

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

**COMPROMETIMENTO NEUROLÓGICO EM PACIENTES HIV POSITIVOS EM
CENTRO DE REFERÊNCIA NA CIDADE DE BELÉM - PA, NO PERÍODO DE
JANEIRO A DEZEMBRO DE 2006.**

MICHELLE PIMENTEL MAGALHÃES

BELÉM – PARÁ

2008

MICHELLE PIMENTEL MAGALHÃES

**COMPROMETIMENTO NEUROLÓGICO EM PACIENTES HIV POSITIVOS EM
CENTRO DE REFERÊNCIA NA CIDADE DE BELÉM - PA, NO PERÍODO DE
JANEIRO A DEZEMBRO DE 2006.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
para obtenção do grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.
Orientadora: Msc Maria do Perpétuo
Socorro Costa Corrêa

BELÉM – PARÁ

2008

MICHELLE PIMENTEL MAGALHÃES

**COMPROMETIMENTO NEUROLÓGICO EM PACIENTES HIV POSITIVOS EM
CENTRO DE REFERÊNCIA NA CIDADE DE BELÉM - PA, NO PERÍODO DE
JANEIRO A DEZEMBRO DE 2006.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
para obtenção do grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.
Orientadora: Msc Maria do Perpétuo
Socorro Costa Corrêa

BANCA EXAMINADORA

1. _____

2. _____

3. _____

Julgado em: ____/____/____

Conceito: _____

**À Nossa Senhora de Nazaré, minha luz em todos os momentos e
à minha família, meu conforto e alicerce.**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por permitir a realização de meus sonhos e obtenção de sucesso em meus objetivos, ao iluminar meus passos e conduzir minhas mãos nessa profissão tão nobre que é a Medicina.

Ao meu pai, pelas caronas, apoio, compreensão e pelo esforço incansável em seu trabalho, tendo que se ausentar por tantas vezes na procura de recursos que melhorem a minha educação e evolução profissional. À minha mãe por cuidar de mim em suas horas vagas, acreditar no meu sucesso e sonhar muitas vezes ao meu lado, dando-me forças para seguir em frente.

À minha irmã Kézia (cabeção) por sempre estar ao meu lado, rindo nos momentos de descontração, enchendo-me de doces e guloseimas para alegrar os meus dias, levando-me pra passear, como se fosse “sua criança” para aliviar meu stress, mas principalmente por saber conduzir os momentos de irritação e ansiedade quando enfrentava dificuldades em minhas responsabilidades e por nunca me deixar desistir daquilo que realmente quero.

Ao meu irmão Saul pelas sessões de “Playstation” que me faziam esquecer as dificuldades do dia-a-dia e pela sua presença, mesmo que por vezes longínqua. À Sônia, por ser muito mais que uma “secretária do lar”, por cuidar de mim e da minha família como se fôssemos seus filhos, sempre de bom humor e disposta a ajudar.

Ao Dersú pelas tantas vezes que deixou de estudar e até mesmo de dormir para consertar meu computador ou para procurar programas que fossem úteis no desenvolvimento dessa pesquisa. Ao Roney que se disponibilizou a ir comigo ao Instituto Evandro Chagas e deu muitas dicas em relação à procura de artigos científicos para montagem de um bom referencial teórico, perdendo grande parte de seu tempo.

Aos funcionários do CASA DIA que me receberam de braços abertos e cederam seu espaço para que eu pudesse coletar os dados da pesquisa, principalmente ao Marquinhos que me ajudou na procura dos prontuários, sempre com um sorriso confortante a oferecer.

Ao Edson Mariano Júnior (Alemão), que além de proporcionar momentos indescritíveis, apoiou cada decisão minha, agüentou meus choros quando achava que tudo estava dando errado, foi minha fuga, meu lazer, meu amigo, companheiro, conselheiro e namorado, além de ajudar na organização dos dados, traduções e finalização deste trabalho.

À Dra Socorro Corrêa, pelo auxílio na orientação deste trabalho. À profa Silvia Bahia, por sempre estar disposta a ajudar, disponível até fora do horário de trabalho, inicialmente como professora na disciplina de Saúde Coletiva, depois como coordenadora de trabalhos de conclusão de curso, mostrando-se uma pessoa admirável, solucionadora de problemas, exemplo de docente.

Aos meus amigos do curso Natássia, Paola, Taís, Edson, Leonardo, Carlos Armando, Andrezinho e aos outros da turma, que sempre se solidarizaram nos momentos de dificuldade que enfrentei na realização deste trabalho e sempre foram companheiros para todas as horas. Aos amigos que ganhei no decorrer da vida, que souberam compreender a minha ausência e por fazer-me feliz pelo simples fato de estarem por perto nos momentos mais oportunos.

A todas as outras pessoas que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização deste trabalho.

“Há momentos em que a desilusão e o desespero tornam-se verdadeiras
alavancas que impulsionam diretamente ao sucesso”.

Michelle Magalhães

RESUMO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2004 somavam-se cerca de 39,4 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS no mundo, tal que nesses pacientes o comprometimento neurológico é causa freqüente de complicações da infecção, apesar do advento da terapia anti-retroviral. A partir dessas afirmações, elaborou-se um estudo retrospectivo e transversal através da análise de prontuários de pacientes HIV positivos de um centro de referência para doenças infecciosas adquiridas. Foram consultados 254 prontuários, dos quais 144 preenchiam critérios para participar do estudo. Entre estes, 29,9% dos casos apresentaram algum tipo de comprometimento neurológico, que incluíam doenças oportunistas (neurotoxoplasmose 49%, citomegalovirose 7%, meningite criptocócica 4% e meningite tuberculosa 4%), neuropatia (14%) ou apenas apresentaram sintomas neurológicos sem diagnóstico definido (22%). Sintomas emocionais e comportamentais estiveram presentes em 63% dos casos, ao lado de sintomas cognitivos (35%). A variável sexo não mostrou discrepâncias relevantes em relação ao aparecimento de sintomas no SNC (56,8% eram do sexo masculino, contra 43,2% do sexo feminino). O acometimento esteve mais presente em adultos jovens, tal que a neurotoxoplasmose acometeu pacientes de idades variadas, desde crianças até idosos sem predominância definida por faixa etária. O uso da terapia anti-retroviral não se mostrou como fator protetor ao SNC, já que a incidência esteve alta nos pacientes em uso regular de medicação, além de se fazer presente naqueles com contagem CD4 acima de 400/mm³.

PALAVRAS-CHAVE: HIV, AIDS, Comprometimento Neurológico, Terapia Anti-retroviral.

ABSTRACT

According to World Health Organization (WHO), in the year 2004 there were about 39.4 million of people in the world living with HIV virus, so that within these patients the neurological affection is the frequent cause for infection, in spite of advent of antiretroviral therapy. From these statements, a retrospective and transverse study was created by means of HIV patients records analysis from a reference center for acquired diseases study. 254 records were consulted, 144 of which having the conditions to be part of the research. 29.9% of the cases demonstrated some neurological affection, in which included opportunity diseases (49% neurotoxoplasmosis, citomegalovirose 7%, cryptococcal meningitis and 4% tuberculous meningitis 4%), neuropathy (14%) or just neurological symptoms with no diagnoses defined (22%). Emotional and behavior symptoms were present at 63% of the cases, just like cognitive symptoms (35%). The variable sex did not set out relevant discrepancies with regard to the CNS symptoms appearance (56.8% were male, while 43.2% female). The affection was more commonly found among the middle age males, so that the neurotoxoplasmosis occurred in patients of different ages, from kids up to elders without age prevalence. The use of antiretroviral therapy did not sign as being a protector factor against CNS, since the incidence in patients with regular medication was high, apart from being included in those which CD4 counting was above 400/mm³.

KEY-WORDS: HIV, AIDS, Neurological Complications, Antiretroviral Therapy.

SUMÁRIO

1. Título do Trabalho.....	12
2. Introdução	12
- Considerações Gerais	12
- Aspectos Imunológicos	13
- Patogênese Viral	16
3. Revisão da literatura.....	18
4. Casuística e Métodos.....	23
5. Resultados... ..	25
6. Discussão	39
7. Conclusão.....	44

Referências Bibliográficas

APÊNDICE A

ANEXO A

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac – Anticorpos

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

CASA DIA – Centro de Atenção à Saúde em Doenças Infecciosas Adquiridas

CMV – Citomegalovírus

EHIV – Encefalopatia pelo HIV

HAART – Terapia Anti-retroviral Altamente Ativa

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IF – Inibidores de Fusão

IL – Interleucinas

IP's – Inibidores da Protease

Ig A – Imunoglobulina A

Ig G – Imunoglobulina G

Ig M – Imunoglobulina M

LCR – Líquido Ceforraquidiano

NNRTI's – Inibidores da Transcriptase Reversa não Nucleosídeos

NRTI's – Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleosídeos

NK – Natural Killer

OMS – Organização Mundial de Saúde

PDIC – Polineuropatia Desmielinizante Idiopática Crônica

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

TARV – Terapia Anti-retroviral

TB – Tuberculose

1. TÍTULO: COMPROMETIMENTO NEUROLÓGICO EM PACIENTES HIV POSITIVOS EM CENTRO DE REFERÊNCIA NA CIDADE DE BELÉM - PA, NO PERÍODO DE JANEIRO A DEZEMBRO DE 2006.

2. INTRODUÇÃO

- **Considerações Gerais**

Em junho de 1981 os Centros para Controle de Doenças dos Estados Unidos relataram que cinco homossexuais jovens do sexo masculino, da região de Los Angeles tinham contraído pneumonia pelo *Pneumocystis carinii*. Esta comunicação assinalou o início da epidemia de uma retrovirose caracterizada por imunossupressão intensa associada a infecções oportunistas, neoplasias secundárias e manifestações neurológicas, tornando-se conhecida como AIDS (COTRAN, KUMAR E COLINS, 2000).

Embora reconhecida desde 1981, com base em critérios clínicos e epidemiológicos, a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) somente teve sua etiologia esclarecida em 1983. Nessa ocasião, isolou-se, de amostras biológicas de pacientes com AIDS, um retrovírus, que recebeu a denominação de vírus da imunodeficiência humana (HIV). Tornou-se assim claro que a AIDS representava, na verdade, uma manifestação clínica tardia da infecção pelo HIV (SEGURADO, A.A.C).

Atualmente, sabe-se que existem duas variantes de HIV (HIV-1 e HIV-2), sendo o HIV-1 o mais relacionado ao aparecimento de AIDS no mundo (RUBBERT, A.; OSTROWSKI, M., 2006).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2004 somavam-se cerca de 39,4 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS no mundo, tendo no Brasil um total de 462.364 casos notificados, com aproximadamente 11.000 óbitos por ano decorrentes do acometimento pelo vírus.

A AIDS, fase mais avançada da infecção pelo HIV, apresenta-se clinicamente por meio de uma multiplicidade de sinais e sintomas. Tais manifestações são habitualmente relacionadas à

falência do sistema imune do hospedeiro acometido e às conseqüentes complicações infecciosas e/ou neoplásicas, de caráter oportunista, que surgem ao longo do tempo. No entanto, deve-se considerar que a infecção pelo HIV, em sua história natural, apresenta outras fases, que podem também ser reconhecidas tanto do ponto de vista clínico como laboratorial. O paciente infectado pelo HIV, mesmo estando assintomático, deve assim ser entendido como portador de uma infecção viral ativa, que, na maior parte dos indivíduos, irá progressivamente evoluir para uma disfunção imunológica grave, potencialmente fatal, se não reconhecida e tratada adequadamente (SIMPSON, D.M; TAGLIATI, M., 1994).

As conseqüências clínicas da infecção pelo HIV são decorrentes da capacidade desse retrovírus de “desarmar” o sistema imune do hospedeiro, processo decorrente do alvo primário ser o subgrupo de linfócitos auxiliares-indutores. Tal subgrupo de linfócitos, definido pela sua expressão superficial da molécula CD4, age como principal orquestrador de muitas funções imunológicas, caracterizando a doença imunológica pela perda progressiva de linfócitos CD4-positivos (CD4+) (WALKER, B.D, 2001).

A introdução dos inibidores da protease e dos inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (NNRTI) nos regimes terapêuticos anti-retrovirais em 1995, iniciou a era da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART), resultando em melhoramentos dramáticos na mortalidade e morbidade da doença por HIV, determinados por um decréscimo da incidência de infecções oportunistas, tumores e mortes (OLIVEIRA, J.F et al, 2006).

Para o tratamento da infecção pelo HIV são usadas correntemente três classes de anti-retrovirais: análogos nucleosídeos e nucleotídeos (NRTI's), inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTI's), inibidores da protease (IP's) e inibidores de fusão com o T-20 como protótipo (IF) (HOFFMANN, C.; MULCAHY, F., 2007).

- **Aspectos Imunológicos**

Durante uma infecção aguda pelo HIV, o vírus replica-se largamente na ausência de qualquer resposta imune de adaptação, atingindo níveis acima de 100 milhões de cópias/ml. É durante este ciclo inicial de replicação viral que importantes processos patogênicos têm lugar. Incluem-se a disseminação para uma série de reservatórios tissulares e a destruição de linfócitos

T CD4⁺ específicos para o HIV. Os elevados níveis de viremia são normalmente de curta duração, indicando que o hospedeiro é capaz de gerar uma resposta imune que controle a replicação (RUBBERT, A.; OSTROWSKI, M., 2006).

A fase inicial da infecção pelo HIV caracteriza-se por viremia elevada, associada à capacidade de detectar a proteína nuclear viral p24 no soro. Logo após a infecção, o nível de viremia e antigenemia p24 rapidamente diminui, seguindo um longo período de infecção relativamente assintomática, sugerindo que as respostas imunes vírus-específicas podem ter um papel limitante na replicação viral e, através disso, na progressão da doença (WALKER, B.D, 2001).

Os déficits imunológicos associados à infecção pelo HIV-1 são disseminados e envolvem numerosos ramos efetores interdependentes do sistema imune, abrangendo tanto elementos celulares quanto humorais. As anormalidades dos linfócitos associadas à infecção pelo HIV-1 podem ser classificadas tanto qualitativa, quanto quantitativamente. As deficiências qualitativas tornam-se aparentes logo após a infecção e antes que a depleção de CD4 seja evidente, e podem ser relacionadas aos defeitos funcionais vírus-relacionados no subgrupo auxiliar-indutor de linfócitos. O defeito central é a ausência da função das células auxiliares mais do que o excesso da atividade celular supressora (WALKER, B.D, 2001).

Outras anormalidades linfocitárias consistem na diminuição da produção de linfocina, da expressão de receptores da interleucina-2 (IL-2), da alorreatividade e da capacidade de fornecer auxílio às células B. As anormalidades funcionais do linfócito T provavelmente também contribuem para a perda das reações de hipersensibilidade do tipo tardio que se tornam mais prevalentes com o progresso da doença (FAUCI, A.F.; LANE, H.C., 2002).

A anormalidade quantitativa dos linfócitos T resulta da depleção progressiva da população de linfócitos T auxiliares CD4⁺, que começa logo após a infecção primária. Essa tendência descendente continua, até que os níveis normais de 800 a 1200 células CD4/mm³ caiam abaixo de 50/mm³, e freqüentemente, de 10/mm³ nos estágios tardios da doença (FAUCI, A.F.; LANE, H.C., 2002).

A depleção das células CD4 não pode ser atribuída somente aos efeitos citotóxicos da infecção viral, pois na verdade apenas uma minoria de células auxiliares é infectada mesmo nos estágios tardios da doença. Outros fatores que contribuem potencialmente para a depleção de CD4 são: (1) formação de sincícios, nos quais uma única célula infectada se funde através da gp120 da sua superfície, com a molécula CD4 nas células não infectadas, formando células gigantes multinucleadas; (2) destruição do tipo “expectador inocente” das células CD4 não-infectadas que acoplaram a gp120 livre à molécula CD4, tornando-se suscetíveis ao ataque imune; (3) a infecção de células primordiais pelo HIV ou a depleção tímica HIV-induzida, resultando em decréscimo na produção de células auxiliares; (4) mecanismos auto-imunes, pelos quais anticorpos (Ac) de ação cruzada ou as respostas imunes celulares ao vírus resultam na destruição das células CD4 não-infectadas; (5) efeitos superantigênicos, nos quais uma proteína viral poderia, hipoteticamente, levar à estimulação e, por último, à depleção dos linfócitos CD4 portadores de um receptor específico de célula T; (6) apoptose, pela qual o vírus ou os produtos virais induziram à morte celular programada (MCP) (WALKER, B.D, 2001).

Em relação aos linfócitos B, é intensa a ativação policlonal, particularmente nos estágios precoces da infecção, evidenciada pelos níveis elevados de IgG, IgA, complexos imunes e aumento de linfócitos B no sangue periférico, secretando Ig espontaneamente. Essa ativação pode ser potencializada pelas infecções virais concomitantes que podem surgir. As anormalidades funcionais das células B consistem em respostas debilitadas dos Ac aos estímulos antigênicos (WALKER, B.D, 2001).

Os macrófagos parecem ter uma resistência aos efeitos citopáticos da infecção pelo HIV e podem, assim, constituir um reservatório persistente da infecção, podendo inclusive ser importantes na disseminação viral no indivíduo infectado, em particular, carreando o vírus através da barreira hematoencefálica em direção ao Sistema Nervoso central (SNC) (WALKER, B.D, 2001).

As respostas dos anticorpos (Ac) são tipicamente observadas um a três meses após a infecção primária, sendo encontrados em todos os estágios da doença. Os linfócitos T citotóxicos também desempenham papel na defesa do hospedeiro, destruindo células infectadas pelo reconhecimento de fragmentos da proteína viral na superfície da célula infectada, sendo que essa

resposta é mediada pelos linfócitos CD8+, que reconhecem proteínas HIV processadas na superfície das células infectadas em combinação com moléculas HLA da classe I (FAUCI, A.F.; LANE, H.C., 2002).

- **Patogênese Viral**

As doenças retrovirais caracterizam-se pela expressão gênica viral restrita, latência, e persistência vitalícia do vírus frente às respostas imunes do hospedeiro. A infecção inicial com o HIV provoca, freqüentemente, uma síndrome viral aguda com diversas manifestações, mais comumente caracterizada por febre, linfadenopatia, faringite e erupção cutânea. Outros sinais e sintomas são mialgia, artralgia, leucopenia, trombocitopenia, náuseas, diarreia, cefaléia e encefalopatia (PREISER, W.; KORSMAN, S., 2006).

Os altos níveis iniciais dos vírus produzidos nos tecidos linfóides, circulando no plasma em títulos de 10^6 a 10^7 vírions/ml, diminuem apenas para níveis de 10^3 a 10^5 vírions/ml, o que indica que, mesmo durante os estágios clínicos quiescentes, segue-se uma replicação viral substancial, acarretando progressiva destruição das células CD4. O HIV isolado tem o potencial para a atividade citopática direta contra os linfócitos CD4+. A expressão apenas do envelope do vírus nos linfócitos é suficiente para induzir à fusão das células com as CD4+ normais não infectadas, sugerindo que a formação de sincícios, mediada pela interação gp120-CD4, pode contribuir para a perda celular *in vivo* (SHAW, G.M., 2002).

Foi constatado *in vitro* que os Ac neutralizantes, a citotoxicidade da mediação celular Ac-dependente e a mediada pelos linfócitos T citotóxicos vírus-específica restrita ao MHC e a citotoxicidade mediada pelas células NK (natural killer), apresentam atividade contra o HIV-1 e podem ser importantes na infra-regulação da replicação viral (SHAW, G.M., 2002).

O principal alvo do HIV é o sistema imunitário, incluindo os linfócitos, micróglia e macrófagos. Não obstante, o HIV é um vírus neurotrópico; já foi isolado em diversos locais do sistema nervoso central e periférico, sendo detectados anticorpos anti-HIV no LCR. Em autópsias, a prevalência de alterações neuropatológicas é de aproximadamente 90%. O vírus invade e infecta o sistema nervoso precocemente, possivelmente após a soroconversão. No entanto, a

evidência clínica de disfunção neurológica ocorre geralmente em estágios tardios da doença (BOTTINO, C.M.C.; ALMEIDA, O.P, 1995).

Nesse contexto, o presente trabalho busca identificar a presença de comprometimento neurológico em pacientes HIV positivos atendidos no Centro de Atenção à Saúde em Doenças Infecciosas Adquiridas (CASA DIA), caracterizando o tipo de acometimento presente, visando também a busca da associação entre acometimento neurológico e terapia anti-retroviral. Também torna-se relevante na pesquisa a referência ao tempo de doença, sexo, idade, níveis de linfócitos CD4 relacionados ao tipo de comprometimento do SNC.

3. REVISÃO DA LITERATURA

As manifestações neurológicas atingem mais da metade dos doentes com a infecção pelo HIV. Até 90% dos pacientes portadores do vírus apresentam alterações histopatológicas do SNC em autópsia. Algumas dessas alterações resultam do acometimento secundário devido à condição de imunossupressão (toxoplasmose, herpes vírus, citomegalovírus, etc) (BAPTISTA, M. V. et al, 2002).

O comprometimento neurológico continua sendo causa freqüente de complicações da infecção pelo HIV no Brasil, apesar do advento da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) (OLIVEIRA, 2006).

A evidência laboratorial da infecção do sistema nervoso pelo HIV ocorre precocemente, contudo, a disfunção neurológica clínica ocorre geralmente em estádios mais avançados. As manifestações neurológicas podem envolver qualquer nível do neuroeixo, podendo resultar da imunossupressão crônica, efeito neurotrópico direto do HIV, ou efeitos da medicação anti-retroviral (BOTTINO, C.M.C.; ALMEIDA, O.P., 1995)

As complicações neurológicas relacionadas com a infecção pelo HIV são freqüentemente classificadas em primárias e secundárias. As primárias são aquelas nas quais se considera não existir agente patogênico ou processo patológico além do próprio HIV, enquanto as secundárias refletem doenças oportunistas, ou ainda complicações relacionadas com o tratamento. Adicionalmente, os indivíduos com infecção por HIV podem ser afetados pelas mesmas doenças neurológicas que atingem os doentes soronegativos (BAPTISTA, M.V et al, 2002).

As manifestações no Sistema Nervoso Central (SNC) distribuem-se de acordo com a fase da doença (aguda, latente e tardia), tal que na fase tardia há síndromes diretamente relacionadas com o HIV, incluindo a mielopatia vacuolar, a neuropatia periférica e o complexo demência-AIDS, que envolve uma série de sintomas específicos, ressaltando o comprometimento do SNC (CHRISTO, P.P, 2006).

A primeira causa de encefalopatia pelo HIV (EHIV) é a infecção do SNC causado pelo vírus. Se não tratada, 15 a 20% dos doentes desenvolverão EHIV. Desde a introdução da

terapêutica anti-retroviral altamente ativa (HAART), a incidência deste tipo de infecção tem diminuído (EGGERSE, C.; ROSENKRANZ, T., 2007).

De acordo com Eggerse (2007), a encefalopatia causada pelo HIV pode causar sintomas cognitivos (esquecimento, hipotenacidade, lentidão de pensamento), emocionais (depressão, isolamento), motores (lentidão e enfraquecimento dos movimentos, perturbação no modo de andar), além de influenciar nas funções de eliminação, libido sexual e função erétil. Os sintomas no estágio inicial da encefalopatia são: alterações no modo de andar (passos curtos), lentidão na alteração de movimentos rápidos, tremor ocasional. Com o avançar da doença há acometimento dos reflexos (Babinski positivo, enfraquecimento do esfíncter, incluindo incontinência, ocasionalmente acompanhado de polineuropatia). No estágio terminal pode ocorrer tetraplegia espástica e incontinência urinária e fecal.

O acometimento do SNC por doenças oportunistas é altamente relevante, sendo a toxoplasmose, a criptococose e a tuberculose as mais incidentes sob esse aspecto, segundo OLIVEIRA (2006).

Apesar dos recentes avanços resultantes da introdução de regimes terapêuticos combinados terem diminuído o risco de doenças oportunistas, com o prolongamento da sobrevida, as complicações neurológicas continuarão a ser uma das principais causas de morbidade (ALMEIDA, S.M. et al, 2006).

Raramente o sistema nervoso central e o periférico dos pacientes HIV positivos não são afetados durante a evolução da doença não tratada. Embora a maior suscetibilidade às complicações neurológicas ocorra na fase tardia da doença, os pacientes também podem manifestar certos problemas neurológicos no início da infecção (PRICE, R.W., 2001).

Problemas neurológicos ocorrem durante toda a evolução da doença e podem ser de natureza inflamatória, desmielinizante ou degenerativa (FAUCI, A.F.; LANE, H.C., 2002).

A doença neurológica associada à infecção pelo HIV resulta de vários mecanismos. Além dos efeitos citopáticos diretos e indiretos do próprio HIV, a desregulação imune pode exercer efeitos tóxicos no sistema nervoso central e periférico. Infecções e neoplasias oportunistas

(secundárias à imunossupressão) podem originar doença neurológica. A frequência da maioria das complicações neurológicas relacionadas com a infecção HIV aumenta com o avançar da imunossupressão. A probabilidade de apresentar determinada complicação neurológica correlaciona-se com o estadió clínico da infecção HIV. Este, por sua vez, relaciona-se com a gravidade da doença, autoimunidade, e com os níveis de citocinas sanguíneas e tissulares (BAPTISTA, M.V et al, 2002).

Durante a fase inicial, há relatos individuais de encefalopatia focal ou difusa, ataxia, mielopatia e meningite, por ocasião da soroconversão do HIV-1. Há também distúrbios do Sistema Nervoso Periférico (SNP) que podem ocorrer nesta fase, como mononeuropatia que envolve os nervos cranianos ou segmentares, plexopatia braquial e polineuropatia. Durante a fase latente da doença, pode-se observar a síndrome de Guillain-Barré e a polineuropatia desmielinizante idiopática crônica (PDIC) (PRICE, R.W., 2001).

Macrófagos e células pertencentes à linhagem dos monócitos e macrófagos (microglia) são as principais células infectadas pelo HIV no cérebro. Alguns autores dizem que macrófagos infectados pelo HIV produzem fatores solúveis que podem ser citotóxicos para os neurônios ou prejudicar a função destes sem citotoxicidade direta (COTRAN, KUMAR E COLINS, 2000).

Na fase tardia da doença a ênfase é dada às infecções oportunistas, resultantes principalmente da reativação de infecções latentes, (destacando-se a toxoplasmose cerebral, meningite criptocócica, leucoencefalopatia multifocal progressiva, encefalite pelo Citomegalovírus (CMV) e polirradiculite); às neoplasias oportunistas (linfoma primário do sistema nervoso central, linfoma metastático); reações tóxicas (neuropatias e miopatias induzidas pelo uso de alguns medicamentos do HAART); distúrbios funcionais psiquiátricos (como ansiedade, depressão psicótica); condições relacionadas ao HIV (complexo demência-AIDS, meningite asséptica, polineuropatia predominantemente sensorial); complicações metabólicas e vasculares de doença sistêmica (encefalopatia hipóxica relacionada à sepse, acidente vascular cerebral) (PRICE, R.W., 2001).

A encefalopatia pelo HIV é a complicação primária neurológica mais importante da infecção pelo HIV, sendo tardia e ocorrendo em 15-20% dos pacientes com AIDS. Raramente é observada em pacientes com contagem de CD4 acima de $200/\text{mm}^3$. Caracteriza-se por perda de

memória, distúrbios de concentração, lentidão mental, apatia, sintomas afetivos e mudanças do comportamento que podem ser graves. Também foram descritas convulsões. Os estudos de imagem do sistema nervoso central mostram atrofia, e a análise do LCR pode mostrar discreta pleocitose com glicorraquia normal e hiperproteínorraquia (MARQUES, A.; MASUR, H., 1997).

Dentre as doenças oportunistas mais freqüentes que acometem o SNC estão a toxoplasmose, criptococose, leucoencefalopatia multifocal progressiva e o linfoma primário do SNC. Outros problemas menos comuns incluem infecções por micobactérias, sífilis, e infecção por CMV, HTLV-I ou *Acanthamoeba*. De modo geral, as doenças secundárias do SNC ocorrem em um terço dos pacientes com AIDS. Tais dados antecedem o uso disseminado da terapia anti-retroviral de combinação e essa freqüência é consideravelmente menor nos pacientes que recebem anti-retrovirais eficazes (FAUCI, A.F.; LANE, H.C., 2002).

Em um estudo de Oliveira (2006), foi constatado que 46,5% dos pacientes HIV positivos estudados apresentaram comprometimento neurológico e um novo episódio de doença neurológica definidora de AIDS em 23,7% dos casos. As principais complicações neurológicas foram toxoplasmose (42,3%), criptococose (12,9%) e tuberculose (10,8%). A maioria dos pacientes estava recebendo terapia anti-retroviral altamente ativa (79,3%) e esses indivíduos apresentavam maior contagem de CD4 e maior freqüência de doença neurológica clinicamente estável, embora não tenha havido diferença no perfil etiológico das complicações neurológicas.

São relatados casos de doenças vasculares como endocardite trombótica não bacteriana, hemorragia associada a trombocitopenia, vasculite (associada à sífilis, herpes zoster e outras infecções virais (SIMPSON, D. M.; TAGLIANI, M. 1995).

Em um estudo feito por Levy (1988), foi revelado que 40% dos pacientes estudados apresentavam sintomas neurológicos importantes e 75% apresentavam anormalidades neuropatológicas em autópsia.

Outras seqüelas ainda são descritas, como a leucoencefalopatia multifocal progressiva, mielopatia, vasculite, hemiplegia, neuropatia periférica, linfoma paraespinal e cegueira (WILMSHURST et al, 2006).

É comum o aparecimento de desordens cognitivas, como a demência, além de desordens motoras (polineuropatia simétrica distal, polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica, entre outras doenças) (KIM et al, 2003).

O acometimento do SNC pode ser de quatro tipos (1) Infecções incluindo abscessos formados pelo *Toxoplasma gondii*, leucoencefalopatia multifocal progressiva, meningite criptocócica e *Mycobacterium avium* intracelular, encefalopatia subaguda devido CMV; (2) Tumores como linfomas primários no cérebro e invasão meníngea por linfoma sistêmico; (3) Complicações vasculares; (4) Lesões focais cerebrais, além de meningite asséptica e neuropatia periférica (SNIDER et al, 1988).

O comprometimento cognitivo causa déficit de atenção, memória, capacidade de planejamento, processamento de informações e processos motores. Abuso de drogas, idade, educação, estado nutricional são fatores que influenciam na cognição, sendo essenciais na análise das anormalidades neuropsicológicas (GAIL, S.P., 2000).

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo e transversal através da análise de prontuários de pacientes diagnosticados com sorologia positiva para HIV, matriculados no Centro de Atenção à Saúde em Doenças Infecciosas Adquiridas, na cidade de Belém – PA, no ano de 2006.

Para seleção da amostra foram consultados os prontuários de todos os pacientes matriculados no CASA DIA no período de janeiro a dezembro de 2006.

A amostra total foi de 254 pacientes matriculados no CASA DIA no ano de 2006, sendo que 110 prontuários foram excluídos do estudo por apresentarem um ou mais critérios de exclusão (pacientes com sorologia negativa para o vírus HIV; que não foram acompanhados pelo CASA DIA; com prontuários sem dados suficientes para preencher a ficha aplicada na pesquisa; ou pacientes matriculados em outros períodos, que não sejam o ano de 2006). Portanto, restaram 144 prontuários aptos a participar do estudo.

Os critérios de inclusão levaram em consideração a sorologia positiva para o HIV, estar matriculado no CASA DIA, ter iniciado seu acompanhamento neste centro de referência no período de janeiro a dezembro de 2006, apresentar manifestações neurológicas com exames que confirmem diagnóstico de acometimento do SNC, ou ter relatado no período em estudo dois ou mais sintomas neurológicos.

Como critérios de exclusão, considerou-se sorologia negativa para o vírus HIV, não ter sido acompanhado pelo CASA DIA, ausência de dados suficientes para preencher a ficha aplicada na pesquisa ou pacientes matriculados em outros períodos, que não sejam o ano de 2006, como já foi citado acima.

O comprometimento neurológico foi definido pela presença de diagnóstico confirmado nos prontuários, através de exames de imagem (Raio-X, Tomografia Computadorizada e/ou Ressonância Magnética de crânio com imagens revelando comprometimento neurológico), sorologias (para toxoplasmose e citomegalovirose), exame do LCR, ou pela presença de dois ou mais sintomas neurológicos descritos no decorrer da evolução dos pacientes.

Os sintomas neurológicos considerados foram: cefaléia, rigidez de nuca, tontura, síncope, neuralgia, distúrbios visuais, alterações dos reflexos, déficit motor, lipotímia, confusão mental, parestesia, insônia, convulsão, alucinações, sonolência.

Os sintomas emocionais referidos incluem sintomas associados ao quadro depressivo (desânimo, tristeza intensa, perda de interesse pela vida, sentimento de inutilidade, irritabilidade, preocupação excessiva, alterações do sono, dificuldade de relacionamento inter-pessoal), alterações de comportamento, alterações de humor, labilidade emocional, entre outros.

As variáveis estudadas foram: sexo, faixa etária, tempo de doença, contagem de linfócitos CD4 e carga viral na admissão, tipo de comprometimento neurológico, uso de terapia anti-retroviral, tempo e regularidade do uso da TARV.

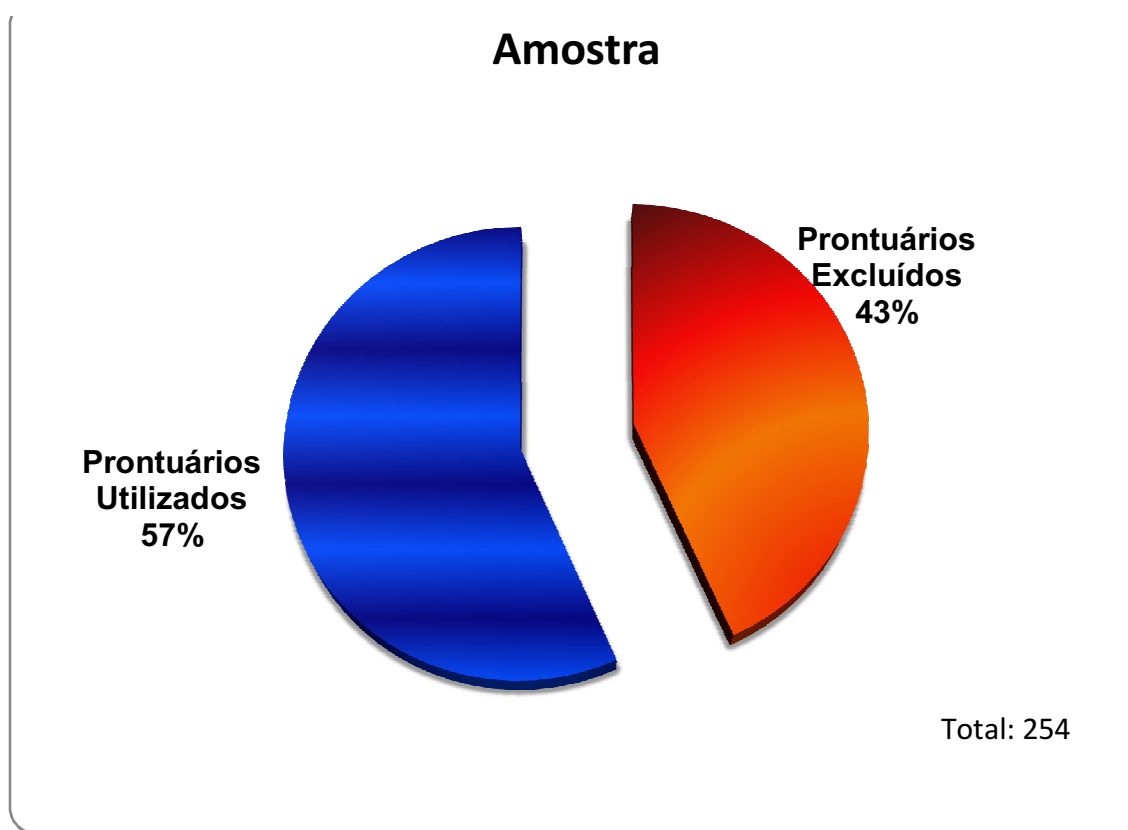
Os dados foram coletados através de uma ficha contendo todas as informações necessárias para atingir os objetivos do projeto (apêndice A), preenchendo-a de acordo com os dados contidos nos prontuários.

Após coleta, os dados foram colocados em um banco de dados no programa Microsoft Excel 2007, com posterior análise estatística no programa Bioestat 5.0, com uso do teste Qui-Quadrado nas análises de associação de variáveis. Os métodos estatísticos aplicados foram relevantes na verificação da significância dos resultados encontrados. Sob o ponto de vista estatístico, resultados significativos mostraram valores do coeficiente $p \leq 0.05$.

Este trabalho foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, na reunião do dia 23 de junho de 2008, conforme documento em anexo A.

5. RESULTADOS

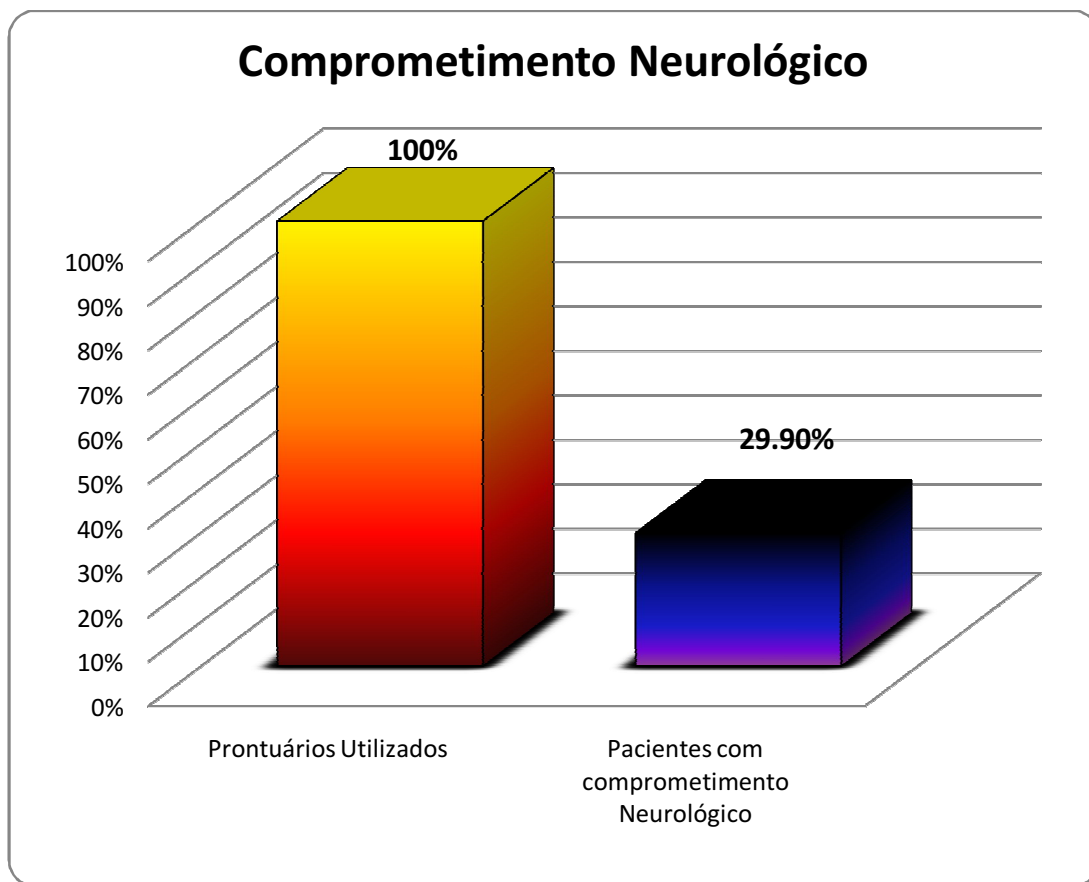
A amostra total foi de 254 pacientes matriculados no CASA DIA no ano de 2006; 110 prontuários (43%) preenchiam critérios de exclusão, portanto restaram 144 (57%) pacientes aptos a participar da pesquisa (Figura 1).



FONTE: CASA DIA, 2006

Figura 1. Tamanho amostral, considerando os prontuários utilizados e os excluídos.

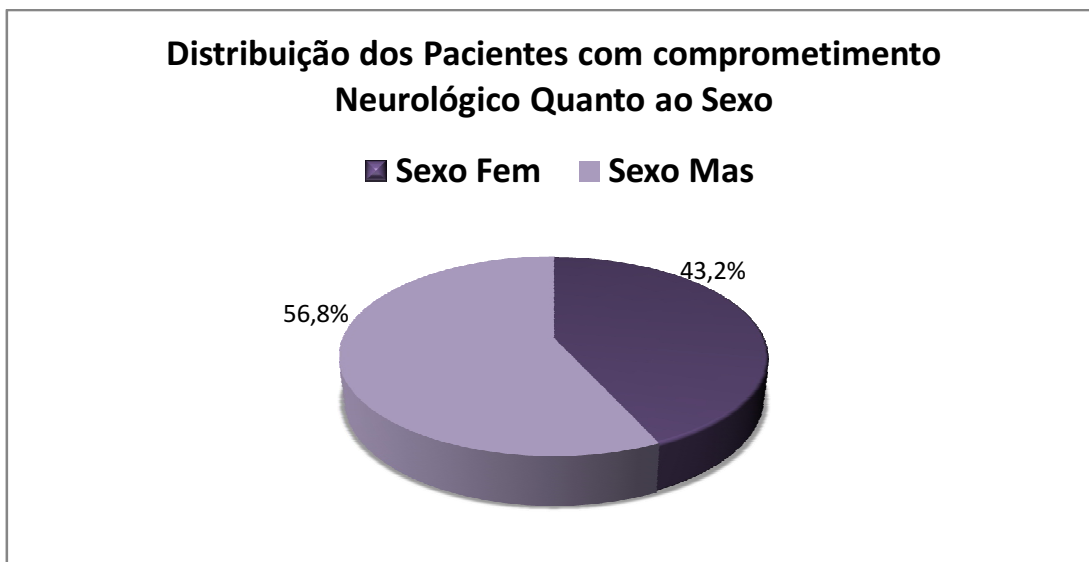
Dos 144 prontuários utilizados, 43 mostraram algum tipo de comprometimento neurológico, o que corresponde a 29,9% do total, como pode-se ver na Figura 2.



FONTE: CASA DIA, 2006

Figura 2. Comprometimento Neurológico

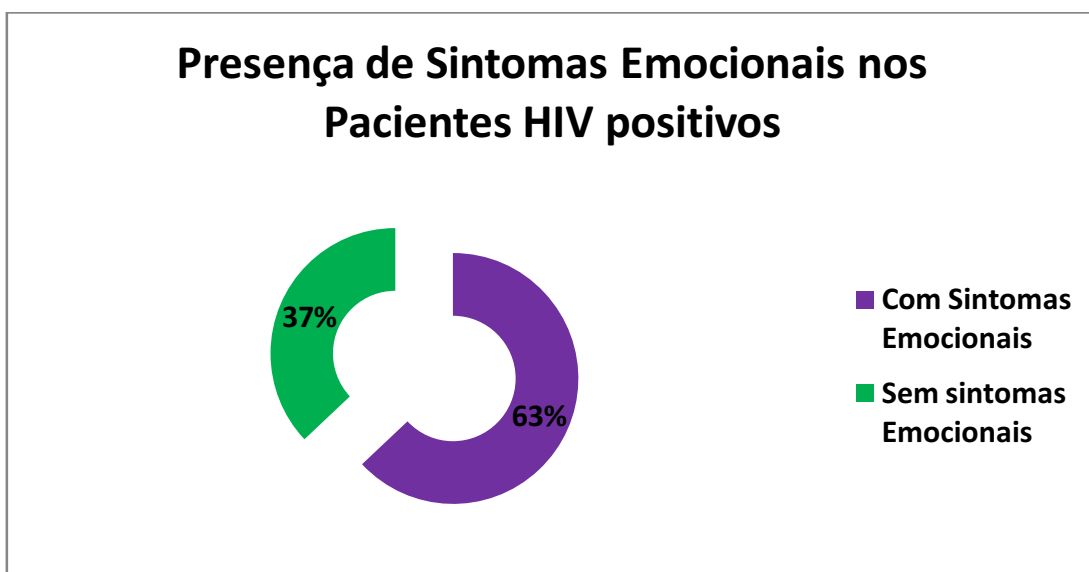
Entre os pacientes que apresentaram comprometimento neurológico, 56,8% eram do sexo masculino, enquanto que 43,2% eram do sexo feminino (Figura 3).



FONTE: CASA DIA, 2006

Figura 3. Distribuição dos pacientes com comprometimento neurológico de acordo com o sexo.

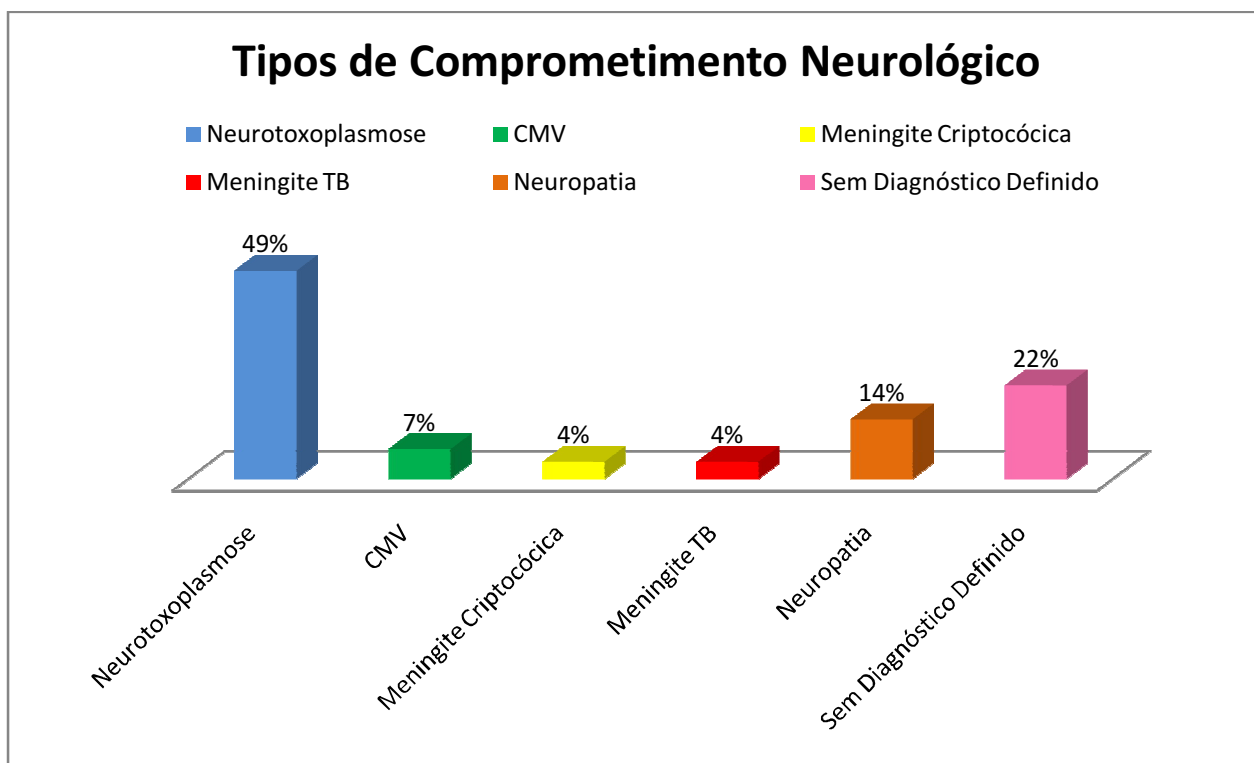
Houve relato de comprometimento neuropsicológico em 63% dos pacientes em estudo, como observa-se na Figura 4 a seguir.



FONTE: CASA DIA, 2006

Figura 4. Presença de Manifestações Neuropsicológicas em pacientes HIV positivos.

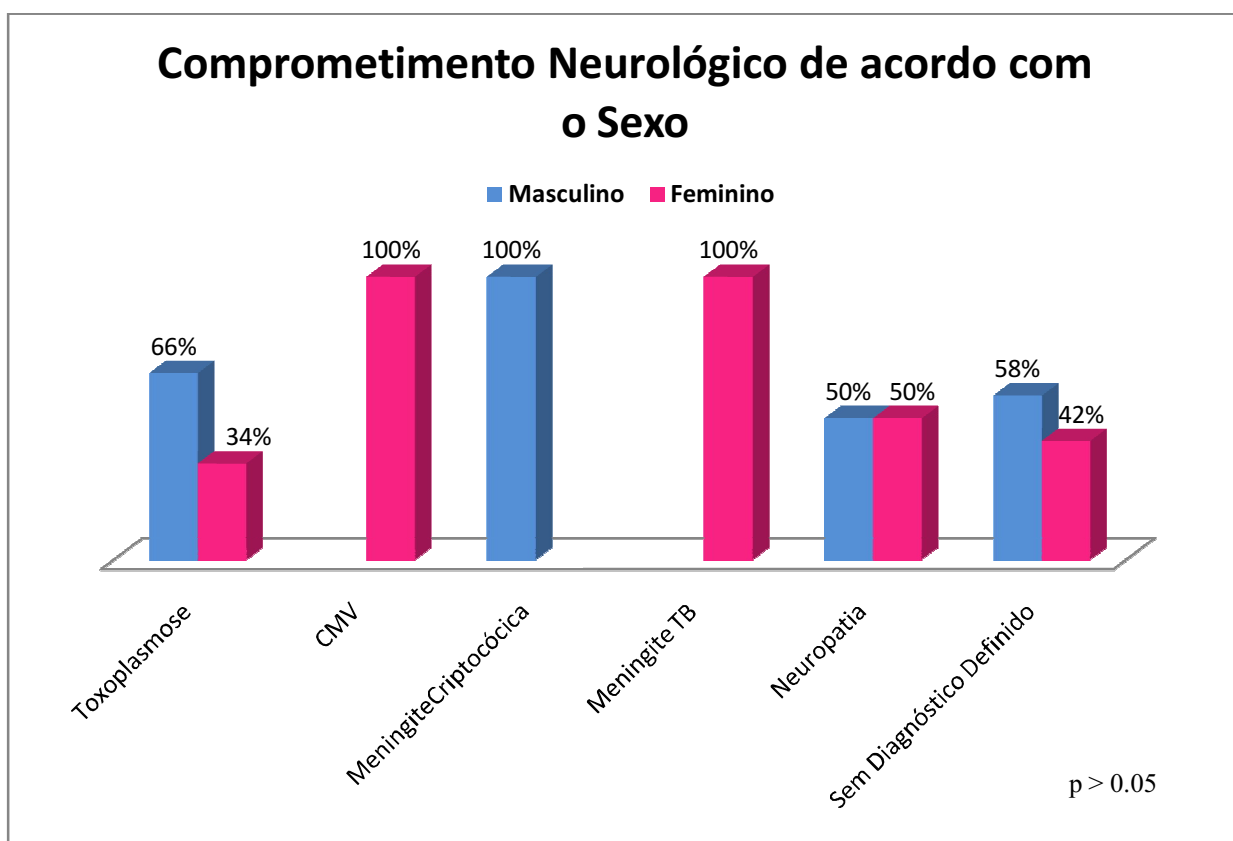
Detectou-se como comprometimento neurológico, a neurotoxoplasmose (49% dos casos), a citomegalovirose (7%), a meningite criptocócica (4%), meningite tuberculosa (4%), neuropatia (14%, incluindo neuropatia pós-herpética, neuropatia periférica); 22% dos pacientes apresentaram dois ou mais sintomas neurológicos, sem diagnóstico definido no prontuário, de acordo com a Figura 5.



FONTE: CASA DIA, 2006.

Figura 5. Diagnóstico Neurológico em pacientes HIV positivos no ano de 2006.

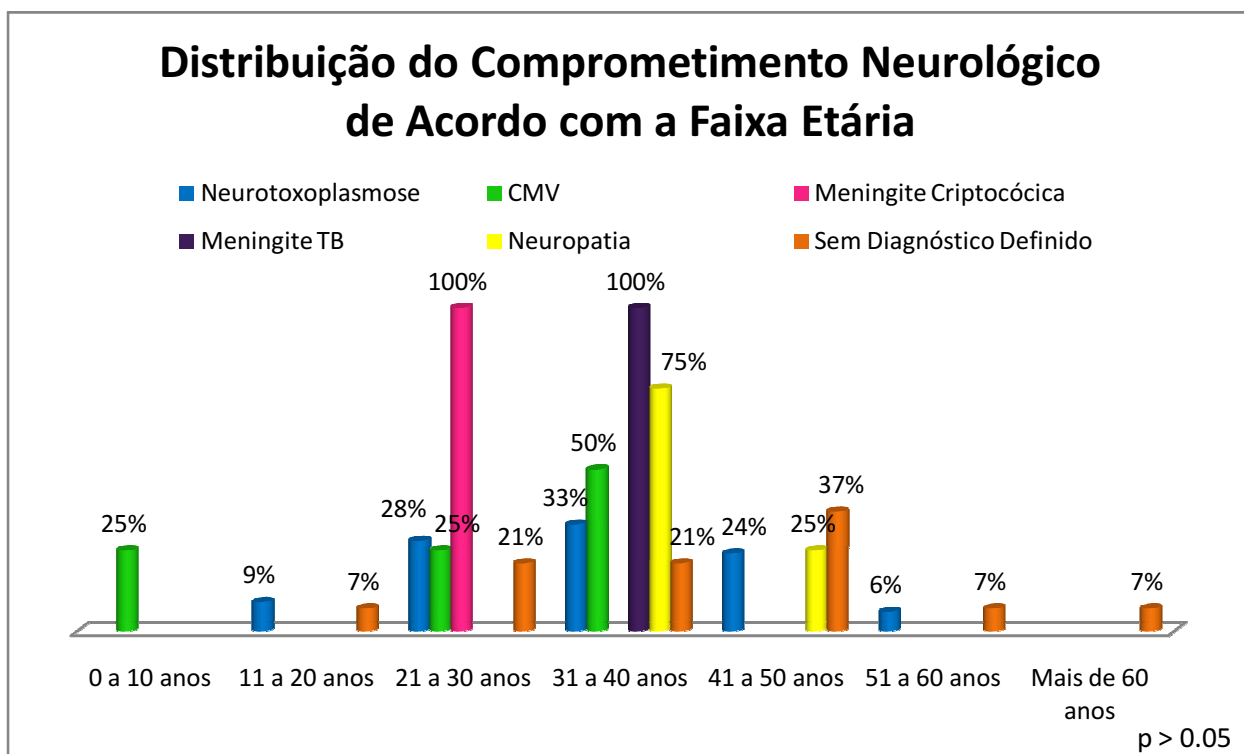
Os resultados obtidos entre os pacientes com comprometimento neurológico em relação ao sexo foram: Neurotoxoplasmose (66% sexo feminino, 34% sexo masculino); Citomegalovirose (100% sexo feminino); Meningite Criptocócica (100% sexo masculino); Meningite Tuberculosa (100% sexo feminino); Neuropatia (50% sexo masculino, 50% sexo feminino). Entre os pacientes sem diagnóstico definido, 58% eram do sexo feminino e 42% do sexo masculino, como ilustra a Figura 6. A análise estatística desses resultados obteve um valor de $p > 0.05$.



FONTE: CASA DIA, 2006

Figura 6. Comprometimento Neurológico de acordo com o Sexo.

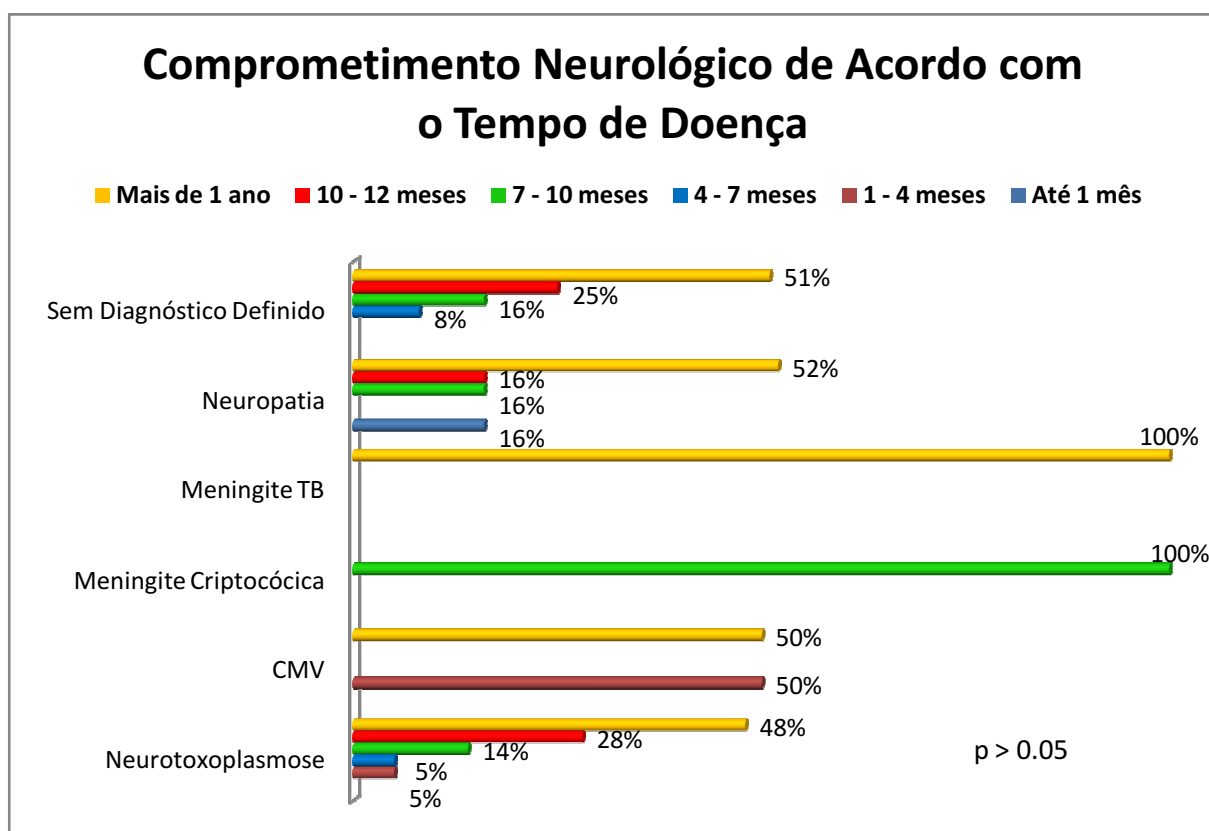
A Figura 6 revela os dados em relação à faixa etária, que foram: Entre 0 e 10 anos a Citomegalovirose foi encontrada com valores de 25%; Na faixa de 11 a 20 anos, foram encontrados 9% dos pacientes com Neurotoxoplasmose e 7% dos sem diagnóstico definido; de 21 a 30 anos, 28% dos com Neurotoxoplasmose, 25% do total com Citomegalovirose, 100% Meningite Criptocócica e 21% sem diagnóstico definido; Entre 31 e 40 anos, encontrou-se 33% de pacientes com Neurotoxoplasmose, 50% CMV, 100% Meningite Tuberculosa, 75% Neuropatia, 21% sem diagnóstico definido; de 41 a 50 anos, 24% Neurotoxoplasmose, 25% Neuropatia, 37% sem diagnóstico definido; na faixa etária de 51 a 60 anos, 6% dos com Neurotoxoplasmose e 7% sem diagnóstico definido; Entre os maiores de 60 anos observou-se 7% dos indivíduos sem diagnóstico definido. O valor de “p” nos métodos estatísticos foi maior que 0.05.



FONTE: CASA DIA, 2006.

Figura 7. Distribuição do Comprometimento Neurológico de acordo com a Faixa Etária.

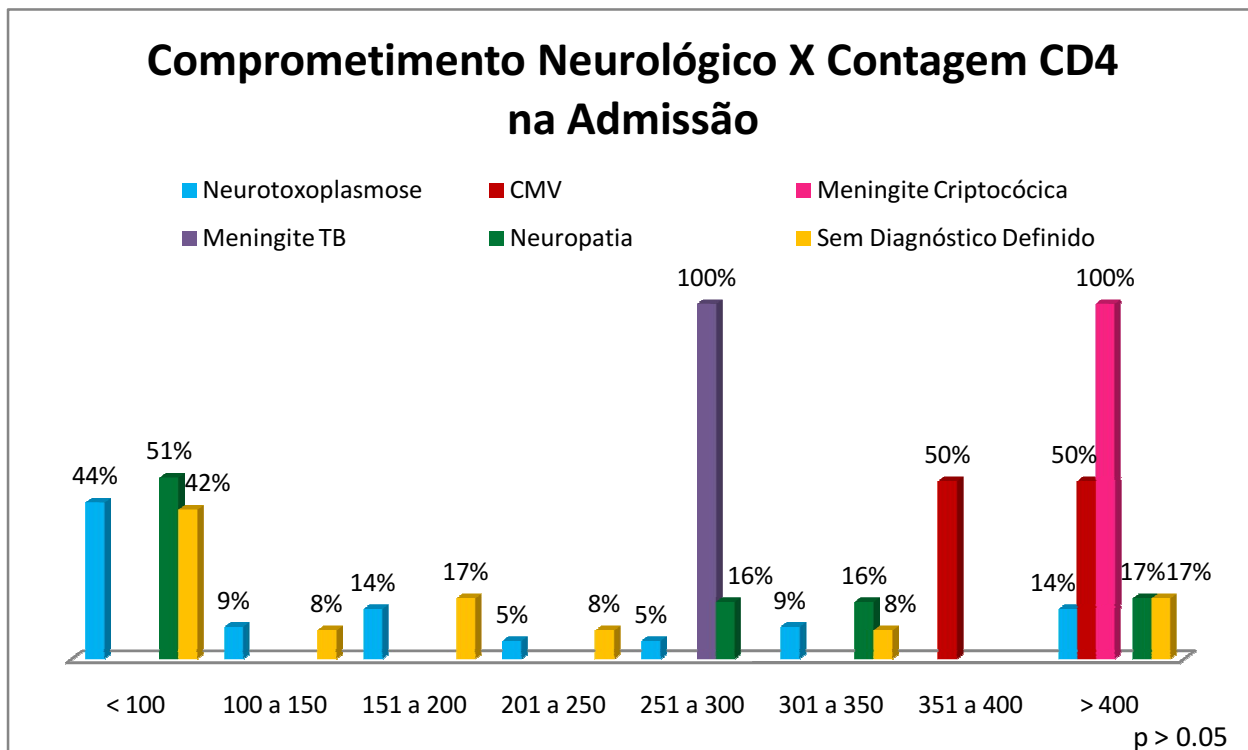
O acometimento neurológico, de acordo com o tempo de doença, revelou que a neurotoxoplasmose esteve presente em pacientes com 1 a 4 meses de doença (5% dos casos), entre 4 e 7 meses (5%), entre 7 e 10 meses (14%), de 10 a 12 meses (28%) e entre aqueles com mais de 1 ano de doença (48%). A Citomegalovirose acometeu pacientes com doença entre 1 e 4 meses (50%) e com doença há mais de 1 ano (50%). A Meningite Criptocócica esteve presente em pacientes com doença entre 7 e 10 meses, com percentual de 100%. A Meningite Tuberculosa apareceu nos pacientes com doença há mais de 1 ano (100%). A Neuropatia esteve presente em 16% nos pacientes com até 1 mês de doença, 16% de 7 a 10 meses, 16% de 10 a 12 meses e 52% em pacientes com mais de 1 ano de doença. Os pacientes sem diagnóstico definido preencheram 8% em pacientes com tempo de doença entre 4 e 7 meses, 16% de 7 a 10 meses, 25% de 10 a 12 meses e 51% acima de 1 ano, como pode-se ver na Figura 8. Valor de $p > 0.05$.



FONTE: CASA DIA, 2006.

Figura 8. Comprometimento Neurológico de Acordo com o tempo de doença.

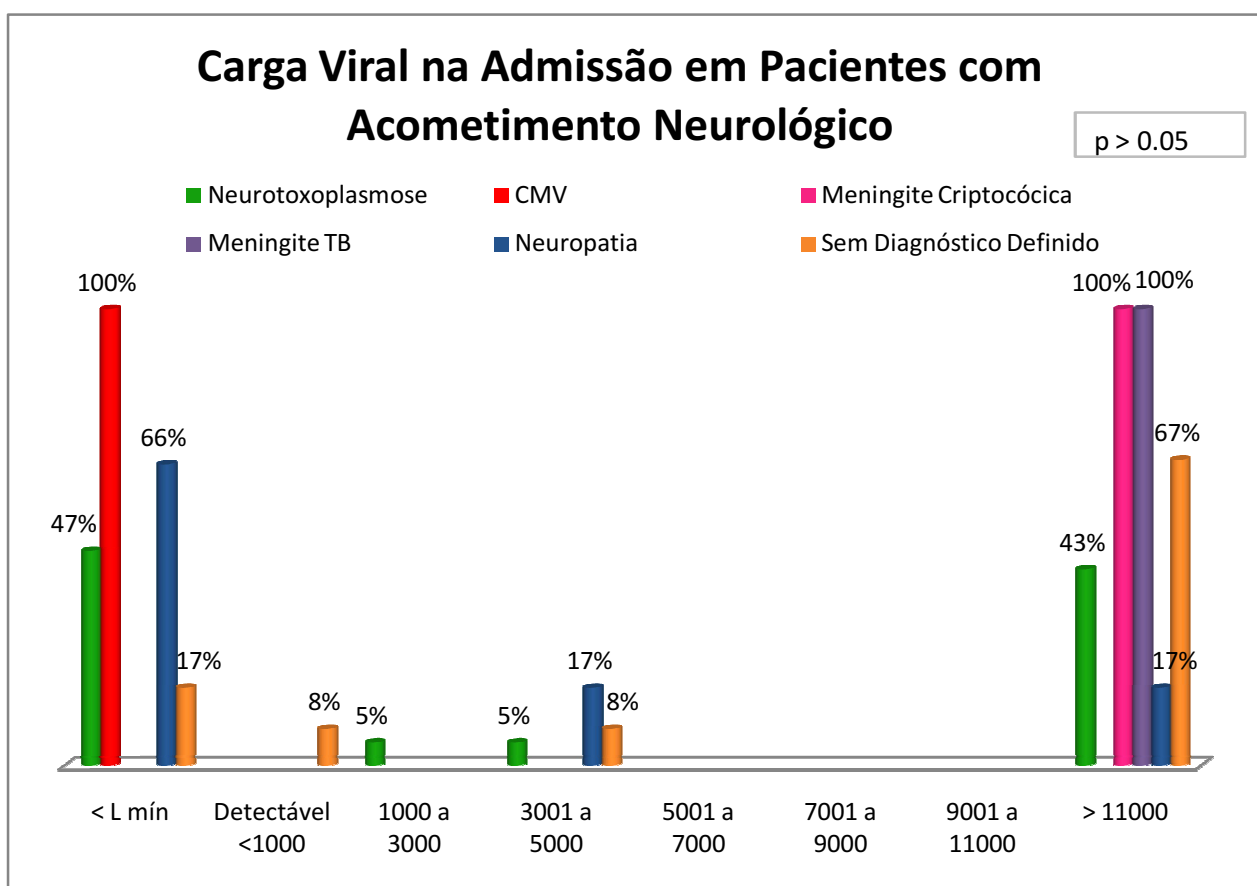
Em relação à contagem CD4 na admissão, 40% tinham valores abaixo de 100/mm³, enquanto que 19% estavam acima de 400/mm³, o restante (41%) mostrou valores entre 100 e 400 cópias/mm³. Entre os pacientes que apresentaram diagnóstico de neurotoxoplasmose, 44% apresentavam, na admissão, contagem CD4 com valores inferiores a 100/mm³, 9% entre 100 e 150/mm³, 14% de 151 a 200/mm³, 5% entre 201 e 250/mm³, 5% entre 251 e 300/mm³, 9% de 301 a 350/mm³ e 14% acima de 400/mm³. A Citomegalovirose foi encontrada em pacientes com CD4 na admissão acima de 351/mm³ (50% entre 351 e 400/mm³; 50% acima de 400/mm³). A Meningite Criptocócica foi detectada em pacientes com CD4 acima de 400/mm³ (100%). Pacientes com Meningite Tuberculosa estavam com CD4 na admissão entre 251 e 300/mm³ (100%). A neuropatia acometeu pacientes com CD4, na admissão, inferior a 100/mm³ (51%), entre 251 e 300/mm³ (16%), entre 301 e 350/mm³ (16%), e acima de 400/mm³ (17%). Pacientes com sintomas neurológicos sem diagnóstico definido, na admissão tinham valores de CD4 menor que 100/mm³ (42%), entre 100 e 150/mm³ (8%), entre 151 e 200/mm³ (17%), entre 201 e 250/mm³ (5%), entre 251 e 300/mm³ (8%), entre 301 e 350/mm³ (8%) e acima de 400/mm³ (17%). O valor de p foi maior que 0.05. (Figura 9).



FONTE: CASA DIA, 2006

Figura 9. Comprometimento Neurológico de acordo com a contagem CD4 na Admissão.

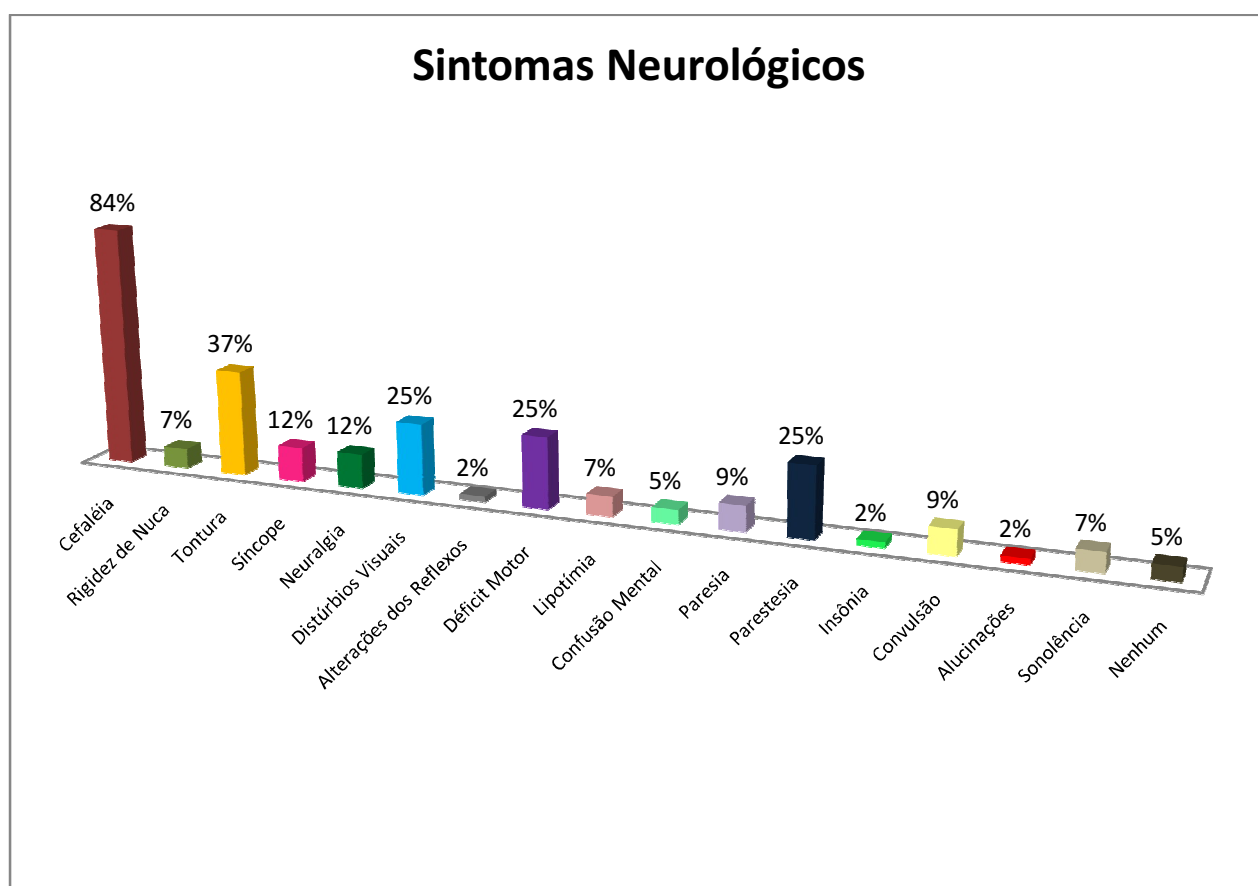
A carga viral dos pacientes com manifestações neurológicas teve um percentual de 60% acima de 11000 cópias/ml. Separando de acordo com o tipo de acometimento, a Neurotoxoplasmose, na admissão, esteve menor que o limite mínimo de detecção em 47% dos casos, entre 1000 e 3000 cópias/ml em 5%, entre 3001 e 5000 cópias/ml em 5% e maior que 11000 cópias/ml em 43%; a Citomegalovirose acometeu aqueles com resultados menores que o limite mínimo de detecção (100%); Meningite criptocócica com valores maiores que 11000 cópias/ml (100%); Meningite Tuberculosa, detectada em pacientes com carga viral acima de 11000 cópias/ml (100%); os pacientes com sintomas neurológicos sem diagnóstico definido, tiveram valores de carga viral na admissão de 17% menor que o limite mínimo de detecção, 8% menor que 1000 cópias/ml, 8 % entre 3001 e 5000 cópias/ml e 67% com valores maiores que 11000 cópias/ml, como ilustra a Figura 10 ($p > 0.05$).



FONTE: CASA DIA, 2006.

Figura 10. Valores de Carga Viral em pacientes HIV positivos com acometimento neurológico.

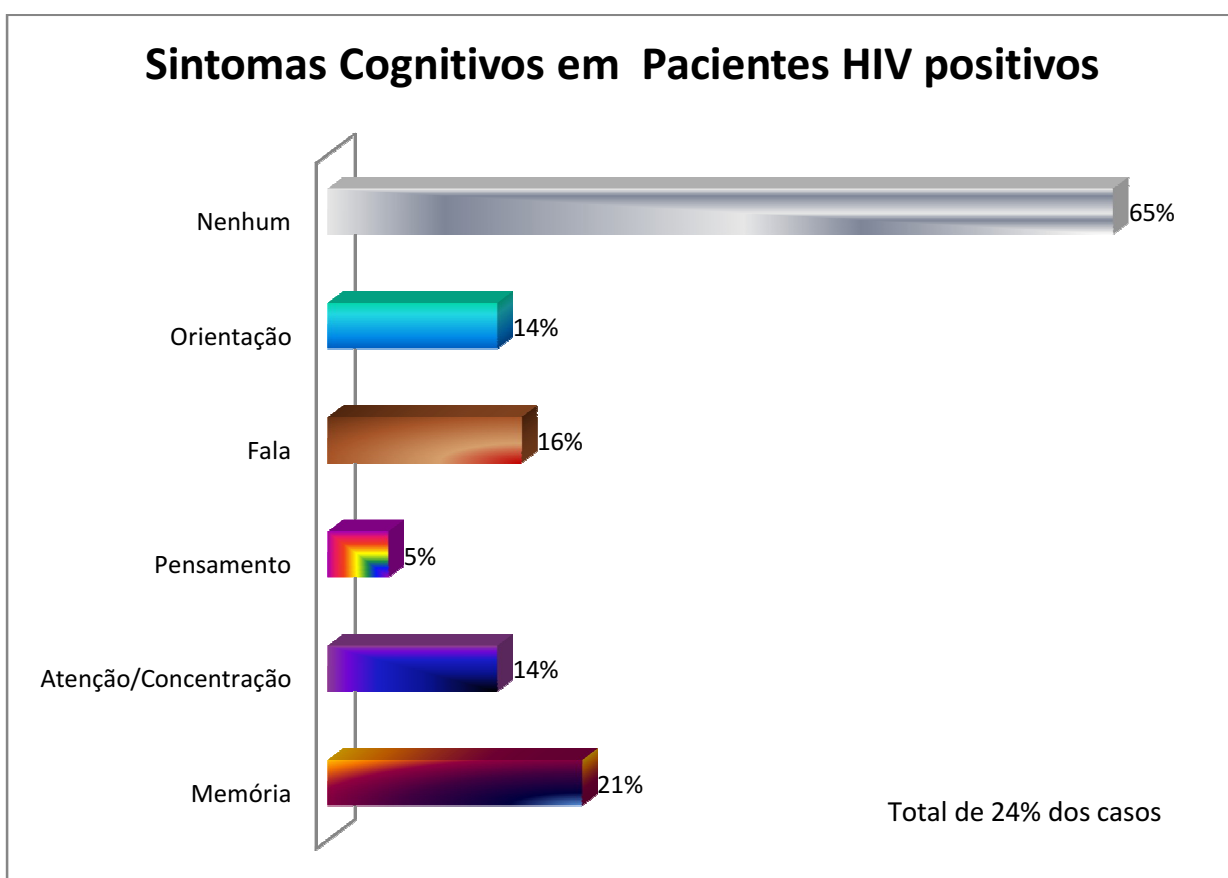
A Figura 11 revela os achados relacionados aos sintomas neurológicos encontrados, que foram os seguintes: cefaléia (84%), rigidez de nuca (7%), tontura (37%), síncope (12%), neuralgia (12%), distúrbios visuais (25%), alterações dos reflexos (2%), déficit motor (25%), lipotímia (7%), confusão mental (5%), parestesia (9%), parestesia (25%), insônia (2%), convulsão (9%), alucinações (2%), sonolência (7%). Os pacientes sem sintomas neurológicos relatados representaram um percentual de 5%.



FONTE: CASA DIA, 2006.

Figura 11. Sintomas neurológicos encontrados em pacientes HIV positivos.

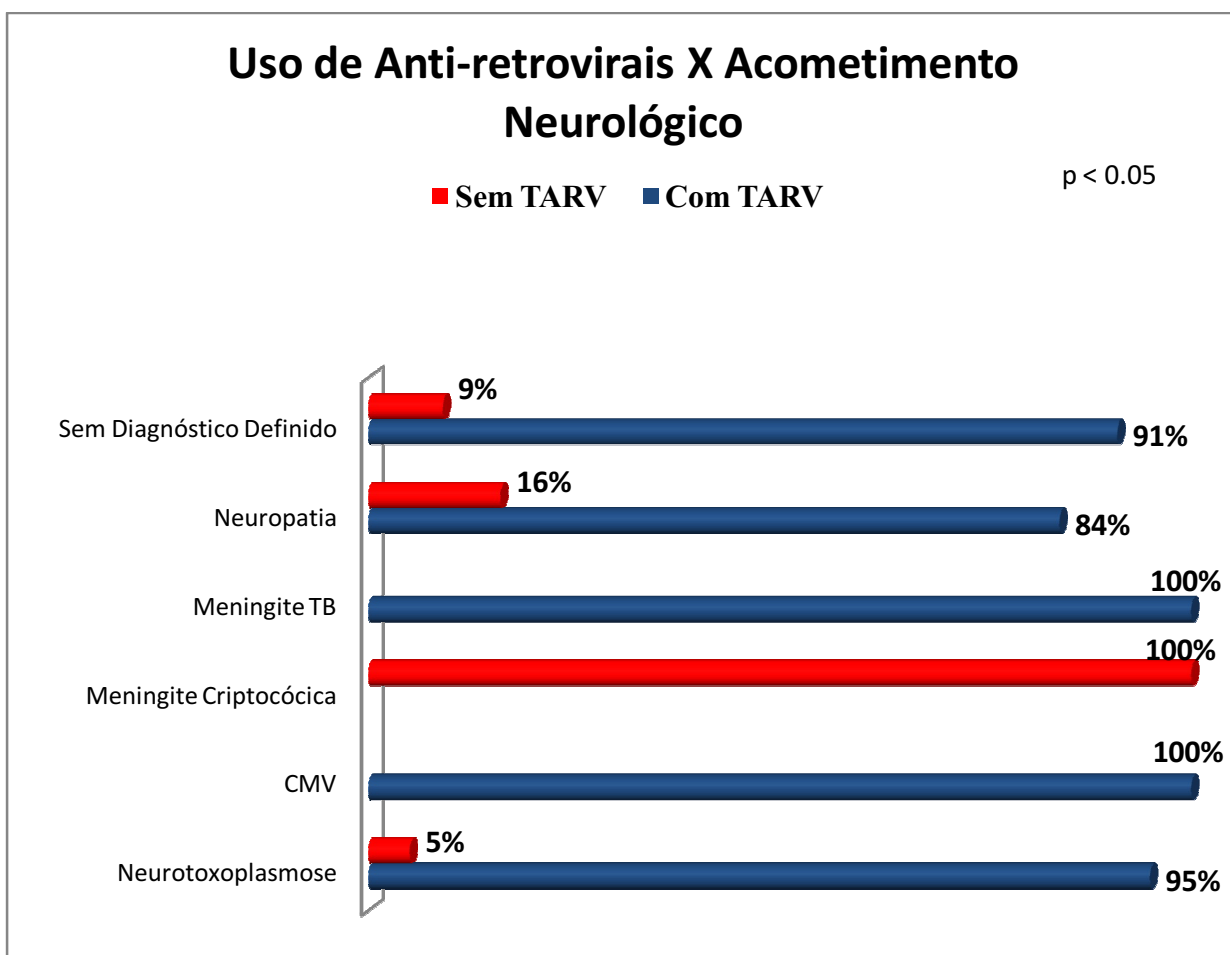
Quanto à presença de sintomas cognitivos, houve um percentual de 35% de prevalência, tal que entre estes, obteve-se o resultado de 21% com comprometimento de memória, 14% com sintomas de atenção ou concentração, 5% com alterações no pensamento, 16% com manifestações na fala, 14% evoluíram com algum tipo de desorientação e 65% dos pacientes não apresentaram sintomas cognitivos (Figura 12).



FONTE: CASA DIA, 2006.

Figura 12. Sintomas Cognitivos em pacientes HIV positivos .

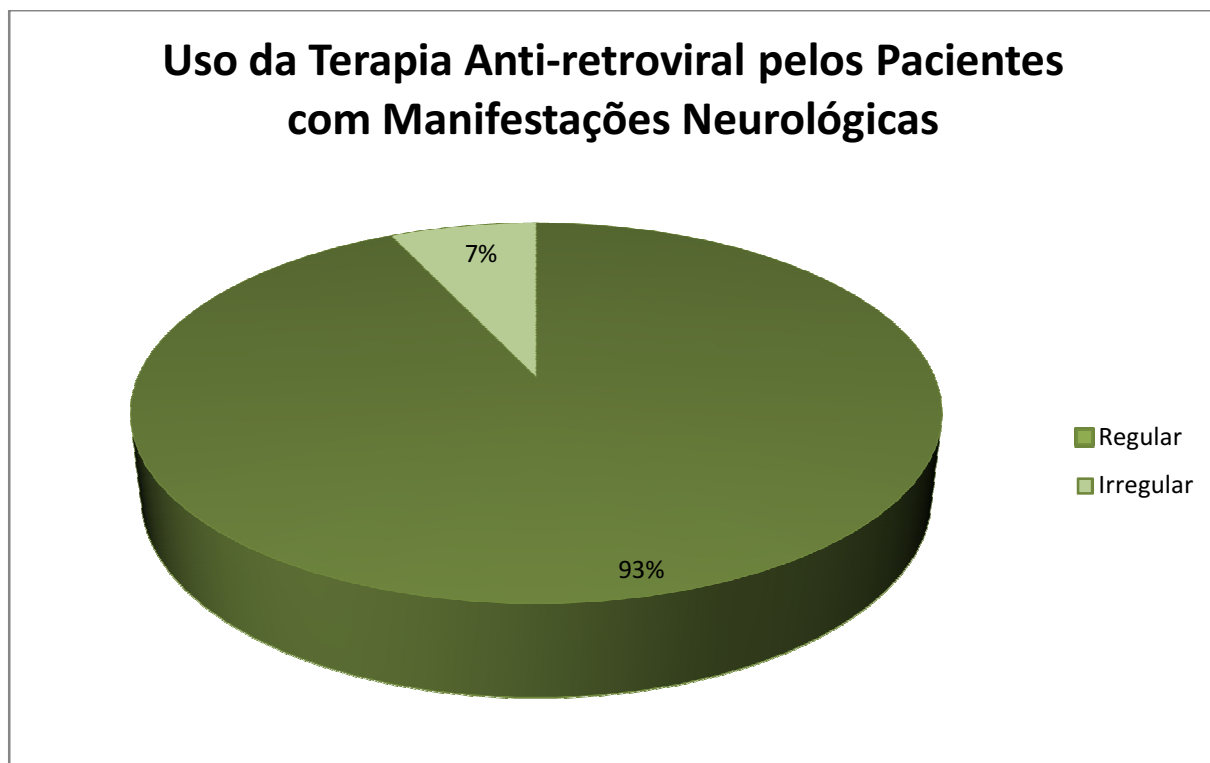
A terapia anti-retroviral estava sendo usada em 95% dos pacientes com toxoplasmose, 100% dos pacientes com CMV, 100% dos pacientes com meningite tuberculosa, 84% dos pacientes com neuropatia, 91% dos pacientes sem diagnóstico definido. Não foram encontrados pacientes com meningite criptocócica que estivessem em uso da TARV. O valor de p foi menor que 0.05. (Figura 13).



FONTE: CASA DIA, 2006.

Figura 13. Uso de anti-retrovirais por pacientes com acometimento neurológico.

O uso da terapia anti-retroviral foi relatado como regular em 93% dos casos, restando um percentual de 7% para pacientes que faziam uso irregular do tratamento (Figura 14).



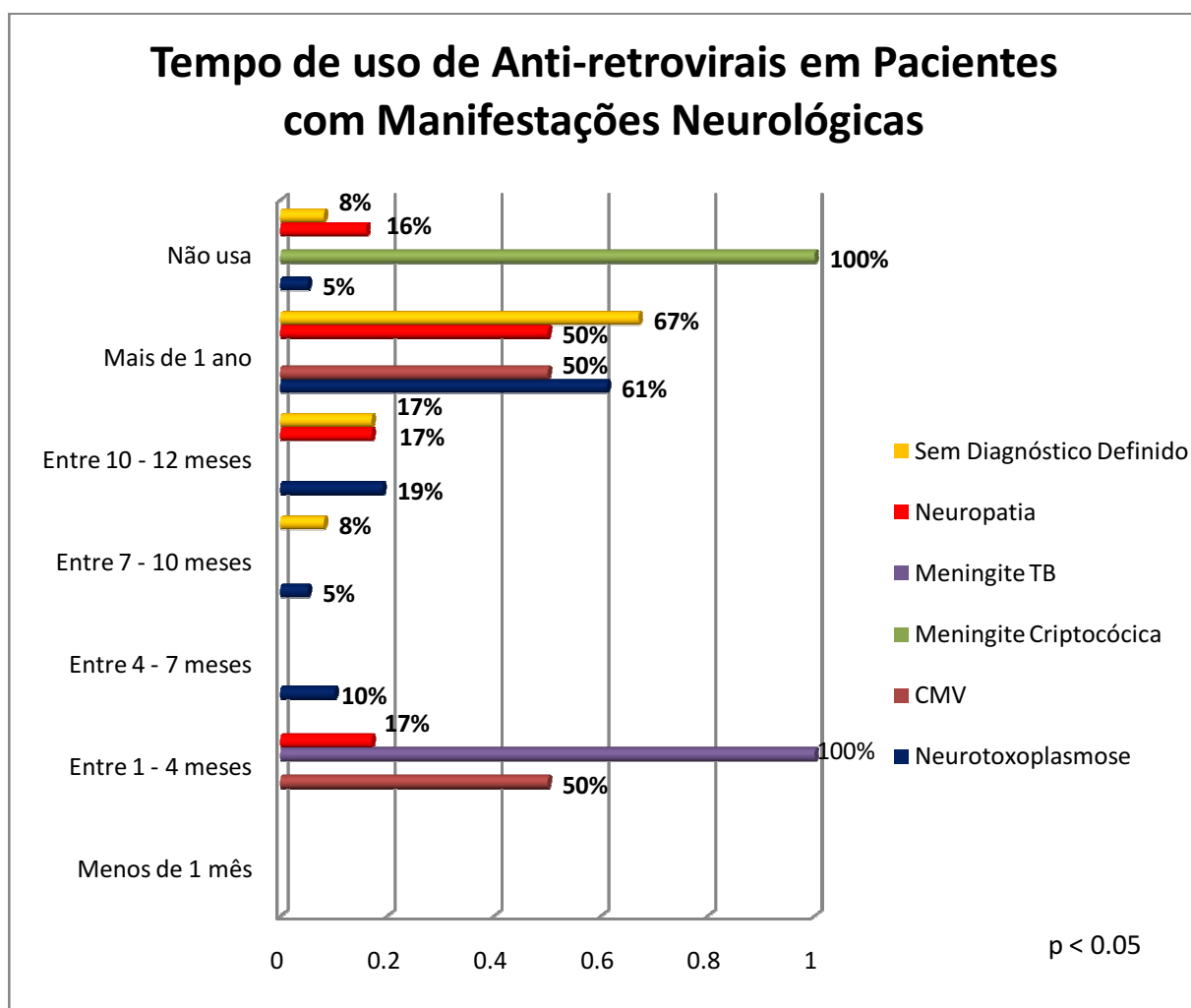
FONTE: CASA DIA, 2006.

Figura 14. Uso da Terapia Anti-retroviral pelos pacientes cm manifestações neurológicas.

Colocando em foco o tempo de uso da TARV, verifica-se que 56% dos pacientes está sob uso há mais de 1 ano, 21% usa entre 10 e 12 meses, 9% entre 7 e 10 meses, 4% entre 4 e 7 meses e outros 4% entre 1 e 4 meses. Nenhum dos casos estava em uso há menos de 1 mês. Os que não utilizavam a terapia corresponderam a 6% dos casos.

Dos pacientes com Neurotoxoplasmose, 10% tinham tempo de uso de anti-retroviral entre 4 e 7 meses, 5% entre 7 e 10 meses, 19% entre 10 e 12 meses e 61% com uso há mais de 1 ano. Daqueles com CMV, 50% usavam a TARV entre 1 e 4 meses e 50% há mais de 1 ano. Todos os pacientes com meningite tuberculosa estavam em uso de TARV entre 1 e 4 meses. Os pacientes

com neuropatia tinham os seguintes resultados: 17% com uso entre 1 e 4 meses, 17% entre 10 e 12 meses, 50% com uso há mais de 1 ano. Já os que não tinham diagnóstico neurológico definido, tinham como dados: 8% com uso entre 7 e 10 meses, 17% com uso entre 10 e 12 meses, e 67% com uso há mais de 1 ano. Havia ainda os que não faziam uso da terapia anti-retroviral, correspondendo a 5% dos que tinham neurotoxoplasmose, todos que apresentaram meningite criptocócica, 16% dos que tiveram neuropatia e 8% daqueles sem diagnóstico definido. Valor de p menor que 0.05. (Figura 15).



FONTE: CASA DIA, 2006.

Figura 15. Tempo de uso de Anti-retrovirais relacionado ao aparecimento de doenças neurológicas.

6. DISCUSSÃO

Ao analisar os resultados encontrados, pode-se perceber que ainda nos dias de hoje há muita displicência dos pacientes em relação à sua saúde, considerando a quantidade de pacientes que abandonaram o tratamento ou que não seguem rigorosamente as orientações médicas quanto a cuidados de prevenção e quanto ao tratamento, podendo-se pensar na dificuldade de adesão ao HAART, que ocasiona muitos efeitos indesejáveis. A quantidade de pacientes que foram excluídos do estudo também mostra que ainda há sobrecarga dos sistemas de referência no tratamento HIV/AIDS, com o encaminhamento de pacientes sem a realização do teste confirmatório de sorologia para HIV, havendo muitos casos com sorologia negativa que chegaram a ser matriculados na instituição.

As doenças oportunistas que acometeram o SNC nos pacientes em estudo foram: a Toxoplasmose, a Citomegalovirose, a Meningite Criptocócica e a Meningite Tuberculosa. Estas doenças também foram enfatizadas por Oliveira (2006) e por Price (2001), caracterizando a infecção secundária encontrada no SNC dos pacientes HIV positivos estudados.

A análise dos dados relacionados ao aparecimento de comprometimento neurológico ressalta sua relevância nos estudos de HIV/AIDS, mesmo obtendo resultados inferiores aos encontrados por Baptista (2002), que faz uma referência a 90% dos casos e por Oliveira (2006) que encontrou um percentual de 46,5%. Deve-se lembrar que nesse estudo não se utilizou de avaliações histopatológicas, portanto muitos pacientes considerados assintomáticos poderiam ter algum tipo de comprometimento neurológico sem tradução clínica revelada.

Em relação ao sexo, os valores foram aproximados, havendo discreta predominância do sexo masculino nos pacientes com manifestações neurológicas. Deve-se ressaltar que na amostra total, encontrou-se um percentual com valores bem próximos, concluindo-se que a predileção ao aparecimento de sintomas no SNC não tenha relação ao sexo. Esses valores mostram a tendência ao crescimento de casos no sexo feminino, que já está praticamente nivelado ao sexo oposto, dados estes mostrados já há algum tempo pela OMS.

Em relação ao tipo de comprometimento neurológico, a neurotoxoplasmose e a meningite criptocócica acometeram mais homens, enquanto que a citomegalovirose e a meningite

tuberculosa foram mais incidentes em mulheres. A neuropatia acometeu ambos os sexos, sem discrepância, e os pacientes com sintomas neurológicos, sem diagnóstico definido, tiveram uma prevalência discreta no sexo masculino. A análise estatística revelou que a associação dessas variáveis não tem significância, sob este aspecto.

A faixa etária mostrou resultados diferenciados em relação ao tipo de acometimento neurológico. Crianças (até 10 anos) foram acometidas apenas pela citomegalovirose, tal que esta doença também esteve presente naqueles entre 21 e 40 anos. A neurotoxoplasmose foi relatada nos pacientes desde os 11 até os 60 anos de idade (sendo mais incidente em adultos jovens), enquanto que a neuropatia mostrou sintomas em adultos jovens e maduros, com idade de 31 a 50 anos. A meningite, tanto criptocócica, quanto tuberculosa foi incidente nos pacientes entre 21 a 40 anos. Já os pacientes sem diagnóstico confirmado ficaram distribuídos em todas as faixas etárias, com exceção dos menores de 10 anos. Esses dados evidenciam que o aparecimento da toxoplasmose não parece ter relação com a idade dos pacientes e que a neuropatia pode estar presente com a maturidade, voltando a preocupação dos médicos para o seu aparecimento em pacientes adultos acima de 30 anos. Apesar da aparente discrepância, esses valores não apresentaram significância estatística.

O aparecimento de sintomas emocionais, ao lado do aparecimento de sintomas cognitivos, motores e alterações nos reflexos mostram um possível comprometimento primário que pode estar presente devido à encefalopatia causada diretamente pelo vírus, assim como descreveu Eggerse, 2007.

Os principais sintomas neurológicos encontrados foram cefaléia, rigidez de nuca, tontura, síncope, neuralgia, distúrbios visuais, alterações dos reflexos, déficit motor, lipotímia, confusão mental, parestesia, insônia, convulsão, alucinações, sonolência. Apenas um pequeno percentual dos indivíduos pesquisados não relatou nenhum tipo de sintoma neurológico. A partir desses dados, pode-se entender que a presença desses sintomas é de extrema relevância em pacientes com sorologia positiva para o HIV, sendo causados por provável atuação de natureza inflamatória, desmielinizante ou degenerativa, como Fauci (2002) afirmou em seus estudos.

Sintomas cognitivos foram relatados, com predomínio de déficit de memória, sintomas da fala, comprometimento da atenção ou concentração, alterações no grau de orientação e

pensamento, semelhantes aos resultados obtidos por Kim (2003). Marques (1997) descreveu o aparecimento desses sintomas como tradução da encefalopatia pelo HIV (confirmada através de exames de imagem do SNC e do LCR), acrescentando ainda mudanças comportamentais e afetivas (emocionais), que já foram mencionadas neste trabalho. Infelizmente o presente estudo não pôde contar com o apoio diagnóstico de exames de imagem (não estavam anexos aos prontuários, sendo usados apenas pelos médicos do centro de referência durante as consultas) ou análise histopatológica, para concretizar a relação dos sintomas cognitivos com a encefalopatia pelo HIV, mas é importante ressaltar que este é um ponto a ser considerado, além da relação com as doenças oportunistas que eventualmente podem cursar com algum grau de comprometimento cognitivo.

A neuropatia foi indiferente ao tempo de doença, acometendo desde o primeiro mês do diagnóstico até mais de um ano, assim como a neurotoxoplasmose que mostrou-se prevalente desde as fases iniciais até as fases mais tardias da doença. A citomegalovirose também acometeu tanto em estágios iniciais quanto tardios. Foi claro o aumento do aparecimento de sintomas neurológicos de acordo com o avanço da doença e o aparecimento da meningite em fases mais tardias. O que é importante neste ponto é que o tempo de doença referido inicia a partir da data do diagnóstico comprovado da sorologia para HIV, o que não corresponde à data real de infecção pelo vírus, sendo, portanto, uma variável de presunção. Talvez por isso os dados obtidos sejam um tanto diferentes do esperado, como relatou Bottino, 1995, que relacionou o aparecimento desses sintomas a fases tardias da doença.

No decorrer da pesquisa foi percebido que muitos pacientes ficaram sabendo de sua condição sorológica somente após o início de manifestações tardias da doença ou SIDA avançado, fazendo com que esse retardo no diagnóstico interfira, de maneira marcante, na avaliação das fases da doença e na aplicação de medidas de prevenção quanto ao aparecimento de doenças oportunistas e intervenção medicamentosa para amenizar danos primários.

De maneira geral, os valores de linfócitos CD4 na admissão estiveram baixos na maioria dos pacientes. Esses valores foram relevantes na avaliação de algumas doenças oportunistas, mas foi indiferente em relação ao aparecimento de sintomas neurológicos, que se mostraram presentes mesmo em pacientes com CD4 acima de 400. A toxoplasmose e a neuropatia tiveram sua maior

prevalência em pacientes com valores menores que 100, enquanto que a meningite e a citomegalovirose acometeram pacientes com valores acima de 400. Valores baixos de CD4 na fase inicial da doença podem ser encontrados devido a vários mecanismos já descritos anteriormente, confirmados pelos estudos de Walker (2001).

Como já era de se esperar, valores altos de carga viral na admissão ficaram associados a maior incidência de comprometimento neurológico, havendo exceção apenas para a toxoplasmose que apresentou valores indiferentes nos grupos de acordo com a carga viral. No geral, a maioria dos pacientes tinha valores de carga viral acima de 11000 cópias/ml, fato este já evidenciado por Shaw (2002) que descreveu valores altos de carga viral na fase inicial da doença.

O uso da terapia anti-retroviral, composta hoje por inibidores da protease (IPs), inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos (NRTIS) e não nucleosídeos (NNRTIs), e inibidores de fusão (IFs), é fundamental para a diminuição da incidência de doenças oportunistas, melhoria da qualidade de vida e diminuição da mortalidade dos pacientes, o que já foi afirmado por vários autores e comprovado pela OMS. Apesar disso, no estudo atual, o uso da HAART não ocasionou a diminuição do aparecimento do comprometimento neurológico, que se manteve com níveis elevados principalmente nos pacientes em tratamento. Entre os pacientes com neurotoxoplasmose, neuropatia e aqueles com relatos de sintomas neurológicos, uma quase totalidade estava sob uso da terapia, assim como todos os com citomegalovirose e meningite tuberculosa. Esse resultado confirma o que foi dito por Almeida (2006), que admite um decréscimo na incidência de doenças oportunistas, mas relata que as complicações neurológicas continuam sendo causa de morbidade, independente do tratamento. Porém o resultado conflita com Price, 2001 que descreve diminuição da suscetibilidade a complicações neurológicas após a aplicação da TARV.

Essa discussão remete aos estudos de Bottino (1995), que colocou os medicamentos anti-retrovirais como possíveis causadores de complicações neurológicas. Deve-se então analisar o tempo de uso da TARV, que nos resultados descritos anteriormente revelou uma maioria em tratamento há mais de 1 ano. Pode-se, portanto, sugerir que no estudo atual o uso de medicação anti-retroviral não diminuiu a incidência de complicações neurológicas, tendo esses resultados significância estatística comprovada.

7. CONCLUSÃO

Ao final da pesquisa, pôde-se concluir que o comprometimento neurológico é um fator relevante em pacientes com sorologia positiva para o HIV, contribuindo fortemente na morbidade da doença. Sua incidência não teve distinção relevante em relação ao sexo, uso de terapia anti-

retroviral e contagem CD4 dos pacientes, mas sugeriu ser um dado encontrado principalmente em adultos jovens. Sintomas emocionais e cognitivos também fazem parte do quadro de infecção pelo HIV, podendo estar relacionados a doenças oportunistas ou ao comprometimento primário do vírus no organismo.

A Toxoplasmose foi a doença oportunista mais evidenciada em todas as faixas etárias, em pacientes com ou sem uso de anti-retrovirais, independente da contagem CD4 e carga viral. Outras doenças identificadas foram a citomegalovirose, meningite (criptocócica e tuberculosa) e neuropatia.

Os principais sintomas neurológicos relatados foram: cefaléia, tontura, déficit motor, parestesia, síncope e neuralgia, mas também foram descritos alterações dos reflexos, confusão mental, convulsões, insônia, alucinações e sonolência, que não desapareceram em pacientes com uso de TARV.

O diagnóstico tardio foi crucial no aparecimento de doenças oportunistas, sugerindo campanhas de incentivo ao cuidado com a saúde, investigação precoce de casos HIV/AIDS e implementação da HAART quando houver indicação.

Referências Bibliográficas

ALMEIDA, S.M.; LETENDRE, S.; ELLIS, R. Human immunodeficiency virus and the central nervous system. **The Brazilian Journal of Infectious diseases: an official publication of the brasilian society**. V.10, n.1, p. 41-50, fev 2006.

BAPTISTA M.V.; CALADO, S.; VALE, J. **Síndromes Neurológicas Agudas na Infecção VIH**. Portugal, 2001. Disponível em: <<http://www.aidscongress.net>> Acesso em 20/12/2006.

BOTTINO, C.M.C.; ALMEIDA, O.P.; **Demência Quadro clínico e critérios diagnósticos**. In: NITRINI, R.; ALMEIDA, O.P. **Demência**. São Paulo: Fundação Byk, 1995 p.26 – 27.

CHRISTO, P.P.; GRECO, D.B.; ALEIXO, A.W. HIV-1 RNA levels in cerebrospinal fluid and plasma and their correlation with opportunistic neurological diseases in a Brazilian AIDS reference hospital. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v.63, n.4, p.907-913, dez 2005.

COTRAN, R.S., KUMAR, V., COLLINS, T. **Patologia estrutural e funcional**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000 p. 194-204.

EGGERSE, C.; ROSENKRANZ, T. **Encefalopatia e VIH**. Portugal, 2006. Disponível em: <<http://hivmedicine.aidsportugal.com>> Acesso em 27/01/2007.

FAUCI, A.F., LANE, H.C. **Doença devido ao vírus da imunodeficiência humana (HIV): aids e distúrbios relacionados**. In: HARRISON, T. R. **Medicina Interna**. 15.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2002. v.02, p.1963-2025.

HOFFMANN, C.; MULCAHY, F. **Terapêutica anti-retroviral – Classes e revisão dos anti-retrovirais**, Portugal, 2006. Disponível em: <<http://hivmedicine.aidsportugal.com>> Acesso em 27/01/2007.

KIM, H.J.; KIM, S.; LEE, K.W.; OH, M.D.; CHOE, K.W. Neurologic complications of human immunodeficiency virus-type 1 infection. **Journal of Korean Medical Science**, v. 18, n. 2, p.149-157, abr. 2003.

LEVY, R.M.; BREDESEN, D.E.; ROSENBLUM, M.L. Opportunistic central nervous system pathology in patients with AIDS. **Annals of Neurology**, v.23, n.1, p.7-12, 1988.

MARQUES, A.; MASUR, H. **Manifestações Clínicas**. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 1ª ed. São Paulo: Atheneu, 1997. v.01, p.83 – 113.

OLIVEIRA, J.F. et al; Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.39, n.2, p.125-128, mar-abr, 2006.

PREISSER, W.; KORSMAN, S. **Testes VIH**, Portugal, 2006. Disponível em: <<http://hivmedicine.aidsportugal.com>> Acesso em: 19/12/2006.

PRICE, R.W. **Complicações Neurológicas da Infecção pelo HIV-1**. In: GOLDMAN, L.; BENNET, J.C. **Tratado de Medicina Interna**. 21ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. v.02, p.2128-2132.

SHAW, G.M. **Biologia do Vírus da Imunodeficiência Humana**. In: GOLDMAN, L.; BENNET, J.C. **Tratado de Medicina Interna**. 21ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. v.02, p.2112-2117.

SHOR-POSNER, G.; Cognitive Function in HIV-1-Infected Drug Users. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. **Journal of acquired immune deficiency syndromes** v.25, n.1, p.70-73, out 2000.

SIMPSON, D.M.; TAGLIANI, M. Neurologic Manifestations of HIV Infection. **Annals of Internal Medicine**, v.122, n.11, p.883-884, jun. 1995.

SNIDER, W.D.; SIMPSON, D.M.; NIELSEN, S.; GOLD, J.W.; METROKA, C.E.; POSNER, J.B. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.540, n.1, out. 1988.

WALKER, B.D. **Imunologia Relacionada à AIDS/SIDA**. In: GOLDMAN, L.; BENNET, J.C. **Tratado de Medicina Interna**. 21ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. v.02, p.2107-2112.

WILMSHURST, J.M.; BURGESS, J.; HARTLEY, P.; ELEY, B. Specific neurologic complications of human immunodeficiency type 1 (HIV-1) infections children. **Journal of Child Neurology**, v.21, n.9, p.788-794, set. 2006.

APÊNDICE A

Protocolo de Pesquisa

1. Identificação:

Nome: _____ N° Prontuário: _____
Data Nascimento: _____ Idade: _____ Sexo: () Mas () Fem
Procedência: _____ Profissão: _____
Endereço: _____
Estado Civil: () Solteiro () Casado () União estável () Separado

2. Análise comportamental:

Número de Parceiros:

Orientação Sexual: () Heterossexual () Homossexual () Bissexual

Uso de preservativo: () sempre () às vezes () nunca

Transfusão sanguínea: () sim () não

Uso de Drogas Injetáveis () sim () não ; Tatuagens () sim () não

3. Antecedentes Mórbidos Pessoais

() Tuberculose () Toxoplasmose () Criptococose () Citomegalovirose () Neoplasia

() Criptosporidiose () Isosporidiose () Candidíase (oral, esofágica, respiratória)

() Herpes Simples, zoster

() História de DST passada: () Gonorréia () Sífilis () Condiloma () Herpes Genital

() Donovanose

() Doenças Ginecológicas

Outras doenças: _____

4. História da Doença

Data do diagnóstico HIV +: / /

Contagem CD4 na admissão:

CD4 atual:

Carga Viral na admissão:

Carga viral atual:

Manifestações Clínicas:

() Febre

() Manifestações Dermatológicas

() Pulmonares

() Osteoarticulares / Motores

() Hematológicas

() Gastrointestinais

() Oftalmológicas

() Urinárias

() Ginecológicas

() Astenia

() Linfadenomegalia

() DST atualmente : () Sífilis () Condiloma () Gonorréia () Herpes Genital

() Donovanose

Sintomas Neurológicos:

() Cefaléia

() Tontura

() Distúrbios visuais

() Déficit motor

() Rigidez de nuca

() Neuralgia

() Alterações nos reflexos

() Sonolência

() Síncope

() Lipotímia

() Confusão Mental

() Convulsões

() Parestesia

() Paresia

() Insônia

() Alucinações

() Sintomas Emocionais

() **Sintomas Cognitivos:** () Memória () Atenção / Concentração () Fala

() Pensamento

() Orientação (tempo, espaço, situação e a si mesmo)

Diagnóstico Neurológico:

() Neurotoxoplasmose

() CMV

() Neuropatia

() Meningite Bacteriana

() Meningite Viral

() Meningite Criptocócica

() Meningite Tuberculosa

5. Tratamentos Antiretrovirais atuais

NRTI () + ()

NNRTI () + ()

PI () + ()

0) Nenhum

0) Nenhum

0) Nenhum

1) AZT + 3TC

1) Efavirenz

1) Amprenavir

- 2) D4T
- 3) 3TC
- 4) DDI
- 5) Abacavir

2) Nevirapina

- 2) Indinavir
- 3) Lopinavir/Ritonavir
- 4) Nelfinavir
- 5) Ritonavir
- 6) Saquinavir

6. Esquemas anteriores

NRTI () + ()

- 0) Nenhum
- 1) AZT + 3TC
- 2) D4T
- 3) 3TC
- 4) DDI
- 5) Abacavir

NNRTI () + ()

- 0) Nenhum
- 1) Efavirenz
- 2) Nevirapina

PI () + ()

- 0) Nenhum
- 1) Amprenavir
- 2) Indinavir
- 3) Lopinavir/Ritonavir
- 4) Nelfinavir
- 5) Ritonavir
- 6) Saquinavir

7. Tempo de Uso do Antiretroviral:

- () Não usa
- () Menos de 1 mês
- () Entre 1 – 4 meses
- () Entre 4 – 7 meses
- () Entre 7 – 10
- () Entre 10 – 12 meses
- () Mais de 1 ano

8. Uso da TARV: () Regular () Irregular