



INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM  
PACIENTES PORTADORES DO VÍRUS DA  
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA: Uma Revisão  
Sistemática de Literatura.

**Arthur Santos, Universidade Federal do Norte do  
Tocantins, [arthur.santos@mail.uff.edu.br](mailto:arthur.santos@mail.uff.edu.br)**

**Felipe Moreira Dias, Hospital de Doenças Tropicais da  
Universidade Federal do Tocantins, [felipe.dias@ebserh.gov.br](mailto:felipe.dias@ebserh.gov.br)**

**Clarissa Amorim Silva de Cordova, Universidade  
Federal do Norte do Tocantins, [clarissa.cordova@ufnt.edu.br](mailto:clarissa.cordova@ufnt.edu.br)**

# I. Apresentação e Justificativa

O presente artigo busca abordar e relacionar a condição de portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV) com as diversas etiologias de infecção do sistema nervoso central. Mais de 30 anos após o advento da terapia antirretroviral (TARV), as infecções oportunistas continuam a ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade nesta população. O estado desconhecido da doença seropositiva, a resistência aos medicamentos anti-retrovirais, a baixa adesão aos medicamentos e o abuso de drogas recreativas são fatores que continuam a influenciar a morbidade e a mortalidade das infecções secundárias. O padrão clínico e radiográfico das infecções oportunistas do sistema nervoso central é único no contexto da infecção pelo HIV, frequentemente apresentações características são muitas vezes suficientes para estabelecer o diagnóstico. São discutidas as infecções oportunistas mais comuns do SNC: toxoplasmose cerebral, leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), meningite tuberculosa, meningite criptocócica e infecção por citomegalovírus, com ênfase em apresentação clínica, achados patológicos, achados de ressonância magnética e tratamento. Além disso, são abordados os fatores de risco, a fisiopatologia e o manejo. O texto se inclui na grande área temática de ciência biológicas e da saúde, na secundária de infectologia. Tendo por objetivo, a partir dos dados obtidos, elaborar protocolos mais precisos e eficientes de tratamento ou encaminhamento dos pacientes portadores do vírus com acometimento neurológico secundário, além de poder servir como base para estudos que indiquem uma importância estatística entre os dados epidemiológicos e a apresentação clínica do paciente. As atividades de pesquisa foram desenvolvidas em meio aos ambulatórios e enfermaria do HDT-UFT, tendo em vista o atendimento especializado e a população alvo da instituição. O serviço de infectologia com apoio da equipe de neurologia, se beneficiaram com a elaboração de novos protocolos de manejo e tratamento já durante a execução do artigo, sendo de incalculável importância em um contexto de atenção de saúde terciária à esta população.

## II. Objetivos

Nos pacientes portadores do vírus HIV há uma considerável incidência de infecções secundárias do sistema nervoso central que não são notificadas em caráter epidemiológico no meio científico de maneira livre de vieses, com grande restrição de população estudada. Tendo isso em vista, a partir da execução do estudo será possível realizar uma revisão de literatura de modo a comparar os dados obtidos com as incidências locais e descrever as diferentes apresentações, mecanismos fisiopatológicos e tratamentos dessas infecções.

Têm-se por objetivo secundário, a partir dos dados obtidos podem-se elaborar protocolos mais precisos e eficientes de tratamento ou encaminhamento dos pacientes portadores do vírus com acometimento neurológico secundário, além de poder servir como base para estudos que indiquem uma importância estatística entre os dados epidemiológicos e a apresentação clínica do paciente.

## III. Metodologia

A revisão narrativa da literatura segue as diretrizes metodológicas estipuladas pelo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). A investigação recorre à base de dados PubMed. A estratégia de busca empregada envolveu a utilização do descritor de busca "HIV neurological opportunistic infections" na base de dados citada. Os critérios de inclusão abrangeram artigos originais, revisões sistemáticas e de literatura, metanálises e ensaios clínicos randomizados, publicados entre os anos de 1986 a 2023, em inglês, espanhol ou português. Os estudos selecionados foram restritos aos que tratavam de infecções do sistema nervoso secundárias à infecção pelo vírus HIV e se alinhavam aos objetivos definidos pela pesquisa. Por outro lado, os critérios de exclusão abrangeram capítulos de livros, resumos duplicados, bem como estudos voltados para manifestações neurológicas não relacionadas à infecção secundária do sistema nervoso em portadores do vírus HIV. Após a implementação da estrutura PRISMA, os resultados revelaram 294 artigos indexados ao PubMed. O exame subsequente dos artigos recuperados em relação aos critérios de inclusão e

exclusão estipulados na metodologia resultou em 15 artigos preenchendo os critérios estabelecidos.

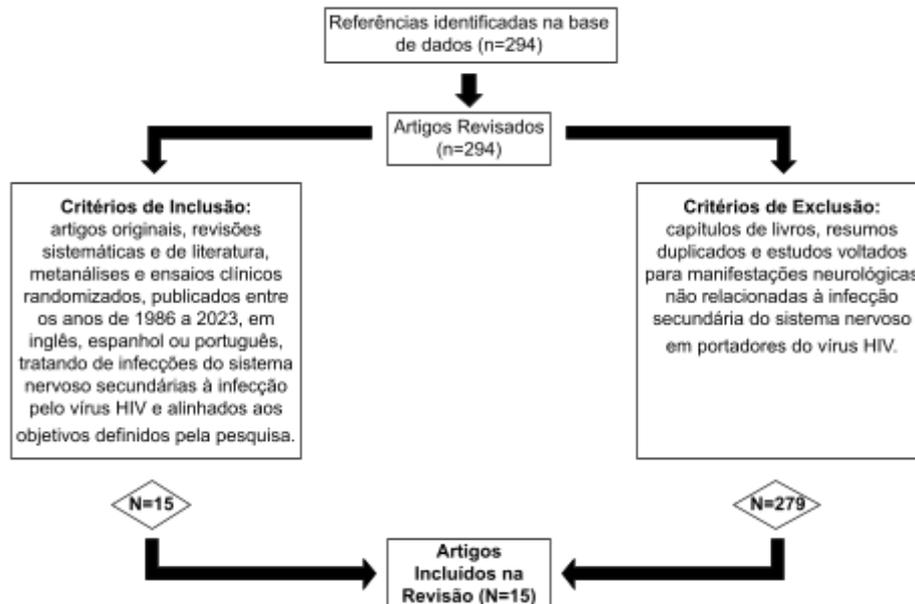


Figura 1. Fluxograma do mecanismo de busca baseado no PRISMA-P 2015.

## IV. Resultados

A infecção pelo HIV leva a morbidade e mortalidade substanciais em todo o mundo. Ocorrem diariamente 7.000 novas infecções por HIV, 95% das quais ocorrem em países em desenvolvimento, onde apenas cerca de um terço dos pacientes que necessitam de medicamentos anti-retrovirais têm acesso aos mesmos (Siripurapu et al., 2023). Nos países desenvolvidos, a introdução da terapêutica antirretroviral combinada (TARV) em 1996 alterou grandemente a incidência de infecções neurológicas oportunistas, de 13,1 por 1.000 doentes-ano em 1996-97 para 1,0 por 1.000 em 2006-07 (Le et al., 2016). Muitas das infecções oportunistas que afetam o SNC são condições definidoras da síndrome da imunodeficiência humana (SIDA), incluindo leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), infecção por citomegalovírus, tuberculose do SNC, meningite criptocócica, toxoplasmose cerebral, e encefalite toxoplásmica, todas com elevada mortalidade associada (Le et al., 2016). O tratamento de infecções oportunistas do SNC em conjunto com a TARV melhora a sobrevivência, mas tais infecções continuam a ser importantes, especialmente onde o diagnóstico e o acesso à TARV é limitado (Albarillo et al.,

2016) (Walker et al., 2006). A infecção pelo HIV é caracterizada por três fases: infecção primária aguda, fase assintomática (latente) e doença crônica sintomática, e a progressão da doença é altamente variável se estendendo desde 6 meses após a soroconversão até mais de 20-30 anos, podendo ser observada uma mínima progressão em casos específicos. Na ausência de TARV, o tempo médio para o desenvolvimento da SIDA é de 10-11 anos, e a sobrevivência média se houver o desenvolvimento da SIDA é de 1,3-3,7 anos, dependendo da contagem de células CD4 (Siripurapu et al., 2023). Células T e macrófagos de memória CD4 positivos quiescentes servem como reservatórios de longo prazo para infecção latente pelo HIV. A replicação viral persistente, a ativação imunológica crônica e a deterioração progressiva da função imune resultam em doença sintomática. Normalmente, as infecções oportunistas do SNC ocorrem durante esta fase da infecção pelo HIV onde a depleção do sistema imunológico e a elevada carga viral, tanto a nível sistêmico como no SNC, criam um ambiente favorável. A maioria das infecções oportunistas do SNC resulta da reativação de patógenos latentes, incluindo LEMP, encefalite toxoplásmica e linfoma primário do SNC (Siripurapu et al., 2023).

A toxoplasmose é causada pelo protozoário intracelular *Toxoplasma gondii*. A soroprevalência atinge 50-80% em países europeus, latino-americanos e africanos. A infecção se desenvolve como uma reativação dos cistos latentes, a qual tem maior risco quando a contagem de CD4 cai para menos de 50 células/mm<sup>3</sup>. Indivíduos portadores de HIV têm um risco de 30% de reativação se não receberem uma profilaxia eficaz (Tan et al., 2012). Pacientes *Toxoplasma* IgG positivos com contagens de CD4 inferiores a 100 células/mm<sup>3</sup> devem iniciar profilaxia primária. O agente de escolha é TMP-SMX. A profilaxia contínua até que a contagem de CD4 exceda 200 células/mm<sup>3</sup> durante três ou mais meses em resposta à TARV (Bowen et al., 2016).

Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central (LPSNC) é a segunda causa mais comum de lesões cerebrais focais observadas em pacientes portadores de HIV. É um subtipo de linfoma difuso de grandes células B, 1000 vezes mais comum em pacientes infectados pelo HIV do que na população em geral, representando cerca de 15% de todos os linfomas não-Hodgkin (LNH) nesta população (Siripurapu et al.,

2023). Quimioterapia em altas doses seguida de consolidação de transplante autólogo de células-tronco tem sido relatada em como uma estratégia eficaz. No entanto, é digno de nota que a maioria dos estudos foi realizada em indivíduos imunocompetentes (Siripurapu et al., 2023).

A LEMP é uma doença desmielinizante do SNC causada pela reativação do vírus John Cunningham (JCV), um poliomavírus que causa infecção primária assintomática na infância ou no início da idade adulta, permanecendo latente nos rins e nos tecidos linfóides. Cerca de 50-90% dos indivíduos são soropositivos para o JCV. Quando estabelecida imunossupressão celular profunda, o JCV pode reativar-se e disseminar-se para o cérebro, infectando principalmente os oligodendrócitos, causando um processo lítico com eventual desmielinização. Qualquer parte da substância branca pode ser afetada, sendo os lobos frontal, parietal e occipital envolvidos mais comumente. Existe ainda uma variante cerebelar da LEMP caracterizada pelo envolvimento do cerebelo sem alterações na substância branca e sem a histopatologia clássica (Tan et al., 2012). Diversos agentes têm sido utilizados no tratamento da LEMP com base em relatos de caso e na atividade anti-JCV in vitro. No entanto, nenhum destes demonstrou proporcionar benefício clínico em ensaios aleatorizados ou estudos prospectivos. A IRIS pode estar associada ao diagnóstico ou agravamento da LEMP em doentes infectados pelo HIV submetidos a TARV. Corticosteróides têm sido utilizados para tratar IRIS na LEMP, mas a dosagem e a duração não foram estabelecidas e devem ser individualizadas (Siripurapu et al., 2023).

A meningite criptocócica é uma infecção comumente causada por *Cryptococcus neoformans*, uma levedura encapsulada ambiental onipresente, encontrada abundantemente no solo e em excrementos de pássaros. Estima-se que ocorram anualmente 957.900 casos de meningite criptocócica em todo o mundo, resultando em 624.700 mortes, geralmente de 3 meses após o diagnóstico. Em pacientes portadores do vírus HIV, geralmente ocorre quando a contagem de CD4 cai abaixo de 100 células/mm<sup>3</sup>, sendo a incidência menor em pacientes com acesso à TARV (Albarillo et al., 2016). É recomendado adiar a TARV até que a terapia de indução ou a fase total de indução/consolidação tenha sido concluída em pacientes com criptococose grave. No entanto, em pacientes com

imunodeficiência grave com contagem de CD4 <50 células/mm<sup>3</sup>, pode ser necessário o início mais precoce da TARV. Se for escolhido o início precoce da TARV, os pacientes devem ser monitorados de perto quanto a sinais e sintomas de IRIS que podem ocorrer em cerca de 30% (Beno et al., 2017).

O citomegalovírus (CMV) é um vírus de DNA de fita dupla pertencente à família dos vírus do herpes, de disseminação hematogênica, o qual se relaciona a doença disseminada ou localizada em órgãos-alvo em indivíduos gravemente imunocomprometidos. A retinite é a doença de órgãos-alvo mais comum causada pelo CMV, ocorrendo em 30% dos pacientes com SIDA antes da era dos anti-retrovirais (Albarillo et al., 2016). As doenças neurológicas causadas pelo CMV são incomuns, no entanto com alta mortalidade. No contexto da SIDA ocorrem devido à reativação da infecção latente. Os fatores de risco para infecção por CMV incluem contagem de CD4 inferior a 50/mm<sup>3</sup>, RNA de HIV superior a 100.000 cópias/mL, alto nível de viremia por CMV, história de infecções oportunistas anteriores. e polirradiculomielopatias (Siripurapu et al., 2023). O tratamento da infecção por CMV no SNC associada à SIDA não foi amplamente estudado. Dado o prognóstico sombrio nestes pacientes e os maus resultados com a monoterapia, a terapia combinada com ganciclovir e foscarnet é recomendada. A terapia deve ser continuada até a resolução dos sintomas neurológicos. A otimização da terapia antirretroviral desempenha um papel muito importante em todos os tipos de doença por CMV (Bowen et al., 2016).

O *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) é a segunda causa infecciosa de morte mais comum em todo o mundo, depois do HIV. A Organização Mundial de Saúde informou que em 2013, 9,0 milhões de pessoas, 1,1 milhões (13%) das quais eram soropositivas, desenvolveram tuberculose (TB), e dos 1,5 milhões de mortes, 360.000 ocorreram em portadores do vírus HIV, sendo a causa mais comum de morte em pacientes desta população nos países em desenvolvimento (Le et al., 2016). A coinfeção pelo HIV não altera a apresentação clínica da TB, porém podem alterar seu curso e a sua natureza, com uma taxa de letalidade mais elevada nesta população (Trujillo et al., 2005). A terapêutica anti-TB deve ser iniciada com base em forte suspeita clínica e não deve ser adiada até que um diagnóstico microbiológico possa ser estabelecido. O resultado da terapia depende fortemente do estágio da

doença em que a terapia é iniciada (Cinque et al., 2009). A terapia deve ser iniciada com uma fase Intensiva, consistindo em um regime de quatro medicamentos: isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA), sendo um quarto agente etambutol (ETM) ou estreptomicina (SM) por 2 meses. Este curso é então seguido, por uma fase de continuação que consiste apenas em INH e RIF. Um total de 9 a 12 meses de terapia é recomendado (Siripurapu et al., 2023). O tratamento da TB e do HIV com terapia combinada pode ser um desafio devido a problemas de adesão associados à elevada carga de comprimidos, aos efeitos secundários de ambas as terapias, às interações medicamentosas entre os agentes e à ocorrência de IRIS. É recomendado, em pacientes virgens de TARV com contagem de CD4 inferior a 50 células/mm<sup>3</sup>, deve-se iniciar a TARV 2 semanas após o diagnóstico de TB (Bowen et al., 2016).

## V. Considerações Finais

As infecções oportunistas do SNC geralmente ocorrem quando a contagem de células CD4 é inferior a 200 por  $\mu\text{L}$  e o diagnóstico deve ser baseado na apresentação clínica, evolução, análise do líquido céfalo raquidiano e achados nos exames de imagem. Infecções múltiplas estão presentes em 15% dos casos e algumas infecções só podem ser reveladas após o início da terapia antirretroviral combinada à qual deve ser iniciada, modificada ou continuada sempre associada à terapia antimicrobiana apropriada, sendo o tratamento antimicrobiano necessário até que a recuperação imunológica (contagem de células CD4 superior a 200 células por  $\mu\text{L}$ ) seja alcançada com terapia antirretroviral. Embora a frequência das infecções oportunistas do SNC esteja diminuindo, estas continuam tendo um efeito devastador nos indivíduos portadores do vírus HIV, especialmente naqueles em que o diagnóstico é tardio ou o tratamento é inadequado. Devido à escassez de dados de ensaios clínicos, o tratamento de quase todas as infecções oportunistas do SNC requer uma escolha terapêutica baseada em dados de pacientes sem infecção pelo HIV ou em evidências indiretas de estudos de coorte ou séries de casos.

## VI. Referências Bibliográficas

Bowen LN, Smith B, Reich D, Quezado M, Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nature reviews. Neurology* 2016;12 (11):662-674. 10.1038/nrneurol.2016.149

Siripurapu R, Ota Y. Human Immunodeficiency Virus: Opportunistic Infections and Beyond. *Neuroimaging clinics of North America* 2023;33 (1):147-165. 10.1016/j.nic.2022.07.014

Tan IL, Smith BR, von Geldern G, Mateen FJ, McArthur JC. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *The Lancet. Neurology* 2012;11 (7):605-617. 10.1016/S1474-4422(12)70098-4

Hogan C, Wilkins E. Neurological complications in HIV. *Clinical medicine (London, England)* 2011;11 (6):571-575. 10.7861/clinmedicine.11-6-571

Paruk HF, Bhigjee AI. Review of the neurological aspects of HIV infection. *Journal of the neurological sciences* 2021;425:117453. 10.1016/j.jns.2021.117453

Albarillo F, O'Keefe P. Opportunistic Neurologic Infections in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Current neurology and neuroscience reports* 2016;16 (1):10. 10.1007/s11910-015-0603-8

Le LT, Spudich SS. HIV-Associated Neurologic Disorders and Central Nervous System Opportunistic Infections in HIV. *Seminars in neurology* 2016;36 (4):373-381. 10.1055/s-0036-1585454

Roulet E. Opportunistic infections of the central nervous system during HIV-1 infection (emphasis on cytomegalovirus disease). *Journal of neurology* 1999;246 (4):237-243. 10.1007/s004150050341

Guiloff RJ, Tan SV. Central nervous system opportunistic infections in HIV disease: clinical aspects. *Bailliere's clinical neurology* 1992;1 (1):103-154.

Fischer PA, Enzensberger W. Primary and secondary involvement of the CNS in HIV infection. *Journal of neuroimmunology* 1988;20 (2-3):127-131. 10.1016/0165-5728(88)90143-9

Walker M, Kublin JG, Zunt JR. Parasitic central nervous system infections in immunocompromised hosts: malaria, microsporidiosis, leishmaniasis, and African

trypanosomiasis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006;42 (1):115-125. 10.1086/498510

Beno P, Kaiglova A, Samohyl M. Laboratory methods for diagnostics of HIV infection and HIV-associated neuroinfections. *Neuro endocrinology letters* 2017;37 (8):525-533.

Cinque P, Koralnik IJ, Gerevini S, Miro JM, Price RW. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *The Lancet. Infectious diseases* 2009;9 (10):625-636. 10.1016/S1473-3099(09)70226-9

Mamidi A, DeSimone JA, Pomerantz RJ. Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. *Journal of neurovirology* 2002;8 (3):158-167. 10.1080/13550280290049723

Trujillo JR, Jaramillo-Rangel G, Ortega-Martinez M, Penalva de Oliveira AC, Vidal JE, Bryant J, Gallo RC. International NeuroAIDS: prospects of HIV-1 associated neurological complications. *Cell research* 2005;15 (11-12):962-969. 10.1038/sj.cr.7290374

## VII. Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com o apoio do serviço de Infectologia do Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Norte do Tocantins.