

## ARTIGO DE REVISÃO

**Complicações neurológicas associadas à infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)****Neurological complications of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection**

Rita Rodrigues<sup>1</sup>, Renata Silva<sup>1</sup>, Luís Malheiro<sup>2</sup>, José Leal Loureiro<sup>1</sup>, Sandra Moreira<sup>3</sup>

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira;

2-Serviço de Doenças Infeciosas, Centro Hospitalar de São João, Porto;

3-Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Senhora da Hora.

**Resumo**

**Introdução:** As complicações neurológicas associadas à infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) surgem em quase 70% dos indivíduos infetados, com incidência decrescente desde a disseminação da terapia anti-retroviral (TARV), mas mantendo um impacto significativo na qualidade de vida e mortalidade.

**Objetivos:** Este artigo pretende fazer uma revisão das principais complicações neurológicas associadas ao VIH, retratando o panorama epidemiológico atual e descrevendo as principais linhas de orientação diagnóstica e terapêutica.

**Desenvolvimento:** Após entrada em circulação, o VIH infeta precocemente o sistema nervoso central (SNC), atravessando a barreira hemato-encefálica e replicando-se principalmente na microglia e células da linhagem monocítica. As complicações neurológicas do VIH podem ocorrer durante a primoinfeção ou durante a fase sintomática da doença e afetam quer o SNC quer o sistema nervoso periférico. Algumas resultam da ação direta do VIH, tais como os distúrbios cognitivos associados ao VIH, a mielopatia vacuolar, algumas neuropatias periféricas e miopatias. Outras consistem em neoplasias oportunistas, como o linfoma primário do SNC, ou surgem no contexto de infeções oportunistas nomeadamente a meningite tuberculosa, a meningite criptocócica, a leucoencefalopatia multifocal progressiva, a infeção por citomegalovírus e a toxoplasmose cerebral. Algumas destas entidades clínicas são definidoras de SIDA independentemente da contagem de linfócitos CD4+, dado o seu mau prognóstico e a importância para o início da TARV. Raramente, estes doentes podem desenvolver uma síndrome inflamatória de reconstituição imune do SNC em resposta à TARV, desmascarando ou agravando uma infeção oportunista ou desenvolvendo uma resposta imune contra antígenos do próprio.

**Conclusões:** Apesar da disseminação da TARV ter permitido uma diminuição global das complicações neurológicas associadas ao VIH e mortalidade associada, estas continuam a merecer especial atenção, pela sua frequência e especificidade. São necessários estudos que clarifiquem os mecanismos neuropatogénicos e que definam o papel específico dos antirretrovirais na prevenção e tratamento das complicações neurológicas nestes doentes.

**Abstract**

**Introduction:** Neurological complications related to Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection occur in almost 70% of HIV-infected patients and despite the

**Informações sobre o artigo:**

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 18, Número 1, Novembro de 2018. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)  
© 2018 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

**Palavras-chave:**

Complicações neurológicas  
VIH  
Infeção

**Key-words:**

Neurological complications  
HIV  
Infection

**Correspondência****com o autor:**

Rita Rodrigues  
Serviço de Neurologia  
Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga  
Rua Dr. Cândido de Pinho  
4520-211 Santa Maria da Feira  
[arodrigues.rita@gmail.com](mailto:arodrigues.rita@gmail.com)

decreasing incidence since the highly active antiretroviral therapy (HAART) dissemination, these still have a significant impact on quality of life and mortality.

**Objectives:** The purpose of this article is to review the main neurological complications of HIV, overviewing its current epidemiology and approaching the practice guidelines for the diagnosis and management.

**Main text:** After entering the bloodstream, the HIV early infects the central nervous system (CNS), crossing the blood-brain barrier and replicating mainly in the microglia and other monocytic cells. The neurological complications of HIV infection may occur during the primoinfection or the symptomatic phase of the disease and affect both the CNS and the peripheral nervous system.

These conditions may result from a direct effect of HIV, as the HIV-associated neurocognitive disorders, vacuolar myelopathy, some peripheral neuropathies and also myopathies. Others include opportunistic tumors, as CNS primary lymphoma, or arise in the context of opportunistic infections, namely tuberculous meningitis, cryptococcal meningitis, progressive multifocal leukoencephalopathy, cytomegalovirus infection and cerebral toxoplasmosis. Some of these entities are AIDS defining regardless of CD4+ lymphocyte count, given their poor prognosis and their importance for starting treatment with HAART. Rarely, HIV-infected patients may suffer a CNS immune reconstitution inflammatory syndrome after HAART, which unmasks or worsens an opportunistic infection or results in an immune response against self-antigens.

**Conclusions:** Although the HAART dissemination has allowed a decreasing in prevalence and mortality associated to neurological complications of HIV, these complications still merit special attention because of their frequency and specificity. More studies are needed to clarify the neuropathogenic mechanisms and to define the specific role of antiretrovirals in the prevention and treatment of neurologic complications of HIV infection.

## 1. Introdução

A infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), responsável pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), tornou-se uma pandemia desde 1981, ano em que foi descrito como entidade clínica distinta. Segundo a Organização Mundial de Saúde, existem atualmente 36,7 milhões de pessoas infetadas em todo o mundo, a maioria por VIH-1 e uma minoria por VIH-2.<sup>(1)</sup>

Portugal mantém as maiores taxas de prevalência e incidência em adultos da Europa Ocidental, com 57.574 casos notificados.<sup>(2)</sup> Dos 886 novos casos reportados em 2017, 60,6% resultaram de transmissão heterossexual, 36,9% de transmissão homossexual e 1,5% do consumo de drogas injetáveis, refletindo a tendência para o aumento do número de casos associados a contactos sexuais de risco e diminuição dos associados à toxicod dependência.<sup>(2)</sup> Com a introdução da terapia anti-retroviral (TARV) combinada em 1996, a infeção pelo VIH transformou-

-se numa doença crónica, com taxas de morbilidade e mortalidade decrescentes e uma sobrevida média que se aproxima da dos indivíduos seronegativos, se diagnosticada e tratada atempadamente.<sup>(3,4)</sup>

As complicações neurológicas associadas ao VIH surgem em quase 70% dos indivíduos infetados, com uma incidência decrescente desde a disseminação da TARV, mas mantendo um impacto significativo na qualidade de vida e mortalidade.<sup>(4,5,6)</sup> Enquanto algumas destas complicações dependem unicamente da ação do VIH, outras são causadas por infeções ou neoplasias oportunistas.<sup>(4,5,6)</sup>

## 2. Objetivos

Este artigo pretende fazer uma revisão das principais complicações neurológicas associadas à infeção VIH, retratando o panorama epidemiológico atual e descrevendo as principais linhas de orientação diagnóstica e terapêutica.

### 3. Desenvolvimento

#### 3.1 Neuropatogenia do VIH

O VIH é um lentivírus da família *Retroviridae*, transmitido por via sexual, hematogénica e vertical.<sup>(5,7)</sup> Infeta principalmente linfócitos T auxiliares, mas também monócitos, macrófagos e células microgliais, que expressam o recetor de superfície CD4 e co-recetores CCR5 e/ou CXCR4.<sup>(5-9)</sup> Dentro das células humanas, a transcrição do RNA viral depende da transcriptase reversa transportada pelo vírus. Não havendo enzimas reparadoras dos erros de transcrição, as mutações genéticas são frequentes, facilitando o desenvolvimento de resistências à terapêutica.<sup>(10)</sup> Além disso, o VIH permanece inativo e num estado não-replicativo dentro das células, permitindo-lhe escapar à deteção e eliminação pelo sistema imunitário.<sup>(7,10)</sup>

Após entrar em circulação, o vírus infeta precocemente o sistema nervoso central (SNC), atravessando a barreira hemato-encefálica (BHE), diretamente ou através de células infetadas, replicando-se principalmente na microglia e células da linhagem monocítica.<sup>(8,9,11,12)</sup> O VIH infeta também os astrócitos, de forma limitada, não-replicativa e independente do recetor CD4, mas não os neurónios ou os oligodendrócitos.<sup>(6,9,11,12)</sup>

A lesão do SNC ocorre por ação direta do vírus ou indiretamente através de fatores do hospedeiro.<sup>(10)</sup> A lesão direta pelo VIH é atribuível às suas proteínas neurotóxicas, uma proteína do invólucro nuclear (gp120) e uma proteína ativadora transcripcional (Tat), as quais causam lesão sináptico-dendrítica, disfunção mitocondrial, astrocitose reativa, microgliose e morte celular.<sup>(8,10,12,13)</sup> Os fatores do hospedeiro incluem fatores humorais, com libertação de citocinas e quimiocinas por células infetadas e não-infetadas, no contexto da resposta inflamatória viral.<sup>(6,8,12,13)</sup> Este processo inflamatório local aumenta a permeabilidade da BHE, promovendo a entrada de macrófagos infetados no SNC e concentrações crescentes de neurotransmissores excitatórios.<sup>(9,13)</sup>

A infeção por VIH está também associada a patologia do sistema nervoso periférico (SNP) sendo a polineuropatia sensitiva distal (PNSD) a entidade mais comum, atribuível a lesão neuropática pelo próprio vírus, desregulação imunitária e neurotoxicidade da TARV e da antibioterapia frequentemente utilizada.<sup>(13,14,15)</sup>

Importa ainda considerar comorbilidades que amplificam o efeito patogénico do vírus, tais como co-infeções, álcool e drogas.<sup>(10)</sup> Além disso, grande parte das

complicações neurológicas associadas à infeção por VIH resulta de infeções e neoplasias oportunistas que surgem no contexto da imunodeficiência.<sup>(5,10)</sup>

#### 3.2 História natural da doença

##### Primo infeção

A primo infeção por VIH pode ser assintomática ou apresentar-se sob a forma de uma síndrome retroviral aguda (SRA) de gravidade variável, duas a quatro semanas após o contágio, altura em que o diagnóstico pode ser possível apenas por *polymerase chain reaction* (PCR) do sangue periférico.<sup>(10,11,16)</sup> A SRA ocorre em até 90% dos indivíduos infetados, com sintomas do tipo mononucleose, acompanhando o surto inicial de virémia plasmática e a queda abrupta das contagens de linfócitos CD4+.<sup>(11)</sup> Os sintomas neurológicos surgem em 10% destes indivíduos, tendencialmente naqueles com cargas virais mais elevadas no LCR, podendo afetar o SNC e o SNP (tabela I).<sup>(16,17)</sup>

Tabela I. Complicações neurológicas da síndrome retroviral aguda

Sistema Nervoso Central	Sistema Nervoso Periférico
Meningoencefalite asséptica	Polimiosite
Encefalomielite disseminada aguda	Síndrome da cauda equina
Mielite transversa	Nevrite braquial
	Polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda

##### Fase assintomática ou de latência

A fase assintomática durante a qual ocorre um progressivo aumento da carga viral e diminuição das contagens de linfócitos CD4+, tem uma duração média de 10 anos nos doentes não-tratados, podendo prolongar-se até 30 anos naqueles que recebem TARV.<sup>(4,5)</sup> Durante esta fase, podem verificar-se alterações assintomáticas do LCR, com pleocitose ligeira, hiperproteínoorraquia e bandas oligoclonais.<sup>(17)</sup>

##### Fase sintomática

Com a progressão da doença, as manifestações clínicas tornam-se mais frequentes (tabela II). Os sistemas de classificação da infeção por VIH variam conforme a entidade classificadora.<sup>(18-20)</sup> No entanto, é unânime que determinadas entidades clínicas são definidoras de SIDA independentemente da contagem de linfócitos CD4+,

Tabela II. Complicações neurológicas associadas ao VIH

			CD4 > 500/mm <sup>3</sup>	500/mm <sup>3</sup> > CD4 > 200/mm <sup>3</sup>	CD4 < 200/mm <sup>3</sup>		
Associadas ao VIH/TARV/ imuno-mediadas	Primoinfeção	Seroconversão	Meningite asséptica aguda/crónica/recorrente				
				DCL-VIH	DAV		
					Mielopatia vacuolar		
			PDIA	PDIC			
			SILD				
			Mononeuropatia múltipla				
			PNSD-ARV				
					PNSD-VIH		
			Polimiosite				
			Infecções e neoplasias oportunistas			Meningite tuberculosa/tuberculomas	
Reativação do Vírus Varicela Zoster							
		Toxoplasmose cerebral					
		LMP					
		Meningite criptocócica					
		LPSNC					
		CMV do SNC/SNP					

Legenda: CMV – Citomegalovírus; DAV – Demência Associada ao VIH; DCL-VIH – Défice Cognitivo Ligeiro Associado ao VIH; LMP – Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva; LPSNC – Linfoma B Primário do Sistema Nervoso Central; PDIA – Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda; PDIC – Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica; PNSD-ARV - Polineuropatia Sensitiva Distal Associada aos Antirretrovirais; PNSD-VIH – Polineuropatia Sensitiva Distal associada ao VIH; SILD – Síndrome de Infiltração Linfocítica Difusa; SNC – Sistema Nervoso Central; SNP – Sistema Nervoso Periférico; SRA – Síndrome Retroviral Aguda.

dado o mau prognóstico que acarretam e a sua importância para o início da TARV (tabela III).

### 3.3 Complicações neurológicas por ação direta do VIH

#### 3.3.1 Cérebro

##### Distúrbios cognitivos associados ao VIH

Os distúrbios cognitivos resultam de degenerescência neuronal e da lesão sináptico-dendrítica diretamente atribuíveis ao VIH.<sup>(10,11,13)</sup> Organizam-se em três entida-

des distintas<sup>(21)</sup>:

- Défice cognitivo assintomático (DCA): défice ligeiro em dois ou mais domínios cognitivos, sem repercussão nas atividades de vida diária;
- Défice cognitivo ligeiro associado ao VIH (DCL): défice ligeiro a moderado em dois ou mais domínios cognitivos, com repercussão leve sobre as atividades de vida diária;
- Demência associada ao VIH (DAV): défice moderado a grave em dois ou mais domínios cognitivos,

Tabela III. Complicações neurológicas associadas a SIDA

	SNC	SNP
Ação direta do VIH	Demência associada ao VIH Mielopatia vacuolar	PNSD-VIH
Infecções e neoplasias oportunistas	Tuberculose cerebral Encefalite/ventriculoencefalite, mielite/radiculomielite por CMV LMP Toxoplasmose cerebral Meningite criptocócica LPSNC	Polirradiculite, mononeuropatias múltiplas por CMV
Iatrogénicas		PNSD-ARV

Legenda: CMV – Citomegalovírus; LMP – Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva; LPSNC – Linfoma B Primário do Sistema Nervoso Central; PNSD-ARV – Polineuropatia Sensitiva Distal associada aos antirretrovirais; PNSD-VIH – Polineuropatia Sensitiva Distal associada ao VIH.

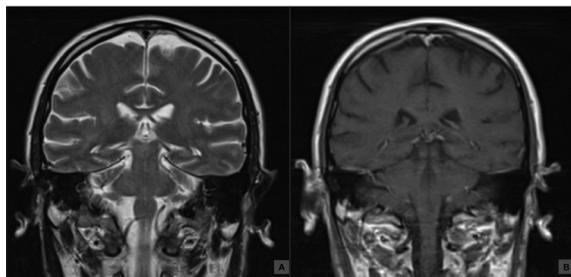
com repercussão profunda nas atividades diárias, tornando o doente dependente.

O DCA e o DCL podem surgir em estádios de imunossupressão leve a moderada, evoluindo ou não para demência. Com a disseminação da TARV, verificou-se uma diminuição significativa da prevalência de DAV, de 15% para 2%, enquanto o DCL mantém taxas de prevalência na ordem dos 30 a 50%.<sup>(10,13,21,22)</sup> Mais recentemente, o aumento da esperança média de vida destes doentes resultou num discreto aumento da prevalência dos distúrbios cognitivos associados ao VIH.<sup>(13,23)</sup> Os fatores de risco incluem uma carga viral elevada em estádios iniciais, baixa contagem de linfócitos CD4+, baixo índice de massa corporal, sintomas sistémicos, uso de drogas injetáveis e sexo feminino.<sup>(7)</sup>

A DAV é uma demência subcortical e uma das condições definidoras de SIDA. Inicia-se tipicamente com contagens de linfócitos CD4+ abaixo de 200/mm<sup>3</sup>, embora possa ocorrer com contagens superiores.<sup>(4)</sup> Sem tratamento, evolui irreversivelmente ao longo de meses, com agravamento progressivo dos défices cognitivos, alterações neuropsiquiátricas e motoras.<sup>(7,8,10)</sup> Desde a introdução da TARV, o curso clínico é mais variável: alguns doentes apresentam formas rapidamente progressivas, noutros a doença evolui mais lentamente e noutros existe recuperação parcial ou completa.<sup>(7,23)</sup>

A ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) pode apresentar atrofia corticossubcortical associada a hiperintensidades periventriculares em T2, não captantes de contraste (figura 1).<sup>(21)</sup> Estas lesões traduzem acumulação de água e não desmielinização, podem ser reversíveis com a TARV e implicam o diagnóstico diferencial com leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).<sup>(7,24)</sup> A espectroscopia pode mostrar um aumento

**Figura 1.** Demência associada ao VIH. RM-CE a revelar extenso hipersinal em T2 (A), sem tradução em T1 (B), interessando a substância branca periventricular fronto-parietal bilateral (de predomínio direito) e temporal direita, coroas radiadas, cápsulas internas, tálamos, pedúnculos cerebrais, protuberância e pedúnculos cerebelosos médios, correspondendo a edema intersticial, no contexto de leucoencefalopatia associada ao VIH.



da colina (refletindo astrocitose) e uma diminuição do N-acetil aspartato (refletindo lesão neuronal).<sup>(7)</sup>

A carga viral no líquido correlaciona-se com a gravidade da doença nos doentes não-tratados mas não naqueles submetidos a TARV.<sup>(7,8,17)</sup>

O tratamento da DAV baseia-se na TARV, com três ou mais antirretrovirais.<sup>(26,27)</sup> Nenhum agente neuroprotetor ou neuroreparador foi ainda validado para uso nos doentes com DAV.<sup>(27)</sup>

### 3.3.2 Medula

#### Mielopatia Vacuolar

A mielopatia vacuolar (MV) é a mielopatia mais frequente nos doentes VIH.<sup>(7)</sup> Nos indivíduos não tratados manifesta-se clinicamente em 5 a 10%, com uma prevalência *pos-mortem* muito superior (50%).<sup>(4,7)</sup> Nos indivíduos sob TARV, esta patologia tornou-se pouco frequente, surgindo apenas em casos de imunossupressão grave.<sup>(4)</sup>

A MV resulta da degenerescência das vias longas, principalmente dos cordões laterais e posteriores da medula espinal torácica.<sup>(4,6,7)</sup> Manifesta-se com paraparesia espástica não dolorosa progressiva, hiperreflexia, ataxia sensitiva e bexiga neurogénica.<sup>(4,7,6,11)</sup> Os membros superiores são menos frequentemente afetados.<sup>(4,6)</sup>

Sendo o diagnóstico definitivo apenas possível por biópsia, o diagnóstico é, na prática, de exclusão. Devem ser realizados exames complementares para excluir outras causas de mielopatia, incluindo níveis de vitamina B12, análise de LCR, serologias para citomegalovírus (CMV), vírus varicela zoster (VVZ), vírus herpes simples (VHS), vírus linfotrópico de células T humano tipo I (HTLV-I) e sífilis, cultura de micobactérias e exames de imagem.<sup>(4,6,7,11)</sup> A RM medular é geralmente normal, mas pode revelar atrofia e hipersinal das colunas posteriores em T2, sem captação de contraste.<sup>(7,11)</sup>

A TARV não se tem mostrado eficaz, permanecendo o tratamento sintomático.<sup>(4,7,11)</sup>

### 3.3.3 Nervo

As neuropatias periféricas são as complicações neurológicas mais frequentes nos doentes VIH, com maior prevalência na era pós-TARV pelo aumento da sobrevivência.<sup>(29)</sup> Podem resultar do efeito direto do VIH, desregulação imune, infeções oportunistas (IO) ou da toxicidade da TARV.<sup>(14,29)</sup>

**Polineuropatia sensitiva distal**

A polineuropatia sensitiva distal (PNSD) é a polineuropatia mais frequente, desenvolvendo-se principalmente em estadios de imunossupressão grave, com uma prevalência clínica de 30-60% e histopatológica *pos-mortem* próxima de 100%.<sup>(14,29)</sup>

Pode dever-se a lesão direta pelo vírus e/ou à toxicidade da TARV, principalmente dos análogos nucleosídeos da transcriptase reversa e inibidores da protease.<sup>(14,30)</sup>

Desde a introdução da TARV, ocorre com contagens mais elevadas de linfócitos CD4+ e mesmo com cargas virais indetetáveis, assumindo-se como fatores de risco: baixas contagens de linfócitos CD4+, défices nutricionais, diabetes mellitus, baixa densidade de fibras nervosas intraepidérmicas, uso de drogas neurotóxicas e consumo de álcool.<sup>(15,17)</sup>

A apresentação clínica é semelhante para as formas causadas por lesão direta pelo vírus ou iatrogénicas.<sup>(14,30)</sup> No entanto, a PNSD associada à TARV inicia-se geralmente de forma mais abrupta e rapidamente progressiva, algumas semanas após o início da terapêutica, podendo desmascarar uma PNSD subclínica.<sup>(14,17)</sup> Os principais sintomas consistem em disestesias e alodinia simétricas, inicialmente nos pés, com progressão ascendente, podendo evoluir para o típico padrão de “meia e luva”,<sup>(14,15,30)</sup>

O diagnóstico é essencialmente clínico. A eletromiografia e os estudos de condução nervosa são geralmente normais.<sup>(30)</sup> A biópsia de pele com medição da densidade das fibras nervosas intraepidérmicas é útil para o diagnóstico e monitorização da progressão da doença.

Nos doentes com PNSD associada à TARV, os sintomas geralmente melhoram após redução da dose ou suspensão do fármaco.<sup>(31)</sup> Esta opção é muitas vezes difícil, principalmente quando há uma boa resposta laboratorial, devendo ser sempre discutida com o doente.<sup>(17)</sup> O tratamento sintomático é semelhante ao de outras neuropatias dolorosas.<sup>(14,17)</sup>

**Polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda e crónica**

Uma polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (PDIA) do tipo Guillain-Barré pode ocorrer durante a SRA, nas fases precoces da infeção por VIH ou associada à SIRI.<sup>(31,32)</sup> A apresentação clínico-patológica e a abordagem terapêutica são semelhantes às do indivíduo imunocompetente, à exceção do LCR que pode

não apresentar dissociação albumino-citológica devido a uma ligeira pleocitose linfocítica.<sup>(6,14,29)</sup> Os casos de recorrência são raros.<sup>(31)</sup>

A polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC) ocorre geralmente em estadios de imunossupressão moderada a grave.<sup>(6,10)</sup> Ao contrário dos doentes não infetados, nos quais a doença apresenta um curso recorrente-remittente, nos doentes VIH é geralmente monofásica e lentamente progressiva.<sup>(32)</sup> O tratamento é semelhante ao dos doentes não-VIH, acrescendo a TARV.<sup>(32)</sup>

**Mononeuropatia múltipla**

A mononeuropatia múltipla pode ocorrer em qualquer estadio da doença e caracteriza-se pelo desenvolvimento progressivo, ao longo de semanas, de défice sensitivo-motor assimétrico dos membros inferiores.<sup>(6,29,32)</sup> Os sintomas podem tornar-se simétricos, atingir os membros superiores e, menos frequentemente, os nervos cranianos.<sup>(32)</sup>

Apresenta geralmente bom prognóstico, com melhoria espontânea ou após corticoterapia.<sup>(32)</sup> No entanto, um padrão neuropático semelhante pode surgir no contexto de infeção pelo CMV, apresentando tratamento e prognóstico distintos.<sup>(6,32,33)</sup>

**3.3.4 Músculo**

As complicações musculares podem ocorrer em qualquer estadio da infeção e apresentam um espectro clínico vasto, incluindo: 1) miopatias associadas ao VIH, designadamente polimiosite, miosite por corpos de inclusão, miopatia nemalínica, síndrome de linfocitose infiltrativa difusa, síndrome de emaciação, processos vasculíticos, síndromes miasténicas e fadiga crónica; 2) miopatias iatrogénicas; 3) piomiosite; 4) infiltração tumoral e 5) rabdomiólise.<sup>(32,34)</sup> Um quadro clínico inespecífico de mialgias e fadiga é transversal à maioria destas complicações, tornando a abordagem diagnóstica difícil e exigindo, frequentemente, realização de biópsia muscular para o diagnóstico definitivo.<sup>(32)</sup> Podem ocorrer elevações assintomáticas da creatinina-cinase (CK) e aldolase em até 15% dos doentes.<sup>(35)</sup>

**Piomiosite**

A piomiosite ocorre em estadios tardios da infeção VIH e caracteriza-se por abscessos musculares, frequentemente envolvendo o quadricípite, os glúteos e

o iliopsoas.<sup>(32)</sup> O agente mais comumente implicado é o *Staphylococcus aureus*.<sup>(32,36)</sup> Um quadro inicialmente indolente de mialgias e febre baixa pode ser indistinguível do de outras miopatias inflamatórias.<sup>(36)</sup> A TC, a RM e a ecografia de tecidos moles podem ser úteis para o diagnóstico.<sup>(32,36)</sup>

### **Polimiosite associada ao VIH**

A polimiosite ocorre tipicamente nos estádios iniciais da infeção.<sup>(32,37,38)</sup> As características clínicas e histológicas são semelhantes às da polimiosite em imunocompetentes, à exceção de geralmente ocorrer em indivíduos mais jovens e com níveis de CK mais baixos ou normais.<sup>(35,37)</sup> A RM evidencia um hipersinal sem realce em anel em T2 (ao contrário da piomiosite, que tipicamente tem realce em anel), ajudando na realização de biópsia que faz o diagnóstico definitivo.<sup>(37,39)</sup>

A maioria dos casos respondem favoravelmente à corticoterapia, podendo recorrer-se a outros imunomoduladores (como o metotrexato e a azatioprina) nos casos refratários.<sup>(38)</sup>

### **Miosite por corpos de inclusão e Dermatomiosite**

A miosite por corpos de inclusão (MCI) e a dermatomiosite (DM) são miopatias inflamatórias raras nos doentes VIH.<sup>(32,40)</sup>

A MCI associada ao VIH tende a afetar doentes mais jovens e a apresentar-se com níveis de enzimas musculares mais elevados.<sup>(32)</sup> Embora não haja tratamento eficaz, alguns autores sugerem algum benefício com IGIV.<sup>(32)</sup>

A DM está descrita associada à SRA e a estádios de imunossupressão moderados a graves.<sup>(41)</sup> O tratamento de primeira linha é semelhante ao dos indivíduos imunocompetentes, com altas doses de corticóides, mas as IGIV também já foram descritas como promissoras nos casos refratários.<sup>(40,41)</sup>

### **Miopatia induzida por zidovudina**

A miopatia induzida por zidovudina é uma miopatia mitocondrial dose-dependente e reversível, que afeta até 17% dos doentes sob tratamento crónico com zidovudina.<sup>(37)</sup> Menos frequentemente pode ocorrer com outros inibidores da transcriptase reversa, lamivudina, zalcitabina e didanosina.<sup>(34,42)</sup> Esta miopatia é clínica e imagiologicamente indistinguível da polimiosite associada ao VIH.<sup>(34,37,42,43)</sup> Histopatologicamente, caracteriza-se pela presença de “fibras vermelhas rasgadas” e fibras

citocromo-oxidase-negativas.<sup>(34,42)</sup>

A atividade espontânea anormal na EMG e as CK elevadas favorecem o diagnóstico de uma miopatia inflamatória em detrimento da miopatia induzida por zidovudina, embora a polimiosite também possa cursar com níveis baixos ou normais de CK.<sup>(42)</sup>

O tratamento consiste na descontinuação da zidovudina e substituição por antirretrovirais alternativos.<sup>(32,42,43)</sup>

### **Miopatia nemalínica**

Existem casos raros reportados de miopatia nemalínica associada à infeção pelo VIH.<sup>(32,44,45)</sup> Esta é uma miopatia lentamente progressiva e de gravidade variável.<sup>(32)</sup> Caracteriza-se por fraqueza muscular proximal, podendo afetar os músculos extensores do pescoço, causar disfagia e até mesmo falência respiratória.<sup>(32,44)</sup> No exame histológico com tricrómio de Gomori identificam-se estruturas vermelhas escuras em forma de bastão, denominadas “corpos nemalínicos”.<sup>(32,46)</sup>

O tratamento consiste em IGIV e/ou melfalano, havendo relatos de eficácia com prednisolona.<sup>(44,45)</sup>

## **3.4 Infeções e neoplasias oportunistas**

Apesar da significativa diminuição desde a introdução da TARV, a incidência anual de infeções oportunistas continua a aumentar em algumas regiões do mundo.<sup>(5)</sup> Ocorrem geralmente em estádios avançados, quando as contagens de linfócitos CD4+ caem abaixo de 200/mm<sup>3</sup>, e podem afetar o SNC e o SNP.<sup>(5)</sup> Muitas destas condições são definidoras de SIDA, incluindo a meningite tuberculosa, meningite criptocócica, LMP, infeção por CMV, toxoplasmose cerebral e o linfoma primário do SNC.<sup>(5,13)</sup>

A reativação do VVZ e a neurosífilis podem ocorrer em qualquer estadio da infeção e, não sendo definidoras de SIDA, são aqui referidas pelas suas particularidades nestes doentes.

### **Meningite tuberculosa**

A infeção por VIH constitui um fator de risco para formas disseminadas de tuberculose, incluindo a meningite tuberculosa.<sup>(47,48)</sup> Nos países desenvolvidos, esta resulta geralmente da reativação da infeção prévia pela *Mycobacterium tuberculosis* em doentes imunodeprimidos, na sequência de disseminação hematogénica para as meninges.<sup>(5,48-50)</sup>

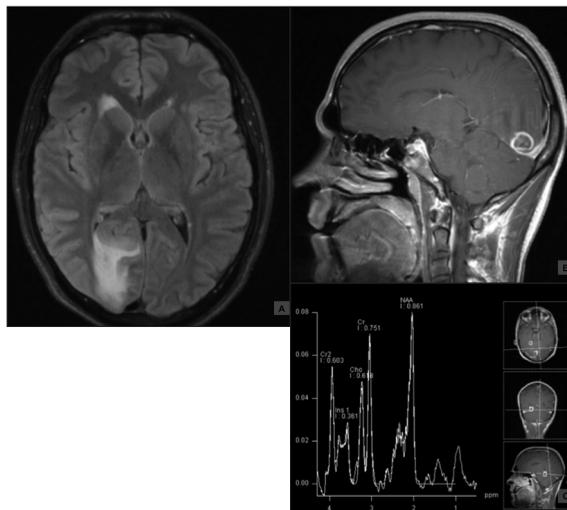
A meningite tuberculosa desenvolve-se geralmente

em estadios de imunossupressão severa.<sup>(5,6)</sup> A sua apresentação clínica é semelhante à dos indivíduos imunocompetentes, à exceção do LCR tendencialmente menos inflamatório.<sup>(6,47,49)</sup>

O teste da tuberculina e a análise de libertação de gama-interferão por QuantiFERON-TB Gold são pouco fiáveis, com sensibilidades de 31 e 60%, respetivamente.<sup>(5)</sup> As culturas de micobactérias no LCR são demoradas e pouco sensíveis.<sup>(47,49)</sup> A deteção por PCR é mais rápida e o seu uso combinado com a pesquisa de bacilos ácido-resistentes aumenta a sensibilidade para mais de 80%.<sup>(5,47)</sup>

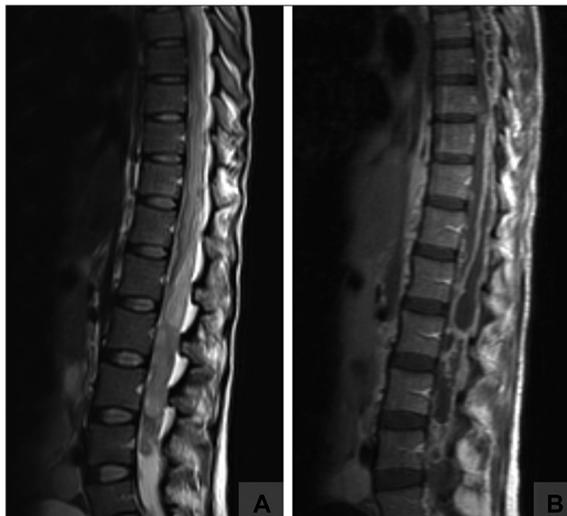
Os exames de imagem mostram frequentemente lesões ocupantes de espaço, como granulomas tuberculosos e abscessos, associadas a espessamento meníngeo (figura 2 e 3).<sup>(6)</sup> Pode também ocorrer hidrocefalia e enfartes cerebrais por arterite.<sup>(47-49)</sup>

**Figura 2.** Meningite tuberculosa. (A) RM-CE em ponderação FLAIR mostrando lesão expansiva corticossubcortical occipital direita, medindo cerca de 15,8 x 11,3x 8,4 mm nos seus maiores eixos, isointensa em FLAIR e com edema à periferia; (B) captação em anel estendendo-se à paquimeninge após injeção de produto de contraste. (C) No estudo espectroscópico encontra-se um pico de lípidos com presença quase nula de NAA, creatina e colina. As características imagiológicas são altamente sugestivas de granuloma associado a meningite tuberculosa.



O tratamento é igual ao dos indivíduos imunocompetentes, com tuberculostáticos durante pelo menos 12 meses.<sup>(5,47-49)</sup> O atraso no seu início aumenta consideravelmente a mortalidade, pelo que deve ser iniciado assim que haja suspeita clínica.<sup>(47,49)</sup> A TARV também deve ser iniciada o mais precocemente possível, preferencialmente nas primeiras oito semanas do tratamento com tuberculostáticos.<sup>(50)</sup> Os doentes com contagens de linfócitos CD4+ inferiores a 50/mm<sup>3</sup>, beneficiam do início

**Figura 3.** Empiema medular tuberculoso. (A) RM medular em ponderação T2 a revelar coleção intracanal com cerca de 9,5mm de maior espessura, interessando o espaço subdural medular de T4 a L4, e que após contraste (B) exhibe realce heterogéneo e irregular, com esboço de formações loculadas na vertente lombar inferior. Condiciona compressão e moldagem do cordão medular subjacente, que exhibe hipersinal espontâneo em T2 (A) a traduzir edema medular por provável congestão venosa. O conjunto das imagens é compatível com empiema medular contendo lesões abcedadas, traduzindo lesões de índole granulomatosa (tuberculose).



da TARV nas primeiras duas semanas, pela redução da morbimortalidade associada.<sup>(50,51)</sup>

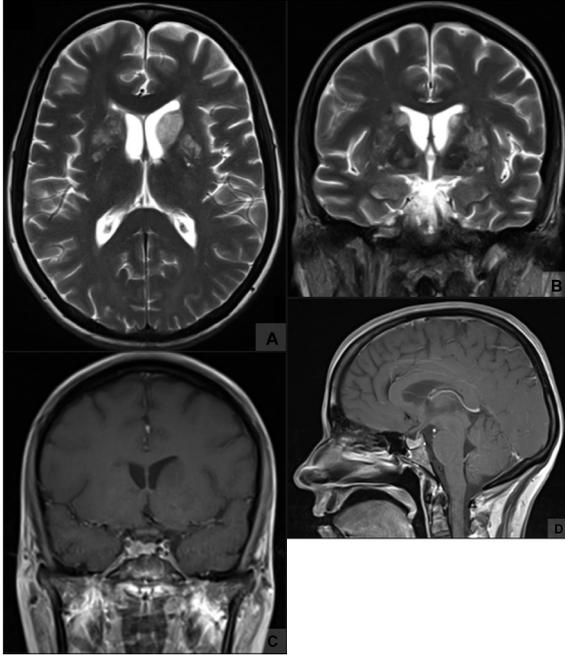
### Meningite criptocócica

A meningite criptocócica é a infeção fúngica mais frequente nos doentes VIH.<sup>(5,52)</sup> Apesar da incidência decrescente, está associada a morbilidade e mortalidade elevadas.<sup>(3,6,11,17,52)</sup> Resulta da reativação de uma infeção latente pelo *Cryptococcus neoformans*, após disseminação hematogénica para as meninges e acumulação de esporos nos espaços perivascularares, formando “quistos em bolha de sabão”.<sup>(5,52)</sup>

É uma meningite crónica, com alta propensão para o desenvolvimento de hidrocefalia comunicante e hipertensão intracraniana.<sup>(5,6)</sup> Apenas 1/3 dos doentes apresentam sinais meníngeos clássicos.<sup>(6,17)</sup> A apresentação focal, sob a forma de criptocomas, é muito menos frequente.<sup>(17)</sup>

O exame citoquímico do LCR é normal em 25 a 30% dos casos.<sup>(5,17)</sup> Nos restantes, pode verificar-se aumento da pressão de abertura, pleocitose linfocítica moderada, hiperproteinorraquia e consumo de glicose.<sup>(5)</sup> O diagnóstico de meningite criptocócica pode ser realizado através do doseamento do antígeno criptocócico ou da visualização de leveduras capsuladas no LCR com tinta-

**Figura 4.** Meningite criptocócica. (A e B) RM-CE em T2 a revelar focos de hipersinal, arredondados, localizados nos núcleos caudados (predomínio esquerdo), braços anteriores das cápsulas internas e núcleos lenticulares. Algumas destas áreas exibem contornos arredondados e limites bem definidos, ao longo dos espaços perivascularares alargados, traduzindo infiltração por pseudoquistos gelatinosos com formação de criptocomas. (C e D) RM-CE em T1 com gadolínio mostrando ausência de realce anômalo pelas lesões acima descritas. (C) As lesões referidas apresentam ténue hipossinal em T1. (D) É ainda evidente uma lesão mesencefálica com características de sinal semelhantes, hipointensa em T1 e sem captação de contraste.



-da-china, embora as culturas sejam mais demoradas.<sup>(17,53)</sup> A neuroimagem é geralmente normal, mas pode revelar hidrocefalia, meningite da base e criptocomas, sob a forma de granulomas captantes de contraste (figura 4). As lesões são tipicamente multifocais e evoluem posteriormente para focos sequelares hiperintensos em T2 e FLAIR.<sup>(17)</sup>

O tratamento inclui TARV e terapêutica antifúngica com anfotericina B e flucitosina durante pelo menos duas semanas, seguido de fluconazol durante pelo menos oito semanas.<sup>(5,11,20)</sup> A profilaxia secundária com fluconazol deve ser mantida pelo menos 12 meses, ponderando-se a sua suspensão nos casos de contagens de linfócitos CD4+ superiores a 100/mm<sup>3</sup> e níveis de VIH indetetáveis durante 3 meses.<sup>(20)</sup>

### **Leucoencefalopatia multifocal progressiva**

A LMP é uma doença desmielinizante subaguda progressiva causada pela reativação da infeção latente pelo vírus JC (VJC), que infeta de forma assintomática 50-

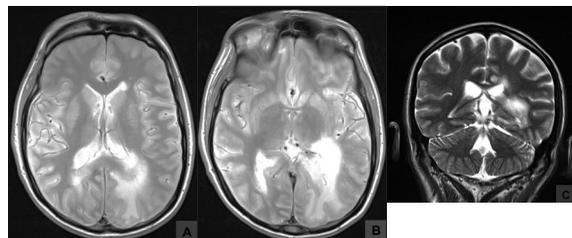
90% da população, na infância ou idade adulta precoce.<sup>(5,11,54,55)</sup> O VJC infeta principalmente oligodendrócitos e astrócitos, causando lise celular e lesões desmielinizantes multifocais coalescentes.<sup>(5,6)</sup>

Manifesta-se em indivíduos imunocomprometidos, principalmente naqueles infetados pelo VIH (80% dos casos).<sup>(17,55)</sup> Nestes, ocorre geralmente com contagens de linfócitos CD4+ inferiores a 100/mm<sup>3</sup>.<sup>(54)</sup> Apesar da incidência anual decrescente pós-TARV, esta diminuição ficou muito aquém do esperado, provavelmente pelo efeito ativador das proteínas do VIH sobre o VJC.<sup>(5)</sup> Atualmente, a prevalência em doentes com SIDA é de 0,9-1,8%.<sup>(13,54)</sup>

Clinicamente apresenta-se com sinais neurológicos focais, disfunção cognitiva e outros sinais corticais, com instalação ao longo de semanas.<sup>(11,54,55)</sup> Raramente, a instalação pode ser aguda e mimetizar um AVC.<sup>(5)</sup> Apesar da focalidade das lesões, estas geralmente não causam efeito de massa nem hipertensão intracraniana.<sup>(11)</sup>

Na RM-CE, as lesões são geralmente multifocais, bilaterais e inicialmente assimétricas, mais frequentes na substância branca fronto-parieto-occipital, evoluindo de forma confluenta e podendo excepcionalmente atingir a substância cinzenta (figura 5).<sup>(52,54,56)</sup> Geralmente não há edema perilesional e a captação de contraste é sinal de bom prognóstico, principalmente se associada a SIRI.<sup>(5,52)</sup>

**Figura 5.** Leucoencefalopatia multifocal progressiva. (A, B e C) RM CE em T2 com lesões hiperintensos da substância branca, estendendo-se desde planos subcorticais até às regiões periventriculares, com maior expressão (A) na região parietal esquerda, estendendo-se ao lado oposto através da região posterior do corpo caloso, com algumas zonas de aparente descontinuidade (nomeadamente nas regiões frontais), mas prolongando-se (B) aos lobos temporal e occipital, (C) à região nucleocapsular e ao pedúnculo cerebral do mesmo lado (não visível).



O LCR é inespecífico, podendo apresentar pleocitose linfocítica ligeira e hiperproteinorraquia moderada.<sup>(6,11,54)</sup> O diagnóstico de LMP é feito por PCR do DNA viral no LCR, com sensibilidade de 80% e especificidade de 95%.<sup>(6,54)</sup> Um teste negativo não exclui o diagnóstico, devendo ser repetido se houver suspeita elevada.<sup>(54)</sup> O diagnóstico definitivo pode ser obtido por biópsia cere-

bral, sendo esta raramente necessária e evitada dado o seu carácter invasivo.<sup>(6,55)</sup>

O tratamento consiste na TARV, permitindo melhoria clínica e aumento da sobrevida em alguns doentes.<sup>(6,55)</sup> Nenhum antiviral dirigido ao VJC se mostrou útil até agora e os corticoides estão apenas indicados se houver SIRS associada.<sup>(5,55)</sup>

### Infeção por Citomegalovírus

O citomegalovírus (CMV) é muito prevalente na população, infetando a maioria das pessoas antes da idade adulta de forma assintomática ou com sintomas tipo mononucleose, e permanecendo latente para o resto da vida.<sup>(11,52)</sup>

A reativação do vírus pode ocorrer em indivíduos imunocomprometidos.<sup>(10)</sup> A infeção do sistema nervoso manifesta-se geralmente com contagens inferiores a 50/mm<sup>3</sup>, sob a forma de encefalite, ventriculite, mielite, radiculite, polineuropatia e/ou mononeuropatia múltipla.<sup>(11,32,52)</sup> A encefalite/ventriculoencefalite por CMV tem uma clínica variável podendo apresentar-se sob a forma de demência rapidamente progressiva, parésia de pares cranianos, ataxia, hemiparésia, crises epilépticas ou coma.<sup>(5,6,11,54,57)</sup> Quando há atingimento neurológico, o doente apresenta frequentemente manifestações prévias ou concomitantes de infeção pelo CMV noutras localizações, principalmente retinite, e não é raro coexistirem outras infeções oportunistas.<sup>(54)</sup>

Embora 50% dos casos de ventriculoencefalite não apresentem alterações na RM-CE, a alteração mais frequente consiste no reforço periventricular e meníngeo após contraste, com ou sem ventriculomegalia.<sup>(5,6,57)</sup> Nos indivíduos com mielorradiculite e polirradiculite, pode observar-se espessamento e captação de contraste radicular.<sup>(32)</sup>

O estudo citoquímico do LCR na encefalite por CMV é geralmente inespecífico com proteinorráquia e pleocitose neutrofílica, mais proeminentes em indivíduos com atingimento radicular.<sup>(6,11,54)</sup> A deteção de DNA viral no LCR por PCR é crucial para o diagnóstico e avaliação da resposta terapêutica, com sensibilidade superior a 80% e especificidade superior a 90%.<sup>(6,54)</sup>

Apesar da escassa evidência, todos os doentes devem iniciar TARV associada a um antivirico dirigido, adotando-se o ganciclovir como primeira-linha.<sup>(11,20,54)</sup> A profilaxia secundária deve ser mantida até ser alcançada uma reconstituição imune sustentada.<sup>(5,11,20)</sup>

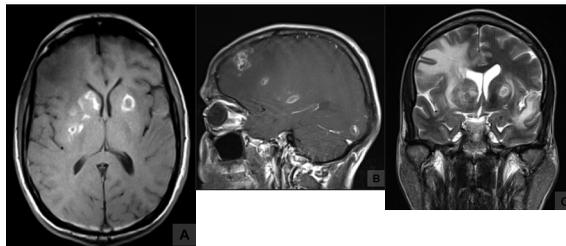
### Toxoplasmose cerebral

A toxoplasmose cerebral é a infeção oportunista do SNC mais comum e a principal causa de lesão focal do SNC nos doentes VIH.<sup>(5,6,52)</sup> A sua incidência diminuiu desde a introdução da TARV.<sup>(5)</sup>

O agente infeccioso implicado é o *Toxoplasma gondii*. Nos indivíduos imunocompetentes, a infeção é geralmente subclínica e permanece latente sob a forma de bradizoítos que se alojam no músculo e no cérebro.<sup>(11,52)</sup> Nos doentes VIH, a doença surge habitualmente com contagens de linfócitos CD4+ abaixo de 100-200/mm<sup>3</sup>, pela reativação da infeção latente.<sup>(5,6,11,52)</sup> O quadro clínico, bastante variado, consiste numa encefalite subaguda caracterizada por défices motores, disfunção cognitiva, alteração do estado mental e crises convulsivas.<sup>(6,11)</sup>

Na neuroimagem encontram-se lesões com captação de contraste em anel, com edema circundante, predominantemente na interface corticossubcortical e gânglios da base (figura 6).<sup>(6,52,58)</sup>

**Figura 6.** Toxoplasmose cerebral. (A e B) RM CE em ponderação T1 com gadolínio a revelar múltiplas lesões arredondadas corticossubcortical e nucleocapsulares bilaterais, caracterizadas por realce em anel (e hipersinal periférico em T1 e T2, não visível nas imagens). (B) Sobressai uma lesão frontal direita pelas suas maiores dimensões e edema adjacente, a condicionar maior efeito de massa local. (C) RM CE em T2-gradient echo destacando um foco de elevada susceptibilidade magnética numa lesão lenticular esquerda, a traduzir provável conteúdo hemorrágico.



Apesar de serologias positivas para toxoplasmose não fazerem isoladamente o diagnóstico, um teste negativo torna este diagnóstico pouco provável, já que apenas 3% dos doentes apresentam serologias negativas.<sup>(5)</sup> A deteção do parasita no LCR por PCR é específica, mas tem uma sensibilidade de apenas 50%.<sup>(5,6)</sup>

A terapêutica combinada com pirimetamina e sulfadiazina oral é recomendada durante pelo menos seis semanas e até melhoria imagiológica comprovada, devendo manter-se a profilaxia secundária até que seja obtida uma reconstituição imune sustentada.<sup>(5,6,11,20)</sup> Cerca de 20-60% dos doentes morrem no primeiro ano após o diagnóstico, sendo que aqueles com idade superior a 45 anos, imunossupressão grave, encefalopatia ou outras

doenças definidoras de SIDA apresentam pior prognóstico.<sup>(5)</sup>

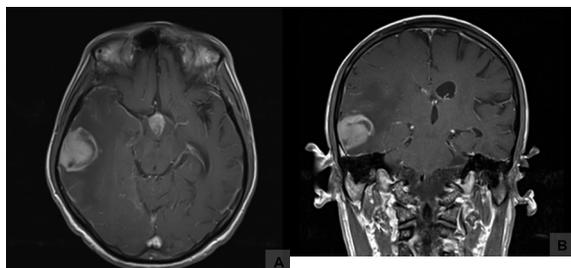
### Linfoma primário do SNC

O linfoma primário do SNC (LPSNC) é uma doença rara, cuja incidência diminuiu consideravelmente com a TARV.<sup>(5,6,53)</sup> Surge em estadios avançados, com contagens inferiores a 50-100/mm<sup>3</sup>, e constitui a segunda principal causa de lesão focal do SNC, a seguir à toxoplasmose.<sup>(5,6,11,33)</sup> Resulta quase sempre da infeção de linfócitos B pelo vírus Epstein-Barr (EBV).<sup>(6,11,33,54,59)</sup>

Os doentes apresentam-se com alteração do estado de consciência, alterações cognitivas, sinais focais, cefaleias e, menos frequentemente, parésias de nervos cranianos e crises epiléticas.<sup>(5,6,11,54,59)</sup> Os sintomas B sistémicos ocorrem em cerca de 80% dos casos, à exceção da febre que geralmente não está presente.<sup>(6)</sup>

Na RM-CE são típicas lesões multifocais captantes de contraste, predominantemente supratentoriais, com envolvimento do corpo caloso e gânglios da base, associadas a infiltração do epêndima e meninges adjacentes, edema e efeito de massa (figura 7).<sup>(6,11,24,54,58,59)</sup> A espectroscopia mostra um pico elevado de colina e no SPECT e na FDG-PET as lesões são altamente captantes, características que permitem diferenciar o LPSNC da toxoplasmose.<sup>(5,6,50)</sup> A PCR para o EBV no LCR é sensível e específica.<sup>(6)</sup>

**Figura 7.** Linfoma primário do SNC. (A e B) RM CE em T1 com gadolínio a revelar (A) lesões ocupantes de espaço em localização corticossubcortical temporal direita e no hipotálamo, com proclividade para a cisterna supresselar, captantes de contraste. As lesões apresentam discreto componente hemático, acompanham-se de edema, mais extenso à periferia da lesão temporal direita. Esta lesão manifesta ainda restrição à difusão (não visível) e (B) efeito de massa sobre as estruturas adjacentes, a condicionar desvio ligeiro das estruturas medianas.



O prognóstico é mau independentemente do tratamento, com uma sobrevida média de 2 meses.<sup>(5)</sup> O uso de corticóides permite regressão tumoral e melhoria clínica transitórias.<sup>(58)</sup> Quando se pretende realizar biópsia cerebral para esclarecimento diagnóstico, os corticóides

devem ser evitados, já que alteram a histopatologia.<sup>(5,6,11)</sup>

Apesar de controverso, o melhor tratamento deve incluir otimização da TARV.<sup>(5,11,54)</sup> A radioterapia holocraniana parece permitir uma melhoria em grande parte dos doentes, podendo aumentar a sobrevida.<sup>(5,6,54)</sup> Os esquemas de quimioterapia, incluindo metotrexato, são cada vez mais usados.<sup>(6,11,59)</sup>

### Neurosífilis

A sífilis não constitui uma verdadeira infeção oportunista, afetando, contudo, 1,5% dos doentes com SIDA, sendo nestes o envolvimento neurológico mais precoce.<sup>(52)</sup>

Apesar da incidência decrescente até ao início do novo milénio, tem-se verificado desde então uma tendência inversa, com aumento entre os doentes VIH homossexuais, provavelmente pelo aumento dos comportamentos de risco decorrentes da disseminação da TARV.<sup>(60)</sup>

Além de apresentar os mesmos fatores de risco e formas de transmissão, a sífilis aumenta o risco de infeção e transmissão do VIH e, por sua vez, os doentes VIH têm maior risco de adquirirem sífilis e outras doenças sexualmente transmissíveis.<sup>(60)</sup>

Vários estudos têm demonstrado que a infeção por VIH modifica a apresentação clínica da sífilis, tornando mais exuberantes e persistentes as manifestações dermatológicas primárias e mais frequentes as formas secundárias, associando-se a um curso atípico, mais precoce e agressivo.<sup>(6,60,61)</sup> Os principais fatores de risco para neurosífilis incluem contagens de linfócitos CD4+ inferiores a 350/mm<sup>3</sup>, títulos altos de reagina plasmática rápida (RPR > 1:32), sexo masculino e ausência de TARV.<sup>(6,60)</sup>

Assim, está preconizada a realização de punção lombar a todos os doentes com sífilis que apresentem sintomas neurológicos ou oculares, bem como a todos os doentes VIH com sífilis latente ou assintomática de duração indeterminada.<sup>(60)</sup> Visto que a própria infeção por VIH pode causar pleocitose e hiperproteinorraquia, nestes doentes o diagnóstico de neurosífilis deve basear-se na clínica e nos testes serológicos do LCR.<sup>(60,61)</sup> Entre estes, o VDRL é o mais específico, enquanto o FTA-ABS é o mais sensível.<sup>(6,60)</sup>

Os esquemas terapêuticos são iguais aos recomendados para os indivíduos imunocompetentes.<sup>(20,60,61)</sup>

### Reativação do vírus varicela-zoster

O VVZ é um vírus ubiquitário, cuja infeção primária ocorre geralmente na infância, sob a forma de varicela,

permanecendo depois latente nos gânglios das raízes dorsais e dos nervos cranianos.<sup>(62)</sup> A reativação pode ocorrer décadas mais tarde, por declínio da imunidade celular, nos idosos e nos imunocomprometidos.<sup>(63)</sup> Esta reativação resulta numa entidade clínica distinta, o herpes-zoster, que nos doentes VIH tem uma maior incidência, recorrência, gravidade e duração do que na população geral.<sup>(62)</sup> As complicações neurológicas são também mais frequentes no doente VIH, consistindo na meningite, meningoencefalite, cerebelite, vasculite do SNC, mielite, radiculite e polinevrite, as quais surgem, na maioria dos casos, simultaneamente ou após o exantema.<sup>(30,62,63)</sup>

A pesquisa de DNA viral por PCR no LCR é essencial para o diagnóstico de envolvimento neurológico.<sup>(63)</sup> O tratamento deve ser iniciado imediatamente com aciclovir 14 a 21 dias se houver atingimento do SNC, e no mínimo sete dias no caso de radiculite isolada.<sup>(20,63)</sup>

### 3.5 Síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI)

A SIRI consiste no agravamento clínico paradoxal após início da TARV e ocorre geralmente entre o terceiro e o sexto mês.<sup>(64)</sup> Deve-se à restituição da função imune associada a uma resposta imunitária exagerada, com infiltração inflamatória perivascular e parenquimatosa dos tecidos.<sup>(65)</sup>

A SIRI do SNC tem uma incidência de 1%, embora esta incidência e a mortalidade variem de acordo com vários fatores.<sup>(64,65)</sup> São fatores de risco para o desenvolvimento de SIRI: o indivíduo naïve para TARV, contagens de linfócitos CD4+ inferiores a 50/mm<sup>3</sup> pré-TARV, rápido aumento das mesmas e queda da carga viral após o seu início, IO clínica ou subclínica previamente à reconstituição imune, anemia e níveis elevados de IL-6 e de recetores solúveis de IL-6 plasmáticos.<sup>(13,64)</sup>

A iniciação da TARV pode agravar ou desmascarar uma IO pré-existente conhecida, num processo que parece envolver respostas imunes dirigidas a antígenos específicos dos microrganismos.<sup>(13,65)</sup> Por outro lado, na ausência de uma IO, os mecanismos patogénicos incluem uma resposta imune dirigida a antígenos do hospedeiro, podendo cursar com encefalite progressiva, síndrome de Guillain-Barré e lesões axonais e desmielinizantes do SNC.<sup>(65)</sup>

As IO consistentemente associadas à SIRI incluem a meningite tuberculosa, reativação de VVZ, meningite criptocócica, LMP e toxoplasmose, estando também

descrita em doentes com LPSNC e DAV.<sup>(13,64,65)</sup> O agravamento clínico acompanha-se geralmente de alterações neurorradiológicas, sendo a RM com gadolínio o melhor exame para a demonstração de agravamento ou surgimento de lesões captantes de novo.<sup>(64)</sup> A presença de alterações radiológicas sem tradução clínica designa-se de SIRI assintomática.<sup>(64)</sup>

O tratamento da SIRI pode implicar o adiamento ou descontinuação da TARV, principalmente quando surge no contexto de uma IO.<sup>(64)</sup> O uso de corticoides é controverso e tem sido aconselhado apenas no caso de hipertensão intracraniana com herniação cerebral eminente.<sup>(64)</sup>

## 4. Conclusões

Apesar da disseminação da TARV ter permitido um aumento significativo da sobrevivência dos indivíduos infetados pelo VIH e uma diminuição global das complicações neurológicas e mortalidade associada, estas continuam a merecer especial atenção, pela sua frequência e especificidade.

O aumento da esperança média de vida e a cronicidade da infeção pelo VIH têm alterado a natureza da morbilidade associada, tornando mais relevantes as consequências da exposição contínua à TARV e outras terapêuticas.<sup>(3,13)</sup> Por outro lado, apesar da menor incidência de IO, algumas delas não sofreram uma redução equivalente ao esperado, desenvolvem-se com contagens de linfócitos CD4+ superiores e mantêm altas taxas de mortalidade.<sup>(5)</sup>

As alterações epidemiológicas das complicações neurológicas têm sido mais notórias nos países desenvolvidos, onde a TARV está disseminada e amplamente acessível.<sup>(3,5,6)</sup> No entanto, nos países em desenvolvimento o panorama é diferente e estas complicações continuam a ter um impacto significativo em termos de saúde pública, com um espetro semelhante à da era pré-TARV.<sup>(5,6,13)</sup>

São necessários mais estudos que clarifiquem os mecanismos neuropatogénicos, que esclareçam quais os antirretrovirais com melhor penetração no SNC e qual o seu papel específico na prevenção e tratamento das diferentes complicações neurológicas associadas à infeção por VIH. ■

### Referências bibliográficas

1. HIV/AIDS Fact Sheet. Media Centre of World Health Organization. Última revisão: Julho 2017. Disponível em: <http://>

- www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/
2. Aldir I et al. Infecção VIH e SIDA: desafios e estratégias 2018. Programa Nacional para a Infecção VIH e SIDA, Direção Geral da Saúde 2018; 1: 4-6.
  3. Nakagawa F, May M and Phillips A. Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2013; 26: 17-25.
  4. Boissé L, Gill J, Power C. HIV Infection of the Central Nervous System: Clinical Features and Neuropathogenesis. *Neurologic Clinics* 2008; 26: 799-819.
  5. Tan IL, Smith BR, von Geldern G, Mateen FJ, McArthur JC. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurology* 2012; 11: 605-617
  6. Bilgrami M, O'Keefe P. Neurologic diseases in HIV-infected patients. *Neurologic Aspects of Systemic Disease Part III. Handbook of Clinical Neurology* 3rd series. Elsevier 2014; 121 (90): 1321-1344.
  7. McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurology* 2005; 4: 543-555.
  8. Mirza A, Rathors MH. Human Immunodeficiency Virus and the Central Nervous System. *Seminars in Pediatric Neurology*. Elsevier 2012; 19: 119-123.
  9. Hult B, Chana G, Masliah E, Everall I. Neurobiology of HIV. *International Review of Psychiatry* 2008; 20(1): 3-13.
  10. Ellis RJ, Calero P, Stockin MD. HIV Infection and the Central Nervous System: A Primer. *Neuropsychology Review* 2009; 19: 144-151.
  11. Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D, Levine A. Neurologic Presentations of AIDS. *Neurologic Clinics*. Elsevier 2010; 28: 253-275.
  12. Malik S, Eugenin EA. Mechanisms of HIV Neuropathogenesis: Role of Cellular Communication Systems. *Current HIV Research* 2016; 14(5): 400-411.
  13. Thakur KT, Boubour A, Birbeck GL et al. Global HIV Neurology: A Comprehensive Review. *AIDS* 2018; epublication ahead of print.
  14. Gonzalez-Duarte A, Robinson-Papp J, Simpson DM. Diagnosis and Management of HIV-Associated Neuropathy. *Neurologic Clinics* 2008; 26: 821-832.
  15. Kamerman PR, Wadley AL, Cherry CL. HIV-Associated Sensory Neuropathy: Risk Factors and Genetics. *Current Pain and Headache Reports* 2012; 16: 226-236.
  16. Howard R, Curtis C, Manji H. Neurological disorders resulting from HIV. *Infection in the Nervous System*. A Queen Square Textbook 2nd edition, 2016; 9: 379-389.
  17. Manji H, Miller R. The neurology of HIV infection. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2004; 75 Suppl 1: i29-35.
  18. Weinberg JL, Kovarik CL. The WHO Clinical Staging System for HIV/AIDS. *Virtual Mentor* 2010; 12(3): 202-206.
  19. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponível em [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf)
  20. Behrens G, Pozniak A, Puoti M, Miro JM. European AIDS Clinical Society Guidelines 2017. Disponível em [www.eacsociety.org/files/guidelines\\_9.0-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf)
  21. Martinella A, Lanzafame M, Ferrari S et al. Neurological complications of HIV infection in pre-HAART and HAART era: a retrospective study. *Journal of Neurology* 2015; 262(5): 1317-1327.
  22. Valcour V, Chalermchai T, Ananworanich J et al. Central Nervous System Viral Invasion and Inflammation During Acute HIV Infection. *The Journal of Infectious Diseases* 2012; 206: 275-82.
  23. Clifford DB. HIV Associated Neurocognitive Disorder. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2017; 30 (1): 117-122.
  24. Corr P. Imaging of neuro-AIDS. *Journal of Psychosomatic Research* 2006; 61(3): 295-299.
  25. Cassol E, Misra V, Morgello S, Gabuzza D. Applications and Limitations of Inflammatory Biomarkers for Studies on Neurocognitive Impairment in HIV Infection. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2013; 8(5): 1087-1097.
  26. Ellis R. Evidence-Based Treatment for HIV-Associated Dementia and Cognitive Impairment: Why So Little?. *PLoS Clinical Trials* 2007; 2(3): e15.
  27. Rumbaugh JA, Steiner J, Sacktor N, Nath A. Developing neuroprotective strategies for treatment of HIV-associated neurocognitive dysfunction. *Future HIV Therapy* 2008; 2(3): 271-280.
  28. Richie MB, Pruitt AA. Spinal Cord Infections. *Neurologic Clinics* 2013; 31 (1): 19-53.
  29. Nookala A, Mitra J, Kumae A et al. An Overview of Human Immunodeficiency Virus Type 1-Associated Common Neurological Complications: Does Aging Pose a Challenge? *Journal of Alzheimer's Disease* 2017; 60: 169-193.
  30. Sindic CJM. Infectious Neuropathies. *Current Opinion in Neurology* 2013; 26: 510-515.
  31. Said G. Infectious Neuropathies. *Neurologic Clinics* 2007; 25: 115-137.
  32. Prior DE, Song N, Cohen JA. Neuromuscular diseases associated with Human Immunodeficiency Virus infection. *Journal of the Neurological Sciences* 2018; 387: 27-36.
  33. Zunt JR. Central Nervous System infection during immunosuppression. *Neurologic Clinics* 2002; 20(1): 1-22.
  34. Authier FJ, Chariot P, Gherardi RK. Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Muscle Nerve* 2005; 32: 247-260.
  35. Roedling S, Pearl D, Miller RF et al. Unusual muscle disease in HIV infected patients. *Sexually Transmitted Infections* 2004; 80: 315-317.
  36. Widrow CA, Kellie SM, Saltzman BR. Pyomyositis in patients with the Human Immunodeficiency Virus: An unusual form of disseminated bacterial infection. *The American Journal of Medicine* 1991; 91: 129-136.
  37. Tehranzadeh J, Ter-Oganessian RR, Steinbach LS. Musculoskeletal disorders associated with HIV infection and AIDS. Part II: non-infectious musculoskeletal conditions. *Skeletal Radiology* 2004; 33(6): 311-320.
  38. Johnson RW, Williams FM, Reveille JD et al. Human Immunodeficiency Virus-Associated Polymyositis: A Longitudinal Study of Outcome. *American College of Rheumatology* 2003; 49(2): 172-178.
  39. Schulze M, Kötter Im Horgor M et al. MRI Findings in Inflammatory Muscle Diseases and Their Noninflammatory Mimics. *American Journal of Radiology* 2009; 192: 1708-1716.
  40. Rajadhyaksha A, Baheti TG, Jain N et al. Dermatomyositis – a rare presentation of HIV seroconversion illness. *Journal of Clinic Rheumatology* 2012; 18: 298-300.
  41. Carroll MB, Holmes R. Dermatomyositis and HIV infection: case report and review of the literature. *Rheumatology International* 2011; 31: 673-679.
  42. Peters BS, Winer J, Pinching AJ et al. Mitochondrial myopathy associated with chronic zidovudine therapy in AIDS. *Quarterly Journal of Medicine* 1993; 86: 5-15.
  43. Walsh RJ, Amato AA. Toxic Myopathies. *Neurologic Clinics* 2005; 23: 397-428.
  44. Rowland LP. HIV-related neuromuscular diseases: nemaline myopathy, amyotrophic lateral sclerosis and bibrachial amyotrophic diplegia. *Acta Myologica* 2011; 30: 29-31.
  45. Milone M, Katz A, Amato AA, et al. Sporadic late onset nemaline myopathy responsive to IVIg and immunotherapy. *Muscle Nerve* 2010; 41: 272-276.
  46. North KN, Laing NG, Wallgren-Pettersson C and the ENMC International Consortium on Nemaline Myopathy. Nemaline myopathy: current concepts. *Journal of Medical Genetics* 1997; 34: 705-713.
  47. Cho TA, Venna N. Management of acute, recurrent and chronic meningitides in adults. *Neurologic Clinics* 2010; 28:

- 1061-1088.
48. Vinnard C, MacGregor RR. Tuberculous Meningitis in HIV-Infected Individuals. *Current HIV/AIDS Reports* 2009; 6(3): 139-145.
  49. Török ME. Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment. *British Medical Bulletin* 2015; 0: 1-15.
  50. Havlir DV, Kendall MA, Sanne I et al. Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis. *The New England Journal of Medicine* 2011; 365: 1482-91.
  51. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Managing common coinfections and comorbidities 2013; 8: 163-165
  52. Smith AB, Smirniotopoulos JG, Rushing EJ. Central Nervous System Infections associated with Human Immunodeficiency Virus Infection: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 2008; 28: 2033-2058.
  53. Wadhwa A, Kaur R, Bhalla P. Profile of Central Nervous System disease in HIV/AIDS patients with special reference to cryptococcal infections. *Neurologist* 2008; 14(4): 247-251.
  54. Skiest DJ. Focal Neurological Disease in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 103-115.
  55. Augusto L, Neves N, Sarmiento A et al. Clinical and Radiological Characterization of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in HIV-Infected Patients: A Retrospective Analysis and Review of the Literature. *Acta Médica Portuguesa* 2015;28(3): 286-296.
  56. Weiss PJ, DeMarco JK. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Images in clinical medicine. The New England Journal of Medicine* 1994; 330(17): 1197.
  57. Anderson AM, Mosunjac MB, Oshinski JN et al. Simultaneous typical and extraordinary imaging findings of AIDS-associated cytomegalovirus encephalitis. *Journal of the Neurological Sciences* 2011; 307: 174-177.
  58. Corr P. Imaging of neuro-AIDS. *Journal of Psychosomatic Research* 2006; 61: 295- 299.
  59. Mohile NA, Abrey LE. Primary Central Nervous System Lymphoma. *Neurologic Clinics* 2007; 25: 1193-1207.
  60. Farhi D, Dupin N. Management of syphilis in the HIV-infected patient: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology* 2010; 28: 539-545.
  61. Hook EW. Syphilis. *Lancet* 2017; 389: 1550-1557.
  62. Birlea M, Arendt G, Cohrs RJ et al. Subclinical reactivation of varicella zoster virus in all stages of HIV infection. *Journal of the Neurological Sciences* 2011; 304(1-2): 22-24.
  63. Corti M, Trione N, Mamanna L et al. Acute meningoencephalomyelitis due to varicella-zoster virus in an AIDS patient: report of a case and review of the literature. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2011; 44(6): 784-786.
  64. McCarthy M, Nath A. Neurologic Consequences of the Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS). *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2010; 10:467-475.
  65. Martin-Blondel G, Delobel P, Lennart TM et al. Pathogenesis of the immune reconstitution inflammatory syndrome affecting the central nervous system in patients infected with HIV. *Brain* 2011; 134: 928-946.