



# Índice

1.	Lista de abreviaturas e acrónimos .....	3
2.	Resumo.....	5
3.	Abstract .....	7
4.	Introdução.....	9
5.	Materiais e Métodos .....	11
6.	Infeção por VIH .....	12
a.	História Natural.....	12
b.	Diagnóstico .....	24
c.	Tratamento .....	29
7.	Infeção oportunistas do SNC.....	37
a.	Toxoplasmose .....	37
b.	Leuconencefalopatia Multifocal Progressiva.....	42
c.	Meningite Tuberculosa .....	46
d.	Meningite Criptocócica.....	49
8.	IRIS .....	53
9.	Discussão e Conclusões .....	55
10.	Agradecimentos.....	58
11.	Referências Bibliográficas.....	59

# 1. Lista de abreviaturas e acrónimos

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AR – Artrite reumatoide

ARN – Ácido ribonucleico

AVC – Acidente vascular cerebral

bADN – *Branched* ADN

BHE – Barreira hemato-encefálica

DCV – Doença cardiovascular

ECG - Eletrocardiografia

ELISA – Ensaio imunoenzimático

ET – Encefalopatia por *Toxoplasma*

EUA – Estados Unidos da América

FDG-PET – Tomografia por emissão de positrões com fluorodesoxiglucose

GALT – *Gut-associated lymphoid tissue*

HAND – *HIV-associated neurocognitive disorders*

HIC – Hipertensão intracraniana

HLA – *Human leukocyte antigen*

IP/r – Inibidor da protéase potenciado

IRIS – *Immune reconstitution inflammatory syndrome*

IV – Intra-venoso

JC – vírus *John Cunningham*

LCR – Líquido cefalorraquidiano

LES – Lúpus eritematoso sistémico

LMP – Leucoencefalopatia multifocal progressiva

NASBA – *Nucleic acid sequence-based amplification*

NNRTI – Inibidor da transcriptase reversa não nucleósido

NRTI – Inibidor da transcriptase reversa análogo dos nucleósidos/tidos

PCR – Reação em cadeia da polimerase

POC – *Point of care test*

RMN – Ressonância magnética

RT-PCR – Reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa

Rx – Radiografia por raios x

SNC – Sistema nervoso central

SPECT – Tomografia computadorizada por emissão de fóton único

TAC – Tomografia axial computadorizada

TAN – Teste de ácidos nucleicos

TARc – Terapia antirretroviral combinada

TMA – *Transcription-mediated amplification*

VHB – Vírus da hepatite B

VHC – Vírus da hepatite C

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

VIH+ – Indivíduo VIH positivo

## 2. Resumo

O neurotropismo do VIH é um dos principais problemas associados à infecção por VIH/SIDA. A consequência desta infecção é devastadora, uma vez que induz inflamação crónica. As infecções oportunistas do SNC surgem, então, neste contexto como uma manifestação com alta mortalidade e mau prognóstico. Desde o início da TARc, em 1996, o diagnóstico de infecção VIH deixou de ser uma sentença de morte para passar a uma doença crónica, passível de controlo. Este artigo pretende analisar quatro infecções oportunistas do SNC, a LMP, a toxoplasmose, a tuberculose e a meningite criptocócica e enquadrá-las numa perspetiva pré-TARc vs após-TARc. O tema foi revisto utilizando a interface de pesquisa da biblioteca de conhecimento online - Elsevier e PubMed da Medline, com as palavras-chave inglesas: “HIV infection”, “Opportunistic infections in CNS”, “IRIS” e “HAART in CNS”, cujos resultados foram restringidos, maioritariamente, a artigos em inglês, publicados desde o ano 2010 até à atualidade, os quais foram selecionados pela sua relevância. Adicionalmente foram consultados artigos do website UpToDate® e o Harrison’s Principals of Internal Medicine 19th Edition, para além de todas as normas do programa nacional para a infecção VIH/SIDA, inserido na Direção Geral da Saúde. Os vários estudos analisados eram consensuais ao afirmar uma diminuição significativa na incidência de infecções oportunistas do SNC desde o início da TARc, exceto para a LMP, que se manteve estável. A TARc melhorou, também, o prognóstico destes doentes, mostrando a eficácia desta terapia, a qual pode, contudo, ser perturbada por vários motivos, sendo que a adesão à terapêutica apresenta uma contribuição significativa. Por outro lado, vários casos de diagnóstico de infecção VIH tiveram como apresentação inicial uma infecção oportunista do SNC, nomeadamente a toxoplasmose. Assim, a eficácia da TARc ficou comprovada pela diminuição da incidência, contudo, a adesão à terapêutica continua a ser um grande problema que leva a muitas

descontinuações da terapia antirretroviral, com todas as consequências que acarreta. Reveste-se, assim, de grande valor conhecer as características das quatro infeções apresentadas, uma vez que devem ser colocadas como diagnóstico diferencial em momentos em que a suspeita e/ou o quadro clínico sejam sugestivos.

### 3. Abstract

The HIV neurotropism is one of the main problems associated with HIV / AIDS. The consequences are devastating, as it induces chronic inflammation. Opportunistic CNS infections arise in this context as a manifestation with high mortality and poor prognosis. Since the beginning of ART in 1996, the diagnosis of HIV infection is no longer a death sentence to turn out to be a chronic disease, which this treatment can control. This article analyses four opportunistic infections of the CNS, PML, toxoplasmosis, tuberculosis and Cryptococcal meningitis, and read them in the pre-ART vs. ART perspective. The subject has been reviewed using the online knowledge library search interface - Elsevier and PubMed Medline, using the key words in the English language, "HIV infection", "Opportunistic infections in CNS," IRIS "and" HAART in CNS ". The results of the research were mainly restricted to English language articles published from 2010 to the present. Articles were selected for the relevance of its content. Additionally, items were consulted in the website UpToDate® and Harrison's Principals of Internal Medicine 19th Edition. All the guidelines of the national program for HIV / AIDS infection inserted into the Direção Geral da Saúde were consulted. Several studies agree by stating a significant decrease in the incidence of opportunistic infections of the CNS since the start of ART, except for PML, which remained stabilized. The ART improved, also the prognosis of these patients, showing the effectiveness of this therapy. This efficacy may, however, be disrupted by various reasons, and adherence to therapy provides a significant contribution. Moreover, many patients diagnosed with HIV infection were initially presented as an opportunistic infection in the CNS, particularly toxoplasmosis. Thus, the effectiveness of ART was evidenced by decreased incidence; however, adherence to treatment remains a major problem that leads to many discontinuations of antiretroviral therapy, with all the consequences that entails. In these cases, it is important

carry out joint and continuous efforts. It is, also, very important to know the characteristics of the four selected infections, since they are included in the differential diagnosis whenever the clinical picture is suggestive.

## 4. Introdução

O Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) provocou os primeiros casos de doenças raras em humanos, como a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e o Sarcoma de Kaposi, nos EUA em 1981 e, na altura, era reconhecido apenas como um problema de um grupo específico da população, a comunidade homossexual. Devido à evolução da doença, rapidamente se entendeu que o alcance populacional era muito superior. Novos casos começaram a aparecer noutros grupos populacionais, nomeadamente, toxicodependentes de drogas intravenosas e recetores de transfusões sanguíneas, tendo sido a transmissão por via sexual e hematogénica (sangue e seus derivados) as primeiras a compreender-se como formas de contágio por VIH.(1)

Em 1983 isolou-se pela primeira vez o Vírus da Imunodeficiência Humana e no ano seguinte foi definido como responsável pela nova entidade clínica, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA).(1)

Desde a sua descoberta, passaram 34 anos e, desde então, muitas outras foram realizadas. Atualmente, desapareceu a ideia que a doença estava circunscrita a determinados grupos sociais e ascendeu a ideia que ninguém se encontra verdadeiramente imune. No entanto, de todas as descobertas e avanços efetuados, surge uma das maiores no campo da medicina, a Terapêutica Antirretroviral combinada (TARc). A partir desse momento, o ser humano conseguiu evoluir de uma sentença de morte a partir do diagnóstico da infeção por VIH para uma doença crónica, passível de terapia e controlo.(1)

Contudo, a infeção por VIH continua a provocar morbidade e mortalidade substancial. Em 2013, trinta e cinco milhões de pessoas viviam com VIH e 95% destas habitam em países subdesenvolvidos, sendo que apenas um terço tem acesso a terapia

antirretroviral. Também em 2013, cerca de 2,1 milhões de novos casos de infecção por VIH foram registados.(1,2)

Nos países desenvolvidos, a introdução da TARc em 1996, mudou a incidência de doenças oportunistas, entre as quais, as infeções oportunistas do SNC. A redução foi substancial, de 13,1 casos por 1000 doentes/ano em 1996-97 para 1.0 caso por 1000 doentes/anos em 2006-07. A maior parte das infeções do sistema nervoso central são doenças definidoras de SIDA, nomeadamente, a leucoencefalopatia multifocal progressiva, a tuberculose, a toxoplasmose e a meningite criptocócica. Qualquer uma destas infeções está associada a mau prognóstico, com alta mortalidade. Verifica-se, assim, a grande importância do correto diagnóstico e, conseqüentemente, do tratamento individual de cada doença (quando existente) associado à TARc. Embora a incidência tenha diminuído, uma vez contraída a doença, a taxa de mortalidade continua elevada apesar da terapia antirretroviral, o que levanta questões sobre a eficácia da TARc no SNC ou a existência de outros mecanismos desconhecidos referentes ao desenrolar da infecção VIH no SNC.(2,3)

A síndrome inflamatória de reconstituição imunitária (IRIS) consiste numa reação inflamatória generalizada que aparece após o início da TARc. Esta entidade clínica apresenta uma incidência aproximada de 20%, que tem vindo a aumentar e apresenta pior prognóstico se associada a doenças neurológicas em comparação com as não neurológicas, o que implica o seu conhecimento, as suas formas de manifestação e a forma de a evitar.(4)

Atualmente, é fundamental proceder ao correto e rápido diagnóstico da infecção por VIH e aconselhar o início da TARc a pessoas com indicação para tal, uma vez que diminui as possibilidades de contágio e a evolução da doença, nomeadamente, o aparecimento de infeções oportunistas do SNC. Por outro lado, é importante conhecer as características das principais infeções oportunistas do SNC, com o objetivo de serem diagnosticadas e orientadas da melhor forma possível.(2,4,5)

## 5. Materiais e Métodos

O tema foi revisto utilizando a interface de pesquisa da biblioteca de conhecimento online - Elsevier e PubMed da Medline, com as seguintes palavras chave em língua inglesa: “HIV infection”, “Opportunistic infections in CNS”, “IRIS” e “HAART in CNS”. As pesquisas efetuadas nas bases de dados referidas forneceram mais de 500 referências cujos resultados foram restringidos, maioritariamente, a artigos em inglês, publicados desde o ano 2010 até à atualidade, os quais foram selecionados pela relevância do seu conteúdo, sendo que alguns excluídos pelo fato de existirem artigos semelhantes mais recentes. Estudos incluindo animais não foram considerados. Adicionalmente, foram consultados artigos do website UpToDate® e o Harrison’s Principals of Internal Medicine 19<sup>th</sup> Edition, para além de consultadas todas as normas do programa nacional para a infecção VIH/SIDA, inserido na Direção Geral da Saúde.

## 6. Infeção por VIH

### a. História Natural

A história natural a seguir descrita não considera a possibilidade atual de efetuar terapêutica antirretroviral.

O VIH pertence à família dos retrovírus humanos (*Retroviridae*). Existem duas formas do vírus, o VIH1 e o VIH2, sendo que cada um se subdivide em diferentes grupos (1).

Portugal, desde a introdução da TARc, tem vindo a diminuir o número de novos casos de infeção (Fig.1). Desde que a epidemia está instaurada, 74% dos casos ocorreram no grupo etário dos 20-44 anos. Mais interessante se torna verificar que no grupo etário acima dos 49 anos, o número de infeções tem vindo a aumentar, atingindo em 2013, mais de 20% do total de novos casos notificados. Tem existido, também, um consistente declínio na proporção de casos de SIDA no momento do diagnóstico, considerando os casos notificados consoante os estádios da infeção. Nos últimos 3 anos, nos distritos de Lisboa, Porto, Setúbal e Faro ocorreram mais de 75% dos novos casos notificados. A mortalidade associada ao VIH tem vindo a diminuir, nomeadamente nos últimos 6 anos.(1,6)

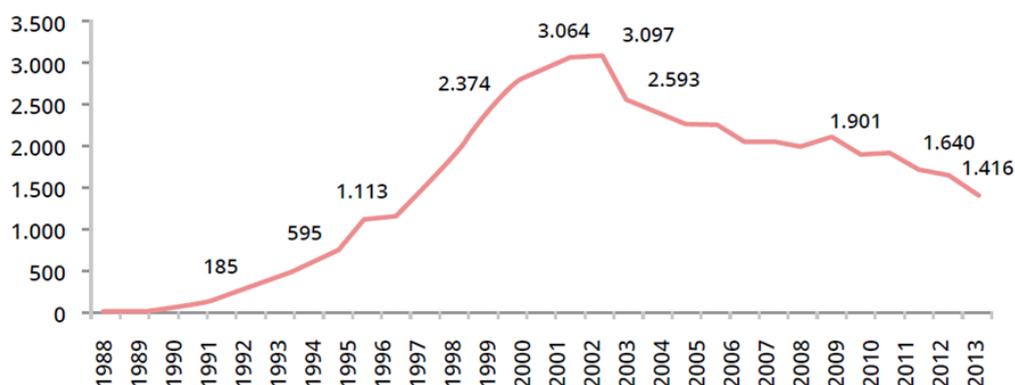


Figura 1 – Distribuição de novos casos de infeção por VIH, por ano de diagnóstico.(6)

O VIH transmite-se pela via sexual (principal, mais de 90%), via parentérica (através do sangue e hemoderivados) e por via vertical (durante a gestação, no momento do parto e pelo aleitamento materno). Após a entrada do vírus na corrente sanguínea este é, inicialmente, removido da circulação pelo baço e outros órgãos linfáticos, onde a infecção primária se inicia. Fatores de risco para a transmissão do VIH são carga viral elevada, principalmente indivíduos com infecção recente, certos comportamentos sexuais, como elevado número de parceiros sexuais e presença de doenças sexualmente transmissíveis, ausência de circuncisão e um padrão genético que predisponha à infecção.(1,6,7).

A infecção por VIH é caracterizada por imunodeficiência severa como consequência da disfunção progressiva dos linfócitos T *helper*, no contexto de ativação imune policlonal. Na superfície destas células existe uma molécula que as define fenotipicamente, o recetor CD4+ que juntamente com os principais coreceptores usados pelo VIH, CCR5 e CXCR4, permite a sua entrada nos linfócitos T CD4+ de forma eficiente. Após a infecção, o VIH atravessa as barreiras existentes na mucosa através do transporte nas células de Langerhans e procura alvos suscetíveis como as células CD4+. Estas encontram-se dispersas em duas formas na mucosa, ativa e adormecida e funcionam como amplificadoras iniciais da infecção. A forma ativa é a que produz maior quantidade de vírus, embora predomine os linfócitos T CD4+ adormecidos. O vírus durante variáveis períodos de tempo, diferindo dias entre si, não pode ser detetado no plasma, denominada fase de eclipse. Com a multiplicação viral, após alguns dias a semanas, ocorre disseminação para os nódulos linfáticos e, finalmente, para os compartimentos linfáticos onde existem concentrações elevadas de células CD4+. O GALT, tecido linfoide associado ao intestino, é um órgão linfoide importante na infecção por VIH. Trata-se de um alvo principal do vírus, dado a quantidade exuberante de linfócitos T CD4+ neste órgão, que são infetados e eliminados, tanto por efeitos virais diretos como por ativação da apoptose celular. A partir desse momento, há uma rápida elevação de carga viral

plasmática e no tecido linfoide, devido a disseminação sistémica do vírus, levando, então, a um processo irreversível. A infecção aguda por VIH pode ser associada à Síndrome Viral Aguda e surge após a fase de elevação rápida da carga viral plasmática e, conseqüentemente, da disseminação (fig.2). Como referido, esta fase ocorre após alguns dias a semanas depois da exposição ao vírus, embora, períodos de incubação até 10 meses já foram descritos. É um estágio autolimitado, no qual 10-60% dos indivíduos são assintomáticos ou apresentam um quadro clínico muito inespecífico e semelhante a uma mononucleose infecciosa ou gripe. As manifestações clínicas são o resultado da virémia do indivíduo infetado, contudo, mesmo em assintomáticos, existe algum grau de virémia durante a infecção primária que contribui para a disseminação através do tecido linfoide. O nível de carga viral inicial não determina, necessariamente, a taxa de progressão da doença. Nesta fase aguda da infecção, o risco de transmissão do vírus encontra-se muito elevado devido à elevada carga viral existente.(1,4,8)

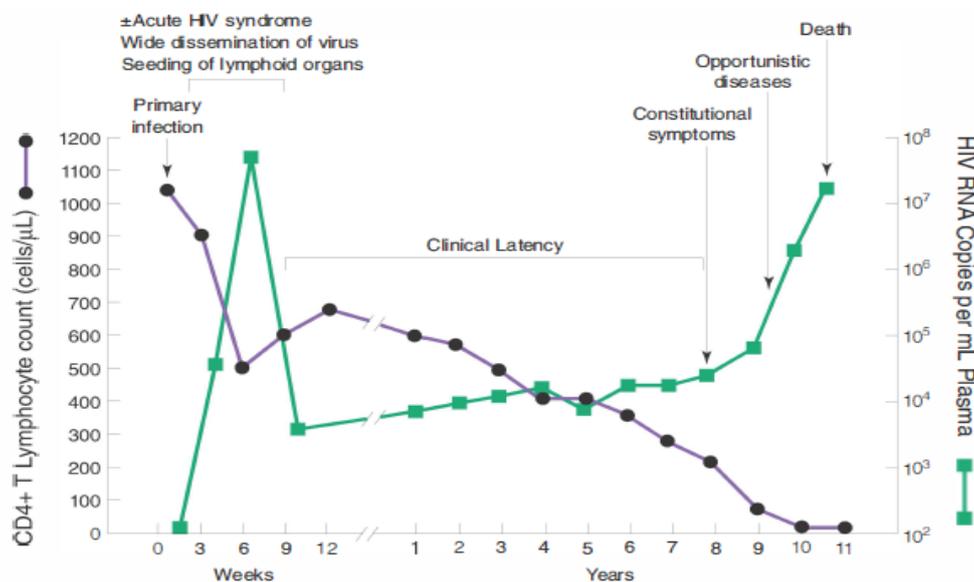


Fig. 2 – História natural da infecção por VIH.(1)

Durante este período assiste-se a um aumento marcado da replicação viral com uma diminuição do número de linfócitos T CD4+. O desencadeamento da resposta imunitária

provoca respostas humorais e celulares. Ambas rapidamente se tornam incompletas no controlo da infeção. Os linfócitos T CD4+ são essenciais para ativar as respostas imunes a antígenos, tanto humoral como celular, cuja destruição pelo vírus, resulta em grave desregulação do sistema imunitário. A resposta humoral caracteriza-se pela produção de anticorpos contra o VIH. Estes são, normalmente, detetados 3-6 semanas ou, invariavelmente, até 12 semanas após a infeção primária. Os anticorpos ligantes VIH aparecem primeiro no plasma do que os anticorpos neutralizantes, uma vez que os últimos surgem quando se inicia o decréscimo viral plasmático inicial, também associado ao aparecimento de linfócitos T CD8+, sobretudo, no sangue periférico. Os linfócitos CD8+ citotóxicos sofrem, então, grande expansão durante as primeiras semanas após a infeção primária do VIH. A ativação prolongada imunitária leva à exaustão dos linfócitos T CD8+ associados à expressão de recetores inibitórios. Outro mecanismo da resposta imunitária celular surge das células *Natural Killer*, que têm capacidade de destruir células infetadas por VIH, embora seja um processo inespecífico e com atividade muito precoce e limitada no curso da infeção. Após a fase aguda da infeção, o VIH consegue evitar o sistema imunitário do hospedeiro e não é eliminado. O indivíduo evolui para a fase crónica, caracterizada por um nível viral estabilizado e muito variável com progressivo declínio de linfócitos T CD4+, durante, aproximadamente, 10 anos. O vírus mantém elevada taxa de replicação e mutações constantes. Estas características permitem que o VIH não seja submetido ao adequado controlo e eliminação do sistema imunitário humoral e celular, uma vez que contribuem para a incapacidade de os anticorpos neutralizarem o vírus e, assim, o indivíduo mantém em qualquer momento cargas virais no organismo. Duas proteínas do envelope do VIH, a gp120 e a gp41 são as principais responsáveis por esta deficiente neutralização dos anticorpos, através de constantes mutações nos seus recetores. Outro mecanismo que permite ao VIH escapar ao sistema imunitário é a desregulação das moléculas de classe I do HLA na superfície das

células infetadas por VIH pelas proteínas Nef, Tat e Vpu, resultando na incapacidade dos linfócitos CD8+ citotóxicos reconhecerem e destruírem a célula infetada. Todos os indivíduos infetados por VIH possuem um conjunto de células T CD4+ infetadas latentes. Estas células têm no seu interior ADN VIH que, quando ativado, induz a replicação viral. Este conjunto de linfócitos T CD4+ latentes são formados durante a fase inicial da infeção primária por VIH, acumulando-se em diferentes compartimentos, tal como, tecido linfoide, sangue periférico e no SNC, sendo que estes últimos estão associados a células da linhagem dos monócitos/macrófagos. O maior obstáculo para a erradicação do vírus é devido ao reservatório de células infetadas que permanece durante toda a infeção por VIH. Os nódulos linfáticos, representados como compartimentos do tecido linfoide, possuem elevadas concentrações do vírus intracelular e extracelular, contido nos processos das células dendríticas foliculares. O indivíduo atinge, então, um equilíbrio dinâmico entre a morte celular e a sua reposição, que permanece durante vários anos. Assim, o declínio de linfócitos T CD4+ diminui e a carga viral atinge um nível de estabilidade, apesar do elevado “turnover” do VIH e das células CD4+. O vírus continua, de qualquer forma, a multiplicar-se, levando a uma destruição contínua dos linfócitos T CD4+, a um ritmo que o organismo não consegue compensar. O tempo de semivida do VIH no soro é, aproximadamente, 30-60 minutos, demorando até um dia para uma célula infetada produzir novos viriões. Diariamente, elevada quantidade de vírus é produzido e eliminado (cerca de  $10^{10}$ - $10^{11}$  viriões) e cerca de 30% do total de vírus eliminado é repostado, enquanto 6-7% do total de linfócitos T CD4+ é destruído. Durante a fase crónica, a destruição viral nas células sanguíneas mononucleares periféricas é relativamente baixa. À medida que a doença prossegue, a arquitetura dos nódulos linfáticos vai sofrendo alterações e, conseqüentemente, cada vez mais VIH é libertado periféricamente para a corrente sanguínea. Assim, no início da fase crónica, a rápida diminuição do número de linfócitos T CD4+ periféricos, ocorre, essencialmente, por dois

motivos: destruição direta pelo vírus durante a sua replicação e pelo fluxo destes linfócitos da zona vascular periférica para o tecido linfático. Após um ano, a taxa de declínio diminui e estabiliza, sendo que há grande variabilidade de tempo na progressão para imunodepressão severa. Concomitantemente, dá-se uma resposta humoral, com crescimento inversamente proporcional à depleção de linfócitos T CD4+. Os linfócitos B exibem uma expressão de marcadores de ativação e proliferação aumentada, que pode chegar a uma diferenciação terminal com elevada secreção de imunoglobulinas, embora, grande parte destes anticorpos sejam inespecíficos. A carga viral e a contagem de linfócitos T CD4+ são os parâmetros mais importantes na monitorização da progressão da infeção pelo VIH. Consoante as contagens de T CD4+, podemos delinear diversas categorias entre os indivíduos infetados.(1–3,5,8–10)

O VIH pode ser detetado no LCR em, praticamente, todos os indivíduos infetados devido a uma extensão da infeção sistémica. Vários fatores contribuem para um declínio neurocognitivo, que inclui falta de controlo da replicação de VIH no cérebro, produção de proteínas virais neurotóxicas, baixo número de linfócitos T CD4+ nadir, ativação imune crónica, entre outras comorbilidades. Ao contrário dos tecidos linfoides, no cérebro os linfócitos não são predominantes. As células principais infetadas são os macrófagos perivasculares e as células da microglia. Os monócitos já infetados podem deslocar-se para o cérebro e armazenarem-se como macrófagos ou, então, estes últimos podem ser infetados diretamente no cérebro. Aqui, a entrada é, ainda, pouco esclarecida, mas em parte deve-se à ativação de moléculas existentes em macrófagos, relacionadas com adesões intercelulares na barreira endotelial. As lesões cerebrais consequentes não surgem de efeito direto da infeção por VIH nos neurónios, mas sim por mecanismos indiretos mediados pelas proteínas virais, nomeadamente gp120 e Tat. Assim, os indivíduos infetados podem manifestar lesões da matéria branca ou perda neuronal. O SNC atua como um dos reservatórios de células infetadas latentes na infeção por VIH, cuja ação não se encontra totalmente esclarecida, assim

como, os vários mecanismos que conduzem a este fenómeno. Durante a fase inicial, a carga viral no LCR e no sangue tende a ser idêntica, enquanto o processo de sequestro viral latente prossegue. Aproximadamente, 6 meses a um ano após a infecção, a carga viral plasmática atinge um nível estável, denominado “viral set point”, com importantes implicações prognósticas. A síndrome da imunodeficiência adquirida resulta da progressão da infecção crónica por VIH e a consequente depleção de linfócitos T CD4+. É definida como uma contagem celular inferior a 200 células/ $\mu$ L ou a presença de qualquer doença definidora de SIDA, independentemente do valor de células CD4+. O termo infecção VIH avançada é, geralmente, usada quando a contagem é inferior a 50 células/ $\mu$ L, podendo mesmo chegar a zero. O tempo para a ocorrência de uma doença definidora de SIDA, quando a contagem de linfócitos T CD4+ é inferior a 200 cél/ $\mu$ L, é, em média, 12 a 18 meses. Coincidentemente, a sobrevivência média de um indivíduo com infecção VIH avançada e células CD4+ inferior a 50 cél/ $\mu$ L, é 12 a 18 meses. Alguns doentes infetados por VIH exibem uma estabilidade clínica e permanecem assintomáticos durante vários anos, com contagem de linfócitos T CD4+ estável e baixos níveis de carga viral (<10,000 cópias/mL) e são denominados “long-term non-progressors”. Um subgrupo destes indivíduos, chamados “elite controllers”, não apresentam ARN viral detetável, mesmo recorrendo a testes de diagnóstico ultrasensíveis. A lenta progressão está, principalmente, correlacionada com baixa replicação viral, em consequência de uma resposta imunológica eficaz com boa atuação de células CD4+ específicas numa fase inicial da infecção e uma resposta aumentada de linfócitos CD8+ citotóxicos durante toda a infecção. Este controlo virológico está, também, relacionado com infecção por uma variante VIH deficitária ou com polimorfismos genéticos do hospedeiro, estando o alelo HLA classe I, B57, muito associado com o grupo de controladores de elite. É possível estabelecer uma correlação virtual entre a contagem dos linfócitos T CD4+ e o tipo de manifestações clínicas.(1,5,10,11)

Cerca de 50-70% dos indivíduos infetados por VIH irão apresentar uma síndrome viral aguda aproximadamente 3-6 semanas após a infeção primária. O aumento abrupto inicial da virémia é o mecanismo responsável pelo seu desenvolvimento. Os sintomas e sinais persistem de uma semana a 3 meses e dependem da eficácia da resposta imunitária, que influencia tanto a duração como a intensidade do quadro clínico. O número total de linfócitos T, nomeadamente CD4+ e CD8+, estão inicialmente reduzidos, enquanto o organismo não desenvolve a resposta imunitária apropriada. Contudo, no decorrer da infeção, pode ocorrer inversão do rácio normal das células T CD4+/CD8+, resultado da expansão dos linfócitos T CD8+. Os linfócitos T CD4+, embora, normalmente se mantenham com valores diminuídos, por vezes, ocorrem ligeiras recuperações mesmo para valores normais. O quadro clínico apresentado é, geralmente, insidioso e inespecífico. A maior parte dos doentes recupera espontaneamente desta síndrome e muitos sofrem apenas uma diminuição ligeira dos linfócitos T CD4+ que permanece estável por um longo período de tempo de latência clínica ou com níveis muito baixos da atividade da doença, antes de se iniciar um progressivo declínio. Cerca de 10% dos indivíduos infetados manifestam um processo fulminante de deterioração imunológica e clínica, mesmo, após o desaparecimento das manifestações clínicas iniciais. As alterações mais comuns são febre, linfadenopatia, alterações orofaríngeas, erupções cutâneas, mialgia, artralgia e cefaleias. A severidade dos sintomas é fator de mau prognóstico, uma vez que acelera a progressão para SIDA (principalmente, um quadro clínico com duração superior a 14 dias). Os sintomas constitucionais, febre, fadiga e mialgias, são os mais comuns em indivíduos sintomáticos na infeção VIH aguda. A febre, com valores entre 38°C e 40°C, está presente na vasta maioria dos infetados. Linfadenopatia primária ocorre em, aproximadamente, 70% dos casos, caracterizada por ser não dolorosa e móvel envolvendo a axila, região cervical e occipital. Neste caso, em que há linfadenopatia, ainda, durante a fase aguda, os nódulos vão diminuindo de tamanho, mas após a síndrome viral aguda, tendem a

persistir no indivíduo infetado, levando a linfadenopatia generalizada persistente, única característica clínica da fase latente da infecção. Dor na orofaringe é uma frequente manifestação, sendo que ao exame objetivo é, normalmente, evidenciado edema faríngeo e hiperémia, sem aumento tonsilar ou a presença de exsudado. A ulceração mucocutânea dolorosa é uma das mais distintas manifestações que ocorrem na infecção aguda, caracterizada por úlceras nitidamente demarcadas com bases brancas circunscritas por uma área espessa de eritema. São, geralmente, encontradas na mucosa oral, ânus, pénis ou esófago. Por outro lado, a erupção cutânea num indivíduo VIH+ ocorre frequentemente. Em regra, surge 48 a 72 horas após o início do quadro clínico e persiste por 5 a 8 dias, afetando, principalmente, o tórax superior, pescoço e face, embora possa envolver o escalpe e as extremidades, incluindo a palma da mão e o dorso do pé. A presença de prurido não é comum, sendo apenas ligeira quando presente. O trato gastrointestinal é um alvo primário após a infecção por VIH, logo é frequente manifestar sinais e sintomas como náuseas, diarreia, anorexia e perda de peso (média de 5kg). A síndrome diarreica crónica pode ocorrer em indivíduos infetados por VIH e não apresenta nenhum outro agente etiológico que não o VIH, denominada enteropatia por VIH ou associada à SIDA. Pode existir manifestações de pancreatite e hepatite, nomeadamente por toxicidade dos antirretrovirais ou coinfeções. Os problemas neurológicos associados à infecção por VIH podem ser primários em consequência do neurotropismo viral ou secundários a infeções oportunistas ou neoplasias. Os últimos estão altamente relacionados com imunodepressão grave, embora, a lesão cerebral pelo VIH seja progressiva. O VIH provoca lesão direta no SNC através de inflamação, desmielinização e degeneração crónicas, resultando em alterações neurocognitivas associadas ao VIH (HAND). A meningite asséptica foi a primeira síndrome grave a surgir no contexto de infecção por VIH, caracterizada por cefaleias intensas, meningismo, fotofobia e uma pleocitose linfocítica no LCR. Apesar de ser característica de fases mais avançadas da doença, pode manifestar-se durante todo o curso da

infecção. Disartria também está associada a lesão do SNC. O sistema nervoso periférico pode, também, ser afetado sob a forma de Síndrome de Guillain-Barré ou paralisias do nervo facial e braquial. Raramente, pode ocorrer rabdomiólise aguda e vasculite.(1,7,8,12–15)

O tempo de latência do vírus no organismo, entre a infecção inicial até ao desenvolvimento de alguma doença, apresenta grande variabilidade. Contudo, dez anos é o valor médio desta diferença temporal. Na grande maioria dos indivíduos, a fase crónica ou latente é assintomática, sendo que nos casos sintomáticos a alteração mais comum é linfadenopatia generalizada persistente. Traduz-se pela presença de adenopatias em duas ou mais cadeias ganglionares periféricas não contíguas e extra-inguinais, por um período superior a 3-6 meses, sem outra explicação. Os nódulos linfáticos são, geralmente, simétricos, ligeiramente aumentados, móveis, indolores, ruborizados e localizados na região cervical, submandibular, occipital e axilar. A maior parte das complicações severas e ameaçadoras de vida estão associadas a imunodepressão grave, com contagens de linfócitos T CD4+ inferior a 200 cél/ $\mu$ L. No entanto, certas doenças podem ocorrer com valores superiores, tal como, leucoplasia pilosa oral, herpes zóster, neuropatia periférica, púrpura trombocitopénica idiopática, vulvovaginite, dermatite seborreica e foliculite. A nível respiratório, o indivíduo pode apresentar durante todas as fases da infecção por VIH, bronquite aguda, sinusite, tuberculose e pneumonia bacteriana (na fase aguda, principalmente, por *Streptococcus pneumoniae*). As manifestações dos vírus *Herpes simplex*, *Varicella zoster* e do papiloma humano são, geralmente, mais severas, devido a maior recorrência e rápida progressão. Também, a presença de infeções sexualmente transmissíveis é maior, principalmente, por partilharem as mesmas formas de transmissão que o VIH. A nível renal, um indivíduo infetado por VIH pode apresentar microalbuminúria em 20% dos casos e está associado a uma complicação direta do VIH, denominada nefropatia por VIH, causa de doença renal terminal. Infeções do trato geniturinário de repetição são frequentes ao longo da infecção por VIH. As

duas doenças reumatológicas mais comuns, lúpus eritematoso sistémico e artrite reumatoide, não mostram evidências de aumento na incidência em indivíduos infetados por VIH. Paradoxalmente, estas doenças encontram-se de alguma forma suprimidas, sugerindo um sistema imunitário intacto, principalmente de linfócitos T CD4+, como um papel importante na patogénese de LES e AR. Sintomas constitucionais não específicos referidos são febre baixa, fadiga e sudorese noturna.(1,8,14)

A SIDA é uma síndrome presente em indivíduos com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 cél/ $\mu$ L e em qualquer pessoa que desenvolva uma doença oportunista associada ao VIH por um defeito severo na resposta imunitária. Estas doenças caracterizam-se por ocorrer de acordo com o grau de imunossupressão do indivíduo, sendo que quanto maior a contagem de linfócitos T CD4+, menor a frequência e melhor o prognóstico. As doenças oportunistas são essencialmente infeções, mas também incluem patologia maligna (por acumulação de erros no metabolismo celular com proliferação de células anormais) e doenças sem etiologia conhecida ou esclarecida e relacionadas com a infeção por VIH, tal como, a síndrome de emaciação ou a encefalopatia por VIH. As doenças definidoras de SIDA são a principal causa de morbilidade e mortalidade associada a infeção por VIH, contudo, os dados epidemiológicos alteraram-se significativamente desde a introdução da TARc, que proporcionou o surgimento de outras doenças não relacionadas diretamente com a infeção por VIH. Estas incluem neoplasias e doenças cardiovasculares, renais e hepáticas. Atualmente, doenças relacionadas com a SIDA, embora continuem a ser a principal causa de mortalidade, representam menos de 50% de mortes. Por outro lado, as doenças não relacionadas com a SIDA, malignas, hepáticas e cardiovasculares contabilizam, cada uma, 10-15% das mortes em indivíduos infetados por VIH. A pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* é a doença oportunista inicial mais comum, com 25% dos casos de pneumonia em infetados por VIH e 95% dos indivíduos apresentam contagens celulares inferiores a 200 cél/ $\mu$ L. A candidíase esofágica

ocupa o segundo lugar. O sarcoma de Kaposi, a infeção disseminada por *Mycobacterium avium*, a pneumonia bacteriana recorrente e a tuberculose são outras das doenças mais comuns relacionadas com SIDA. A tuberculose, nomeadamente nos países subdesenvolvidos, representa cerca de um terço de todas as doenças relacionadas com a SIDA e 10-15% das mortes como causa primária em infetados por VIH. Nos países desenvolvidos, representa, apenas, 5% dos indivíduos com SIDA. A elevada taxa de mortalidade por doenças hepáticas relacionadas com a SIDA deve-se, essencialmente, às coinfeções com os vírus das hepatites B e C. A infeção por citomegalovírus e por *Mycobacterium avium* ocorrem, principalmente, com contagem de linfócitos CD4+ inferior a 50 cél/ $\mu$ L. Alterações hematológicas são muito comuns na SIDA. Mais de 40% dos indivíduos com baixos níveis de CD4+ podem apresentar anemia, leucopenia, linfopenia ou trombocitopenia, assim como, numa fase de maior imunodepressão, hipergamaglobulinémia policlonal, embora a maior parte destas imunoglobulinas não sejam específicas para VIH. As doenças neurológicas da infeção VIH ocorrem, nomeadamente durante a SIDA e são infeções oportunistas ou neoplasias. Entre as infeções oportunistas do SNC mais comuns estão a toxoplasmose, a criptococose, a leucoencefalopatia multifocal progressiva e a tuberculose. A neoplasia mais comum é o linfoma primário do SNC.(1,4,10,16)

O VIH-1 é o responsável pela vasta maioria das infeções por todo o Mundo. Porém, mantendo uma percentagem inferior à infeção por VIH-1, o VIH-2 apresenta uma incidência maior em certas regiões, tal como a África Ocidental e Portugal, por exemplo. A história natural da infeção por VIH-2 é semelhante à infeção por VIH-1, embora seja caracterizada por valores inferiores de vírus no plasma, declínio de linfócitos T CD4+ mais lento e um período assintomático da infeção crónica maior.(1,10)

## b. Diagnóstico

No início de 1984, foi estabelecido o VIH como agente etiológico de SIDA. A partir desse momento, começou o desenvolvimento de testes laboratoriais que permitem a deteção da infeção por VIH. Por ordem cronológica surgiu a deteção de anticorpos, do antigénio p24 e, posteriormente, o teste de ácidos nucleicos (TAN). Esta evolução permitiu diminuir o tempo de intervalo entre a infeção e a sua deteção, denominado período de janela, de 22 dias com o teste de anticorpos para 16 dias com o teste do antigénio p24 e, posteriormente, para 12 dias com o TAN. O desenvolvimento de exames sensíveis na quantificação de ARN viral permitiu a monitorização da progressão da infeção por VIH de forma eficaz, associado à determinação dos níveis de linfócitos T CD4+ no sangue periférico.(1,10,17)

A Direção-Geral da Saúde recomenda o rastreio laboratorial da infeção por VIH em todos os indivíduos com idade compreendida entre 18 e 64 anos que, em caso de exposição de risco deve ser repetido, e noutras situações como dador de sangue, utente em diálise, história de abuso de drogas intravenosas, parceiros sexuais infetados por VIH, etc. O diagnóstico de infeção por VIH é feito pela identificação direta de VIH ou um dos seus componentes e/ou por deteção de anticorpos anti-VIH. Como referido anteriormente, o ARN viral só se torna detetável a partir de 10 a 15 dias após a infeção, o antigénio p24 entre 2-4 semanas e os anticorpos contra o VIH entre 2-6 semanas após a infeção primária.(17)

A deteção de anticorpos contra o VIH é o teste sanguíneo inicialmente realizado na infeção por VIH. O teste mais comum para a deteção do VIH é um ensaio imunoenzimático – EIA, também, conhecido como ELISA. É um teste de rastreio com alta sensibilidade e especificidade (> 99,78%). Na maioria dos laboratórios, é utilizado um *kit* que contém antigénios do VIH1 e do VIH2, permitindo a deteção de ambos os vírus. Estes *kits* contêm antigénios tanto naturais como recombinantes e são continuamente atualizados para aumentar

a sua sensibilidade a espécies recém-descobertas, tal como as do grupo O. Os testes EIA de quarta geração combinam a deteção de anticorpos para o VIH e do antigénio p24. O resultado pode ser positivo ou muito reativo, negativo ou não reativo, ou indeterminado ou parcialmente reativo. O antigénio é uma proteína do core do vírus e surge no sangue à medida que aumenta o nível de ARN viral na circulação. Os imunoensaios de quarta geração detetam o antigénio quando o nível de ARN se encontra entre 30,000 e 50,000 cópias/mL, sensivelmente 5 a 7 dias após a deteção de ARN viral. Certos casos levam a falsos positivos, tal como, a presença de anticorpos contra antigénios HLA de classe II, gravidez, transfusão sanguínea ou transplantação, auto-anticorpos, doença hepática, vacinação contra *influenza* recente e outras infeções virais agudas. Por estas razões, indivíduos suspeitos de ter infeção por VIH baseado num resultado positivo ou indeterminado num teste EIA têm indicação para repetição do teste. Para determinar se a infeção por VIH num indivíduo é recente, pode-se usar um teste EIA de uma geração inferior, que em caso de resultado positivo significa infeção estabelecida e é negativo em indivíduos com infeção recente. Raramente, pode acontecer que um indivíduo infetado por VIH (cujo tratamento foi feito num estágio precoce da infeção) tenha um resultado negativo no teste de rastreio. Tal não indica que a infeção tenha sido extinta, mas que as cargas virais são demasiado baixas para que se produza uma resposta imunitária mensurável.(1,10,17)

Em indivíduos com elevada suspeita de infeção por VIH, o teste inicial apropriado é o exame EIA. Caso seja negativo, a não ser que haja uma forte razão para suspeitar de infeção recente por VIH (exposição até 3 meses), o diagnóstico é descartado e, apenas, repete-se o teste caso exista indicações clínicas. Se o teste EIA é positivo ou indeterminado, este deve ser repetido duas vezes. Caso seja duplamente negativo, o resultado inicial positivo foi devido a um erro técnico durante o procedimento do exame e o indivíduo não está infetado por VIH. O resultado pode, contudo, ser positivo ou indeterminado (um teste é reativo e o outro não) e

procede-se a um teste rápido serológico de discriminação VIH-1/VIH-2. No caso de só um destes ser reativo, o diagnóstico da infeção está confirmado pelo vírus que apresentou reação. Quando ambos os vírus são reativos, o indivíduo é VIH positivo e envia-se a amostra para laboratório de referência. A combinação restante caracteriza-se por ambos os vírus não reativos ou o resultado do teste inconclusivo, o que implica a realização de TAN para o ARN do VIH-1. Caso este seja detetado, o indivíduo é VIH positivo e caso não seja detetado, envia-se a amostra para laboratório de referência, onde se procede a outro teste confirmatório tal como Western Blot. Atualmente, o uso do Western blot em Portugal e na Europa caiu em desuso, no entanto, continua a ser muito utilizado mundialmente. Trata-se de um teste confirmatório muito específico empregue após um EIA positivo ou indeterminado. Devido ao aumento da sensibilidade e, sobretudo, da especificidade dos ensaios imunoenzimáticos, a duplicação deste exame passou a ser a atitude diagnóstica mais indicada associado ao desenvolvimento de testes de deteção direta do VIH, tal como o TAN ou o RT-PCR.(1,17)

Para além dos testes básicos laboratoriais descritos na identificação de anticorpos contra o VIH, existem testes rápidos nomeadamente usados em rastreio da infeção por VIH conhecidos como testes “point of care” (POC) que fornecem resultados entre 1-60 minutos. Estes testes detetam anticorpos no sangue, plasma ou saliva. Quando estes são usados em sangue, a especificidade e sensibilidade é aproximadamente de 99%. No caso do uso de saliva, a sensibilidade mantém-se, mas a especificidade desce para 98%. O objetivo dos testes POC é descartar a infeção por VIH e nas situações positivas, inicia-se o processo de confirmação da infeção através de exames serológicos como descrito anteriormente.(1,8,17)

A deteção do VIH ou dos seus componentes é possível através de vários exames laboratoriais, importantes no diagnóstico da infeção por VIH, nomeadamente, o TAN. Os exames que identificam os níveis de ARN de VIH são, também, importantes na determinação do prognóstico e da resposta à terapia antirretroviral. O teste mais simples de deteção direta é

o exame de deteção do antígeno p24. Este é um tipo de EIA em que na fase sólida estão anticorpos para este antígeno. Consiste na identificação da proteína viral p24 no sangue do indivíduo infetado por VIH, onde esta proteína existe na forma livre e agregado ao respetivo anticorpo. Cerca de 30% dos indivíduos não tratados apresentam a proteína livre detetável no soro. Quando as amostras são tratadas com um ácido fraco para dissociar o complexo antígeno-anticorpo, o valor sobe para 50% dos indivíduos. Durante o curso da infecção, existe um equilíbrio entre o antígeno p24 e o anticorpo anti-p24. Porém, durante as primeiras semanas, antes do desenvolvimento da resposta imunológica, há um aumento bruto dos níveis do antígeno p24. Quando a resposta imunológica ocorre, estes níveis diminuem consideravelmente até se atingir o equilíbrio descrito. Na fase mais tardia e avançada da doença, quando os níveis circulantes de vírus são mais elevados, os níveis de proteína p24 também aumentam. A maior vantagem do exame de deteção do antígeno p24 é a sua identificação em indivíduos com possível síndrome aguda por VIH, uma vez que, nesta fase da doença, os níveis do antígeno encontram-se elevados. Atualmente, a capacidade para medir e monitorizar o ARN VIH no plasma de indivíduos infetados por VIH permitiu uma maior e melhor compreensão da patogénese da doença, controlar a resposta à TARc e fornecer um método de diagnóstico quando existem resultados indeterminados ou inconclusivos na deteção de anticorpos anti-VIH, nomeadamente, na infecção aguda e neonatal. Existem quatro exames usados para a deteção de ARN VIH no plasma, RT-PCR, bADN, TMA e NASBA. Para além destes, a PCR para o ADN VIH é também realizada como exame diagnóstico e amplifica o ADN proviral do VIH das células mononucleares existentes no sangue periférico. Os testes laboratoriais de deteção de ARN viral conseguem, atualmente, detetar apenas uma cópia por mililitro, enquanto que o teste PCR ADN consegue detetar ADN proviral na frequência de uma cópia por 10,000-100,000 células. Estes testes revelam-se extremamente sensíveis, mas falsos positivos ocorrem com uso de todos os testes mencionados, pelo que

vários exames são realizados de forma a aumentar a especificidade e sensibilidade do diagnóstico final.(1,8,10,17)

Os principais diagnósticos diferenciais da infeção por VIH incluem mononucleose infecciosa (principalmente na fase aguda da infeção), toxoplasmose, rubéola, sífilis, hepatite viral, infeção gonocócica disseminada e, menos frequentemente, outras infeções virais. Nalguns casos em que estavam presentes sintomas associados à síndrome viral aguda, tratava-se, na realidade, de uma infeção por VIH crónica em indivíduos que interromperam a terapia antirretroviral.(1,8)

## c. Tratamento

Apenas será focado o tratamento VIH-1 ao longo do capítulo, estando, devidamente, identificada a informação específica referente ao tratamento do VIH-2.

A terapia antirretroviral combinada é o único tratamento indicado na infecção por VIH. A partir de 1996, passou a ser usada mundialmente e alterou o rumo da infecção. Desde então, a incidência de doenças relacionadas com a SIDA diminuiu significativamente e permitiu a indivíduos infetados prolongar a sobrevivência e melhorar a qualidade de vida através da supressão da replicação viral. Esta eficácia necessita de uma estrita adesão à terapêutica, que é facilitada pela coformulação de fármacos e pela administração de antirretrovirais uma vez por dia. No entanto, as questões mais importantes referentes ao tratamento da infecção por VIH não têm resposta definitiva ou consensual, tal como, o momento ideal para iniciar TARc, a melhor combinação farmacológica nas diferentes fases da doença bem quando proceder à alteração, entre outras. Assim, perante estas incertezas, cada caso deve ser individualizado através de um plano baseado nas melhores combinações terapêuticas possíveis e de acordo com a vontade e necessidades do indivíduo infetado. Atualmente, novas terapias e novas estratégias terapêuticas estão continuamente a surgir, devido a processos de desenvolvimento farmacológico associados a grandes e importantes ensaios clínicos.(1,18)

Os fármacos antirretrovirais disponíveis para usar em regimes combinados estão organizados em cinco classes. Existem os inibidores da enzima transcriptase reversa nucleosídicos e nucleotídicos ou os inibidores de transcriptase reversa não nucleosídicos, os inibidores da protease, os inibidores de integrase e os que interferem com a entrada viral no organismo, denominados inibidores de fusão e antagonistas CCR5.(1,2,5)

Os inibidores da transcriptase reversa foram a primeira classe de fármacos com licença para o tratamento da infecção por VIH. Nenhum destes tem indicação para serem usados em monoterapia devido ao risco elevado do desenvolvimento de resistências. Os inibidores da transcriptase reversa não nucleósidos são relativamente seletivos para a transcriptase reversa do VIH-1, enquanto os NRTI's inibem, para além desta enzima, uma variedade de polimerases de ADN. Por esta razão, os efeitos adversos são mais proeminentes com os NRTI's, nomeadamente, lesão mitocondrial que se pode traduzir como esteatose hepática e acidose láctica, pancreatite e neuropatia periférica. A síndrome lipodistrófica está associada ao uso de análogos nucleósidos e caracteriza-se por intolerância à glucose, resistência à insulina, hiperlipidémia e redistribuição da gordura corporal. Os inibidores de transcriptase reversa aprovados incluem os análogos dos nucleósidos zidovudina, didanosina, lamivudina, abacavir e emtricitabina, o análogo nucleótico tenofovir e os NNRTI's nevirapina, efavirenze, rilpivirina e etravirina. Em relação aos análogos nucleósidos, a lamivudina (e a emtricitabina) é o melhor tolerado e com menor reações adversas e apresenta sinergia excelente com outros análogos, nomeadamente o tenofovir e o abacavir. Estes últimos associados à lamivudina ou emtricitabina são os mais indicados de todos os análogos. Os NNRTI's, nevirapina, delavirdina, efavirenze, etravirina e rilpivirina, atuam através da inibição da transcriptase reversa ao promoverem alterações conformacionais desta enzima com alteração dos locais ativos de ligação. Estes fármacos são muito seletivos para a enzima transcriptase reversa do VIH-1 e não têm atividade contra o VIH-2. O desenvolvimento de erupção maculopapular durante as primeiras semanas de tratamento está associado a todos os NNRTI's. Por vezes, surgem manifestações graves com risco de vida por hepatite fulminante ou colestática, necrose hepática e insuficiência hepática, sobretudo com nevirapina. O início da terapia com efavirenze na maioria dos indivíduos causa ligeiras cefaleias e vertigens, que regredem após algumas semanas de terapia. Por estas razões, está recomendado a sua administração antes de

dormir. A etravirina ao contrário dos outros NNRTI's não apresenta resistência cruzada, tanto que pode ser ativo contra VIH resistente aos outros NNRTI's. Os efeitos secundários mais comuns são erupções, cefaleias, náuseas e diarreia.(1–3)

Os inibidores da protéase VIH-1, como ritonavir, atazanavir, darunavir, entre outros, quando usados em combinação com inibidores da transcriptase reversa conseguem suprimir os níveis de replicação viral para valores inferiores a 50 cópias/mL, na maioria dos indivíduos, num período mínimo de 5 anos, os quais, estão, também, associados ao aumento de resistências virais quando usados em monoterapia. O ritonavir é um inibidor de protéase com eficácia comprovada e foi o primeiro desta categoria a ser aprovado. Entre os principais efeitos secundários estão náuseas, diarreia, dor abdominal, hiperlipidémia e parestesia oral. Este fármaco tem elevada afinidade para várias isoformas do citocromo P450, logo quaisquer outros fármacos que sejam metabolizados por esta via vão interagir com as concentrações séricas do ritonavir. A propriedade de “pharmacodynamic boosting” do ritonavir é usada na terapia antirretroviral para proporcionar a indivíduos infetados por VIH posologias mais convenientes. O atazanavir tem a vantagem de não provocar uma desregulação lipídica tão grande quanto os outros inibidores de protéase, mas, aumenta os níveis de bilirrubina sérica, cálculos renais e prolonga o intervalo PR no ECG. O referido fármaco pode ser administrado uma vez por dia e é dos mais usados no tratamento inicial. Os antirretrovirais tenofovir e efavirenze diminuem os níveis de atazanavir e estes devem ser elevados através de ritonavir em baixas doses.(1–3)

Os inibidores de entrada do VIH nas células interferem com a ligação do vírus ao recetor ou coreceptor ou interferem com o processo de fusão. O enfurtivide foi o primeiro a ser utilizado, seguido do antagonista do CCR5, maraviroc. Este último interfere com a ligação do VIH ao coreceptor CCR5 e está indicado em indivíduos portadores de vírus com tropismo

para este mesmo coreceptor. Por último, os inibidores da integrase, raltegravir, elvitegravir e dolutegravir, atuam ao bloquear a ação da enzima integrase do VIH, prevenindo a integração do provirus VIH no genoma da célula hospedeira. Estes estão entre os mais potentes e seguros dos antirretrovirais e são, frequentemente, parte da sua combinação inicial. O raltegravir tem efeito tanto contra o VIH-1 como o VIH-2, incluindo vírus com múltiplas resistências a outras classes de fármacos.(2,3)

Está recomendado o início da TARc em qualquer indivíduo infetado por VIH. No passado, em indivíduos com contagens superiores a 350-500 células por microlitro e assintomáticos, não era iniciada TARc devido à toxicidade medicamentosa, como potencial risco de desenvolvimento de resistências, limitação de opções terapêuticas em caso da sua falha e má adesão à terapêutica. Existem certas situações em que o indivíduo tem indicação para início mais urgente da TARc a saber, presença de infeções sintomáticas, gravidez, casais heterossexuais e homossexuais serodiscordantes para VIH-1 e pessoas infetadas por VIH que, pelas suas práticas, têm elevado risco de transmissão. No caso especial de indivíduos “long-term nonprogressors”, está, igualmente, indicado TARc, uma vez que, apesar de apresentarem carga viral muito diminuída, existe progressão da doença por VIH, devido ao progressivo declínio de CD4+, associado à ativação imune e inflamação. Em relação aos controladores elite, as indicações não são claras, baseando-se num processo individualizado.(11,18,19)

A terapia antirretroviral não erradica nem cura a infecção por VIH. Os indivíduos que têm indicação para iniciar TARc necessitam de ser informados sobre as consequências positivas e negativas do tratamento sendo, este, para toda a vida devido à doença crónica provocada pela infecção por VIH. Regra geral, a instituição de terapêutica deve ser rápida em doenças infecciosas. No que concerne à na infecção por VIH é necessário fazer um balanço

entre os riscos e benefícios e definir qual será a melhor combinação farmacológica para cada indivíduo. A adesão à terapêutica é um dos grandes problemas associados à eficácia da TARc. Atualmente, já existem formulações de administração diária única que facilitam a adesão, embora certas situações como depressão, toxicodependência ou instabilidade social, continuam a prejudicar o cumprimento desta terapia. A interrupção do tratamento está associada ao aumento rápido dos níveis de ARN VIH, diminuição dos níveis de linfócitos T CD4+ e deterioração clínica. Assim que o tratamento for iniciado, a TARc continua indefinidamente porque a sua interrupção não está indicada em nenhuma situação.(3,18,19)

Após o diagnóstico, a melhor opção terapêutica deve ser baseada nos resultados do teste de resistência aos antirretrovirais. Mutações de resistência estão presentes em até 20% dos indivíduos infetados. Para além do teste de resistência, deve-se seguir regras em relação ao melhor regime a escolher, assim como, devem ser utilizadas terapias combinadas e nunca monoterapia. Como indicado na figura 3, a terapia deve conter análogos nucleósido/tidos da transcriptase reversa (NRTI), a que se associa um inibidor da integrase, um inibidor da protease potenciado ou um inibidor não nucleósido da transcriptase reversa (NNRTI). No caso de se tratar de VIH-2, o tratamento antirretroviral deverá ser prescrito com precaução e discutido com médicos experientes. Contudo, na infecção por VIH-2, NNRTI e enfuvirtida estão contraindicados pela sua ineficácia e os IP/r apresentam atividade variável. Os inibidores da integrase (IPI), raltegravir e elvitegravir (potenciado por cobicistato) são eficazes na inibição da replicação de VIH-2. No caso de indivíduos em que ocorreu a exposição ao VIH nas últimas 2-6 semanas e está tomada a decisão de iniciar TARc, não se deve aguardar pelo resultado do teste de resistências. A eficácia da TARc está muito dependente do nível de imunossupressão no momento em que se inicia a terapêutica assim como diminui a possibilidade de contágio, uma vez que, nesta fase, a quantidade de vírus circulante é maior. No caso de indivíduos diagnosticados com infecção por VIH e infeções

oportunistas ao mesmo tempo, o início da TARc deve ser adiado 2-4 semanas durante o qual é realizado o tratamento da infeção oportunista. Esta diferença temporal permite diminuir a ocorrência de IRIS. Porém, em todos os indivíduos com contagens de linfócitos T CD4+ inferior a 50 cél/ $\mu$ L a TARc deve ser iniciada de imediato.(1,4,18,19)

A	B	Observações
<b>NNITR</b>	<b>N(t)ITR</b>	
<b>EFV</b> <b>RPV</b>	<b>TDF/FTC</b> ou <b>ABC/3TC</b>	TDF/FTC coformulado em comprimido único. ABC/3TC coformulado em comprimido único. EFV/TDF/FTC coformulado em comprimido único. <b>RPV/TDF/FTC coformulado em comprimido único.</b>
<b>NVP</b>	<b>TDF/FTC</b>	TDF/FTC coformulado em comprimido único.
<b>IP potenciado com Ritonavir</b>	<b>N(t)ITR</b>	
<b>ATV/r</b> <b>DRV/r</b>	<b>TDF/FTC</b> <b>ABC/3TC</b>	ATV/r: 300/100 mg qd. DRV/r: 800/100 mg qd.
<b>ITI</b>	<b>N(t)ITR</b>	
<b>RAL</b>	<b>TDF/FTC</b> ou <b>ABC/3TC</b>	TDF/FTC coformulado em comprimido único. <b>ABC/3TC coformulado em comprimido único</b>
<b>EVG/c</b>	<b>TDF/FTC</b>	<b>EVG/c/TDF/FTC só disponível em coformulação.</b>

Fig. 3 – Início da TARc em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1. Regimes preferenciais.(17)

A monitorização e acompanhamento do indivíduo infetado por VIH sob TARc é de grande importância no controlo da adesão e da eficácia da terapêutica. Para tal, recorre-se à deteção do ARN VIH por PCR-RT, de 3 em 3 meses nos primeiros dois anos de TARc e anualmente, após este período. A contagem de linfócitos T CD4+ segue as mesmas regras temporais. A falência terapêutica considera-se quando um indivíduo sob TARc há 6 meses, apresenta ARN VIH superior a 50 cópias/mL em duas determinações consecutivas, separadas por, pelo menos, 15 dias. Por outro lado, carga viral baixa persistente caracteriza-se por um valor entre 50 e 500 cópias por um longo período de tempo, estando mais relacionado com

IP/r do que NNTRI. No caso do VIH-2, basta uma determinação com valor de ARN superior a 50 cópias para significar falência vírica, visto que VIH-2 encontra-se, normalmente, em concentrações inferiores no organismo. Um *blip* significa uma única determinação com valores entre 50 e 500 cópias de ARN viral, antecedido e precedido por cargas virais indetetáveis.(19)

O SNC armazena VIH latente e permite a replicação viral. A TARc tem como objetivo erradicar o VIH do SNC, contudo a patogenia viral não se encontra totalmente esclarecida e as barreiras do SNC são muito condicionantes à farmacodinâmica dos antirretrovirais. Os efeitos terapêuticos e preventivos da TARc no SNC resultam de uma combinação de efeitos locais e sistémicos. Na periferia, a TARc reduz a ativação imunitária, diminui o influxo cerebral de linfócitos T e limita a fuga contínua do vírus para o cérebro. Localmente a TARc, suprime diretamente o VIH e a sua propagação dentro do SNC. Para tal, os antirretrovirais necessitam de penetrar nas barreiras, sangue-cérebro e LCR-cérebro, envolventes do SNC. O início precoce e não diferido da TARc parece trazer benefícios a longo prazo no tratamento da infecção por VIH no SNC. Quando é atingida a supressão plasmática, a supressão no LCR é geralmente alcançada com níveis de ARN VIH indetetáveis. Por outro lado, mesmo nos indivíduos em que a terapia falhou sistemicamente, pode ocorrer supressão viral no SNC. Nestes casos, a TARc é mais eficaz no LCR do que no sangue. A maior parte dos indivíduos sob TARc mantém carga viral residual, mesmo com uma terapêutica eficaz na penetração da barreira hemato-encefálica, porque apesar da TARc, biomarcadores inflamatórios do LCR, tal como a neopterina, mantêm-se elevados em alguns casos. Sendo assim, o SNC nem sempre retorna ao seu completo estado normal, permanecendo um estado basal inflamatório que não consegue ser suprimido pelos antirretrovirais, mesmo que haja eficácia sistémica. É sempre importante ajustar o tratamento através de possíveis resistências aos antirretrovirais ou baixa penetração na BHE. Em relação à penetração dos antirretrovirais, na classe dos NRTI's, o

tenofovir é o fármaco de primeira linha, embora apresente um perfil farmacocinético no LCR desfavorável e não exista documentação referente a farmacodinâmica no SNC. Por outro lado, lamivudina e emtricitabina demonstraram alcançar concentrações adequadas no LCR. No que respeita aos NNRTI's, o fármaco de primeira linha é o efavirenze, que, embora apresente uma favorável farmacocinética no SNC, tem alguns efeitos adversos neurológicos. Os inibidores de protéase são compostos lipídicos solúveis, mas o seu grande tamanho molecular limita a sua penetração no SNC. Como primeira linha dos IP/r, estão indicados o darunavir e o atazanavir ambos potenciados com ritonavir, de forma a aumentar a farmacocinética, mas a concentração de atazanavir permanece baixa no SNC. Atualmente, o único antirretroviral com neurotoxicidade comprovada é o efavirenze.(1–3,5)

## 7. Infecções oportunistas do SNC

### a. Toxoplasmose

A toxoplasmose continua a ser uma das infecções oportunistas do SNC mais frequente em indivíduos infetados por VIH/SIDA. Porém, desde a introdução da TARc a sua incidência em 10 anos desceu de 3,2 por 1000 pessoas/ano para 0,4. É causada por um protozoário intracelular, *Toxoplasma gondii*, e é mais comum nas Caraíbas e na França, com uma seroprevalência cerca de 50%, apesar de uma distribuição mundial muito variável. A toxoplasmose é, geralmente, uma complicação avançada da infecção por VIH e ocorre em indivíduos com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 cél/μL. Grande parte das infecções cerebrais por *Toxoplasma* resulta de reativação de infecção latente adquirida em algum momento da vida. A infecção é 10 vezes mais comum em indivíduos com anticorpos contra o parasita do que nos seronegativos. A transmissão interpessoal apenas é conseguida de forma vertical, por transfusões sanguíneas ou transplante de órgãos. Os fatores de risco para toxoplasmose incluem o grau de imunossupressão e a ausência da profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, uma vez que o trimetoprim/sulfametoxazol é, igualmente, uma terapia preventiva eficaz para a toxoplasmose.(1,2,20–22)

A infecção humana acontece após ingestão de oócistos maduros, contendo cistos, ou, na sua forma ativa, os taquizoítos, que num indivíduo saudável transforma o parasita na sua forma latente, os bradizoítos, e produz anticorpos contra este. A ingestão pode ocorrer por consumo de carnes contaminadas e malcozinadas (principalmente de porco, carneiro e cordeiro) ou por ingestão acidental de oócistos presentes em fezes de felinos (hospedeiro definitivo). Assim, após ingestão, o *Toxoplasma gondii* é transportado por monócitos para o fígado e, depois, para todo o organismo, acumulando-se na sua forma latente, bradizoítos, no

cérebro e músculos. Em indivíduos imunodeficientes, os linfócitos T CD4+ são incapazes de manter a infeção latente no SNC, o que resulta na transformação em taquizoítos e na sua replicação, levando a Encefalite por *Toxoplasma*. Normalmente, os taquizoítos produzem necrose cerebral focal, envolvido por uma densa parede de histiócitos e vasos inflamados, mas pode-se desenvolver uma encefalite mais difusa, denominada encefalite nodular microglial, em pessoas com imunossupressão grave.(1,2,20,21)

Em indivíduos imunocompetentes, a infeção é assintomática, embora possa, por vezes, assumir uma doença “mononucleosis-like”. Em doentes imunocomprometidos, a Toxoplasmose é sistémica e com pior prognóstico. Tipicamente, apresenta-se com febre, cefaleias e défices neurológicos focais. Pode também manifestar convulsões, hemiparesia ou afasia como consequência destes defeitos focais ou um quadro influenciado pelo edema cerebral progressivo e caracterizado por confusão, demência e letargia, que pode progredir para coma.(1,2,20)

O diagnóstico é, normalmente, suscitado com base em múltiplas lesões em muitos locais no SNC observadas numa RMN (fig.4), levando a uma maior investigação, posteriormente. O quadro clínico da Toxoplasmose é, normalmente, pouco específico e simula outras doenças do SNC, sendo o principal diagnóstico diferencial, o Linfoma Primário do SNC. A RMN é o exame mais sensível para estabelecer o diagnóstico desta encefalite e caracteriza-se por lesões múltiplas, edema marcado, hiperintensidade central em T2, localização das lesões nos gânglios da base e na interface córtico-subcortical, realce em anel ou nodular e presença de hemorragia. As técnicas avançadas de RM, nomeadamente a Espectroscopia Protónica e a RM de Perfusão, são promissoras no que toca ao aumento da capacidade de diferenciação diagnóstica, uma vez que permitem a seleção de doentes para biópsia ou tratamento médico empírico. Outras técnicas também aumentam a capacidade de

diagnóstico, como a SPECT com Tálcio-201, que é negativa nas situações infecciosas, nomeadamente na Toxoplasmose, enquanto é positiva no Linfoma Primário do SNC, e o FDG-PET que mostra o mesmo linfoma metabolicamente ativo diferenciando-o da Encefalite por *Toxoplasma*, metabolicamente inativa.(1,23,24)

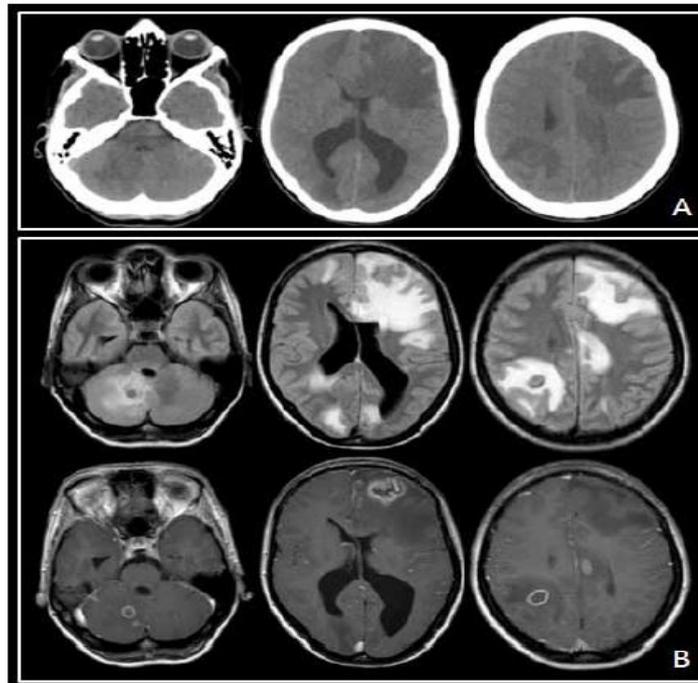


Fig. 4 – Lesões de toxoplasmose cerebral. Múltiplas lesões, com edema marcado, localizadas na interface córtico-subcortical e com realce em anel. A-TC, B-FLAIR e T1 após contraste paramagnético.(23)

O teste serológico deteta o anticorpo IgG para *Toxoplasma gondii* no plasma. Indivíduos com ET são positivos para o anticorpo antitoxoplasma IgG em cerca de 95% dos casos com o teste efetuado por ELISA e cerca de 85% com o teste IFA, sendo que o IgM antitoxoplasma não tem valor diagnóstico. A punção lombar permite recolher LCR para realizar PCR e detetar ADN do *Toxoplasma*. A especificidade da PCR é muito elevada, embora a sensibilidade seja, apenas, à volta de 50% quando testado antes, ou perto, do início do tratamento. Contudo, a contagem de células e a pesquisa do vírus Epstein-Barr por PCR

apresenta grande especificidade e sensibilidade para o Linfoma Primário SNC, o que permite excluir esta doença com elevada confiança, em caso de resultado negativo.(1,2,20,22)

A biópsia cerebral é um exame invasivo, que embora tenha complicações inerentes, apresenta algumas indicações no diagnóstico de uma ET. No decurso de uma investigação de infecção por *Toxoplasma gondii*, a biópsia cerebral tem indicação caso as serologias sejam negativas e/ou não haja resposta ao tratamento empírico 10-14 dias, após o seu início. Se o indivíduo é seronegativo, a probabilidade de uma lesão em massa ser devida a toxoplasmose é inferior a 10%. Nestas situações é necessário agir rápido e proceder a uma biópsia cerebral.(2,20)

O tratamento da toxoplasmose tem uma fase inicial com uma duração média de 6-8 semanas, podendo prolongar-se devido à extensão da doença ou a uma resposta incompleta ao tratamento. Segue-se uma fase de manutenção, enquanto ocorre a recuperação do sistema imunitário, que se prolonga até ao momento em que a contagem dos linfócitos T CD4+ seja superior a 200 células/ $\mu$ l, durante pelo menos 6 meses e com valores indetetáveis de VIH-1 ARN sob TARc. Esta fase deve ser retomada, caso a contagem de CD4+ regrida para valores inferiores a 200 células/ $\mu$ l.(2,20)

O tratamento de eleição é a combinação de sulfadiazina, pirimetamina e leucovorina (ácido fólico) durante 6-8 semanas, sendo que o último, tem como objetivo evitar toxicidade hematológica associada à pirimetamina. Como 2ª linha, a alternativa indicada é com pirimetamina associado a clindamicina e leucovorina, sendo que cotrimoxazol também é considerado opção. Outras possíveis associações incluem atovaquona, azitromicina, claritromicina, 5-fluorouracilo, minociclina e doxiciclina. A associação de trimetropim e sulfametoxazol (cotrimoxazol) com clindamicina demonstrou um aumento de eficácia (possivelmente por diferentes mecanismos de ação), porque os efeitos adversos eram menos

comuns e houve uma ligeira diminuição da mortalidade (não atingiu significado estatístico) em relação ao tratamento de primeira linha. A resposta terapêutica tem uma duração média de 5 dias, sendo que 74% melhora até 7 dias e 91% respondem positivamente à terapêutica em 14 dias. No caso de ausência de melhoria clínica e/ou radiológica num período de 10-14 dias desde o início do tratamento, deve-se proceder a uma revisão do diagnóstico, recorrendo à SPECT com *talium*, assim como, eventualmente à biópsia cerebral. As recaídas são frequentes e está recomendado, em indivíduos com história prévia de toxoplasmose cerebral, tratamento de manutenção ou profilaxia secundária com sulfadiazina, pirimetamina e leucovorina enquanto as suas contagens de linfócitos T CD4+ sejam inferiores a 200 cél/μL. Caso estas contagens sejam inferiores a 100 cél/μL e o indivíduo tenha o anticorpo IgG para o *Toxoplasma* deve receber profilaxia primária para a toxoplasmose. A associação de trimetoprim e sulfametoxazol, usada para prevenir a pneumonia por *Pneumocystis jirovici*, previne, igualmente, a toxoplasmose.(1,2,20,25)

Como terapia adjuvante, os corticosteroides estão indicados na hipertensão intracraniana grave e na presença de um grande efeito de massa. Também, os anticonvulsivantes podem ser usados em doentes com história de convulsões, como o ácido valpróico em indivíduos com epilepsia e sob terapêutica com NNRTI's ou IP's com o objetivo de evitar interações farmacológicas com outros antiepiléticos.(2,20)

Apesar da introdução da TARc, a mortalidade associada a ET permanece elevada (20-60%) após um ano de diagnóstico. Uma contagem baixa de células CD4+ no momento do diagnóstico, história de outra doença relacionada com SIDA, idade superior a 45 anos e presença de encefalopatia traduzem um pior prognóstico.(2)

## **b. Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva**

A leucoencefalopatia multifocal progressiva é uma importante infecção oportunista em indivíduos com SIDA, causada por um poliomavírus humano denominado vírus *John Cunningham* (JC). A LMP é uma manifestação tardia de SIDA e apresenta uma incidência de cerca de 1-4% nos indivíduos infetados por VIH. A presença de anticorpos do vírus JC na população em geral é de 50-90% e menos de 10% evidenciam replicação viral progressiva. Desde a introdução e uso global da TARc, a LMP é uma das poucas infecções oportunistas que não altera significativamente a frequência com que ocorre em indivíduos infetados por VIH.(1,4,20)

A LMP é a única manifestação clínica conhecida da infecção pelo vírus JC. Após a infecção, o vírus permanece latente no tecido linfóide, na medula óssea e no rim e, em 11-68% dos casos, no cérebro. A reativação do vírus JC latente acontece nos estados de imunossupressão, principalmente com uma contagem de CD4+ inferior a 100 células/ $\mu$ l. O vírus JC não é patogénico *per se*. A infecção neurológica e LMP ocorrem após mutações nas regiões de controlo não codificantes do vírus JC e na proteína da cápsula viral (VP1), que regula a ligação gangliosídica. Atualmente, existem 2 pontos de partida virais para o desenvolvimento da doença. Estes são infecção primária no cérebro por vírus JC proveniente de linfócitos circulantes após reativação na medula óssea ou uma reativação secundária no cérebro do vírus latente. No cérebro, o vírus infeta nomeadamente oligodendrócitos e astrócito, no entanto, pode, também, infetar células granulares cerebelares e neurónios piramidais corticais. Nestes últimos, o VIH-1 pode atuar diretamente como cofator para a replicação do vírus JC através da proteína TAT, que leva à ativação do promotor do vírus JC nas células gliais. As lesões típicas da LMP caracterizam-se por pequenos e múltiplos focos de desmielinização na região subcortical da substância branca que, com a progressão da

infecção, coalescem. Estas lesões podem estar localizadas nos hemisférios cerebrais, no cerebelo ou no tronco cerebral.(1,2,4,20,26)

As manifestações clínicas evidenciadas não são específicas e variam consoante a área do cérebro envolvida, caracterizada por défices neurológicos focais associada ou não a alterações do estado de consciência. A evolução da doença demora semanas a meses com os sintomas a fazerem-se sentir de forma insidiosa. Em casos de evolução aguda, a LMP é, muitas vezes, diagnosticada como AVC pela semelhança na forma de apresentação. As manifestações clínicas mais comuns são hemiparésia, demência, ataxia, afasia e disartria, défices dos campos visuais e défices sensoriais. Cerca de 20% dos indivíduos apresenta convulsões. Sinais e sintomas menos comuns associados à infecção pelo vírus JC são neuropatia das células granulares com ataxia cerebelosa, encefalopatia e meningite. Febre, cefaleias, náuseas, vômitos e efeito de massa são raramente vistos na LMP e, caso estejam presentes, sugerem outra etiologia.(1,2,20)

O diagnóstico é feito com recurso à neuroimagem e deteção do vírus JC no LCR. A RMN revela lesões sem realce na substância branca subcortical, com envolvimento das fibras em U, num padrão multifocal e assimétrico com afinidade para os lobos occipitais e parietais (fig.5). Estas lesões apresentam hiperintensidade em T2 e são marcadamente hipointensas em T1, o que facilita o diagnóstico diferencial entre LMP e a encefalite por VIH, dado que esta é geralmente isointensa em T1. O exame citológico do LCR após punção lombar revela número de células e proteínas normais ou ligeiramente elevadas. A PCR do vírus JC no LCR permite a deteção do seu ADN com uma sensibilidade de 70-80% e uma especificidade de 95-100%. O diagnóstico definitivo só é conseguido através de uma biópsia cerebral e está indicada em situações de incerteza diagnóstica quando não esclarecidas por

RMN e PCR do LCR. Histologicamente, caracteriza-se por perda de mielina com astrócitos bizarros e aumentados e macrófagos preenchidos por lípidos.(1,2,20,22–24,26,27)

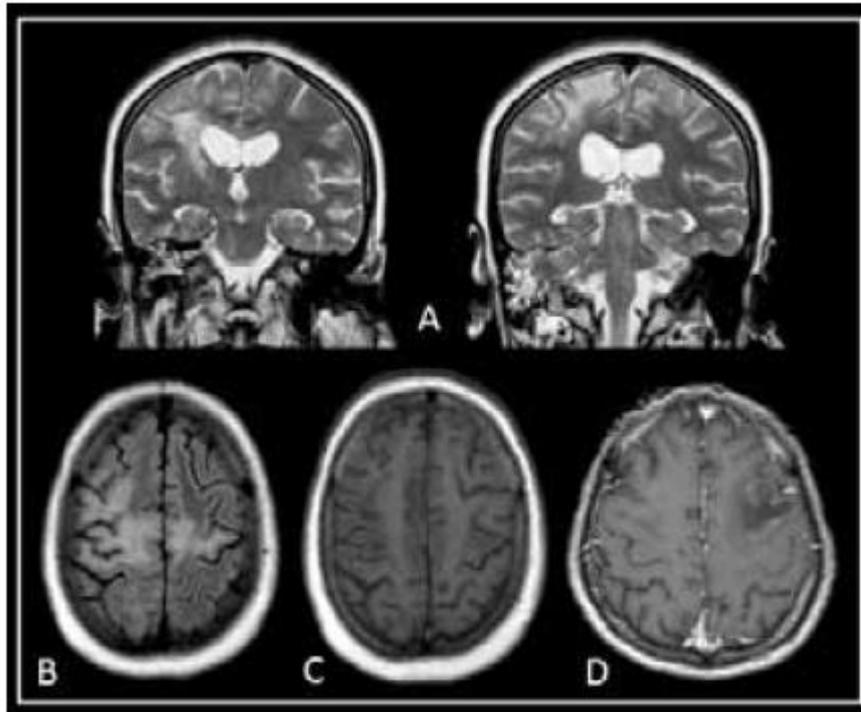


Fig. 5 – LMP. Lesões hiperintensas em T2 (A) e FLAIR (B) da substância branca subcortical, com envolvimento das fibras em U e com tradução em T1 (C), apresentando hipossinal. Normalmente, não se observa realce, mas pode existir realce periférico.(23)

Antes da disponibilidade da TARc, a maioria dos indivíduos com LMP morriam após 3 a 6 semanas desde o início dos sintomas. Atualmente, a sobrevivência aumentou de 10% para 15-50% e o seu tempo médio passou para 2 anos, embora, não haja tratamento efetivo para a LMP. Em indivíduos infetados por VIH e com LMP, o objetivo do tratamento é reconstituir o sistema imunitário. Apesar do grande impacto da TARc na sobrevivência, apenas 50% dos indivíduos infetados por VIH e LMP apresentam recuperação neurológica sob o seu efeito terapêutico. A presença de linfócitos T CD8+ citotóxicos específicos do vírus JC no plasma está associada a um aumento da sobrevivência. Muitos outros fármacos foram estudados e testados, mas sem resultados de eficácia comprovada. Um deles, o cidofovir,

mostrou pouca ou nenhuma eficácia, muito devido à pobre penetração no SNC associado à dose limite (em função dos efeitos adversos), enquanto um lípido derivado, CMX001, demonstrou resultados promissores “in vitro”. Paradoxalmente, pode ocorrer um agravamento do quadro clínico da LMP após o início da TARc, característico da síndrome inflamatória de reconstituição imunitária. A terapêutica adjuvante com corticosteroides tem benefícios positivos na inflamação sistêmica exuberante e/ou cerebral grave e está, apenas, indicada na LMP associada a IRIS.(1,2,4,20,26)

O prognóstico da LMP é reservado, porém alguns indivíduos com LMP apresentam uma forma benigna e até, por vezes, com recuperação espontânea. Fatores indicadores de maior sobrevivência são LMP como diagnóstico inicial de SIDA, contagem superior a 100 células/ $\mu$ L de linfócitos T CD4+ no diagnóstico, indivíduos sob TARc, carga viral VIH inferior a 500 cp/mL, baixos níveis do vírus JC no LCR e ausência de deterioração neurológica nos primeiros 2 meses após diagnóstico.(1,20)

### c. Meningite Tuberculosa

A OMS estima que um terço da população mundial está infetada por *Mycobacterium tuberculosis* e os infetados por VIH encontram-se em maior risco de desenvolver meningite tuberculosa. A infeção pode ocorrer no SNC por rutura de um tubérculo subependimial no espaço subaracnoideu ou por disseminação hematogénica, normalmente, a partir de um foco primário nos pulmões. Em áreas endémicas, tal como na África subsariana, a coinfeção por VIH e *Mycobacterium tuberculosis* ocorre com muito maior frequência, com algumas regiões a apresentarem incidências de 70-80%. Um indivíduo infetado por VIH e com uma prova tuberculina positiva tem um risco anual de 3-13% de desenvolver tuberculose ativa. A tuberculose do SNC, geralmente, manifesta-se já em doença por VIH avançada com contagens de linfócitos T CD4+ menores que 200 células/ $\mu$ l.(1,2,20)

A infeção ocorre após inalação do bacilo de Koch que atravessa os alvéolos pulmonares e atinge a circulação sistémica. A resposta do sistema imunitário, mediado por células T, ajuda a controlar a disseminação hematológica. A doença alastra-se rapidamente em indivíduos infetados por VIH que apresentam valores diminuídos de linfócitos T CD4+. No cérebro, granulomas ou focos de Rich podem formar-se na camada subependimial e podem evoluir para tuberculomas. Quando rompem, estes libertam antígenos das proteínas do bacilo de Koch que entram no espaço subaracnoideu e provocam uma intensa resposta inflamatória originando meningite. Esta resposta inflamatória ocorre, normalmente, na base do cérebro e pode conduzir a aracnoidite proliferativa e vasculite. Hidrocefalia pode, igualmente, desenvolver-se caso o exsudado inflamatório se estenda às cisternas basilares.(2,20)

As manifestações clínicas mais comuns de meningite tuberculosa são cefaleias, febre não muito elevada, irritabilidade e anorexia que ocorrem insidiosamente durante semanas. À

medida que a meningite progride, alterações de personalidade são evidenciadas, seguidas por meningismo, letargia, paralisia de pares cranianos e hemiparésia. Caso não seja tratada, pode ocorrer delírio, estupor e coma, associado a hidrocefalia e hipertensão intracraniana. O AVC é uma complicação que resulta de vasoespasmos e trombose e envolve, tipicamente, os gânglios basais. Abscessos cerebrais e tuberculomas podem ser assintomáticos ou evidenciar um quadro clínico de febre, cefaleias, delírio e lesões neurológicas provocadas pelo efeito massa, geralmente, sem doença sistémica ou inflamação meníngea.(1,20)

O diagnóstico de tuberculose do SNC é realizado por visualização direta da bactéria em cultura do LCR, cuja punção lombar é a base para o diagnóstico. O LCR mostra, tipicamente, uma pleocitose linfocítica com proteínas elevadas e baixo nível de glucose. A PCR do ADN de *Mycobacterium tuberculosis* apresenta uma especificidade de 98% e uma sensibilidade de 56%. Contudo, indivíduos infetados por VIH apresentam valores de sensibilidade mais elevados devido a uma incompleta resposta imunitária e, assim, maiores quantidades de bacilos circulantes. O teste diagnóstico considerado *Gold standard* de tuberculose é a cultura do *Mycobacterium tuberculosis*, no entanto, esta demora entre 2-8 semanas. O desenvolvimento de PCR no LCR veio diminuir, consideravelmente, o tempo de deteção da bactéria e tem a capacidade de aumentar a sensibilidade do diagnóstico quando usado em combinação com a técnica de Ziehl-Neelsen ou por várias repetições, tanto de punções lombares como dos testes mencionados. A radiografia torácica é anormal em, aproximadamente, 50% dos doentes com tuberculose e infetados por VIH. Como exame complementar imagiológico, a RMN é o exame indicado com grande sensibilidade na deteção de realce meníngeo. Tuberculomas e abscessos aparecem bem delimitados, diferenciados e mostram possíveis lesões provocadas por efeito massa. (2,20,22,24,27)

Caso a meningite tuberculosa não seja identificada, a infecção é geralmente fatal. A mortalidade da meningite tuberculosa associada ao VIH excede os 50%. Os fatores associados ao mau prognóstico incluem presença de outras doenças severas, contagem de linfócitos T CD4+ menor que 50 células/ $\mu$ L e a evidência de tuberculose multirresistente. O tratamento antituberculoso consiste numa fase inicial de 2 meses de terapia intensa usando isoniazida, pirazinamida, etambutol e rifampicina. Este último baixa os níveis de inibidores da protéase e de nevirapina no plasma, e, por isso, pode ser substituída por rifabutina. Após a fase inicial, o regime consiste, apenas, em 2 tuberculostáticos, isoniazida e rifampicina ou rifabutina, por um longo período de 7-10 meses, dependendo da resposta clínica e da resistência do bacilo de Koch. A duração da terapia deve ser aumentada para os 18 meses em indivíduos com tuberculomas e 18-24 meses para aqueles com organismos resistentes aos tuberculostáticos. O uso de corticosteroides como terapia adjuvante numa fase inicial (em casos de maior inflamação meníngea) mostrou melhorar as complicações associadas e diminuir a mortalidade. O tempo ótimo para iniciar a TARc permanece controverso, contudo, um atraso de, pelo menos, 2-4 semanas entre o início do tratamento da tuberculose e da TARc é recomendado, com intuito de evitar a síndrome inflamatória de reconstituição imunitária que pode levar a uma deterioração dos sintomas meníngeos e expandir ou provocar novas lesões cerebrais. Em indivíduos infetados por VIH sob TARc que adquirem meningite tuberculosa, devem continuar a TARc, embora os esquemas devam ser ajustados a fim de evitar interações medicamentosas, nomeadamente trocar rifampicina por rifabutina.(1,2,4,20)

## d. Meningite Criptocócica

*Cryptococcus neoformans* é um fungo capsulado encontrado em grandes concentrações no solo e fezes de aves. A sua transmissão ocorre por inalação de esporos que pode provocar infecção pulmonar primária, infecção latente ou doença disseminada. Existem quatro serotipos diferentes de *Cryptococcus*, A e D incluem o mais comum, *Cryptococcus neoformans var neoformans*, enquanto os serótipos B e C pertencem ao *Cryptococcus neoformans var gattii*. Este último, é, geralmente, encontrado em regiões tropicais e subtropicais e infeta indivíduos imunocompetentes, não estando diretamente relacionado com a infecção por VIH ou SIDA. Contudo, é responsável por 12% dos casos de meningite criptocócica em indivíduos infetados por VIH.(1,2,20)

A meningite criptocócica é a infecção das meninges mais frequente em indivíduos VIH+, principalmente quando a contagem de linfócitos T CD4+ é inferior a 100 células/ $\mu$ l. O fungo *C. neoformans*, embora tenha uma distribuição mundial, a sua prevalência varia consoante a região. É rara na Europa, ocorre entre 5-8% no EUA e 20-30% na África subsariana e sul da Ásia. A meningite criptocócica é a doença inicial definidora de SIDA em, aproximadamente, 2% dos casos. (2,20,27)

Como referido, *C. neoformans* entra no organismo por inalação. Nos pulmões, pode ocorrer uma infecção subclínica ou uma evidente criptococose pulmonar que pode disseminar-se para outros órgãos incluindo o sangue, pele, meninges (o mais comum), cérebro, olho, osso, próstata e suprarrenais. Uma vez que é um fungo capsulado, consegue escapar ao sistema imunitário e não é eliminado, o que permite infetar as meninges, zona com défice de imunoglobulinas e complemento, tornando a resposta imunitária ineficaz. Tipicamente, há formação de acumulações quísticas nos espaços Virchow-Robin, envolvendo os vasos sanguíneos penetrantes no cérebro e pares cranianos, denominados criptococomas.(2,20)

A infeção por *C. neoformans* ocorre, maioritariamente, como meningite subaguda ou meningoencefalite. A forma de apresentação é, normalmente, indolente, com sintomatologia que antecede 2-4 semanas o diagnóstico. O quadro clínico mais comum caracteriza-se por febre, náuseas, vómitos, cefaleias e sinais meníngeos. No caso de meningoencefalite pode existir manifestações de letargia, alterações de comportamento e de personalidade, perda de memória e défices neurológicos focais. A hipertensão intracraniana é a causa principal da sintomatologia, que se desenvolve por hidrocefalia comunicante. A diminuição da reabsorção do LCR pelas vilosidades aracnoides, julga-se ser devido à cápsula polissacarídea aderente do fungo. No entanto, esta complicação pode ser silenciosa e potencialmente fatal. Os sinais meníngeos clássicos, tal como rigidez da nuca, fotofobia, sinal de Kernig ou púrpura petequiral, apenas estão presentes em 25-33% dos indivíduos com meningite criptocócica. Esta doença pode estar associada a criptococomas e envolvimento dos nervos cranianos. O envolvimento cutâneo acontece em cerca de 10% dos doentes e existem diferentes tipos de lesões descritas, sendo que a lesão mais comum se assemelha ao *Molluscum contagiosum*, embora, no caso na infeção por *C. neoformans*, as lesões evoluírem para necrose central ou ulceração. Manifestações incomuns são linfadenopatia, úlceras do palato e da glote, artrite, gastroenterite e prostatite. (2,20)

Cerca de um terço dos indivíduos com meningite criptocócica tem associado doença pulmonar, logo uma forma de apresentação possível é através da pneumonia criptocócica. Manifesta-se por febre, tosse, dispneia com um Rx torácico anormal. O diagnóstico diferencial, num indivíduo VIH+ com baixa contagem de linfócitos T CD4+, entre uma infeção pulmonar por *Pneumocystis jiroveci* e por *C. neoformans*, é necessário. Ambas as patologias se apresentam no Rx torácico com infiltrados alveolares e intersticiais. Para tal, recorre-se a cultura de expetoração para esclarecer o diagnóstico. Todos os indivíduos

infectados por VIH e com criptococose pulmonar devem realizar punção lombar para excluir disseminação para o SNC. (20)

O diagnóstico de meningite por *C. neoformans* é feito por identificação do organismo no LCR com a coloração por tinta da china, cultura e/ou por deteção do antígeno criptocócico. As hemoculturas devem ser realizadas e, em cerca de 50-70% dos casos, são positivas para *C. neoformans*. Cerca de 20-30% dos doentes apresentam um perfil normal no exame do LCR. As alterações frequentemente encontradas são um ligeiro aumento de linfócitos, uma concentração de glucose diminuída ou um aumento da concentração de proteínas.(2,20) A punção lombar com manometria é, especialmente, informativa uma vez que a pressão de abertura do LCR está aumentada. A biópsia cerebral está indicada para fazer o diagnóstico de criptococoma no SNC.(1,20,22,27)

Os princípios de tratamento da meningite criptocócica baseiam-se em terapia antifúngica, diminuir a pressão intracraniana caso se encontre elevada, iniciar e/ou otimizar a terapia antirretroviral, para melhorar a função imunitária, e tratamento de IRIS, caso se desenvolva.(1,20) A terapia antifúngica divide-se em 3 fases a saber: indução, consolidação e manutenção. Na fase de indução, o tratamento recomendado é a anfotericina B IV em combinação com flucitosina oral por um período mínimo de 2 semanas. A anfotericina consegue eliminar *C. neoformans* de forma mais rápida do que o fluconazol e a anfotericina B associada a flucitosina ainda mais rápido que anfotericina B em monoterapia. Atualmente, está mais indicado o uso de formulações lipídicas de anfotericina B, a anfotericina B lipossomal, uma vez que está associada a menor nefrotoxicidade, entre outras reações adversas. A fase de consolidação está indicada quando ocorre uma melhoria clínica significativa e uma cultura do LCR negativa, que consiste em 8 semanas de fluconazol oral. A fase de manutenção continua com fluconazol oral até que o doente, assintomático, tenha uma

contagem de linfócitos T CD4+ superior a 200 cé/μL por um período de 6 meses sob TARc. Para indivíduos que não tolerem o fluconazol ou não haja resposta, a indicação de 2ª linha é o intraconazol oral. Outros antifúngicos não apresentam, ainda, eficácia documentada no tratamento da meningite criptocócica.(1,2,20)

Na meningite criptocócica, mais de 90% das mortes ocorridas nas 2 primeiras semanas e 40% das mortes entre as semanas 3-10 foram secundárias à hipertensão intracraniana. Na suspeita de meningite criptocócica, deve-se realizar uma punção lombar com medição da pressão de abertura. Uma pressão superior a 25 cm/H<sub>2</sub>O significa uma elevada pressão de abertura que está associado a pior prognóstico. Está recomendado nestes casos atuação imediata através de punções lombares diárias com o objetivo de drenar 50% do LCR, cerca de 20-30 mL. Caso não seja possível realizar este procedimento ou não houver melhoria clínica, nomeadamente diminuição do edema cerebral, prossegue-se para a colocação de um dreno lombar, ventriculostomia ou colocação de um shunt ventrículo-peritoneal.(2,20)

O início da TARc continua a ser uma incógnita, tendo em conta a frequência com que ocorre a IRIS. Contudo, alguns estudos defendem uma diferença de 2-10 semanas até se iniciar a TARc, após culturas do LCR negativas. Atualmente, a incidência de IRIS após início da TARc em doentes diagnosticados com meningite criptocócica continua elevada, ocorrendo em 20-40% dos casos. A maioria dos doentes que desenvolvem IRIS estão associados a indivíduos que iniciam TARc pela primeira vez e têm níveis de ARN VIH muito elevados. Uma característica importante no início da TARc é o facto de a IRIS poder mimetizar uma apresentação inicial de meningite criptocócica e sugerir falha do tratamento. Neste caso, trata-se de uma IRIS “unmasking”. O tratamento apropriado da IRIS baseia-se em continuar tanto a terapia antirretroviral, como, a terapia antifúngica, associado a corticosteroides na presença de casos sintomáticos severos com inflamação sistémica exuberante.(2,4,20)

## 8. IRIS

A síndrome inflamatória de reconstituição imunitária caracteriza-se por uma resposta inflamatória paradoxal. Alguns indivíduos após começar TARc, em vez de melhorarem, apresentam uma deterioração clínica, mesmo com diminuição dos níveis de ARN VIH e com aumento da contagem de linfócitos T CD4+. Nomeadamente, quando o início da TARc é feito em indivíduos com contagens inferiores a 50 células/ $\mu$ L.(1,2)

O mecanismo subjacente simula uma reação de hipersensibilidade tipo IV que reflete a recuperação aguda do sistema imunitário. Aumenta a resposta inflamatória, através do maior ataque a antigénios, infecciosos ou não, promovido por uma maior disponibilidade de células imunitárias, que, no momento de ligação a estes antigénios, libertam grande quantidade de citocinas a nível sistémico, que se traduz em níveis elevados de inflamação. Os sinais e sintomas podem aparecer num período desde duas semanas a dois anos após o início da TARc e incluem linfadenopatia localizada, febre prolongada, infiltrados pulmonares, hepatite, aumento da pressão intracraniana, uveíte, sarcoidose e doença de Graves. A incidência de IRIS envolvendo o SNC está a aumentar e o prognóstico parece ser pior do que IRIS não neurológica.(1,4,20)

Existem duas formas de IRIS que assumem uma incidência de, aproximadamente, 50% cada. A forma paradoxal apresenta recorrência de sinais e sintomas de uma infecção do SNC, previamente identificada e tratada, ou declínio do quadro clínico já instaurado, enquanto a forma “unmasking” caracteriza-se por um quadro clínico e alterações neurorradiológicas de novo, após o início de TARc (até 6 meses antes). Para o diagnóstico de IRIS é necessário verificar-se um declínio na carga viral e a presença de sintomatologia não explicada por uma doença recentemente adquirida ou a evolução natural de uma doença previamente adquirida ou por toxicidade farmacológica. A IRIS não evidenciou alteração da

sua incidência, desde que a TARc foi iniciada até a data atual, mantendo-se entre 17-25%. A infecção oportunista mais comum associada à IRIS é a PML (18-23%), no entanto, mesmo em menor proporção, meningite criptocócica, tuberculose e toxoplasmose são infecções oportunistas muito associadas ao desenvolvimento de IRIS. O desenvolvimento da forma paradoxal está em maior risco em indivíduos em que a infecção oportunista do SNC foi a doença definidora de SIDA. Por outro lado, esta forma de IRIS está associada a uma restauração imunitária mais rápida e a um maior declínio na carga viral em resposta à TARc, em comparação com indivíduos que não desenvolveram IRIS. No caso de “unmasking” IRIS, verifica-se, igualmente, uma maior resposta à terapêutica, embora com menor diferença estatística.(1,2,4,26)

O início de TARc, apesar de não existir indicações claras, deve ser diferido 2 semanas desde qualquer infecção neurológica, embora estudos não revelem maior risco significativo por iniciar antes deste período. O momento ideal para iniciar TARc continua controverso em indivíduos com infecções oportunistas do SNC. Contudo, o desenvolvimento de IRIS parece não piorar o prognóstico destes indivíduos. No caso de reação inflamatória exuberante, o uso de esteroides pode estar recomendado, apesar das indicações não serem claras. Não existe tratamento ou protocolo de tratamento para a IRIS, mas a maior parte dos doentes exhibe recuperação espontânea (ou sob corticoterapia), sendo que a TARc nunca deve ser descontinuada.(1,2,4,20)

## 9. Discussão e Conclusões

O sistema nervoso central encontra-se, particularmente, suscetível na infecção por VIH. Este vírus apresenta elevado neurotropismo e, na ausência de TARc, provoca um contínuo de alterações neurocognitivas que favorecem a infecção oportunista a longo prazo. As alterações neurológicas são provocadas pela inflamação cerebral desencadeada pela destruição celular. Neste artigo de revisão, são apenas descritas as quatro infeções oportunistas mais comuns do SNC: a leucoencefalopatia multifocal progressiva, a toxoplasmose, a tuberculose e a meningite criptocócica. Qualquer uma destas representa uma doença definidora de SIDA.

Atualmente, através de dados epidemiológicos, tem-se revelado que, embora a incidência das infeções oportunistas do SNC tenha vindo a diminuir, estas continuam a ter um efeito devastador nos indivíduos VIH+, especialmente, naqueles diagnosticados numa fase já avançada da doença, em que o tratamento é inexistente, inadequado ou por má adesão á terapêutica. A mortalidade associada continua elevada, mesmo com tratamento apropriado e as recorrências e defeitos neurológicos residuais, após recuperação, continuam, igualmente, comuns. Para algumas destas infeções, tal como LMP e tuberculose multirresistente, tratamentos curativos não existem, logo há uma necessidade muito grande de prevenção e diagnóstico precoce da infecção VIH e, conseqüentemente, das infeções oportunistas do SNC. A TARc desempenha, nestes casos, o principal papel na prevenção, contudo, o acesso mundial, mas em países subdesenvolvidos, continua escasso.

Desde o início da TARc, em 1996 que, como atrás referido, a incidência de infeções oportunistas do SNC diminuíram. Contudo, no caso da PML, tal não foi verificado, tendo a sua incidência permanecido estável. Esta infeção é considerada das mais devastadoras e, embora a sua incidência se tenha mantido, vários estudos demonstraram uma melhoria do prognóstico.

Indivíduos sob terapia antirretroviral devem manter uma apertada vigilância. No caso de deterioração clínica de uma pessoa que iniciou TARc, deve-se sempre considerar estar na presença de uma síndrome inflamatória de reconstituição imune (IRIS) associada ao sistema nervoso central. A incidência da IRIS tem vindo a aumentar atingindo, atualmente, 20%, aproximadamente. Embora, ainda sem consenso, na presença de uma infecção oportunista do SNC, o início da TARc deve diferir, pelo menos, 2 semanas em relação ao tratamento da infecção. Porém, paradoxalmente, vários estudos demonstraram que indivíduos que desenvolveram IRIS, apresentam, posteriormente, uma restauração imunitária mais rápida e menores valores de ARN VIH circulantes.

Nesta análise pré-TARc vs TARc, releva-se, também, de elevada importância a adesão à terapêutica. Os dados epidemiológicos mostraram uma diminuição substancial da incidência de infecções oportunistas no SNC, mas pode-se pôr em causa se este valor não poderia ser ainda menor. Alguns indivíduos apresentam barreiras sociais, por más condições socioeconómicas, ou problemas correntes, tal como, depressão ativa ou abuso de drogas, o que impede que o indivíduo infetado por VIH mantenha terapia antirretroviral correta. Atualmente, para aumentar a adesão, as formulações farmacológicas foram muito melhoradas, com capacidade para se restringir a um único comprimido. É, igualmente, necessário promover um aumento do esforço conjunto de prestadores de cuidados de saúde e família perante casos como estes para que se consiga manter uma total adesão terapêutica.

As quatro infecções oportunistas do SNC descritas são as mais frequentes no contexto de infecção neurológica no VIH. É importante contextualizar e rever estas quatro doenças para recordar as características de cada uma, uma vez que, um errado diagnóstico pode atrasar o início do tratamento, o que acarreta consequências negativas para o doente e, conseqüentemente, compromete o seu prognóstico. Por outro lado, foram reportados casos em

que estas infeções oportunistas foram a apresentação inicial da infecção VIH/SIDA. Este dado apoia a necessidade de as colocar como diagnóstico diferencial, quando a suspeita e/ou o quadro clínico for sugestivo.

Concluindo, o desenvolvimento de infeções oportunistas do SNC em pessoas com VIH/SIDA decresceu substancialmente, o que é indicativo de um tratamento com TARc de sucesso que começa a ser acessível mundialmente. Por outro lado, o conhecimento adquirido, ao longo dos anos, pela epidemia provocada por VIH, permitiu a compreensão de múltiplas infeções, muitas delas consideradas, erradamente, raras.

De qualquer forma, indivíduos com infeções VIH desconhecidas e, assim, não tratadas, continuarão a apresentar infeções oportunistas. Devido ao estigma associado ao diagnóstico, fraco acesso a cuidados de saúde, indisponibilidade de TARc, má adesão à terapêutica ou outros fatores, a persistência deste grupo vulnerável de pessoas deve aumentar os esforços para melhorar as consequências das infeções oportunistas do SNC no contexto de VIH.

## **10. Agradecimentos**

Agradeço especialmente ao meu orientador, Prof. Doutor José Gabriel Saraiva da Cunha, Diretor do Serviço de Doenças Infeciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra, por toda a ajuda, dedicação e disponibilidade ao longo da realização deste trabalho. Também agradeço à minha família e amigos, nomeadamente, os meus pais por todo o apoio e carinho prestado.

## 11. Referências Bibliográficas

1. Fauci AS, Longo DL., Loscalzo J, Kasper DL. Harrison's Principals of Internal Medicine 19th Edition. 2015. 1215-1285 p.
2. Tan IL, Smith BR, von Geldern G, Mateen FJ, McArthur JC. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;11(7):605–17. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70098-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70098-4)
3. Marinella A, Lanzafame M, Bonometti MA, Gajofatto A, Concia E, Vento S, et al. Neurological complications of HIV infection in pre-HAART and HAART era: a retrospective study. *J Neurol* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2015;262(5):1317–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25877836>
4. Riveiro-Barciela M, Falcó V, Burgos J, Curran A, Van den Eynde E, Navarro J, et al. Neurological opportunistic infections and neurological immune reconstitution syndrome: Impact of one decade of highly active antiretroviral treatment in a tertiary hospital. *HIV Med.* 2013;14(1):21–30.
5. Yilmaz A, Gisslén M. Treatment of HIV in the Central Nervous System. *Semin Neurol.* 2014;34(1):14–20.
6. Diniz A, Duarte R. Portugal: Infecção VIH, Sida e Tuberculose em números - 2014. Direcção Geral de Saúde. 2014;10–24.
7. McKellar MS, Cope AB, Gay CL, McGee KS, Kuruc JD, Kerkau MG, et al. Acute HIV-1 Infection in the Southeastern United States: A Cohort Study. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2013;29(1):121–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3537297&tool=pmcentrez>

&rendertype=abstract

8. Sax PE. Acute and early HIV infection: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate®. 2015.
9. Spudich SS. Topics in Antiviral Medicine CROI 2014 : Neurologic Complications of HIV Infection. *Top Antivir Med.* 2014;22(2):24–31.
10. Bartlett JG. The natural history and clinical features of HIV in adults and adolescents. UpToDate. 2015.
11. Kallianpur AR, Levine AJ. Host Genetic Factors Predisposing to HIV-Associated Neurocognitive Disorder. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2014;11(3):336–52.
12. Rabinoff M. Acute Pancreatitis during Primary HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 1997;336(25):1836–7.
13. Kelley CF, Barbour JD, Hecht FM. The relation between symptoms, viral load, and viral load set point in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45(4):445–8.
14. Braun DL, Kouyos RD, Balmer B, Grube C, Wber R, Gunthard HF. Frequency and spectrum of unexpected clinical manifestations of primary HIV-1 infection. *Clin Infect Dis.* 2015;61(6):1013–21.
15. Siddiqi Z, Karoli R, Fatima J, Dey R, Kazmi K. A case of cerebellar dysarthria as the presenting symptom of HIV infection. *J Assoc Physicians India.* 2014;62(8):731–3.
16. Bartlett JG, Sax PE. Primary prevention of opportunistic infections in HIV-infected patients. UpToDate®. 2015.
17. George FM. Diagnostico e rastreio laboratorial da infecção pelo virus da imunodeficiencia humana (VIH). *Direcção Geral de Saúde.* 2014;1–16.

18. Bartlett JG, Sax PE. Antiretroviral therapy in HIV-infected patients. UpToDate®. 2015.
19. Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA. Recomendações portuguesas para o tratamento da infecção VIH. Direcção Geral de Saúde. 2015;1–102.
20. Bilgrami M, O’keefe P. Neurologic diseases in HIV-infected patients. In: Biller J, Ferro JM, editors. Handbook of Clinical Neurology. Maywood, IL, USA: Elsevier B.V.; 2014. p. 1321–44.
21. Beran O, Kodym P, Maly M, Davidova A, Reinartova G, Jilich D, et al. The Effect of Latent *Toxoplasma gondii* Infection on the Immune Response in HIV-Infected Patients. Biomed Res Int [Internet]. Hindawi Publishing Corporation; 2015;2015:1–7. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/271842/>
22. Siddiqi OK, Ghebremichael M, Dang X, Atadzhanov M, Kaonga P, Khoury MN, et al. Molecular Diagnosis of Central Nervous System Opportunistic Infections in HIV-positive Zambian Adults. Clin Infect Dis. 2014;58(12):1771–7.
23. Gomes BC, Nunes J, Pinto J, Gouveia P, Pais RP. Neuroimagem na Infecção Vírus da Imunodeficiência Humana. Acta Med Port. 2012;25(S1):7–12.
24. Nishijima T, Gatanaga H, Teruya K, Tajima T, Kikuchi Y, Hasuo K, et al. Brain Magnetic Resonance Imaging Screening Is Not Useful for HIV-1-Infected Patients Without Neurological Symptoms. AIDS Res Hum Retroviruses. 2014;30(10):970–4.
25. Goswami RP, Goswami RP, Rahman M, Ray Y, Tripathi SK. Alternative treatment approach to cerebral toxoplasmosis in HIV/AIDS: experience from a resource poor setting. Int J STD AIDS. 2014;0(0):1–6.
26. Iannetta M, Bellizzi A, Lo Menzo S, Anzivino E, D’Abramo A, Oliva A, et al. HIV-

associated progressive multifocal leukoencephalopathy: longitudinal study of JC virus non-coding control region rearrangements and host immunity. *J Neurovirol.*

2013;19(3):274–9.

27. Wright EJ. Neuro OIs. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014;9(6):539–44.