLÓGICAS INDUZIDAS POR DROGAS

Vários medicamentos usados para o tratamento específico da infecção pelo HIV (antirretrovirais), para tratamento de infecções oportunistas ou sintomáticos, podem causar sinais e sintomas neurológicos. A terapêutica crônica com zidovudina (AZT) pode causar miopatia, e os sintomas geralmente melhoram após a suspensão do fármaco. Como já citado anteriormente, os antirretrovirais didanosina, zalcitabina, estavudina e lamivudina podem causar uma neuropatia sensitiva relacionada à dose que é grave e dolorosa, e clinicamente indistinguível da neuropatia pelo HIV. Pacientes com infecção pelo HIV e principalmente com algum grau de transtorno cognitivo podem ter hipersensibilidade a muitas drogas como os neurolépticos, que podem causar parkinsonismo secundário ou síndrome neuroléptica maligna. A deficiência nutricional pode incluir tiamina, vitamina B₁₂, ácido fólico e glutatona, cuja falta pode ocasionar encefalopatia, demência, neuropatia ou transtornos da medula espinhal. Alterações metabólicas são comuns nos estágios avançados da infecção e podem causar encefalopatia.

SÍNDROME DE RECUPERAÇÃO IMUNE

Descrita mais recentemente, após grande avanço no tratamento do HIV, a síndrome inflamatória de reconstituição imune (IRIS), resulta da restauração imune para antígenos infecciosos e não infecciosos específicos. Ocorre quando há uma piora paradoxal do quadro clínico de uma condição conhecida ou aparecimento de uma nova condição após o início da terapia antirretroviral. Está relacionada à queda drástica da carga viral na periferia e melhora da resposta imune. Apesar disso, pode estar associada com alto grau de morbidade e mortalidade, especialmente em indivíduos sem tratamento prévio e com algum acometimento do SNC. São fatores de risco para o desenvolvimento da IRIS: pacientes virgens de tratamento com drogas antirretrovirais, independentemente da idade ou da contagem de CD4, duração e extensão da imunodeficiência, fatores de susceptibilidade genética e velocidade da reconstituição imune.

Manifestações clínicas dessa síndrome dependem do agente infeccioso envolvido, e incluem linfadenite induzida por micobactéria, reação tuberculosa paradoxal, piora da LEMP, recorrência da meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus.

PRECAUÇÕES PARA O MÉDICO ASSISTENTE

Um paciente hospitalar com infecção pelo HIV ou com suspeita não necessita de isolamento, a menos que exista uma infecção respiratória como a tuberculose, neutropenia grave ou doença exantemática. Deve haver precaução com o manejo de todas as excretas, líquidos corporais e espécime cirúrgico. Não é necessária máscara, a não ser que o paciente esteja em isolamento respiratório. Devem ser usadas luvas para impedir contato da pele com regiões mucocutâneas com presença de sangue, excreções, secreções e tecidos de pacientes infectados. Para a punção lombar devemos usar luvas, óculos de proteção e máscara. Não se deve tampar as agulhas para evitar lesões por picada, e as agulhas e instrumentos pontiagudos devem ser descartados em recipiente de segurança apropriado. Os riscos para o profissional de saúde são pequenos, porém reais. O risco para pacientes atendidos por profissionais soropositivos também é pequeno, mas estes profissionais não devem participar de procedimentos invasivos, como punção lombar. Recomenda-se a profilaxia pós-exposição com duas drogas quando a exposição ao HIV ocorrer pelas vias percutânea ou mucosa, e com três drogas para uma exposição significativa a sangue, como em uma agulhada profunda durante um procedimento como punção lombar. Esse tratamento reduz em 80% o risco de transmissão do HIV. O HIV é inativado por calor e soluções como álcool a 70%.

REFERÊNCIAS

Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69(18): 1789-99.

- Bartlett JG, Gallant JE. Management of opportunistic infections and other complications of HIV infection. In Bartlett JG, Gallant JE. 2002-2003 Medical Management of HIV Infection. Baltimore: Johns Hopkins University; 2003.
- Berger JR, Levy RM (eds). AIDS and nervous system. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Carmo RA, Moura AS, Christo PP, Morandi AC, Oliveira MS Syphilitic meningitis in HIV-patients with meningeal syndrome: report of two cases and review. *Braz J Infect Dis* 2001; 5(5): 280-7.
- Christo PP, Greco DB, Aleixo AW, Livramento JA. Factors influencing cerebrospinal fluid and plasma HIV-1 RNA detection rate in patients with and without opportunistic neurological disease during the HAART era. *BMC Infect Dis* 2007 Dec 21; 7: 147
- Christo PP. Cognitive alterations associated with HIV-1 infection and AIDS. *Rev Assoc Med Bras*. 2010; 56(2): 242-7.
- Collazos J. Opportunistic infections of the CNS in patients with AIDS: diagnosis and management. *CNS Drugs* 2003; 17(12): 869-87.
- Corral I, Quereda C, Moreno A, Pérez-Eliás MJ, Dronda F, Casado JL et al. Cerebrovascular ischemic events in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: incidence and risk factors. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(6): 559-63.
- Cota GF, Assad EC, Christo PP, Giannetti AV, Santos Filho JA, Xavier MA. Ventriculitis: a rare case of primary cerebral toxoplasmosis in AIDS patient and literature review. *Braz J Infect Dis* 2008; 2(1): 101-4.
- Griffiths P. Cytomegalovirus infection of the central nervous system. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2: 95A-104A.
- Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS (eds). HIV Medicine 2007. 15. ed. Paris: Cagliari/Wuppertal: Flying Publisher; 2007.
- Johnson T, Nath A. Neurological complications of immune reconstitution in HIV-infected populations. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1184: 106-20.
- Manzardo C, Del Mar Ortega M, Sued O, García F, Moreno A, Miró JM. Central nervous system opportunistic infections in developed countries in the highly active antiretroviral therapy era. *J Neurovirol* 2005; 11 Suppl 3:72-82.
- McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005; 4(9): 543-55.
- McArthur JC, Steiner J, Sacktor N, Nath A. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: Mind the gap. *Ann Neurol* 2010; 67(6): 699-714.
- Minagar A, Commins D, Alexander JS, Hoque R, Chiappelli F, Singer EJ, Nikbin B, Shapshak P. NeuroAIDS: characteristics and diagnosis of the neurological complications of AIDS. *Mol Diagn Ther* 2008; 12(1): 25-43.
- Ministério da Saúde. Dados de AIDS. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>. Acesso em 22/06/10.
- Oliveira JF, Greco DB, Oliveira GC, Christo PP, Guimarães MD, Oliveira RC. Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39(2): 146-51.
- Public Health Service and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections.
- Rachid M, Schechter M. Manual de HIV/AIDS. 6. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 20U.S.
- Riedel DJ, Pardo CA, McArthur J, Nath A. Therapy Insight: CNS manifestations of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2(10): 557-65.
- Robinson-Papp J, Simpson DM. Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection. *Muscle Nerve* 2009; 40(6): 1043-53.
- Sacktor N, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL et al. The International HIV Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* 2005; 19: 1367-1374.
- Scheld WM, Withley RJ, Durack DT (eds). Infections of the nervous system. 2. ed. New York: Raven; 1996.
- Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D, Levine A. Neurologic presentations of AIDS. *Neurol Clin* 2010; 28(1): 253-75.
- U.S. Public Health Service and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among HIV-Infected Persons – 2002. *MMWR* 2002; 51(RR-8): 1-51.
- Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev* 2009; 19(2): 152-68.