

JOÃO PAULO MAROCHI TELLES

**Complicações neurológicas em pacientes vivendo com HIV/AIDS:
coorte observacional prospectiva no Instituto de Infectologia Emílio
Ribas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. José Ernesto Vidal
Bermúdez

**SÃO PAULO
2022**

JOÃO PAULO MAROCHI TELLES

**Complicações neurológicas em pacientes vivendo com HIV/AIDS:
coorte observacional prospectiva no Instituto de Infectologia Emílio
Ribas**

**Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. José Ernesto Vidal
Bermúdez

**SÃO PAULO
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Telles, João Paulo Marochi

Complicações neurológicas em pacientes vivendo com
HIV/AIDS : coorte observacional prospectiva no
instituto de infectologia Emílio Ribas / João Paulo
Marochi Telles. -- São Paulo, 2022.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientador: José Ernesto Vidal Bermúdez.

Descritores: 1.Síndrome de imunodeficiência
adquirida 2.Meningite 3.Encefalite 4.Mortalidade
5.Diagnóstico 6.Unidade de terapia intensiva

USP/FM/DBD-287/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Instituto de Infectologia Emílio Ribas, aos seus pacientes, aos médicos e professores que lá trabalham, que tanto contribuíram para minha formação, não apenas profissional, mas também em âmbito pessoal, pois expandiram os horizontes que até então meus olhos conheciam.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, ao Programa de Pós-Graduação do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias pela oportunidade acadêmica.

A todas as pessoas que passaram, e passam por minha vida, e que a despeito dos resultados da escalada, auxiliam em manter meus pés firmes em solo, todavia, sem esquecer que é possível e fundamental ter sonhos para amenizar as querelas da vida.

Em especial, um agradecimento a todos os professores que se tornaram amigos, confidentes, e por muitas vezes até colegas de trabalho, pois a inspiração diária também se alimenta de bons exemplos que coletamos durante o caminho.

Aos meus amigos e colegas de Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Ruan Fernandes, Tiago Dahrug Barros, Alvino Maestri e Thiago Vitoriano que compartilharam os esforços, intempéries e vitórias da construção desta tese.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Ernesto Vidal, o qual ao longo do caminho ensinou-me não apenas a técnica e conhecimento acadêmico, mas também virtudes que levarei junto a mim como a humildade, a paciência, sem deixar de lado a resiliência e a luta.

A minha esposa, Priscilla Telles, e ao meu filho, Miguel Telles, os quais estiveram lado-a-lado, incentivando-me a superar as dificuldades que por vezes encontrava, e por terem feito desta escalada, tão deles, quanto minha – demonstrando isso desde a preocupação comigo e com os pacientes, bem como dando conforto quando necessário.

Aos meus pais, Maribel e Paulo Telles, e a minha irmã, Camila Telles, dos quais sou oriundo nas mais amplas esferas: físico, psico e emocional. São deles estas raízes que buscam os nutrientes na terra firme, mas que também se erguem para dar frutos e sombras quando necessários.

Ao meu Deus, o qual pode ter diversos nomes, crenças, religiões, mas que independente da denominação mostrou-se presente em meu dia a dia, dando-me a oportunidade de fazer minhas escolhas, e mostrando a cadência do amadurecimento – a Sua presença me incentivou, e continua a me inspirar ano após ano.

RESUMO

Telles JPM. *Complicações neurológicas em pacientes vivendo com HIV/AIDS: coorte observacional prospectiva no Instituto de Infectologia Emílio Ribas [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: O objetivo deste estudo foi avaliar a frequência, espectro, taxa de mortalidade hospitalar e fatores associados ao óbito em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) admitidas por doenças neurológicas, bem como estimar sua taxa de mortalidade global após um ano. **Métodos:** Este estudo de coorte observacional prospectivo foi realizado em um centro de saúde terciário brasileiro entre janeiro e julho de 2017. Foram incluídos, consecutivamente, pacientes infectados pelo HIV maiores de 18 anos internados por queixas neurológicas. Um exame neurológico padronizado e anamnese com pacientes foram realizados semanalmente até a alta ou óbito do paciente. O manejo diagnóstico e terapêutico dos casos incluídos seguiu rotinas institucionais. **Resultados:** Foram incluídos 105 (13,2%) pacientes entre as 791 PVHA hospitalizadas. A idade mediana foi de 42,8 [34-51] anos, e 61% eram homens. A contagem mediana de linfócitos CD4+ foi de 70 (27-160) células/mm³, e 90% dos pacientes já tinha utilizado terapia antirretroviral combinada. As principais doenças foram toxoplasmose cerebral (36%), meningite criptocócica (14%) e meningite tuberculosa (8%). O citomegalovírus, etiologia de encefalite, polirradiculopatia e/ou retinite foi o terceiro patógeno mais frequente (12%). Além disso, infecções neurológicas concomitantes ocorreram em 14% dos pacientes. Doenças relacionadas à síndrome inflamatória de reconstituição imune ocorreram em 6% deles. A taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 12%, e a análise multivariada mostrou que alteração do nível de consciência (P = 0,04; OR: 22,7, IC 95%: 2,6-195,1) e admissão na unidade de terapia intensiva (UTI) (P = 0,014; OR: 6,2, IC 95%: 1,4-26,7) foram associados ao óbito. A taxa de mortalidade global em um ano foi de 31%. **Conclusão:** Neste estudo predominaram as doenças neurológicas oportunistas. O citomegalovírus foi um agente etiológico frequente, sendo comuns as infecções neurológicas concomitantes. A admissão na UTI e os níveis alterados de consciência foram associados ao óbito. Embora a mortalidade hospitalar tenha sido relativamente baixa, a taxa de mortalidade global em um ano foi elevada.

Descritores: Síndrome de imunodeficiência adquirida; Meningite; Encefalite; Mortalidade; Diagnóstico; Unidade de terapia intensiva.

ABSTRACT

Telles JPM. *Neurological manifestations in people living with HIV/AIDS in the late cART era: a prospective observational study at a tertiary healthcare center in São Paulo, Brazil* [thesis]. São Paulo: “Faculdade of Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Background: The aim of this study was to evaluate the frequency, spectrum, in-hospital mortality rate, and factors associated with death in people living with HIV/AIDS (PLWHA) presenting with neurological diseases from a middle-income country, as well as estimate its one-year global death rate. **Methods:** This prospective observational cohort study was conducted at a Brazilian tertiary health center between January and July 2017. HIV-infected patients above 18 years of age who were admitted due to neurological complaints were consecutively included. A standardized neurological examination and patient and/or medical assistant interviews were performed weekly until the patient's discharge or death. The diagnostic and therapeutic management of the included cases followed institutional routines. **Results:** A total of 105 (13.2%) patients were included among the 791 hospitalized PLWHA. The median age was 42.8 [34-51] years, and 61% were men. The median CD4 lymphocyte cell count was 70 (27-160) cells/mm³, and 90% of patients were experienced in combined antiretroviral therapy. The most frequent diseases were cerebral toxoplasmosis (36%), cryptococcal meningitis (14%), and tuberculous meningitis (8%). Cytomegalovirus causing encephalitis, polyradiculopathy, and/or retinitis was the third most frequent pathogen (12%). Moreover, concomitant neurological infections occurred in 14% of the patients, and immune reconstitution inflammatory syndrome-related diseases occurred in 6% of them. In-hospital mortality rate was 12%, and multivariate analysis showed that altered level of consciousness (P = 0.04; OR: 22.7, CI 95%: 2.6- 195.1) and intensive care unit (ICU) admission (P = 0.014; OR: 6.2, CI 95%: 1.4-26.7) were associated with death. The one-year global mortality rate was 31%. **Conclusion:** In this study, opportunistic neurological diseases were predominant. Cytomegalovirus was a frequent etiological agent, and neurological concomitant diseases were common. ICU admission and altered levels of consciousness were associated with death. Although in-hospital mortality was relatively low, the one-year global death rate was higher.

Descriptors: Acquired immunodeficiency syndrome; Meningitis; Encephalitis; Mortality; Diagnosis; Intensive care units.

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ATZ/r	Atazanavir/ritonavir
BAAR	Bacilo álcool ácido resistente
CMV	Citomegalovírus
DRV/r	Darunavir/ritonavir
EBV	Epstein Barr Virus
EFV	Efavirenz
FAPV	Fosamprenavir/ritonavir
HAART	Highly active antiretroviral therapy/terapia antirretroviral de alta eficácia
HAND	HIV-associated neurocognitive disorders
HIV	Virus da Imunodeficiência Humana
HTLV	Vírus linfotrópico da célula T humana
IHER	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
LCR	Líquido cefalorraquiano
LEMP	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
LFA	Lateral flow assay
LPSNC	Linfoma primário de sistema nervoso central
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
NVP	Nevirapina
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PET	Tomografia por emissão de pósitron

PVHA	Pessoas vivendo com HIV/aids
RM	Ressonância magnética
SINAN	Sistema de informação de agravos de notificação
SIRI	Síndrome inflamatória de reconstituição imune
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4/CD8+ e Carga Viral do HIV
SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TDF	Tenofovir

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Análise de sobrevida em relação a rebaixamento de nível de consciência dos pacientes vivendo com HIV/aids admitidos por queixas neurológicas no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, entre Janeiro e Agosto/2017.....	55
Figura 2	Análise de sobrevida em relação a admissão em UTI dos pacientes vivendo com HIV/aids admitidos por queixas neurológicas no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, entre Janeiro e Agosto/2017	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados basais de 105 pacientes que vivem com HIV/aids, internados por queixas neurológicas no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, entre Janeiro 2017 e Agosto 2017	43
Tabela 2	Queixas neurológicas principais de 105 pacientes que vivem com HIV/aids, internados por queixas neurológicas no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, entre Janeiro 2017 e Agosto 2017.....	44
Tabela 3	Síndromes neurológicas de 105 pacientes que vivem com HIV/aids, internados por queixas neurológicas no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, entre Janeiro 2017 e Agosto 2017.....	45
Tabela 4	Diagnósticos das doenças neurológicas de 105 pacientes que vivem com HIV/aids, internados por queixas neurológicas no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, entre Janeiro 2017 e Agosto 2017.....	46
Tabela 5	Principais síndromes neurológicas e respectivos diagnósticos de doenças neurológicas de 105 pacientes que vivem com HIV/aids, internados por queixas neurológicas no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, entre Janeiro 2017 e Agosto 2017.....	47
Tabela 6	Distribuição de doenças neurológicas conforme a contagem de linfócitos T CD4+ em 105 pacientes que vivem com HIV/aids, internados por queixas neurológicas no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, entre Janeiro 2017 e Agosto 2017.....	47
Tabela 7	Diagnósticos por agente etiológico de 105 pacientes que vivem com HIV/aids, internados por queixas neurológicas no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, entre Janeiro 2017 e Agosto 2017.....	48
Tabela 8	Pacientes que vivem com HIV/aids com mais de uma doença neurológica, internados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, entre Janeiro e Agosto/2017.....	49
Tabela 9	Pacientes que vivem com HIV/aids com queixas neurológicas e em uso regular do HAART, internados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, entre Janeiro e Agosto/2017.....	49

Tabela 10	Diagnósticos neurológicos de pacientes que vivem com HIV/aids internados no Instituto de Infectologia Emilio Ribas com queixas neurológicas e que evoluíram a óbito, entre Janeiro e Agosto/2017	50
Tabela 11	Doenças neurológicas diagnosticadas em pacientes que vivem com HIV/aids internados na UTI do Instituto de Infectologia Emilio Ribas, entre Janeiro e Agosto/2017.....	51
Tabela 12	Fatores de risco relacionados a óbito na análise de dados descritivos em pacientes com queixas neurológicas e que vivem com HIV/aids internados no Instituto de Infectologia Emilio Ribas, entre Janeiro e Agosto/2017.....	53
Tabela 13	Fatores de risco associados a óbito na análise univariada em pacientes com queixas neurológicas e que vivem com HIV/aids internados no Instituto de Infectologia Emilio Ribas, entre Janeiro e Agosto/2017.....	54
Tabela 14	Fatores de risco associados a óbito na análise multivariada em pacientes com queixas neurológicas e que vivem com HIV/aids internados no Instituto de Infectologia Emilio Ribas, entre Janeiro e Agosto/2017.....	54

SUMÁRIO

Pág.

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	12
1.1	O início da epidemia de HIV/aids	13
1.2	Epidemiologia de HIV/aids.....	14
1.2.1	O impacto global.....	14
1.2.2	O HIV/aids no cenário nacional.....	15
1.3	Impacto da HAART em doenças oportunistas.....	16
1.3.1	O impacto em doenças oportunistas não neurológicas.....	16
1.3.2	O impacto em doenças oportunistas neurológicas.....	17
1.4	Complicações neurológicas em pacientes com HIV/aids.....	18
1.4.1	Toxoplasmose cerebral.....	20
1.4.2	Meningite criptocócica.....	22
1.4.3	Meningoencefalite tuberculosa.....	23
1.4.4	Leucoencefalopatia multifocal progressiva.....	25
1.4.5	Citomegalovírus.....	26
1.4.6	Linfoma primário de sistema nervoso central.....	27
2	JUSTIFICATIVA.....	29
3	OBJETIVOS.....	31
3.1	Objetivos principais.....	32
3.2	Objetivos secundários.....	32

4	MÉTODOLOGIA.....	33
4.1	Desenho do estudo.....	34
4.2	Local do estudo.....	34
4.3	Amostra do estudo.....	34
4.3.1	Critérios de inclusão.....	34
4.3.2	Critério de exclusão.....	34
4.4	Definições.....	35
4.5	Coleta de dados.....	40
4.6	Procedimentos.....	40
4.7	Aspectos éticos.....	41
4.8	Análise dos dados.....	41
5	RESULTADOS.....	42
5.1	Resultados gerais	43
5.2	Queixas neurológicas e diagnósticos sindrômicos.....	44
5.3	Diagnósticos de doenças e etiologias.....	45
5.4	Mortalidade.....	50
5.5	Unidade de terapia intensiva.....	51
5.6	Fatores prognósticos.....	52
6	DISCUSSÃO.....	57
7	CONCLUSÃO.....	73
8	ANEXOS.....	75
9	REFERÊNCIAS.....	82

1. INTRODUÇÃO

1.1 O início da epidemia de HIV/aids

A década de 1980 modificou drasticamente o modo como a sociedade se relacionaria em comunidade nas décadas subsequentes. O início da epidemia de HIV/aids é formalmente datado em 5 de junho de 1981. Coincidentemente, nessa mesma data, junto com os primeiros cinco casos de infecção pulmonar por *Pneumocystis jirovecii*, todos em homens que praticavam sexo com homens (HSH) e sem doença prévia, reportados em Los Angeles – Estados Unidos da América, pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), também foram notificados casos de sarcoma de Kaposi, em Nova Iorque, em um grupo de pacientes como similar perfil demográfico e epidemiológico. Dessa forma, a população HSH torna-se alvo de preconceitos e inclusive de reportagens abordando a “*gay men’s pneumonia*”, a pneumonia de HSH, e até mesmo “*gay cancer*” (1). Importante mencionar que a definição clínica de uma epidemia usualmente ocorre, a posteriori da identificação de casos isolados. Dessa forma, sabe-se que as primeiras infecções pelo HIV ocorreram décadas antes de 1981. Por exemplo, a confirmação diagnóstica mais antiga que é conhecida, 1959, com sorologia e sequenciamento viral, é de um paciente africano, residente na antiga cidade de Leopoldville, atualmente pertencente à cidade de Kinshasa, capital da República Democrática do Congo (2).

Após centenas de casos notificados com infecções oportunistas em homens que praticavam sexo com homens, previamente hígidos, em setembro de 1982, o termo *acquired immune deficiency syndrome (aids)*, síndrome da imunodeficiência adquirida, foi definido pelo CDC. O padrão da doença na população HSH foi surpreendido em dezembro de 1982, quando os primeiros bebês foram diagnosticados com infecções por patógenos oportunistas, porém com outra característica em comum: múltiplas transfusões sanguíneas. A partir desse momento, logo percebeu-se infecções tanto em mulheres e hemofílicos, e em 1983 o tema já era abordado nos foros políticos e da sociedade civil, se iniciando um importante ativismo que clamava por menos preconceito e maior dignidade. Posteriormente, em 1984 e 1985, ocorre a detecção do retrovírus causador da aids, o HIV, e o primeiro teste sorológico comercial é utilizado para o diagnóstico de HIV/aids, respectivamente (1).

Já nos primeiros anos da epidemia, múltiplos estudos demonstraram o acometimento de diversos sistemas e com diferentes síndromes clínicas em pacientes

vivendo com HIV/aids, como encefalites, meningoencefalites, meningites, pneumonias, doenças hepato-intestinais, entretanto, o diagnóstico etiológico ainda era subótimo. Diversas técnicas diagnósticas foram desenvolvidas progressivamente e contribuíram tanto para o diagnóstico de doenças oportunistas, como para o monitoramento da própria infecção pelo HIV. Por exemplo, técnicas moleculares, principalmente a de reação em cadeia da polimerase (denominada PCR, do inglês *polymerase chain reaction*), a qual permite uma maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico de diversas doenças infecciosas, foi descoberta por Kary Mullis e Michael Smith, apenas entre 1983-1985, sendo aprimorado em 1988 (3). Apesar do primeiro teste comercial de PCR ter sido introduzido no mercado entre o final da década de 1980 e começo de década de 1990, a tecnologia ainda se encontrava muito limitada devido ao alto custo e pouco prática para um laboratório de rotina. Por outro lado, o primeiro PCR em tempo real foi lançado em 1996. Através das técnicas de PCR, o cuidado e o tratamento do paciente vivendo com HIV/aids mudou significativamente, principalmente após 1996, quando o primeiro teste de carga viral quantitativa, bem como a terapia antirretroviral de alta eficácia (denominada HAART, do inglês *highly active antiretroviral therapy*) foram adotados na prática clínica.

1.2 Epidemiologia de HIV/aids

1.2.1 O impacto global

Dados apontam que mais de 84 milhões de indivíduos foram infectados pelo HIV desde o início da epidemia, com cerca de 40 milhões de óbitos relacionados à HIV/aids. Atualmente, estima-se em 38 milhões o número de pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA). Destes, 36.7 milhões são pacientes acima de 15 anos. Na América Latina, os países com maior prevalência nessa faixa etária são a Guiana Francesa com 1,4% e o Suriname com 1,9%; por outro lado, o país latino-americano com menor prevalência é a Nicarágua com 0,2% (4). Entretanto, a distribuição geográfica desta população é bastante heterogênea, cerca de 70% dos infectados vivem em países

africanos. Enquanto no Brasil, a estimativa da taxa de prevalência é de 0,5%, caracterizando, principalmente uma epidemia concentrada em populações-chave (4).

Esforços internacionais ocorrem continuamente para incentivar o início do tratamento através da HAART. Do total estimado das PVHA, 85% já tem o diagnóstico, 76% dos adultos e 52% das crianças com o diagnóstico de HIV/aids encontram-se em uso da HAART atualmente e 68% encontram-se em supressão de carga viral (4). Todavia, devido a pandemia de SARS-Cov-2 que se iniciou em 2019, ainda permanece desconhecido o tamanho do impacto nos atrasos de diagnósticos bem como no abandono de tratamentos (5). Embora ainda precisem esforços para o aumento de diagnóstico e início de tratamento, entre 2000-2022, a incidência de infecção por HIV e óbitos por HIV/aids apresentaram queda de 49% e 61%, respectivamente (4).

Assim como a prevalência, a taxa de incidência de HIV/aids na população mundial apresenta uma variabilidade regional. Por exemplo, as únicas regiões que apresentaram uma queda na taxa de incidência entre 2010-2022 foram Américas -4%, África, -45%, e Ásia, -46%, enquanto as demais regiões apresentaram um aumento de novos casos diagnosticados, como por exemplo na Europa, 32% (4). Ademais, na Europa, em 2017, ocorreram 20 casos a cada 100 mil habitantes; sendo que dentro da própria região uma importante divergência ocorre entre Europa Oriental e Europa Central, uma vez que as regiões lestes apresentaram uma incidência anual de 51 casos a cada 100 mil habitantes e a região central apenas 3.2 casos a cada 100 mil habitantes (4, 6).

1.2.2 O HIV/aids no cenário nacional

No Brasil, em 2019, 43.312 novos casos de HIV foram registrados, enquanto em 2010, apenas 11.100 casos foram registrados (7). Entretanto, no ano de 2020 ocorreu uma queda, sendo que 32.000 casos foram notificados, e até junho de 2021, 15.000 casos. Inicialmente, essa diferença foi fruto de políticas de saúde pública que estimularam o diagnóstico oportuno e o rastreamento na população geral. Uma vez que mais pacientes são diagnosticados precocemente com infecção pelo HIV, o diagnóstico de aids, no cenário nacional, apresenta uma queda constante desde 2011. Atualmente, diagnostica-se com aids, 14,1 pacientes a cada 100 mil habitantes; uma queda de 34%, considerando que em 2009 a taxa era de 21,5 casos para cada 100 mil habitantes. Apesar da continua

diminuição na incidência de aids, regiões como Norte e Nordeste e Centro-Oeste apresentam um aumento na taxa de detecção anual; tendo a região Norte, atualmente, 26 casos de aids a cada 100 mil habitantes (7). Entre 2019 e 2020, a notificação de aids diminuiu em todas as regiões, entretanto, provavelmente o impacto tenha sido consequência da pandemia de SARS-Cov-2. A razão entre gêneros (masculino:feminino) em 2009 era de 1,5; entretanto, em 2019, a disparidade aumentou e a razão M:F apresentou-se 2,3 – enquanto os homens possuem uma taxa de detecção de aids de 25 casos a cada 100 mil habitantes, as mulheres apresentam 10-11 casos a cada 100 mil habitantes (7). Quando analisado a mortalidade de pessoas que vivem com HIV/aids, no Brasil, observa-se uma queda de 30% entre 2009-2020, a qual passou de 5,7 óbitos para cada 100 mil habitantes para 4,0. Se analisadas as diferentes regiões brasileiras, verifica-se que essa tendência é mais observada na região Sul e Sudeste, uma vez que alguns estados da região Norte e Nordeste, contrariamente a tendência dessas regiões, apresentaram um pequeno incremento no coeficiente de mortalidade.

1.3 Impacto da HAART em doenças oportunistas

1.3.1 O impacto em doenças oportunistas não neurológicas

A introdução da HAART em 1996, mudou as causas de óbito e as taxas de morbidade por patógenos oportunistas em pacientes com aids. A incidência de doenças como pneumocistose, micobacteriose causada por *Mycobacterium tuberculosis* e/ou *Mycobacterium avium*, e criptococose, mudaram drasticamente com a restauração imunológica das PVHA. Por exemplo, nos Estados Unidos da América, além da HAART ter diminuído a incidência de *P. jirovecii*, também esteve relacionado com um melhor prognóstico desses pacientes, se iniciada antes ou durante o tratamento da pneumocistose (8). Quando avaliada a incidência de tuberculose em PVHA após o início da HAART, na Itália, ocorreu uma redução de pelo menos 84-92% do risco do desenvolvimento da doença em pacientes que utilizaram combinação antirretroviral dupla ou tripla (9). O impacto dos antirretrovirais também pode ser avaliado em doenças causadas por

Cryptococcus spp. tanto em doença pulmonar como neurológica, principalmente em regiões com alta incidência como nos estados de Georgia e Texas, nos Estados Unidos da América (10). Ainda mais importante foi o impacto da HAART em casos de micobacteriose disseminada por *M. avium*, onde a última recomendação para profilaxia é apenas realizar se o paciente tiver uma contagem de linfócitos T CD4 < 50 cel/mm³ e não fizer o tratamento com antirretrovirais (11). No Brasil, a redução da incidência de doenças oportunistas foi demonstrada por Coelho *et al.* entre 1987-2012, e converge com os dados apresentados em outras regiões do mundo que dispõem de HAART. A incidência de 295 para cada 1000 pacientes/ano em 1987 reduziu para 34,6 infecções oportunistas a cada 1000/pacientes ano em 2012. Doenças como tuberculose e pneumocistose tiveram uma redução de 78%, 91%, respectivamente. Contudo, devido à prevalência elevada de diversas infecções na população geral, algumas doenças oportunistas continuam sendo motivo frequente de internação em diversos centros brasileiros (12).

1.3.2 O impacto em doenças oportunistas neurológicas

No início da epidemia de aids, manifestações neurológicas eram descritas em 31 a 70% dos pacientes infectados pelo HIV (13, 14). Em países desenvolvidos, ocorreu uma redução importante na incidência de infecções oportunistas neurológicas, de 13,1 para cada 1000 pacientes/ano em 1996 – 97 para 1,0 por 1000 em 2006-07 (15, 16). No cenário nacional, Coelho *et al.*, entre 1987-2012, demonstraram uma redução de 97% na incidência de toxoplasmose cerebral (12). Além da redução de toxoplasmose cerebral, meningoencefalite tuberculosa e criptococócica, a introdução da HAART está associada a uma redução na incidência de encefalopatia associada ao HIV, linfoma primário do SNC (LPSNC), e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) (14, 17).

Apesar dos nítidos benefícios do tratamento antirretroviral, em indivíduos em que a HAART é iniciada, a síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI) pode desmascarar infecções oportunistas em sistema nervoso central (SNC), especialmente dentro das primeiras doze semanas do início da terapia. Um aspecto importante é que ao redor de 15% das infecções oportunistas em SNC envolvem múltiplos processos concomitantes e, sendo assim, a ausência de melhora ou piora clínica e/ou laboratorial

durante o tratamento de uma infecção oportunista deve levar rapidamente à consideração, no diagnóstico diferencial, de um segundo processo concomitante (18). Por exemplo, há relatos de uma forma grave de LEMP com intenso infiltrado perivascular por antígenos do HIV e células inflamatórias com injúria axonal e desmielinização difusa em pacientes sob uso de HAART (19).

Além da HAART, o uso de profilaxias para outras doenças, como a pneumocistose, também podem alterar a epidemiologia das complicações neurológicas. Portanto, considerações sobre o diagnóstico de pacientes que estão utilizando essas medicações devem ser levadas em conta. Isso ocorre pois uso de sulfametoxazol-trimetoprim profilático também é efetivo na prevenção de toxoplasmose cerebral como visto por Ammassari *et al.*, sendo que a frequência reduziu de 72,2% para 18,6% de 1991 a 1996 (20).

1.4 Complicações neurológicas em pacientes com HIV/aids

O sistema nervoso pode ser acometido de diversas maneiras em pessoas infectadas pelo HIV; tanto de forma primária, tendo o próprio vírus como agente etiológico; como de causas secundárias, geralmente por infecções e neoplasias oportunistas. Sendo assim, o espectro de complicações neurológicas associadas à infecção pelo HIV é extremamente amplo e heterogêneo.

As principais complicações primárias são as alterações neurocognitivas associadas ao HIV, mielopatia vacuolar, polineuropatia, mononeuropatia e meningite asséptica. Dentre as causas secundárias, destacam-se a toxoplasmose cerebral, meningoencefalite criptocócica, meningoencefalite tuberculosa, leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), encefalite citomegálica, linfoma primário do sistema nervoso central (LPSNC) e neurosífilis (13). Além disso, sintomas neurológicos podem estar presentes devido a comorbidades, incluindo hepatite C, desnutrição, HTLV, distúrbios psiquiátricos, encefalopatias tóxico-metabólicas e os efeitos do envelhecimento e de doenças cardiovasculares.

As etiologias apresentadas podem variar geograficamente. Nos Estados Unidos, a soroprevalência de infecção pelo *Toxoplasma gondii* na população geral é menor que as encontradas em alguns países da Europa e na América Latina. A doença de Chagas na América Latina, malária cerebral na África e a encefalite japonesa em países asiáticos (14), entram na lista de diagnósticos diferenciais, segundo a região estudada.

Pacientes que não estão em acompanhamento médico, ou que desconhecem seu diagnóstico de infecção pelo HIV, podem apresentar-se aos serviços de saúde com a primeira infecção oportunista acometendo o SNC. A manifestação clínica e as possibilidades diagnósticas nesses pacientes são similares daquelas vistas na era pré-HAART. Outro subgrupo de pacientes que se apresenta com imunossupressão grave é aquele composto por pacientes que abandonam o tratamento e seguimento ambulatorial. Em diversos centros terciários do Brasil, este último grupo responde pela maioria das internações de pacientes infectados pelo HIV. Por exemplo, um estudo que avaliou 100 pacientes infectados pelo HIV, que apresentaram doenças neurológicas do SNC, internados em hospital de referência de São Paulo, a grande maioria (89% dos pacientes) conhecia seu status sorológico em relação ao HIV (21).

Apesar de muitas infecções oportunistas em SNC serem associadas a sintomas não específicos, como febre e letargia, um ou mais sintomas como cefaleia, convulsões de início recente, alterações motoras e/ou alteração da função mental, sugerem fortemente a presença de lesão focal cerebral (22). A temporalidade dos sintomas auxilia no diagnóstico etiológico da afecção em SNC, mas os achados são bastante heterogêneos. Algumas infecções, como a toxoplasmose cerebral e a meningoencefalite criptocócica, se instalam em poucos dias; enquanto outras, como a LEMP e o LPSNC, tipicamente tem um curso mais indolente, com desenvolvimento, geralmente, em semanas (18).

A investigação para diagnóstico de infecções oportunistas no SNC, inclui a busca de doença sistêmica concomitante (por exemplo, comprometimento pulmonar na tuberculose ou ganglionar nos linfomas), pesquisas imunológicas, detecção por amplificação do ácido desoxirribonucleico (DNA) do patógeno através da PCR no líquido cefalorraquiano (LCR) e imagens. Entretanto, a disponibilidade e a sensibilidade destes testes variam, e em alguns casos o diagnóstico permanece um desafio. Como muitos destes testes não estão disponíveis na rede pública, resulta importante considerar algoritmos que racionalizem o uso de recursos diagnósticos.

Em situações de indefinição diagnóstica, a biópsia cerebral estereotáxica constitui recurso importante. Esse exame possui um índice de diagnóstico de até 90% para lesões focais em SNC, mostrando baixa mortalidade (2-3%) (23, 24, 25). Quando realizada em pacientes infectados pelo HIV que apresentam uma ou mais lesões cerebrais expansivas que não respondem ao tratamento empírico para toxoplasmose cerebral, os principais diagnósticos encontrados nas biópsias costumam ser, em ordem decrescente, LEMP, LPSNC e toxoplasmose cerebral (23,26).

Estudos brasileiros tem demonstrado que as principais doenças neurológicas oportunistas em pacientes infectados pelo HIV são, em ordem decrescente, toxoplasmose cerebral, meningite criptocócica, meningite tuberculosa, LEMP e encefalite citomegálica (21). Desde um ponto de vista clínico, a abordagem sindrômica é muito importante, já que facilita o raciocínio etiológico, direciona a investigação diagnóstica e contribui na decisão de iniciar terapias empíricas. Quando predomina a síndrome meníngea ou meningoencefalítica, as principais etiologias são criptococose e tuberculose. Quando predomina a síndrome encefalítica ou encefalopática, é importante definir se estamos diante lesões focais ou difusas. Se observarmos encefalite focal, devemos classificar os casos se existe ou não efeito de massa. Se existe efeito de massa, as principais hipóteses são toxoplasmose cerebral, tuberculoma e LPSNC. Se não existe efeito de massa, a principal hipótese é LEMP. Se observarmos encefalite difusa ou periventriculite com edema, a principal hipótese é citomegalovirose (27). Durante a continuação a seguir, apresenta-se um resumo das principais doenças neurológicas oportunistas em pacientes infectados pelo HIV.

1.4.1 Toxoplasmose cerebral

O *T. gondii*, parasita intracelular, pode apresentar-se como taquizoíta, forma que causa a doença ativa, bradizoíta, forma na doença latente, e oocistos, forma que causa a infecção nos seres humanos, normalmente presente em fezes de animais. A primoinfecção geralmente é assintomática, entretanto, em alguns casos pode apresentar-se com

linfonodomegalia generalizada, odinofagia, esplenomegalia, simulando mononucleose infecciosa (28, 29).

A toxoplasmose cerebral normalmente ocorre por reativação de focos latentes do *T. gondii* em pacientes com contagem de linfócitos T CD4 abaixo de 200 células/mm³, portanto, usualmente, observa-se anticorpos séricos IgG anti-*Toxoplasma*. Apresenta-se, comumente, como uma doença subaguda caracterizada por cefaleia, sinais focais, rebaixamento de nível de consciência e/ou convulsões. A gravidade depende principalmente do local no qual aconteceu a reativação, causando encefalite focal. O agente dificilmente causa meningite, fato que justifica as discretas alterações liquóricas, na maioria dos casos (29, 30).

A suspeita diagnóstica normalmente é dada pelos achados clínicos e radiológicos (tomografia computadorizada –TC- ou ressonância magnética -RM-), associados a informações sorológicas e sobre uso de profilaxia. A probabilidade do diagnóstico varia conforme o achado dos critérios citados acima (30). Na prática clínica diária, usualmente o diagnóstico se estabelece quando o paciente infectado pelo HIV apresenta, na admissão, clínica e imagens compatíveis, e melhora clínica e radiológica após 10-14 dias de tratamento empírico para toxoplasmose cerebral. Na ausência de resposta, está indicada biópsia estereotáxica. Alternativamente, a identificação de DNA do parasita, pode confirmar o diagnóstico. Técnicas de PCR para detectar DNA do *T. gondii* diferem muito em valores de sensibilidade, seja em sangue ou LCR. PCR no LCR, quando não existem contraindicações para realizar esse procedimento e está disponível, deve ser solicitado, visando a confirmação diagnóstica (29, 31, 32). Contudo, a sensibilidade é próxima de 50% na maioria de estudos, podendo variar entre 11-100% (33). PCR em sangue periférico apresenta algumas vantagens potenciais (por exemplo, dispensar a punção liquórica), mas os resultados publicados também são heterogêneos. Apesar um estudo realizado em centro de referência de São Paulo ter mostrado sensibilidade de 80% e especificidade de 98% (22), os valores de sensibilidade podem variar entre 1-86% (33). Além disso, não existem técnicas comercialmente disponíveis, fato que dificulta a aplicação e comparação de resultados inter-laboratoriais.

Os tratamentos atualmente disponíveis têm atividade exclusiva sobre a forma de taquizoítos, por isso, faz-se necessário a profilaxia secundária, já que não se consegue erradicar o parasita. O tratamento pode ser feito, classicamente, com sulfadiazina, pirimetamina associados com ácido folínico. Entretanto, sulfametoxazol-trimetoprim,

mostrou-se tão eficaz quanto o tratamento considerado padrão-ouro, com maior facilidade posológica e menor custo (23). Ambos os esquemas devem ser prescritos na fase de ataque, durante 6 semanas. Após esse período recomenda-se profilaxia secundária até reconstituição da contagem de linfócitos T CD4 acima de 200 células/mm³ por pelo menos 3 meses. Referente aos esquemas utilizados na profilaxia secundária, o esquema mais utilizado é aquele que associa sulfadiazina e pirimetamina, mas os índices de recidivas são similares aos descritos com sulfametoxazol-trimetoprim (17, 18). O HAART pode ser introduzida dentro das duas primeiras semanas de tratamento antiparasitário, já que o risco de SIRS é muito baixo na toxoplasmose cerebral.

1.4.2 Meningite criptocócica

O *Cryptococcus neoformans*, principal espécie de *Cryptococcus* spp. que causa doença na população HIV/aids, é um fungo encapsulado que habita o meio ambiente como levedura e possui diferentes mecanismos, incluindo a cápsula de polissacarídeos, para evitar a fagocitose efetiva de macrófagos. A porta de entrada é a via aérea e o parênquima pulmonar com macrófagos e neutrófilos (34). Mesmo após fagocitado no parênquima pulmonar, possui capacidade de replicação intramacrofágica e migração para SNC causando meningites ou meningoencefalites (35), podendo levar a hipertensão intracraniana, principalmente pela obstrução de granulações aracnoides, responsáveis pela reabsorção do LCR, nas convexidades cerebrais (36).

Seguindo uma síndrome meníngea ou meningoencefálica oportunista, pode causar febre, cefaleia, alteração do nível da consciência, hipertensão intracraniana e/ou alterações visuais em pacientes, majoritariamente, com contagem de células CD4 abaixo de 100 células/mm³ (18, 29, 30). A gravidade do acometimento depende diretamente da carga fúngica presente no SNC, do tempo entre o início dos sintomas e a instalação de tratamento eficaz e do controle da hipertensão intracraniana (18, 37). Normalmente os pacientes possuem teste positivo para detecção de antígeno no soro e no LCR.

O diagnóstico é baseado principalmente nos achados liquóricos. Os principais critérios são a cultura positiva no LCR, teste da China positiva e/ou pesquisa positiva do antígeno criptocócico (18, 29, 30). A pesquisa do antígeno pode ser feita com aglutinação

de látex, possuindo uma sensibilidade superior ao 95% em indivíduos imunocomprometidos, ou teste de fluxo lateral (LFA, do inglês *lateral flow assay*), com sensibilidade acima de 98% (38, 39). Ambos os métodos são validados tanto para LCR e soro, entretanto, apenas o LFA pode ser utilizado com sangue total e a beira-leito, caracterizando teste de *point of care* (40).

O tratamento é dividido nas fases de indução, consolidação e manutenção. A fase de indução consiste em terapia antifúngica combinada, preferencialmente anfotericina deoxicolato e 5-fluocitosina; caso não esteja disponível 5-fluocitosina, opta-se por anfotericina deoxicolato e fluconazol 800-1200 mg/dia; em última escolha, caso não esteja disponível anfotericina, opta-se por fluconazol 1200 mg/dia e 5-flucitosina (18, 29, 41, 42). A associação de anfotericina deoxicolato e 5-fluocitosina mostrou benefício no desfecho de mortalidade e esterilização mais rápida quando comparado à anfotericina deoxicolato em monoterapia (43). O tempo da indução na meningite criptocócica é de pelo menos 2 semanas, tempo no qual deve ser observada melhora clínica associada a negatificação na cultura liquórica. Se existe evidência de comprometimento do parênquima cerebral, caracterizando meningoencefalite, o tempo de tratamento também dependerá da melhora radiológica. É de suma importância o controle da hipertensão intracraniana, já que quanto maior a pressão liquórica, é provável que seja menor a perfusão tecidual do antifúngico. A fase de consolidação é com fluconazol 400 -800mg/dia durante pelo menos 8 semanas, enquanto a manutenção é com doses menores durante, pelo menos, um ano e só se retira com carga viral indetectável e contagem de células CD4 acima de 100 células/mm³ (18, 29). O HAART deve ser introduzido entre 4-6 semanas depois de iniciado o tratamento antifúngico, visando reduzir a possibilidade do aparecimento de SIRI (42, 44).

1.4.3 Meningoencefalite tuberculosa

O *M. tuberculosis*, também chamado de bacilo de Koch, é um dos principais agentes etiológicos envolvidos nas causas de internação e óbito de pacientes HIV/aids. A Organização Mundial da Saúde estima que um de cada três pessoas no mundo já tenha sido infectado pelo bacilo. A disseminação para SNC em pacientes HIV/aids não é rara,

se manifestando, principalmente como meningite, e mais raramente como tuberculoma ou abscesso cerebral (29, 30).

A infecção ocorre normalmente após inalação do bacilo, o qual entra em contato com macrófagos e neutrófilos alveolares. No paciente imunossuprimido, a micobactéria fagocitada por neutrófilos e macrófagos pode induzir a lise celular, e disseminar-se mais facilmente pela corrente sanguínea até SNC (45, 46, 47). Após a invasão e ruptura dos granulomas próximos as meninges, o agente pode produzir meningite ou meningoencefalite, podendo se observar graus variáveis de vasculite (47). Uma das características é paralisia de pares cranianos, sendo os mais frequentes III, IV e VI. Apesar de ser uma meningite infecciosa, como o paciente é imunossuprimido, a concomitância de febre, cefaleia e sinais meníngeos não é comum. Majoritariamente, afeta pacientes com contagens de células CD4 abaixo de 200 células/mm³ (18).

O diagnóstico utiliza dados da clínica, análise líquóric e exames de imagens. O LCR classicamente é descrito mostrando pleocitose linfocítica, glicorraquia baixa e aumento de proteinorraquia, entretanto, é uma doença que pode apresentar diversos padrões líquóricos (29). Ao longo da patogênese, granulomas podem romper-se e levarem a predomínio neutrofílico, bem como pacientes com contagem de células CD4 abaixo de 50 células/mm³, costumam apresentar pouca pleocitose. O diagnóstico etiológico utiliza amostras de LCR, mediante a identificação de bacilo álcool ácido resistente (BAAR) em exame direto, cultura para micobactérias, PCR convencional ou GeneXpert. A dificuldade de elucidação etiológica está na variabilidade de sensibilidade dos testes citados: baciloscopia: 10-20%, cultura: 25-86% e técnicas de PCR: 30-80% (~50% na maioria de séries) (18, 29). Volumes maiores de LCR e centrifugação prévia aumentam a sensibilidade da baciloscopia, cultura e, particularmente, dos testes moleculares. Referente aos exames de imagens, a TC e, principalmente, a RM, pode revelar realce meníngeo, principalmente na base do crânio, vasculite, tuberculoma e/ou hidrocefalia (48).

O tratamento é feito com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, sendo constituído de uma fase de ataque, por pelo menos 2 meses, seguida de manutenção com rifampicina e isoniazida, por pelo menos 7 meses. Se recomenda o uso de corticoterapia, o qual parece reduzir a mortalidade, mas não reduz a incidência de sequelas graves. O HAART deve ser introduzido entre 4-6 semanas depois de iniciado o

tratamento tuberculostático, visando reduzir a possibilidade do aparecimento de SIRS (18, 29, 30, 32).

1.4.4 Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A LEMP é causada pelo vírus JC, um poliomavírus, o qual tem uma soroprevalência na população geral entre 50-90%. Em pacientes gravemente imunossuprimidos, a infecção latente sofre reativação produzindo reação lítica em astrócitos e oligodendrócitos, culminando em desmielinização do SNC, principalmente em região subcortical (18, 32).

Os pacientes usualmente apresentam evolução subaguda caracterizada pela instalação progressiva de alterações motoras ou sensitivas focais, cognitivas, da fala e/ou da marcha e até mesmo, de crise convulsiva, quando as lesões se projetam para o córtex (18, 41).

O diagnóstico é feito com base em achados clínicos, testes moleculares no LCR e alterações radiológicas. O quimiocitológico do LCR costuma ser normal, mas a PCR para o vírus JC, permite a confirmação laboratorial, apresentando sensibilidade próxima de 80% (29). A carga do vírus JC no LCR está associada com o prognóstico da doença. As lesões são melhor observadas na RM: anormalidades assimétricas de substância branca, sem realce após injeção de gadolínio, hiperintensas em T2 e FLAIR e caracteristicamente sem efeito de massa (31, 32). Usualmente, a LEMP se apresenta em pacientes infectados pelo HIV com contagens de células CD4 abaixo de 100 células/mm³ (29, 41, 49).

Diversos tratamentos, incluindo cidofovir, amantadina, interferon-alfa, citarabina, mefloquina e mirtazapina, foram testados em pacientes infectados pelo HIV, mas nenhum demonstrou eficácia e segurança clínica. Por tanto, não existe tratamento etiológico para a LEMP, mas o HAART, estabiliza a doença em até 50% dos casos, sendo fundamental o início precoce da HAART. Geralmente, a doença clínica instalada costuma persistir mesmo após a HAART, podendo apresentar apenas melhora parcial com elevado índice de sequelas neurológicas funcionais (18, 41).

1.4.5 Citomegalovírus

O Citomegalovírus, pertencente à família *herpesviridae*, também se encontra como um dos principais patógenos em quadros neurológicos de pacientes com HIV/aids, principalmente, pela sua diversidade de apresentações clínicas. Sendo endêmico em todo o mundo, a infecção aguda costuma ser assintomática ou oligosintomática. A soroprevalência da infecção pelo Citomegalovírus oscila entre 40% e 100%. A doença clínica resulta de reativação de infecção latente, geralmente em pacientes gravemente imunossuprimidos (18, 29, 30).

A retinite constitui a doença oportunista mais comum e conhecida do Citomegalovírus. Entretanto, o espectro neurológico inclui encefalite, ventriculoencefalite, polirradiculopatia e mielite (18, 29, 32). Pacientes acometidos pela doença citomegálica, normalmente possuem contagem de células CD4 abaixo de 100 células/mm³. A retinite é caracterizada desde turvação visual e escotomas até cegueira uni ou bilateral. A encefalite é apresentada com graus variáveis de alteração do nível ou do conteúdo da consciência, podendo estar associada a déficits motores ou sensitivos focais. A ventriculoencefalite costuma ser bastante grave, sendo comum o rebaixamento do nível da consciência associada a febre e alteração de pares cranianos. A medula pode estar acometida e se manifestar como paraparesia espástica (mielopatia) ou paraparesia flácida com nível sensitivo (mielite transversa). Caracteristicamente, a polirradiculopatia se apresenta como paraparesia flácida arreflexica associada a alterações esfínterianas, imitando muitas vezes à síndrome de Guillain-Barré (29).

O diagnóstico da retinite é feito utilizando informação clínica e, principalmente, achados da fundoscopia, a qual revela áreas de necrose, infartos hemorrágicos e opacificação. Nas síndromes neurológicas, informação clínica, de LCR e de imagem definem o diagnóstico. O padrão liquorico das polirradiculopatias pode mostrar pleocitose neutrofílica, imitando a apresentação da meningite bacteriana aguda (29). A identificação de DNA do Citomegalovírus, usualmente mediante PCR em amostra de LCR, pode ser quantitativa ou qualitativa. O teste quantitativo permite acompanhar a resposta ao tratamento e possui sensibilidade acima próxima de 80% com especificidade superior a 90% (29, 32). Os achados radiológicos podem ser inespecíficos, mas na ventriculoencefalite podem ser evidenciados realces ependimários e nas

polirradiculopatias, realces na emergência das raízes, principalmente lombossacras. Nesta última apresentação, a eletroneuromiografia pode contribuir com o diagnóstico, topografia e prognóstico das lesões.

Diferente do tratamento da retinite, usualmente realizado com monoterapia, o tratamento preferencial das formas neurológicas da doença citomegálica consiste na associação de ganciclovir e foscarnet (50), mas a toxicidade e condições do paciente, usualmente limitam esta estratégia. Não existem estudos clínicos que autorizem a formulação oral do ganciclovir – valganciclovir – para encefalite ou polirradiculopatia, mas pode ser utilizada na retinite. A fase de indução, costuma ser de 4-8 semanas (superior ao período de indução de 3 semanas na retinite). Diferente da retinite, onde é necessário o tratamento de manutenção, nas formas neurológicas não se recomenda profilaxia secundária (51). Nas síndromes neurológicas causadas pelo Citomegalovírus, o HAART deve ser introduzido precocemente, nas duas primeiras semanas de tratamento antiviral (18, 29, 32), considerando que, diferente da retinite, a SIRI é infrequente.

1.4.6 Linfoma primário de sistema nervoso central

Classificado como um linfoma Não-Hodgkin, o LPSNC se origina nos linfócitos B de pacientes infectados pelo HIV, infectados pelo vírus Epstein-Barr (EBV) (29).

O LPSNC usualmente apresenta-se como uma ou mais lesões expansivas cerebrais. Acompanhando os sinais focais, cefaleia, alteração cognitiva e letargia podem estar presentes. Sintomas como sudorese noturna, febre e emagrecimento são infrequentes.

A apresentação clínica e radiológica do LPSNC é similar à de toxoplasmose cerebral. O diagnóstico definitivo requer demonstração histopatológica, usualmente obtida mediante biópsia cerebral estereotáxica de pacientes que receberam tratamento empírico para toxoplasmose cerebral. A análise citológica e bioquímica de LCR não apresenta alterações significativas, mas a PCR para EBV costuma ser positiva (18). Contudo, o valor preditivo positivo desse exame é moderado, já que pode estar presente em até 30% de pacientes com outras neuroinfecções oportunistas. A TC ou RM demonstram lesão única ou múltiplas lesões com efeito de massa e realce anelar ou

nodular após a injeção do contraste, achados que se superpõem com os de toxoplasmose cerebral (31). A associação de imagem neurofuncional, (SPECT), sugerindo a presença de neoplasia, e o achado de PCR positiva para EBV em LCR, apresentam valores de sensibilidade e especificidade superiores a 90% (52). O PET scan apresenta sensibilidade e especificidade próximas de 100% na diferenciação entre LPSNC e toxoplasmose cerebral (53).

As terapias disponíveis são a radioterapia e corticoterapia, associadas ou não a quimioterapia sistêmica. Pacientes com LPSNC devem receber HAART o mais precoce possível. O prognóstico parece ser melhor em pacientes virgens de tratamento, mas continua sendo reservado na maioria de pacientes (18).

2. JUSTIFICATIVA

Considerando que: (i) as complicações neurológicas continuam causando importante morbidade e mortalidade em PVHA; (ii) afetam negativamente a qualidade de vida das PVHA; (iii) que existe escassa informação sobre as manifestações neurológicas em PVHA, na era HAART, no Brasil e (iv) que a maioria dos estudos epidemiológicos realizados em países subdesenvolvidos foram retrospectivos e com acesso limitado aos melhores recursos diagnósticos, faz-se necessário a realização de estudos prospectivos e com boa capacidade diagnóstica para identificar o impacto e espectro das manifestações neurológicas dos pacientes infectados pelo HIV na era HAART no nosso meio.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos principais

1. Descrever as causas e frequências específicas de doenças ou condições neurológicas em PVHA, internados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER).
2. Identificar a taxa de mortalidade global de PVHA com doenças ou condições neurológicas, internados no IIER.
3. Identificar fatores associados ao óbito nessa população.

3.2 Objetivos secundários

1. Descrever as causas e frequências específicas de doenças ou condições neurológicas em PVHA, internados na UTI do IIER.
2. Identificar a taxa de mortalidade global de PVHA com doenças ou condições neurológicas, internados na UTI do IIER.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Coorte observacional prospectiva.

4.2. Local do estudo

A pesquisa foi realizada no IIER, hospital terciário e de administração pública, referência para o tratamento de PVHA no Estado de São Paulo.

4.3 Amostra do estudo

Foi uma amostra por conveniência, entre janeiro e agosto 2017.

4.3.1 Critérios de inclusão

1. Voluntários maiores ou iguais a 18 anos de idade.
2. Voluntários internados no IIER.
3. Voluntários com diagnóstico de infecção pelo vírus HIV que apresentassem queixa neurológica recente, seja ela de SNC ou periférico (conforme item 4.4).
4. Voluntários que assinassem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Anexo 1), após leitura e discussão do conteúdo.

4.3.2 Critério de exclusão

Foram excluídos pacientes que apresentaram queixas neurológicas secundárias à sequela de doenças ou condições prévias, sem reagudização ou déficit recente.

4.4 Definições

1. Definição de infecção pelo HIV: diagnóstico sorológico, seguindo os critérios do Ministério da Saúde do Brasil; evidência de seguimento ambulatorial com cargas virais do HIV disponíveis; notificação no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

2. Definição de queixa neurológica: qualquer manifestação neurológica (incluindo: alteração de consciência e/ou comportamento, alterações cognitivas, déficit motor, alteração da sensibilidade, ataxia, tontura, alteração de nervo craniano, convulsões, cefaleia), de início agudo ou subagudo (até quatro semanas de evolução).

3. Definição de internação hospitalar: o paciente que 1) permaneceu por mais de 24 horas no IIER, onde é gerado um laudo de autorização de internação hospitalar (AIH), e 2) foi internado nas enfermarias e/ou Unidade de Terapia Intensiva do hospital.

4. Definições das síndromes neurológicas. “Meningite” define-se como a presença de cefaleia associada ou não ao(s) seguinte(s) sintoma(s): náuseas/vômitos, rigidez nuchal, febre, fotofobia e/ou fonofobia. “Encefalite focal” define-se como a presença de qualquer déficit neurológico focal e/ou crises convulsivas. Déficit focal foi definido como sinal e/ou sintomas, que pode ser localizado especificamente no sistema nervoso central. “Encefalite ou encefalopatia difusa” define-se como a presença de rebaixamento do nível da consciência e/ou conteúdo da consciência. “Meningoencefalite” define-se diante da presença de manifestações compatíveis com meningite e encefalite focal ou difusa. “Polirradiculopatia” define-se como a presença de paraparesia ou paraplegia flácida, associada ou não a alterações sensitivas e/ou esfinterianas. “Mielopatia” define-se como a presença de paraparesia ou paraplegia espástica, associada ou não a alterações sensitivas e/ou esfinterianas. “Alteração visual” define-se exclusivamente como diminuição da acuidade visual ou diplopia. “Alteração neuropsiquiátrica” define-se se houver alteração comportamental, sintomas depressivos e/ou sintomas de ansiedade.

5. Os critérios diagnósticos foram categorizados em *confirmados* e *prováveis*, conforme indicado a continuação.

5.1 Toxoplasmose cerebral confirmada: (i) evidência histopatológica ou (ii) manifestações clínicas e achados radiológicos compatíveis na admissão, melhora radiológica inequívoca após 10-14 dias de tratamento antiparasitário e PCR positiva para *T. gondii* em LCR e/ou sangue periférica. Toxoplasmose cerebral provável: manifestações clínicas e achados radiológicos compatíveis na admissão, associados à melhora radiológica inequívoca após 10-14 dias de tratamento antiparasitário, sem a confirmação do patógeno.

5.2 Meningoencefalite criptocócica confirmada: (i) evidência histopatológica ou (ii) manifestações clínicas sugestivas, associadas à pelo menos um dos seguintes testes positivos no LCR: tinta da China, pesquisa de antígeno ou cultura mostrando *Cryptococcus spp.*

5.3 Criptococoma confirmado: evidência histopatológica. Criptococoma provável: manifestações clínicas e achados radiológicos compatíveis associados à LCR com tinta da china, antígeno ou cultura positivos, na ausência de outras doenças neurológicas.

5.4 Meningite tuberculosa confirmada: (i) evidência histopatológica ou (ii) manifestações clínicas compatíveis, associadas à pelo menos um dos seguintes testes positivos no LCR: baciloscopia, teste molecular ou cultura mostrando *M. tuberculosis*. Meningite tuberculosa provável: manifestações clínicas e quimiocitológico liquórico compatíveis, associados à resposta terapêutica aos tuberculostáticos, sem a confirmação do patógeno.

5.5 Tuberculoma confirmado: evidência histopatológica. Tuberculomas provável: manifestações clínicas e achados do quimiocitológico liquórico compatíveis, associados à pelo menos um dos seguintes testes positivos no LCR: baciloscopia, teste molecular ou cultura mostrando *M. tuberculosis*.

5.6 Neurosífilis: VDRL e FTA-ABS positivos em sangue periférico foi considerado condição *sine qua non* para esse diagnóstico. Neurosífilis confirmada: manifestações clínicas compatíveis e VDRL positivo em LCR. Neurosífilis provável: manifestações clínicas e achados líquóricos compatíveis, associados à TPHA ou FTA-ABS positivo no LCR.

5.7. Meningite bacteriana confirmada: manifestações clínicas e achados do quimio citológico líquórico compatíveis, associados à pelo menos um dos seguintes testes positivos no LCR: Gram, látex, teste molecular ou cultura para bactérias. Meningite bacteriana provável: manifestações clínicas e características líquóricas sugestivas, associadas à melhora inequívoca após tratamento antimicrobiana, na ausência de outras doenças neurológicas, sem a confirmação do patógeno.

5.8. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) confirmada: (i) evidência histopatológica ou (ii) manifestações clínicas e achados radiológicos compatíveis, associadas a teste molecular mostrando a presença do vírus JC. LEMP provável: manifestações clínicas e achados radiológicos compatíveis, associadas à melhora após uso de terapia antirretroviral, sem a confirmação do patógeno, e na ausência de outras doenças neurológicas,

5.9. Linfoma de sistema nervoso central confirmado: evidência histopatológica. LPSNC provável: manifestações clínicas e achados radiológicos compatíveis, associado a teste molecular no LCR mostrando a presença do vírus Epstein-Barr (EBV) e teste radiológico neurofuncional (SPECT ou PET) sugerindo a presença de neoplasia.

5.10 Encefalite herpética confirmada: (i) evidência histopatológica ou (ii) manifestações clínicas, achados líquóricos e imagem radiológica compatíveis associados à teste molecular no LCR mostrando a presença de HSV-1. Encefalite herpética provável: manifestações clínicas, achados líquóricos e imagem radiológica compatíveis, associados à resposta terapêutica inequívoca após uso de aciclovir, sem a confirmação do patógeno.

5.11. Mielite transversa por HSV-1 ou HSV-2 confirmada: (i) evidência histopatológica ou (ii) manifestações clínicas e achados radiológicos compatíveis,

associadas à teste molecular positivo no LCR mostrando à presença de HSV-1 ou HSV-2. Mielite transversa por HSV-1 ou HSV-2 provável: manifestações clínicas e achados radiológicos compatíveis, associados à melhora clínica inequívoca após tratamento com aciclovir, sem a confirmação do patógeno.

5.12 Encefalite por Citomegalovírus (CMV) confirmada: (i) evidência histopatológica ou (ii) manifestações clínicas, líquóricas e de imagens compatíveis, associadas à teste molecular em LCR mostrando à presença de CMV. Encefalite por CMV provável: manifestações clínicas, líquóricas e de imagens compatíveis, associadas à melhora clínica inequívoca após tratamento com ganciclovir, sem a confirmação do patógeno.

5.13 Retinite por CMV confirmada: (i) manifestações clínicas compatíveis e achados da fundoscopia realizada por oftalmologista. Retinite por CMV provável: manifestações clínicas compatíveis e achados não característicos na fundoscopia realizada por oftalmologista, associados à resposta terapêutica após uso de ganciclovir ou foscarnet.

5.14 Polirradiculopatia por CMV confirmada: (i) evidência histopatológica ou (ii) manifestações clínicas e do quimicitológico líquórico associados à teste molecular positivo no LCR. Polirradiculopatia por CMV provável: manifestações clínicas, do quimicitológico líquórico, radiológicas e eletroneurográficas compatíveis, associadas à resposta clínica inequívoca após uso de ganciclovir e/ou foscarnet, sem a confirmação do patógeno.

5.15 Encefalite por Varicella-Zoster confirmada: (i) evidência histopatológica ou (ii) manifestações clínicas, do quimicitológico líquórico e imagens, associados à teste molecular demonstrando a presença do vírus Varicella-Zoster. Encefalite por Varicella-Zoster provável: manifestações clínicas, do quimicitológico líquórico e imagens compatíveis, associadas à melhora clínica inequívoca após uso de aciclovir, sem a confirmação do patógeno.

5.16 Paraparesia espástica tropical. Western Blot positivo em sangue periférico foi considerado condição *sine qua non* para esse diagnóstico. Paraparesia espástica tropical confirmada: manifestações clínicas e do quimiocitológico liquórico compatíveis, associados ao teste de ELISA positivo no LCR e soro para HTLV-1 (54).

5.17 Neurocisticercose confirmada: (i) evidência histopatológica ou (ii) manifestações clínicas e achados radiológicos mostrando cistos com escólex. Neurocisticercose provável: manifestações clínicas e achados radiológicos compatíveis mas sem cistos com escólex, associados a ELISA positivo no LCR.

5.18. Neuroglioblastoma confirmado: evidência histopatológica.

5.19. Síndrome de Guillan-Barré confirmado: manifestações clínicas, do quimiocitológico liquórico e da eletroneuromiografia compatíveis. Síndrome de Guillan-Barré provável: manifestações clínicas e do quimiocitológico liquórico, associados à melhora após pulsoterapia com corticoides.

5.20. Deficiência combinada subaguda confirmada: manifestações clínicas compatíveis e deficiência de vitamina B12 demonstrada laboratorialmente, na ausência de outras doenças neurológicas. Deficiência combinada subaguda provável: manifestações clínicas e eletroneuromiográficas compatíveis, associadas à melhora clínica inequívoca após administração de vitamina B12, na ausência de outras doenças neurológicas.

5.21 Encefalopatia tóxico-metabólica provável: manifestações clínicas compatíveis, no contexto de quadro séptico, associadas à recuperação neurológicas após tratamento da causa da sepse, e exclusão de outras doenças neurológicas.

6. Uso regular da terapia antirretroviral foi definida como a tomada de todas as medicações nos últimos sete dias prévios à internação (55).

4.5 Coleta de dados

Foi utilizada uma ficha inicial de coleta de dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais (Anexo 2), uma ficha de seguimento até o desfecho de cada paciente (Anexo 3) e uma ficha laboratorial (Anexo 4). Os dados foram coletados tanto com o paciente, entrevista e exame físico, quanto a partir de informações disponíveis em prontuário, no Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose (TbWeb) e no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4/CD8+ e Carga Viral (Siscel). A investigação diagnóstica e tratamentos foram de responsabilidade da equipe médica assistencial do IIER. Portanto, não alteramos a condução rotineira dos casos.

4.6 Procedimentos

Após assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1), foram acompanhados pela equipe de pesquisa até o desfecho da situação clínica apresentada, óbito ou alta hospitalar. Durante o acompanhamento, foi realizado exame neurológico no paciente na admissão hospitalar e seguido semanalmente. Além disso, foram coletados dados clínicos e laboratoriais que estavam disponíveis no prontuário, no Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose (TbWeb) e no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4/CD8+ e Carga Viral (Siscel), bem como, exames de imagem solicitados para auxílio na elucidação diagnóstica. Após um ano da alta hospitalar, os pacientes foram acompanhados através do SISCEL, SICLOM e do próprio sistema de internação e ambulatório do IIER. Para melhor caracterizar nossos achados e avaliar a representatividade amostral, foi identificado o número de PVHA que foram internadas no hospital durante o período do estudo. Adicionalmente, também identificamos o número de PVHA que foram internadas na UTI, durante o período estudado. Nesta última população, também avaliamos o perfil de doenças neurológicas, o tempo de internação e a mortalidade das PVHA.

4.7 Aspectos éticos

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto e os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1). Quando não apresentaram condições clínicas para assinar o termo, um familiar ou representantes legais cumpriram com esse requerimento.

4.8 Análise dos dados

As variáveis clínicas, epidemiológicas, terapêuticas e prognósticas, contínuas foram expressas através de médias, medianas, desvio padrão e intervalos interquartílicos (IQR), comparadas de acordo com sua distribuição (Normal ou Não Paramétrica) pelos testes: t de Student ou U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram expressas por frequências absolutas e proporções, e comparadas pelo teste do Qui-quadrado com ou sem correção de Yates, segundo cada caso. Variáveis com $p < 0,2$ foram selecionadas para o modelo de análise univariada, a qual foi realizada por regressão logística binária. Após isso, as variáveis com $p < 0,05$ foram incluídas no modelo multivariado, também por regressão logística.

Para identificar os fatores de risco associados a óbito conforme o tempo de internação, foi realizada análise de sobrevivência, incluindo a curva de Kaplan-Meier e teste de *log-rank* de Mantel-Cox na comparação entre as características não ajustadas, preditoras de óbito, e o modelo de riscos proporcionais de Cox para cálculo do *hazard ratio* e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Para o modelo foram avaliadas variáveis demográficas, como sexo e idade, informações relativas ao status da imunossupressão, como contagem de linfócitos CD4 e log da carga viral, e fatores associados à doença oportunista, significativos na comparação entre os grupos, como uso da HAART durante a internação e presença de duas ou mais doenças neurológicas. Foram respeitados os pressupostos de proporcionalidade dos riscos e homocedasticidade dos resíduos do modelo de Cox. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Todos os testes foram bicaudais. As análises foram realizadas usando o programa SPSS 20.0 (IBM, Chicago, IL, EUA).

5. RESULTADOS

5.1 Resultados gerais

Durante o período do estudo foram hospitalizados 1032 pacientes no IIER, destes 791 eram PVHA. Neste estudo foram incluídos 105 pacientes (13,2%). A idade mediana (IQR) foi de 42,8 anos (34-51). Sessenta e cinco (61%) pacientes eram do gênero masculino. O tempo entre o diagnóstico da infecção pelo HIV e a admissão hospitalar teve uma mediana (IQR) de 10,5 (1,3-17) anos. A contagem de linfócitos T CD4 teve uma mediana (IQR) de 70 (23-160) células/mm³, sendo que 84 (80%) pacientes apresentaram contagem inferior de 200 células/mm³. A carga viral teve uma mediana (IQR) de 18.903 (372 – 200.000) cópias/mL e apenas 12 (11,5%) pacientes apresentaram níveis abaixo do limite de detecção. O tempo entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar teve uma mediana (IQR) de 12 (5-25) dias e a mediana (IQR) do tempo de internação foi de 36 (20-58) dias. O uso de HAART prévio foi identificado em 94 (90%) pacientes, sendo que destes, 74% foram classificados como abandono de tratamento ou uso irregular. Na Tabela 1 se apresentam os principais dados demográficos e laboratoriais na admissão dos pacientes incluídos neste estudo.

Tabela 1 – Dados basais de 105 pacientes que vivem com HIV/aids, internados por queixas neurológicas no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, entre Janeiro 2017 e Agosto 2017

Variáveis	n = 105
Idade (anos), mediana (IQR)	42,8 (34-51)
Gênero masculino, n (%)	65 (61)
Idade no diagnóstico da infecção pelo HIV (anos), mediana (IQR)	31,7 (25-39)
Tempo entre o diagnóstico da infecção pelo HIV e a admissão hospitalar (anos), mediana (IQR)	10,5 (1,3-17)
Contagem de linfócitos T CD4 (células/mm ³), mediana (IQR)	70 (23-160)
Carga viral (cópias/mL), mediana (IQR)	18.903 (372-200.000)
Tempo entre o início dos- sintomas neurológicos e a admissão hospitalar (dias), mediana (IQR)	12 (5-25)
Tempo de internação (dias), mediana (IQR)	36 (20-58)
HAART prévia a admissão hospitalar, n (%)	95 (90)
Abandono ou uso irregular da HAART, n (%)	71 (74)
Em uso de profilaxia, n (%)	54 (51)
Uso irregular da profilaxia, n (%)	52 (96)

Nota. HAART: *Highly active antiretroviral therapy*/terapia antiretroviral de alta-eficácia

5.2 Queixas neurológicas e diagnósticos sindrômicos

As queixas neurológicas principais, definidas pelos sinais e sintomas neurológicos que motivaram a procura de auxílio médico, foram em ordem decrescente: cefaléia (n=33), hemiparesia (n=19), confusão mental (n=17) e convulsão (n=12) (Tabela 2). Oitenta e quatro (80%) pacientes apresentaram queixas neurológicas secundárias concomitantes à principal. As mais frequentes foram confusão mental (n=36), sonolência (n=33), cefaleia (n=33) e alteração de memória (n=25). A mediana (IQR) do número de queixas neurológicas, incluindo às principais e secundárias, foi de 3 (2-4) por paciente.

Em relação às síndromes neurológicas, 37 (35.6%) pacientes apresentaram encefalite focal, 22 (21.2%) pacientes tiveram meningoencefalite, 17 (16.3%) pacientes apresentaram meningite e 13 (12.5%) pacientes tiveram encefalite difusa (Tabela 3).

Tabela 2 – Queixas neurológicas principais de 105 pacientes que vivem com HIV/aids, internados por queixas neurológicas no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, entre Janeiro 2017 e Agosto 2017

Queixas Neurológicas Principais		
Sinais neurológicos	n	(%)
Hemiparesia	19	18,1
Convulsão	12	11,4
Paraparesia	6	5,7
Fasciculações	1	1
Sintomas neurológicos	N	(%)
Cefaléia	33	31,4
Confusão mental	17	16,2
Alteração visual	7	6,7
Rebaixamento do nível de consciência	4	3,8
Síncope	3	2,9
Disestesias	1	1
Fotofobia	1	1
Parestesia	1	1
Total	105	100%

Tabela 3 – Síndromes neurológicas de 105 pacientes que vivem com HIV/aids, internados por queixas neurológicas no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, entre Janeiro 2017 e Agosto 2017

Diagnósticos sindrômicos	n = 105	(%)
Encefalite focal	37	35,2
Meningoencefalite	22	21
Meningite	17	16,2
Encefalite difusa	13	12,4
Retinite	6	5,7
Mielopatia	4	3,8
Delirium	2	1,9
Síndrome cerebelar	2	1,9
Neuropatia periférica	1	1
Polirradiculopatia	1	1

5.3 Diagnósticos de doenças e etiologias

Dentre os 105 pacientes incluídos neste estudo, foram identificados 121 diagnósticos de doenças e as mais frequentes foram: toxoplasmose cerebral, 44 (36,4%) casos; meningoencefalite criptocócica, 18 (14,8%) casos; meningoencefalite tuberculosa, 10 (8,2%); neurosífilis, 9 (7,4%) casos; e encefalite por CMV, 5 (4,1%) casos (Tabela 4). Quando avaliados os diagnósticos por síndrome clínica, toxoplasmose cerebral manteve-se como principal causa de encefalite focal ou difusa; enquanto meningoencefalite criptocócica foi o principal diagnóstico nos pacientes com meningoencefalites e meningites (Tabela 5). Doenças infecciosas oportunistas foram identificadas em 95 (90%) pacientes. Doenças neoplásicas, definidoras e não definidoras de aids, foram identificadas em 5 (5,2%) pacientes. A distribuição do diagnóstico clínico-neurológico conforme a contagem de linfócito T Cd4+ está demonstrada na Tabela 6.

Os principais agentes etiológicos identificados ou presumidos neste estudo foram: *T. gondii*, 44 (36%) casos; *Cryptococcus spp.*, 18 (15%) casos; *CMV*, 14 (11,5%); *M. tuberculosis*, 11 (9%) casos; e *T. pallidum*, 9 (7,4%) casos (Tabela 7).

Tabela 4 – Diagnósticos das doenças neurológicas de 105 pacientes que vivem com HIV/aids, internados por queixas neurológicas no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, entre Janeiro 2017 e Agosto 2017

Diagnósticos	N = 121	Confirmados	Prováveis
Toxoplasmose cerebral, n (%)	44 (36%)	3 (7%)	41 (93%)
Meningite criptocócica, n (%)	18 (14.8%)	18 (100%)	-
Meningite tuberculosa, n (%)	10 (8.2%)	3 (30%)	7 (70%)
Neurosífilis, n (%)	9 (7.4%)	8 (89%)	1 (11%)
Encefalite por CMV, n (%)	5 (4.1%)	4 (80%)	1 (20%)
Polirradiculopatia por CMV, n (%)	5 (4.1%)	1 (20%)	4 (80%)
LEMP, n (%)	4 (3.3%)	2 (50%)	2 (50%)
LPSNC, n (%)	4 (3.3%)	4 (100%)	-
Retinite por CMV, n (%)	4 (3.3%)	3 (75%)	1 (25%)
Encefalopatia tóxico-metabólica, n (%)	3 (2.8%)	-	3 (100%)
Meningite bacteriana, n (%)	2 (1.6%)	2 (100%)	-
Convulsões relacionadas ao HIV, n (%)	2 (1.6%)	-	2 (100%)
Paraparesia espástica tropical, n (%)	1 (0.8%)	1 (100%)	-
Síndrome Ramsay-Hunt, n (%)	1 (0.8%)	1 (100%)	-
Guillain-Barré por HSV-1, n (%)	1 (0.8%)	1 (100%)	-
Retinite por HSV-1, n (%)	1 (0.8%)	1 (100%)	-
Neuropatia periférica pelo HIV, n (%)	1 (0.8%)	-	1 (100%)
Glioblastoma multiforme, n (%)	1 (0.8%)	1 (100%)	-
Neurocisticercose, n (%)	1 (0.8%)	1 (100%)	-
Mal de Pott, n (%)	1 (0.8%)	1 (100%)	-
Encefalite por HIV, n (%)	1 (0.8%)	1 (100%)	-
Encefalite herpética, n (%)	1 (0.8%)	1 (100%)	-
Tumor misto de células germinativas, n (%)	1 (0.8%)	1 (100%)	-
Total, n (%)	121 (100%)	58 (47.9%)	63 (52%)

Nota. CMV: Citomegalovírus.; LEMP: leucoencefalopatia multifocal progressiva; LPSNC: linfoma primário de sistema nervoso central; HSV-1: Herpes Simplex 1.

Tabela 5 – Principais síndromes neurológicas e respectivos diagnósticos de doenças neurológicas de 105 pacientes que vivem com HIV/aids, internados por queixas neurológicas no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, entre Janeiro 2017 e Agosto 2017

Síndromes Clínicas	Diagnósticos Clínicos
Encefalite Focal	1. Toxoplasmose cerebral (28) 2. Linfoma primário de SNC (3) 3. LEMP (2) 4. Outros (8)
Meningoencefalite	1. Meningoencefalite criptocócica (7) 2. Toxoplasmose cerebral (6) 3. Meningoencefalite tuberculosa (6) 4. Outros (8)
Meningite	1. Meningoencefalite criptocócica (9) 2. Meningoencefalite tuberculosa (2) 3. Neurosífilis (2) 4. Outros (4)
Encefalite Difusa	1. Toxoplasmose cerebral (6) 2. LEMP (2) 3. Neoplasias (2) 4. Outros (5)

Nota. SNC: sistema nervoso central; LEMP: leucoencefalopatia multifocal progressiva.

Tabela 6 – Distribuição de doenças neurológicas conforme a contagem de linfócitos T CD4+ em 105 pacientes que vivem com HIV/aids, internados por queixas neurológicas no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, entre Janeiro 2017 e Agosto 2017

Cd4 < 50 cels/mm³	Toxoplasmose cerebral (22)	Doença citomegálica (5)	Encefalopatia séptica (3)
	Meningite criptocócica (5)	LEMP (3)	Neurosífilis (1)
	Meningite tuberculosa (4)	Linfoma SNC (3)	
Cd4 50 - 100 cels/mm³	Toxoplasmose cerebral (14)	Neurosífilis (2)	Meningite bacteriana (1)
	Meningite criptocócica (8)	Meningite tuberculosa (1)	Neurocisticercose (1)
	Doença citomegálica (4)	LEMP (1)	Outros (2)
Cd4 100 - 200 cels/mm³	Toxoplasmose cerebral (4)	Meningite tuberculosa (3)	Neoplasias não associadas a AIDS (1)
	Doença citomegálica (4)	Síndrome Guillan-Barret (1)	
	Meningite criptocócica (3)	Neurosífilis (1)	
Cd4 > 200 cels/mm³	Neurosífilis (5)	Meningite tuberculosa (2)	Linfoma SNC (1)
	Toxoplasmose cerebral (4)	Doença herpética (2)	Neoplasias não associadas a AIDS (1)
	Meningite criptocócica (2)	Doença citomegálica (1)	
			Outros (6)

Nota. SNC: sistema nervoso central; LEMP: leucoencefalopatia multifocal progressiva.

Tabela 7 – Diagnósticos por agente etiológico de 105 pacientes que vivem com HIV/aids, internados por queixas neurológicas no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, entre Janeiro 2017 e Agosto 2017

Diagnósticos etiológicos	N = 121
<i>Toxoplasma gondii</i> , n (%)	44 (36%)
<i>Cryptococcus spp.</i> , n (%)	18 (15%)
Citomegalovirus, n (%)	14 (11.5%)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , n (%)	11 (9%)
<i>Treponema pallidum</i> , n (%)	9 (7.5%)
Vírus JC, n (%)	4 (3.3%)
LPSNC, n (%)	4 (3.3%)
HIV, n (%)	4 (3.3%)
HSV-1, n (%)	3 (2.4%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , n (%)	2 (1.6%)
Sepse sem isolado etiológico, n (%)	2 (1.6%)
HTLV, n (%)	1 (0.8%)
<i>Virus Varicella-Zoster</i> , n (%)	1 (0.8%)
<i>Mycobacterium gastrii</i> , n (%)	1 (0.8%)
Glioblastoma multiforme, n (%)	1 (0.8%)
<i>Taenia solium</i> , n (%)	1 (0.8%)
Tumor misto de células germinativas, n (%)	1 (0.8%)

Nota: LPSNC: linfoma primário de sistema nervoso central; HSV-1: Herpes Simplex-1

A frequência de mais de uma infecção do SNC foi de 14% (15 pacientes) (Tabela 8). Dois pacientes apresentaram-se com mais de uma infecção neurológica na avaliação inicial (13%) enquanto treze (87%) apresentaram novas doenças ao longo da internação.

Dentre os pacientes em uso regular de HAART, 6 (25%) pacientes apresentaram síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (SIRI). Dentre eles, 2 pacientes foram classificados como SIRI paradoxais e 4 como SIRI mascaradas (Tabela 9).

Tabela 8 – Pessoas vivendo com HIV/aids com mais de uma doença neurológica, internados no Instituto de Infectologia Emilio Ribas, entre Janeiro e Agosto/2017

Pacientes	Diagnósticos Clínicos	Momento do diagnóstico
1	Toxoplasmose cerebral e encefalite por CMV	Durante internação
2	Toxoplasmose cerebral e encefalite por CMV	Durante internação
3	Toxoplasmose cerebral e encefalite por CMV	Durante internação
4	Toxoplasmose cerebral e polirradiculopatia por CMV	Durante internação
5	Toxoplasmose cerebral e polirradiculopatia por CMV	Admissão
6	Toxoplasmose cerebral e neurosífilis	Durante internação
7	Toxoplasmose cerebral e neurosífilis	Durante internação
8	Toxoplasmose cerebral e meningite tuberculosa	Durante internação
9	Toxoplasmose cerebral e meningite criptocócica	Admissão
10	Meningite criptocócica e neurosífilis	Durante internação
11	Meningite criptocócica e neurosífilis	Durante internação
12	Meningite criptocócica e neurocisticercose	Durante internação
13	Meningite tuberculosa de encefalite por CMV	Durante internação
14	Meningite tuberculosa e neurosífilis	Durante internação
15	Paraparesia 49espástica tropical e polirradiculopatia por CMV	Durante internação

Nota. CMV: Citomegalovírus.

Tabela 9 – Pacientes que vivem com HIV/aids com queixas neurológicas e em uso regular do HAART, internados no Instituto de Infectologia Emilio Ribas, entre Janeiro e Agosto/2017

Diagnóstico	N	SIRI	Paradoxal	Mascarada
Meningite criptocócica	5	3	1	2
Toxoplasmose cerebral	4	0	-	-
Retinite por CMV	3	1	0	1
Meningite tuberculosa	3	0	-	-
Neurosífilis	2	1	0	1
LEMP	2	1	1	-
Neuroglioblastoma	1	0	-	-
Encefalite por HSV-1	1	0	-	-
Meningite bacteriana	1	0	-	-
Encefalopatia tóxico-metabólica	1	0	-	-
Convulsão relacionada ao HIV	1	0	-	-
Total	24 (100%)	6 (25%)	2	4

Nota.: CMV: Citomegalovírus; HSV-1: Herpes Simplex-1

5.4 Mortalidade

As taxas de mortalidade foram estimadas durante a internação e após um ano da internação. A taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 12% (n=13) e em 66% (n=8) a causa de óbito intra-hospitalar foi sepse pulmonar (Tabela 10). Após um ano da alta hospitalar, os pacientes foram acompanhados através do SISCEL, SICLOM e do próprio sistema de internação e ambulatório do IIER. Entre os 92 pacientes com alta hospitalar, nove (9,8%) não tiveram novos registros nos sistemas de informação (SISCEL e SICLOM) ou no ambulatório e pronto-socorro do IIER, sendo considerados como óbitos, e 83 (90,2 %) pacientes mantiveram atualizações periódicas. Destes 83 pacientes com seguimento, 11 (13%) pacientes faleceram, dez no IIER e um no Instituto de Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Portanto, a taxa global de mortalidade em um ano foi de 31% (33 pacientes: 13 na internação inicial, 11 no seguimento, 9 sem seguimento).

Tabela 10 – Diagnósticos neurológicos de pacientes que vivem com HIV/aids internados no Instituto de Infectologia Emilio Ribas com queixas neurológicas e que evoluíram a óbito, entre Janeiro e Agosto/2017

Diagnósticos	Co-infecções	Causa do Óbito
Toxoplasmose cerebral	Encefalite por CMV	Sepse Pulmonar
Toxoplasmose cerebral	Encefalite por CMV	Sepse Pulmonar
Toxoplasmose cerebral	Neurosífilis	Sepse Pulmonar
Toxoplasmose cerebral	-	Sepse Pulmonar
Toxoplasmose cerebral	-	Sepse Pulmonar
Toxoplasmose cerebral	-	Sepse Pulmonar
LEMP	-	Sepse Pulmonar
Encefalite Primária pelo HIV	-	Sepse Pulmonar
Linfoma de SNC	-	Micobacteriose disseminada
Encefalopatia Séptica	-	Micobacteriose disseminada
Meningite Bacteriana	-	Meningite estreptocócica
Linfoma de SNC	-	Linfoma de SNC
LEMP	-	LEMP

Nota. CMV: Citomegalovírus; LEMP: leucoencefalopatia multifocal progressiva.

5.5 Unidade de terapia intensiva

Durante o período do estudo, foram admitidos na UTI, 178 pacientes, destes, 27 (15%) tinham indicação de UTI por diagnósticos neurológicos. Os diagnósticos neurológicos mais frequentes foram toxoplasmose cerebral (n=9; 35%) e meningoencefalite criptocócica (n=5; 19%). Quatro (15%) pacientes apresentaram mais de um diagnóstico neurológico, sendo que destes, dois evoluíram a óbito na UTI (Tabela 11).

Tabela 11 – Doenças neurológicas diagnosticadas em pacientes que vivem com HIV/aids internados na UTI do Instituto de Infectologia Emilio Ribas, entre Janeiro e Agosto/2017

Diagnósticos	n (%)	Óbitos
Toxoplasmose cerebral, n (%)	9 (35)	3 (33)
Meningite criptocócica, n (%)	5 (19)	0
Neoplasias, n (%)	3 (12)	0
Encefalopatias, n (%)	3 (12)	1 (33)
Meningite tuberculosa, n (%)	2 (8)	0
Neurossífilis, n (%)	2 (8)	1 (50)
Encefalite por CMV, n (%)	2 (8)	1 (50)
Meningite bacteriana, n (%)	1 (4)	1 (100)
Síndrome de Guillan-Barré, n (%)	1 (4)	0
Encefalite primária por HIV, n (%)	1 (4)	0
Encefalite HSV-1, n (%)	1 (4)	0
Polirradiculopatia por CMV, n (%)	1 (4)	0
Total, n (%)	31 (100%)	7 (26%)

Nota. CMV: Citomegalovírus; HSV-1: Herpes Simplex-1. Cinco pacientes apresentaram mais de um diagnóstico neurológico.

Quando analisadas as medianas de tempo de internação dos 178 pacientes admitidos na UTI durante o período do presente estudo, a mediana (IQR) os pacientes admitidos por doenças neurológicas foi de 10 (5,7-19,8) dias, enquanto a dos pacientes admitidos por causas não-neurológicas foi 6 (3-12) dias, ($p=0,21$). Dos 178 pacientes internados na UTI no período do estudo, 64 (35%) pacientes faleceram na UTI. Dentre 64 (35%) pacientes que faleceram, seis (9%) tinham doenças neurológicas. As frequências dos óbitos na UTI, nos pacientes neurológicos e não neurológicos, foram 22% (6/27) e 38% (58/151), respectivamente ($P=0,1$).

5.6 Fatores prognósticos

As variáveis relacionadas a óbito na análise dos dados descritivos foram rebaixamento de nível de consciência ($p<0.0001$) e admissão em UTI ($p<0.0001$) (Tabela 12). Na análise univariada, foram identificados os seguintes fatores de risco associados a óbito durante a internação: contagem de linfócitos T CD4 < 50 células/mm³ [$P = 0.016$, OR 4.6 (IC 95% 1.3 - 16)], rebaixamento de nível de consciência [$P < 0.001$, OR 34 (IC 95% 4 - 275)], e admissão em UTI [$P < 0.001$, OR 9.2 (IC 95% 2,5 - 33.4)] (Tabela 13). Coinfecção neurológica em sistema nervoso central não foi um fator relacionado a pior prognóstico ($P=0.173$).

Na análise multivariada, mantiveram-se como fatores associados a óbito o rebaixamento de nível de consciência [$P = 0.04$, HR 22.7 (IC 95% 2.66 - 195.14)] e a admissão em UTI [$P = 0.014$, HR 6.2 (IC 95% 1.45 - 26.72)] (Tabela 14).

Tabela 12 – Fatores de risco relacionados a óbito na análise de dados descritivos em pacientes com queixas neurológicas e que vivem com HIV/aids internados no Instituto de Infectologia Emilio Ribas, entre Janeiro e Agosto/2017

Variáveis	Óbitos (N=13)	Controle (N=92)	P
Idade (anos), mediana [IQR]	45 [33-49]	42 [35-51]	0,853
Gênero, n (%)	9 (69)	56 (61)	0,561
Tempo de HIV-admissão (meses), mediana [IQR]	115 [2-186]	128 [19-208]	0,321
Contagem de linfócitos T CD4 (células/mm ³), mediana [IQR]	28 [8-151]	72 [30-162]	0,104
Carga Viral (cópias/ml), mediana [IQR]	121208	15407	0,091
Doença oportunista prévia, n (%)	8 (61)	55 (59)	0,904
HAART prévia, n (%)	10 (76)	85 (92)	0,075
Uso de profilaxia, n (%)	46 (50)	8 (61)	0,436
Dias de sintomas antes da admissão, mediana [IQR]	11 [5-25]	14 [2-26]	0,95
Rebaixamento de nível de consciência, n (%)	12 (92)	24 (26)	<0,0001
Coinfecção neurológica, n (%)	3 (23)	12 (13)	0,333
Coinfecção em sistema nervoso central, n (%)	3 (23.1)	9 (9.8)	0,158
Admissão em UTI, n (%)	9 (69)	18 (19)	<0,0001
Tempo de internação, mediana [IQR]	41 [23-80]	35 [20-56]	0,405
Número de queixas neurológicas, mediana [IQR]	4 [1,5-4]	3 [2-4]	0,747

Nota. HAART: *Highly active antiretroviral therapy*/terapia antiretroviral de alta-eficácia

Tabela 13 – Fatores de risco associados a óbito na análise univariada em pacientes com queixas neurológicas e que vivem com HIV/aids internados no Instituto de Infectologia Emilio Ribas, entre Janeiro e Agosto/2017

Variáveis	P	OR	IC 95%
Contagem de Linfócitos T CD4 < 50cel/mm ³	0,016	4,6	1,3-16
Carga viral > 15407 cópias/ml	0,2	2,2	0,6-7,5
Paciente virgem de tratamento	0,092	3,6	0,8-16
Rebaixamento de nível de consciência	0,001	34	4-275
Coinfecção em sistema nervoso central	0,173	2,7	0,64-12
Admissão em UTI	0,001	9,2	2,5-33

Nota. UTI: unidade de terapia intensiva

Tabela 14 – Fatores de risco associados a óbito na análise multivariada em pacientes com queixas neurológicas e que vivem com HIV/aids internados no Instituto de Infectologia Emilio Ribas, entre Janeiro e Agosto/2017

Variáveis	P	OR	IC
Rebaixamento de nível de consciência	0,04	22,7	2,660-195,147
Admissão em UTI	0,014	6,2	1,452-26,725

Nota. UTI: unidade de terapia intensiva

Na análise de sobrevida conforme a duração da internação de cada paciente, alteração de nível de consciência na admissão hospitalar demonstrou ser uma variável associada ao óbito ($P < 0.0001$) (Figura 1), enquanto que admissão em UTI não demonstrou ser um fator associado à temporalidade do óbito ($P = 0,06$) (Figura 2).

Figura 1 – Análise de sobrevida em relação a rebaixamento de nível de consciência dos pacientes vivendo com HIV/aids admitidos por queixas neurológicas no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, entre Janeiro e Agosto/2017

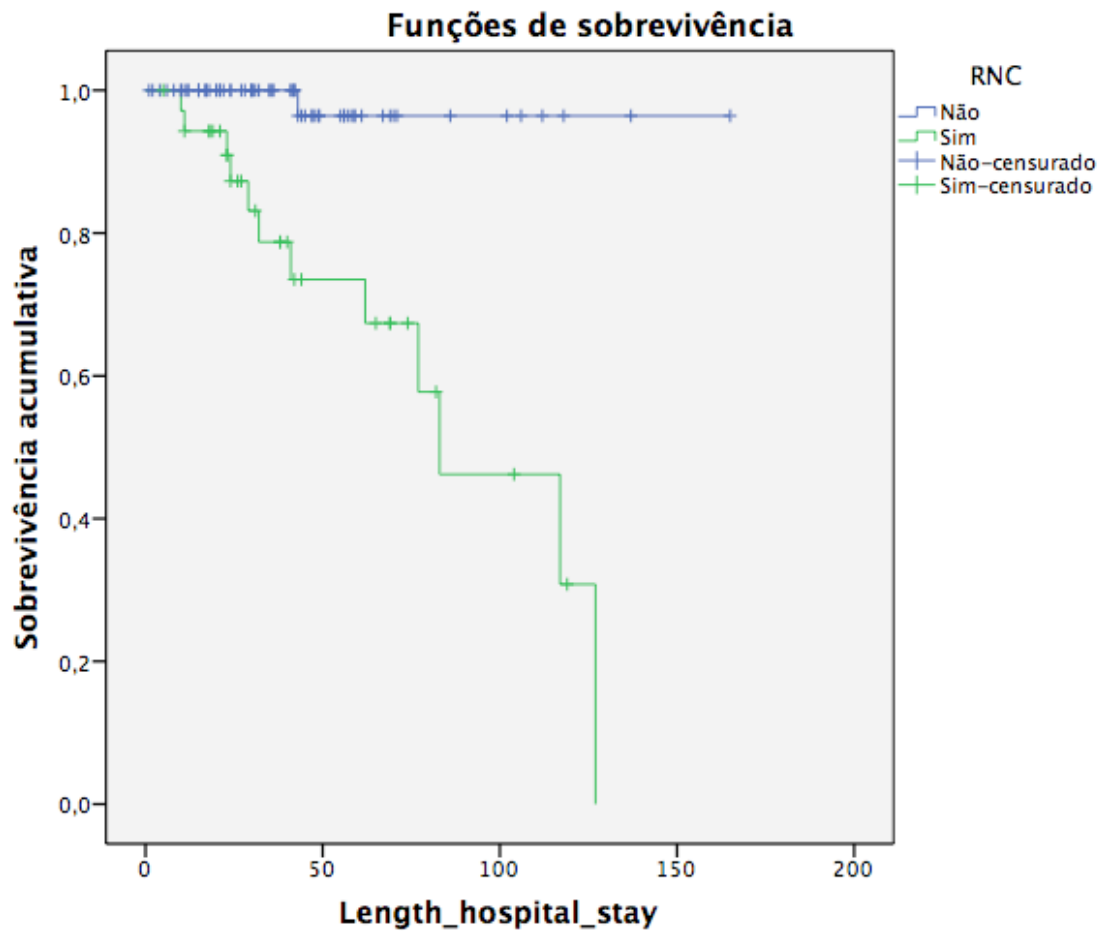
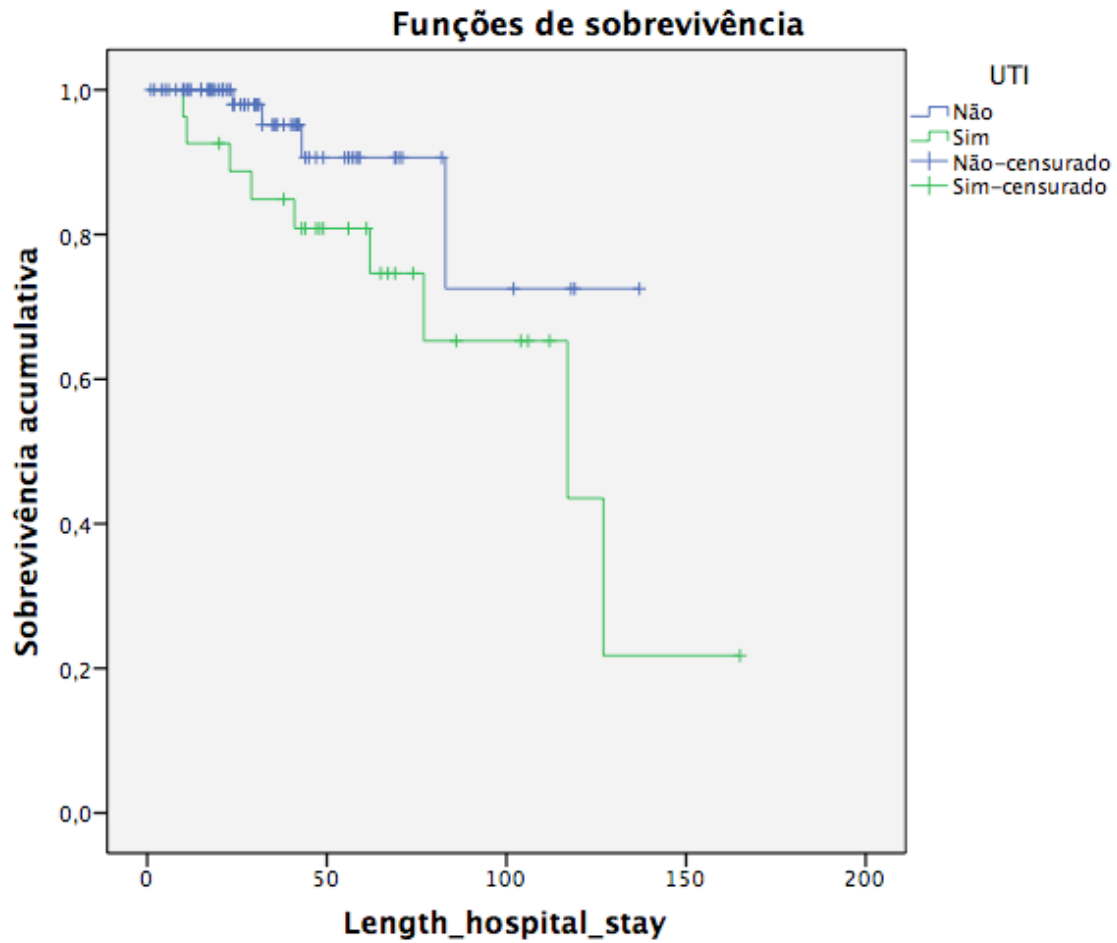


Figura 2 – Análise de sobrevivência em relação a admissão em UTI dos pacientes vivendo com HIV/aids admitidos por queixas neurológicas no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, entre Janeiro e Agosto/2017



6. DISCUSSÃO

Neste estudo, identificou-se que toxoplasmose cerebral, meningite criptocócica, meningite tuberculosa e neurosífilis foram os principais diagnósticos. *T. gondii*, *Cryptococcus spp.*, *CMV* e *M. tuberculosis* foram as principais etiologias encontradas. Coinfecção neurológica foi observada em 14% dos pacientes admitidos no estudo, e em 20% dos pacientes com toxoplasmose cerebral. Rebaixamento do nível de consciência e admissão em UTI foram fatores prognósticos associados a óbito intra-hospitalar. As mortalidades durante a internação e um ano após foram de 12% e 31%, respectivamente.

Na pesquisa conduzida, 61% das PVHA eram do sexo masculino e foi encontrado uma mediana de 42 anos. Em relação a gênero e idade, estudos prévios que avaliaram pacientes vivendo com HIV/aids e queixas neurológicas, mostraram mudanças importantes ao longo das décadas da epidemia do HIV. Na era pré-HAART, os trabalhos foram conduzidos por Trujillo *et al.*, no México e EUA e encontraram alta prevalência no sexo masculino e idade média próxima aos 30 anos (56). Na era HAART, os estudos mostraram resultados interessantes quando comparados com os estudos pré-HAART. Maschke *et al.* na Alemanha e Oliveira *et al.* no Brasil, encontram menor diferença entre a prevalência dos gêneros e aumento da idade média dos pacientes (57, 58). Trujillo *et al.* encontraram, no México e EUA entre 1986-1988, 98% de prevalência do sexo masculino e uma média de 33 anos (56). Maschke *et al.*, na Alemanha, entre 1995-1998, uma década após Trujillo *et al.*, encontraram 81% do sexo masculino e 38 anos de idade média (57). Oliveira *et al.*, no Rio de Janeiro, entre 1999-2000, encontraram idade média de 35 anos e 68% de gênero masculino (58). Estudos que englobam tanto a era pré-HAART quanto a era-HAART, mostram significância estatística nessa aproximação de prevalência de gêneros e aumento de idade média. Coelho *et al.* conduziram um estudo para avaliar a incidência de doenças oportunistas em pacientes HIV/aids no Rio de Janeiro, entre 1986-2013, e encontraram um aumento de 31 para 35 anos na idade média, bem como uma proporção de 86% de homens em 1987 e 68% em 2012 (12). Martinella *et al.*, em Verona, Itália, entre 1992-2012, encontraram um aumento significativo na idade média dos pacientes admitidos por queixas neurológicas entre os períodos de 1992-1996 e 1996-2012 (32 anos *versus* 40 anos, $P < 0.001$) e uma tendência na diferença das proporções do gênero masculino entre os mesmos períodos (65% *versus* 57%, $P = 0.07$) (59). Entende-se que a diminuição da prevalência entre gêneros seja devido ao aumento de transmissão

entre homens e mulheres ao longo das décadas, em contraste com a maior proporção entre homens no início de 1980. Os dados da pesquisa convergem com as demais literaturas apresentadas. Entretanto, no Brasil, vive-se uma nova ascensão do gênero masculino. Entre 1980-2021, evidencia-se a prevalência de 65% homens e 35% mulheres. Ao longo do período percebe-se que entre 1980 e 2002 ocorre uma menor desproporção de gêneros, devido ao aumento de diagnósticos em mulheres. Entre 2002 e 2008, a proporção mantém-se estável, sendo 15 casos do gênero masculino para cada 10 do gênero feminino. Apesar da proporção mundial e brasileira evidenciarem uma razão próxima de 1:1 entre os gêneros, ao final de 2015, um novo aumento de diagnósticos em homens ocorreu, inferindo uma possibilidade de razão 2:1. A principal faixa etária que contribui para essa nova prevalência da encontra-se entre 20-29 anos (7). Frente a essa nova tendência brasileira, os resultados da pesquisa ainda não convergem com a epidemiologia atual, uma vez que a população estudada é extremamente específica e de estágio avançado de doença, tendo contraído o vírus provavelmente na década passada. A expectativa é que possa ter um novo desenho demográfico em pacientes com queixas neurológicas e HIV ao longo dos próximos anos. Referente aos dados de idade média dos pacientes internados, entende-se que estão em convergência com a situação epidemiológica mundial e brasileira, já que tanto a expectativa de vida aumentou como o coeficiente de mortalidade diminuiu ao longo das décadas – principalmente após a era-HAART (7). Dessa forma, com os pacientes tendo amplo acesso aos antirretrovirais e com novas recomendações para tratamento precoce, espera-se que a expectativa de vida cada vez mais parecida com o grupo não portador de HIV.

Os pacientes incluídos neste estudo tiveram uma mediana de linfócitos T CD4 de 70 células/mm³ (27-160). Os dados encontrados referente a mediana de CD4 vão de encontro com a literatura, a qual apresenta as neuroinfecções oportunistas ocorrendo usualmente em pacientes com CD4 abaixo de 200 células/mm³ (60). Desde 1991 até 2012, os estudos observam uma mediana de CD4 abaixo de 100 células/mm³, tanto na Europa quanto nas Américas: Ammassari *et al.*, Matinella *et al.*, e Antinori *et al.*, na Itália, e Oliveira *et al.*, no Brasil. Ammassari *et al.*, entre 1991-1998, em Roma, Itália, encontrou em pacientes HIV/aids internados para investigar lesões focais na era pré-HAART uma mediana de CD4 de 43 células/mm³, enquanto que na era-HAART 102 células/mm³, $P < 0.001$ (61). Matinella *et al.*, em Verona, Itália, entre 1992-2012, além de terem encontrado uma mediana abaixo de 100 células/mm³, elucidaram uma diferença

estatística entre a contagem de linfócitos CD4 de pacientes internados na era pré-HAART e era-HAART (38 versus 77 células/mm³, $P < 0.001$) (59). Apesar dessa diferença estatística significativa entre a era HAART e pré-HAART, não se evidenciou uma diferença no desfecho clínico de tais pacientes. Oliveira *et al.*, no Rio de Janeiro/Brasil, entre 1999-2000, encontraram uma mediana abaixo de 100 células/mm³ (58). Antinori *et al.*, entre 2000-2002, em pacientes HIV/aids com afecções de SNC, encontrou uma mediana de 69 células/mm³ em pacientes com toxoplasmose cerebral e de 135 células/mm³ nos outros casos, $P < 0.001$ (62). Outros estudos mostram que as neuroinfecções podem ocorrer mesmo em pacientes com linfócitos T CD4 acima de 200 células/mm³. Maschke *et al.* encontrou entre 1995-1996 mediana de 214 células/mm³, enquanto que no período de 1997-1998, a mediana foi de 335 células/mm³, $P < 0.001$ (57). A metodologia de Maschke *et al.* pode explicar as diferenças em relação aos estudos prévios, já que foram inclusos pacientes em acompanhamento ambulatorial, sendo que a demência pelo HIV e a polineuropatia estavam entre os principais diagnósticos. Apesar da introdução em ampla escala da HAART, ainda se percebe grande número de pacientes com infecções oportunistas devido a uma contagem de linfócitos T CD4 abaixo de 200 células/mm³, evidenciando a importância de continuar estudando esse grupo de doenças. No presente trabalho, observou-se que, dos 105 pacientes internados, 10% (n=11) tinham CD4 acima de 250 células/mm³. Os demais casos se apresentaram dentro do perfil clássico das doenças oportunistas. Portanto, entende-se que o perfil de doenças neurológicas em HIV/aids depende diretamente da contagem de CD4 e da carga viral, sendo que as descrições clássicas relataram que CD4 abaixo de 200 células/mm³ facilitava a presença de toxoplasmose cerebral (28, 62); abaixo de 100 células/mm³, LEMP e LPSNC (62, 63, 64); e abaixo de 50 células/mm³, encefalite por CMV e meningite criptocócica (65, 66). Pacientes com CD4 acima de 200 células/mm³ com carga viral detectável podem apresentar-se com doenças oportunistas de SNC, já que o HIV não está em remissão. Além disso, neurosífilis e neurotuberculose apresentam espectro de CD4 extremamente variável, inclusive em pacientes com CD4 acima de 200 células/mm³ (41, 60). Dessa forma, apesar de majoritariamente as doenças de SNC em HIV/aids ocorrerem com CD4 abaixo de 200 cel/mm³, a hipótese do acometimento neurológico por doença oportunista não deve ser excluída baseando-se na contagem de linfócitos T CD4, sem a avaliação criteriosa da carga viral do HIV, apresentação clínica e achados laboratoriais e radiológicos.

A maioria dos pacientes da pesquisa em questão (90%), já tinha o diagnóstico de infecção pelo HIV quando buscaram auxílio médico, ou seja, apenas 10% foram diagnosticados com HIV/aids devido ao quadro neurológico. Essa proporção de novos diagnósticos é menor do que o esperado quando comparado a outros estudos, entretanto, majoritariamente, observa-se que ocorre uma tendência de pacientes com quadros neurológicos já terem o diagnóstico prévio de infecção pelo HIV. Ammassari *et al.*, entre 1991-1998, em Roma, Itália, encontraram que 35% dos pacientes não sabiam serem portadores de HIV quando apresentaram-se com sintomas neurológicos (61). Oliveira *et al.*, no Brasil, entre 1999-2000, encontraram uma taxa de 20% de novos diagnósticos de HIV/aids devido a quadros neurológicos apresentados (58). No estudo conduzido por Matinella *et al.*, na Itália, entre 1992-1996, 13% dos pacientes tiveram o diagnóstico de portadores de HIV na abertura do quadro neurológico, enquanto entre 1997-2012, 27,9%, $P=0.055$ (59). Todavia, contrastando com todos os estudos citados acima, Trachtenberg *et al.*, em Uganda, 2002, observou que 66% dos pacientes infectados pelo HIV, que apresentaram queixas neurológicas, não sabiam seu status sorológico em relação ao HIV, devido principalmente à precariedade da oferta de testes diagnósticos (67). Entende-se que o fato da quase totalidade dos pacientes já terem o diagnóstico, no presente estudo, e ainda apresentarem-se com doenças de estágio avançado de imunodeficiência se deva, provavelmente, a três fatores: (i) as limitações do serviço público em fazer um melhor acompanhamento e adesão regular dos pacientes; (ii) limitações sócio-culturais e econômicas que afligem a maior parte da população infectada pelo HIV; e (iii) as características da instituição na qual foi conduzida a pesquisa, já que trata-se de serviço terciário e de referência para pacientes infectados pelo HIV. Estudos tanto na África quanto na Europa, elucidam melhor a relação das variáveis sócio-econômicas com a infecção pelo HIV. Hargreaves *et al.*, em 1996, no Quênia, conduziram um estudo para avaliar se o *status* sócio-econômico era considerado um fator de risco para pacientes adquirirem à infecção pelo HIV e concluíram que, apesar do amplo espectro de pessoas susceptíveis à infecção do HIV, mulheres jovens com *status* sócio-econômico menos privilegiado, apresentaram maior risco de infecção pela maior exposição (68). Em um outro cenário geográfico, Burch *et al.*, conduziram no Reino Unido, entre 2011-2012, um estudo para avaliar se o *status* sócio-econômico afetava o tratamento dos pacientes infectados pelo HIV, por mais que todos tivessem amplo acesso ao HAART, e concluíram

que um *status* menos privilegiado está fortemente associado a um pior desfecho (69). Somado a hipótese dos estudos anteriores, infere-se que, apesar da existência do Sistema Único de Saúde, que oferece acesso universal à toda a população, o cenário do país é muito desigual e a assistência e cuidado de pacientes infectados pelo HIV exige a compreensão da complexidade de variáveis psicológicas, sócio-econômicas e culturais.

No presente estudo as principais síndromes neurológicas foram encefalite focal (35%) e meningoencefalite (21%). São incomuns os trabalhos que analisam as síndromes neurológicas apresentadas pelos pacientes, pois enfatizam etiologias, sem especificar o conjunto de sintomas no início do quadro, deixando pouco didática a interpretação da apresentação clínica. A abordagem sindrômica possui importância na criação de fluxogramas de investigação e tratamentos de forma assertiva. Estudos feitos pela Academia Americana de Neurologia, Smego *et al.*, e Modi *et al.* representam exemplos de fluxogramas que associam manifestações clínicas e exames laboratoriais e/ou de imagens (TC, RM e/ou SPECT). A Academia Americana de Neurologia conduziu um levantamento de trabalhos publicados entre 1981-1996, e recomendou um fluxograma de ferramentas diagnósticas, partindo dos achados de imagem em SNC. Nesta abordagem priorizou-se o diagnóstico diferencial de toxoplasmose cerebral *versus* LPSNC, devido às características epidemiológicas dos EUA na época (70). Smego *et al.*, na Suíça e na África do Sul, entre 1998-1999, montam um fluxograma que abordou tanto ferramentas diagnósticas como terapias empíricas (71). Modi *et al.*, na África do Sul, em 2003, além de utilizar clínica e imagem para justificar a terapia empírica, também levou em consideração a epidemiologia local como uma das principais variáveis, aconselhando em certas situações o tratamento empírico para tuberculoma e toxoplasmose cerebral, como em lesões focais sólidas com realce perilesional, mesmo sem realce meníngeo (72). A abordagem terapêutica necessita ser baseada em um tripé de informações: neuroepidemiologia, grau de imunossupressão e características clínicas, radiológicas e líquóricas específicas de cada caso. A elaboração, revisão e adaptação de fluxogramas é de suma importância, principalmente para racionalizar o uso de métodos diagnósticos e decidir terapias empíricas. Portanto, o detalhamento das síndromes neurológicas, pode ajudar na tomada de decisões, tanto diagnósticas como terapêuticas.

As principais doenças neurológicas que acometeram os pacientes infectados pelo HIV, no presente trabalho, foram toxoplasmose cerebral (36%), meningite criptocócica

(14.8%), meningite tuberculosa (8.2%) e neurosífilis (7.4%). Majoritariamente, os dados encontrados coincidem com a neuroepidemiologia observada em outros estudos de países de renda baixa e média. Todavia, os resultados variam conforme algumas características: a região geográfica, a data na qual foram realizados os estudos e o desenho da inclusão dos pacientes. Trujillo *et al.*, no México e EUA, encontraram alta prevalência de encefalite por citomegalovírus, enquanto que Oliveira *et al.*, no Brasil, observaram predomínio de toxoplasmose cerebral (56, 58). Satishchandra *et al.*, na Índia, revelam uma alta prevalência de meningites criptocócica e tuberculosa, assim como Trachtenberg *et al.*, em Uganda (67, 73). Alguns resultados como de Maschke *et al.*, na Alemanha, destoam do perfil oportunista devido a terem incluídos pacientes de seguimento ambulatorial (57). Outros estudos como de Ammassari *et al.*, e Marinella *et al.*, ambos na Itália, correlacionaram dados da era pré e pós-HAART, encontrando uma diminuição na incidência de toxoplasmose cerebral (59, 61). Convergentemente, estudos *post-mortem*, como os de Rosemberg *et al.*, Puccioni-Sohler *et al.*, e Silva *et al.*, todos realizados no Brasil, encontraram toxoplasmose cerebral como a principal doença de SNC em pacientes infectados pelo HIV (74, 75, 76). Trujillo *et al.*, no México e EUA, 1986-1988, em pacientes infectados pelo HIV com queixas neurológicas, surpreendentemente, observaram encefalite por citomegalovírus (24%) e meningite criptocócica (24%) como as causas mais frequentes de doenças neurológicas, enquanto que LPSNC foi a terceira causa (7%) e toxoplasmose cerebral a quarta (5%). A comparação entre as doenças encontradas nos centros americanos e mexicanos diferiram entre si: encefalite por citomegalovírus só foi observada nos EUA ($P < 0.05$), enquanto que meningite tuberculosa e tuberculoma apenas no México (56), mostrando a relevância da distribuição epidemiológica das doenças neurológicas oportunistas. Oliveira *et al.*, no Brasil, 1999-2000, contrastaram com Trujillo *et al.*, pois observaram uma frequência maior de toxoplasmose cerebral (42%) em pacientes infectados pelo HIV com quadros neurológicos. Ademais, meningite criptocócica, meningite tuberculosa, LEMP e encefalite por citomegalovírus contribuíram com 13%, 11%, 3.6% e 1.6%, respectivamente (58). Exemplificando ainda a variabilidade conforme a região geográfica, Satishchandra *et al.*, na Índia, 1989-1996, encontraram em pacientes infectados pelo HIV com queixas neurológicas, prevalência de 38% de meningite criptocócica, 30% meningite tuberculosa e 11% de toxoplasmose cerebral (73). Trachtenberg *et al.*, em Uganda, 2002, verificaram uma prevalência presumida de 46% de meningite criptocócica

entre 100 pacientes infectados pelo HIV com queixas neurológicas. Entretanto, devido a recursos limitados, fizeram o diagnóstico etiológico em apenas 32% dos pacientes incluídos no estudo (67). Maschke *et al.*, na Alemanha, 1995-1998, incluíram pacientes com queixas neurológicas ambulatoriais e seus resultados diferem drasticamente de Trujillo *et al.*, e Oliveira *et al.*, por não apresentarem uma grande proporção de pacientes com doenças neurológicas oportunistas: polineuropatia do HIV e HAND foram os principais diagnósticos, 38% e 14%, respectivamente. Nesse estudo, toxoplasmose cerebral foi observada em apenas 4% dos casos (57). Os estudos que compararam a era pré e pós-HAART, encontraram resultados similares entre si. Ammassari *et al.*, na Itália, 1991-1998, em pacientes infectados pelo HIV que apresentaram lesões focais cerebrais, encontraram 36% de toxoplasmose cerebral, 26% de LPSNC, 18% de LEMP, 5% de encefalopatia do HIV e 4,2% de encefalite por citomegalovírus. Observaram que ocorreu uma queda significativa de toxoplasmose cerebral entre 1991 e 1996, 72% para 18% ($P < 0.0001$), uma tendência de aumento de LPSNC e LEMP, 16% para 35% ($P = 0.63$) e 5.6% para 16% ($P = 0.18$), respectivamente. Interessante salientar que os diagnósticos presuntivos diminuíram significativamente, 54% para 17% ($P < 0.0001$), enquanto que diagnósticos com auxílio de PCR em líquido aumentou de 0% para 40%, $P < 0.0001$ (61). Matinella *et al.*, na Itália, 1992-2012, em pacientes infectados pelo HIV que apresentaram alterações nas imagens, observaram 37% de toxoplasmose cerebral, 24% LEMP, 13% LPSNC e 12% de HAND. A comparação entre 1992-1996 e 1997-2012, realizada por Matinella *et al.*, revelou uma queda significativa de toxoplasmose cerebral, 40% para 34%, $P < 0.001$ (59). Referente aos estudos *post-mortem*, Rosenberg *et al.*, Puccioni-Sohler *et al.*, e Silva *et al.*, convergiram nos seus resultados (74, 75, 76). Rosenberg *et al.*, 1986, no Brasil, em pacientes infectados pelo HIV, encontraram uma prevalência de 18% de toxoplasmose cerebral, 18% encefalite pelo próprio HIV, 14% meningite criptocócica e 9% LPSNC (74). Puccioni-Sohler *et al.*, 1991, em pacientes infectados pelo HIV observaram 46% de toxoplasmose cerebral, 33% de meningite criptocócica e 10% de encefalite pelo HIV (75). Silva *et al.*, entre 1989-2008, em pacientes infectados pelo HIV, revelaram uma prevalência de 30% de toxoplasmose cerebral, 16% meningite criptocócica, 2,8% de encefalite pelo HIV e 2,5% de encefalite por citomegalovírus (76). Os resultados encontrados pelo estudo atual, coincidem com a literatura referente à alta prevalência de toxoplasmose cerebral (36%) e meningite criptocócica (15%). Todavia, percebe-se que ocorre variabilidade na neuroepidemiologia, conforme época e geografia

dos estudos. Meningite tuberculosa não foi observada por Trujillo *et al.*, nos EUA (56), enquanto que, tanto no estudo presente quanto no de Oliveira *et al.*, (58), ambos no Brasil, meningite tuberculosa esteve entre as 3 principais causas de queixas neurológicas em pacientes infectados pelo HIV. Contrariamente, LPSNC no estudo de Trujillo *et al.*, nos EUA (56), foi a terceira causa de queixas neurológicas, enquanto que no presente estudo e no de Oliveira *et al.*, (58), a frequência de LPSNC foi bem menor. Entende-se que o contato prévio com agentes etiológicos, como *M. tuberculosis*, influencia diretamente na neuroepidemiologia descrita previamente, justificando uma diferença entre países de renda elevada, com baixa prevalência de neurotuberculose, e aqueles de baixa e média renda, com alta prevalência de tuberculose.

Se analisadas as etiologias globais das diferentes doenças de SNC em pacientes infectados pelo HIV, no presente estudo, encontra-se *T. gondii*, como primeiro patógeno, *Cryptococcus spp.* como segundo patógeno e a terceira etiologia foi Citomegalovírus, devido a somatória do espectro de doenças neurológicas que causa: encefalites, retinites e polirradiculopatias. Estudos que analisem tanto queixas periféricas quanto centrais de SNC em pacientes infectados pelo HIV, são escassos na literatura - majoritariamente os estudos são desenhados para avaliarem apenas doenças de SNC. Trujillo *et al.*, nos EUA e México, encontraram o CMV como a principal causa de morbidade neurológica em pacientes infectados pelo HIV (56). Exceto Trujillo *et al.*, os demais estudos como Oliveira *et al.*, no Brasil ou Ammassari *et al.*, na Itália, encontram menor prevalência de doença neurológica causada pelo Citomegalovírus (58, 59, 61). Um pouco diferente dos demais estudos, Kim *et al.*, no Canadá, avaliaram a prevalência global da doença causada pelo Citomegalovírus em pacientes infectados pelo HIV e encontraram uma queda ao longo das décadas (77). Trujillo *et al.*, nos EUA e México, observaram que em 24% dos pacientes ocorreu encefalite citomegálica. Esse foi o único estudo que encontrou Citomegalovírus como a principal causa de doença neurológica central em pacientes infectados pelo HIV (56). Ammassari *et al.*, na Itália, 1991-1998, observaram uma taxa de encefalite citomegálica de apenas 4,2% nos pacientes infectados pelo HIV com lesões focais (61), enquanto que Oliveira *et al.*, 1999-2000, no Brasil, observaram encefalite citomegálica em apenas 1,6 % dos pacientes infectados pelo HIV com queixas neurológicas (58). Com um desenho diferente, para avaliar a prevalência de doença causada pelo Citomegalovírus, seja como doença neurológica ou não, Kim *et al.*, no Canadá, 1984-2005, observaram uma redução de 40 casos/1000 pessoas-ano para 4

casos/1000 pessoas-ano, $P < 0.001$ (77). Apesar da baixa prevalência de encefalite citomegálica na prática clínica segundo os estudos citados acima, entende-se que é uma doença sub-diagnosticada e sub-relatada. Enquanto Oliveira *et al.*, e Ammassari *et al.*, encontraram prevalências *in vivo* de não mais que 5% (58, 61), estudos *post-mortem*, como Masliah *et al.*, nos EUA, Neuenburg *et al.*, na Alemanha e Gray *et al.*, na França, observaram prevalência de Citomegalovírus como doença neurológica muito acima do esperado (78, 79, 80). Entretanto, Silva *et al.*, no Brasil, converge com a maioria dos resultados clínicos (76). Masliah *et al.*, nos EUA, 1982-1998, observaram uma prevalência de encefalite citomegálica em pacientes infectados pelo HIV, de 18.5% (78). Neuenburg *et al.*, na Alemanha, 1985-1999, encontraram uma prevalência de 25% de Citomegalovírus encefálico em pacientes infectados pelo HIV (79). Gray *et al.*, na França, 1997-2002, observaram menor prevalência de encefalite por Citomegalovírus em pacientes HIV/aids, assim como com Silva *et al.*, no Brasil, 1989-2008, 8.7% e 2.5%, respectivamente (76, 80). Percebe-se que ao longo do tempo, a prevalência de Citomegalovírus com acometimento encefálico em pacientes HIV/aids entre os estudos, tanto clínicos quanto *post-mortem*, declinou drasticamente (56, 58, 61, 76, 78, 79, 80). Apesar da queda apresentada ao longo das décadas, o estudo presente ainda aponta a etiologia citomegálica, seja ela como encefalite, retinite ou polirradiculopatia, uma das principais causas de morbidade em pacientes infectados pelo HIV com queixas neurológicas. Infere-se, também, que com maior disponibilidade de PCR para Citomegalovírus nos serviços terciários, ocorra um aumento de diagnósticos, e portanto, da prevalência.

A prevalência de doenças neurológicas concomitantes em pacientes vivendo com HIV/AIDS no presente estudo foi de 14% (n=15). Destes, apenas dois pacientes foram diagnosticados na admissão, enquanto que os demais apresentaram novos diagnósticos ao longo da internação. São poucos os estudos que analisam a frequência de doenças concomitantes em SNC de pacientes infectados pelo HIV. Entretanto, nos estudos publicados, observa-se variabilidade conforme a disponibilidade de recurso diagnóstico e região geográfica. Levy *et al.*, nos EUA, e Satischandra *et al.*, na Índia, encontraram prevalências de coinfeções neurológicas em PVHA similares (73, 81). Levy *et al.*, entre 1979-1986, nos EUA, no início da epidemia, encontraram 13.5% de prevalência de doenças neurológicas concomitantes (81). Satischandra *et al.*, na Índia, 1989-1996, apresentaram uma concomitância de doença de SNC em PVHA de 12,5%

(73). No Brasil, Vidal *et al.*, observaram resultados similares aos de Levy *et al.* e de Satischandra *et al.*, enquanto que Oliveira *et al.* diferiu drasticamente (21, 58). O estudo de Oliveira *et al.*, no Brasil, entre 1990-2000, encontraram apenas 3,1% de duas ou mais doenças neurológicas (58). Mais atualmente, Vidal *et al.*, no Brasil em 2007, encontrou 15% de prevalência de múltiplas comorbidades em SNC (21). A diferença entre Oliveira *et al.*, e Levy *et al.*, pode ser consequência, possivelmente, da disponibilidade de recursos diagnósticos e os fluxogramas de biópsias mais frequentes no início de 1980. Levy *et al.*, relataram mais biópsias e mais recursos diagnósticos, encontrando uma concomitância de doenças neurológicas superior ao descrito por Oliveira *et al.*, que tiveram menos acesso às biópsias e recursos diagnósticos (81, 58). No presente estudo, infere-se que a elevada taxa de coinfeções causando doenças tenha sido diagnosticada pela mais ampla disponibilidade de tecnologia, como PCR para família *Herpesviridae* e vírus JC, testes de alta sensibilidade como látex para *Cryptococcus spp.*, GeneXpert para *M. tuberculosis* e exames de imagens como TC, RM e PETscan de SNC. Estudos que utilizaram PCR para múltiplos patógenos em líquido de pacientes com sintomas neurológicos, como os realizados por Siddiqi *et al.*, na Zâmbia, e Yang *et al.*, na China, corroboram com a hipótese de que infecções por mais de um patógeno sejam mais frequente que o esperado, diminuindo assim o subdiagnóstico (82, 83). Siddiqi *et al.*, na Zâmbia, 2010-2012, encontraram uma taxa de coinfeção de 20%, nos líquidos de pacientes infectados pelo HIV com sintomas neurológicos, sendo o EBV o agente mais comum (82). Todavia, ainda não se sabe qual o devido papel patogênico do EBV no líquido de pacientes com outras doenças neurológicas confirmadas. Apesar disso, o achado de EBV no líquido é frequente em pacientes com LPSNC, mas não pode ser interpretado como diagnóstico, sendo necessário outros testes e procedimentos confirmatórios. Yang *et al.*, na China, observaram uma taxa de coinfeção de 24%, sendo *C. neoformans* e CMV os agentes mais comuns (83). Estudos *post-mortem* realizados por Lang *et al.*, Chimelli *et al.* e Jellinger *et al.*, coincidem com as prevalências de infecções neurológicas encontradas nas coortes clínicas (84, 85, 86). Lang *et al.*, na Suíça, entre 1981-1987, observaram 14% de doenças neurológicas concomitantes (84). Chimelli *et al.*, no Brasil, entre 1984-1990, observaram uma prevalência de 12% (85). Jellinger *et al.*, na Áustria, entre 1984-1999, abrangendo tanto período pré HAART quanto pós HAART, encontraram uma prevalência de 20% de doenças neurológicas concomitantes (86). Surpreendentemente, Silva *et al.*, entre 1989-2008, o último estudo brasileiro *post-mortem* que avaliou doenças

neurológicas em PVHA, encontrou uma prevalência de apenas 5% de doenças concomitantes. O estudo atual converge com a literatura mundial apresentando uma taxa de prevalência de coinfeções de 15%, entretanto, diverge dos últimos estudos nacionais publicados, coorte clínica e *post-mortem*, que apresentaram prevalências igual ou abaixo de 5% (58, 76). Divergências como estas podem ser explicadas pela maior disponibilidade de técnicas radiológicas como RM e PET *scan* e maior uso de técnicas moleculares líquóricas, fatores que aumentam a sensibilidade na suspeita e no diagnóstico clínico.

No presente estudo, 60% (9/15) das coinfeções neurológicas ocorreram em pacientes com toxoplasmose cerebral, observando-se uma prevalência nesse subgrupo de 20% (9/44); sendo CMV o principal patógeno associado (55%). Correlacionando com a apresentação clínica, observou-se rebaixamento do nível de consciência em 25% dos pacientes admitidos no estudo (n=26). Destes, 46% (12/26) foram diagnosticados com toxoplasmose cerebral. Por fim, 33% (4/12) dos pacientes com rebaixamento de nível de consciência e toxoplasmose cerebral apresentaram coinfeções neurológicas (75% CMV; 25% neurosífilis). Os fluxogramas tradicionais não contemplam rotineiramente punção lombar para pacientes com toxoplasmose cerebral, uma vez que este diagnóstico é dado pela anamnese, exame físico e achados radiológicos. Contudo, caso não existam contraindicações e exista disponibilidade de teste molecular, a punção lombar deve ser realizada, visando a confirmação diagnóstica. Adicionalmente, uma análise mais cautelosa sobre a indicação de punção lombar em pacientes com toxoplasmose cerebral deve ser realizada frente a pacientes com RNC e *status* imunológico que possibilite a apresentação concomitante de CMV (p.e. linfócitos T CD4 < 50cel/mm³).

A taxa de mortalidade intra-hospitalar do presente estudo foi de 12% (13/105), e sepse pulmonar foi a causa do óbito em 61% dos pacientes (8/13). A taxa de mortalidade encontrada neste estudo está ligeiramente abaixo das relatadas previamente na literatura. As diferentes mortalidades encontradas em pacientes vivendo com HIV/AIDS admitidos por doenças neurológicas dependem de: (i) período realizado o levantamento de dados (pré HAART *versus* pós HAART) e (ii) recursos diagnósticos e terapêuticos. Estudos realizados em períodos pré HAART demonstram alta mortalidade, provavelmente, devido a escassez de (i) conhecimento epidemiológico, (ii) de rotinas diagnósticas precoces de HIV/AIDS e de suas complicações extra-hospitalares e (iii) de fluxogramas de diagnóstico e tratamento intrahospitalar. Puccioni *et al.*, no Brasil, entre 1985-1989, observaram uma mortalidade intrahospitalar de 60% (75). Gongora-Rivera *et al.*,

incluindo pacientes até uma década após Puccioni *et al.*, entre 1990-1998, no México, encontraram uma mortalidade intra-hospitalar de 36% (87). Similar a Gongora-Riviera *et al.*, Satischandra *et al.*, entre 1989-1996, na Índia observaram uma mortalidade de 34% (73). Enfatizando a importância da disponibilidade de recursos aplicados em diagnósticos e tratamentos entre países de média e alta renda, Trujillo *et al.*, entre 1986-1989, nos EUA e no México, encontram maior mortalidade em pacientes mexicanos quando comparados aos norte-americanos (56). Estudos realizados em períodos pós HAART demonstram variabilidade de mortalidade, provavelmente, devido a heterogeneidade de recursos conforme região geográfica e complexidade hospitalar. Dai *et al.*, entre 2009-2011, em um centro de referência de tratamento de HIV/AIDS, na China, observaram uma mortalidade de 13% (88). Jowi *et al.*, assim como Dai *et al.*, também em um centro de referência para tratamento de HIV/AIDS, entre 2000-2005, no Quênia, observaram uma taxa de mortalidade de 9.3% (89). Todavia, divergente dos anteriores, Siddiqi *et al.*, entre 2010-2012, na Zâmbia, encontraram mortalidade de 35% durante a hospitalização, similar a resultados pre HAART (72). O presente estudo tem resultados similares ao relatados por Jowi *et al.* e Dai *et al.*, os quais apresentaram mortalidade de 12%. Portanto, apesar de algumas divergências, nota-se uma tendência de que estudos realizados em centros de referência, com recursos diagnósticos e terapêuticos, apresentem mortalidade relativamente baixa, como o identificado no presente estudo.

A frequência de óbitos ocorridos durante tempo de UTI foi de 22% (6/27). A mortalidade de pacientes admitidos em UTIs, além de estar relacionada com a gravidade que o paciente se apresenta no diagnóstico da complicação neurológica, também parece estar associada ao suporte e acompanhamento prévio à internação. Sonnevile *et al.*, na França, encontrou mortalidade de 29% em PVHA admitidos em UTI, devido a queixas neurológicas, sendo que 19% foram diagnosticados com HIV na admissão hospitalar (90). Husstedt *et al.*, entre 1996-2011, na Alemanha, observou uma mortalidade de 51%, entretanto, 35% dos pacientes eram imigrantes de países de baixa renda e sem acompanhamento prévio e diagnóstico de HIV (91). No presente estudo, 81% (22/27) dos pacientes internados na UTI eram virgens ou estavam em abandono de HAART. Se considerado uma frequência cumulativa de (i) óbitos ocorridos durante tempo de terapia intensiva (6/27) associado aos (ii) óbitos ocorridos após a alta da UTI (3/27), observa-se uma mortalidade global de 33% (9/27). Dessa forma, os dados do nosso estudo parecem

ênfatizar a necessidade do conhecimento epidemiológico prévio, rotinas de suporte e acompanhamento extrahospitalar, além dos fluxogramas de manejo intrahospitalar.

Os fatores prognósticos relacionados a óbito durante a internac o hospitalar encontrados foram rebaixamento de nível de consciência e admissão em UTI. O prognóstico encontrado em coortes de PVHA e com queixas neurológicas pode variar conforme a epidemiologia local, uso de HAART, *status* imunológico, e recursos diagnósticos e terapêuticos. Trachtenberg et al., em 2002, na Uganda, observou que rebaixamento de nível de consciência, diagnóstico tardio (>12 dias), e uso de antimicrobianos na admissão hospitalar estavam associados a pior prognóstico (67). O uso de antimicrobianos foi associado a óbito, provavelmente, pela maior gravidade que os pacientes se apresentaram na admissão. Berhe et al., entre 2002-2009, na Etiópia, encontraram que rebaixamento de nível de consciência e convulsões estavam associados a  bito (92). Siddiqi et al., entre 2010-2012, na Zâmbia, também encontrou o rebaixamento de nível de consciência como fator prognóstico associado ao óbito durante a internac o hospitalar (82). Nota-se que a alterac o de nível de consciência   homog nea entre os estudos, assim como foi encontrado no estudo atual. Entretanto, Garvey *et al.*, em uma coorte de vigilância, entre 1996-2007, no Reino Unido, demonstrou que pacientes, admitidos entre 1996-1997, idade, diagnóstico prévio de aids, e LEMP foram associados a pior prognóstico (16). Sendo um estudo de vigilância, as características clínicas na admissão não foram analisadas, explicando a ausência do rebaixamento de nível de consciência como um fator relacionado ao  bito. Além disso, os principais diagnósticos neurológicos foram, em ordem decrescente, encefalopatia pelo HIV, toxoplasmose cerebral e meningite criptococ tica, tendo LEMP majoritariamente ocorrido em 1996-1997, o que pode explicar a maior mortalidade nesse grupo de doenca clínica, uma vez que estes pacientes eram virgens de tratamento antirretroviral. No presente estudo a coinfecc o neurológica não foi um fator preditor de pior prognóstico. Todavia, Yang *et al.*, na China, entre 2012-2014, encontrou que múltiplos patógenos estavam associados a óbito, assim como alterac o de nível de consciência, e hipertensão intracraniana (83). Majoritariamente, os principais patógenos em coinfecc es encontradas por Yang et al. foram (i) *C. neoformans* e *CMV* e (ii) *C. neoformans* e *M. tuberculosis*. Coortes realizadas em UTIs neurológicas descrevem a gravidade do paciente (p.e. ventila o mecânica, uso de droga vasoativa) e o *status* imunológico como

fatores associados a óbito. Husstedt *et al.*, entre 1996-2011, na Alemanha, observou que pacientes em ventilação mecânica, virgens de HAART e com LPSNC apresentaram pior prognóstico (91). Sonnevile *et al.*, na França, encontrou que o SAPS-II (do inglês, *simplified acute physiology score*), uso de droga vasoativa e aumento de pressão intracraniana foram relacionados a pior prognóstico (90). Apesar da heterogeneidade encontrada pelos estudos devido as diferentes metodologias, fatores como rebaixamento de nível de consciência e apresentação clínica com indicação de suporte intensivo são unânimes e demonstram pior desfecho.

A mortalidade global após um ano da admissão no estudo foi de 31% (33/105). A comparação entre mortalidade intrahospitalar e após a alta é fundamental para entender o resultado do suporte de tratamento dado pelo Sistema Único de Saúde. São poucos os estudos que analisam a mortalidade após a alta hospitalar. Estudos realizados em era pré-HAART demonstram um tempo de sobrevida muito baixo após o diagnóstico de doenças neurológicas em PVHA, normalmente pior em países de baixa ou média renda. Guiloff *et al.*, entre 1981-1987, no Reino Unido, encontrou uma mediana entre o diagnóstico de AIDS e o óbito de 9 meses; enquanto que a mediana entre o diagnóstico de doença neurológica e o óbito de apenas 4 meses, tendo o óbito mais tardio ocorrido em 22 meses (93). Puccioni-Sohler *et al.*, entre 1985-1989, no Rio de Janeiro, observou que 90% dos pacientes vivendo com HIV/AIDS faleceram em 6 meses após o diagnóstico de doença neurológica, sendo que apenas 0,9% alcançaram 12 meses de sobrevida (75). Gongora-Rivera *et al.*, entre 1990-1998, no México, observou que 75% dos pacientes diagnosticados com meningite criptocócica evoluíram a óbito em 3 meses, e 40% com toxoplasmose cerebral em 6 meses (87). Estudos conduzidos no período pós HAART observaram um ligeiro aumento da sobrevida, quando comparado com resultados do período anterior. Asselman *et al.*, entre 2007-2008, na África do Sul, observaram uma mortalidade global, analisando-se óbitos e perda de seguimentos, em 6 meses após o diagnóstico de doença neurológica de 43% (94). Riveiro-Barciela *et al.*, entre 2000-2010, na Espanha, encontrou uma média de sobrevida de 58 meses após o diagnóstico de doença neurológica em pacientes com HIV/AIDS; sendo que a probabilidade de óbito aos 3, 6 e 12 meses foi de 21%, 29% e 39%, respectivamente (95). A mortalidade global após um ano da internação encontrada pela coorte atual está abaixo das encontradas em períodos pré e pós HAART, independente da renda *per capita* do país no qual foram conduzidas as pesquisas anteriores. Entretanto, a tendência atual de pelo menos dobrar a mortalidade

em 12 meses quando comparada com a do período de internação, mantem-se tanto em países de alta renda como Espanha (95), quanto em países de renda média como o Brasil. O aumento significativo de óbito após a internação deve ser tema de outros estudos pois elucidará onde está a falha do suporte aos pacientes que vivem com HIV/AIDS, facilitando medidas efetivas que foquem no aumento progressivo da sobrevivência. Pressupõem-se que os resultados de estudos com a temática de mortalidade pós alta hospitalar, trarão como variáveis associadas ao maior risco de óbito pós alta variáveis como (i) estágio avançado da infecção pelo HIV, (ii) sequelas posteriores a doença neurológica, (iii) falta de suporte e infraestrutura pública para pacientes da periferia social comparecer as consultas médicas, (iv) baixo nível de educação, e (v) falta de fidelização médico-paciente no serviço público.

O presente estudo possui limitações no intuito de compreender melhor a neuroepidemiologia, fatores prognósticos e mortalidade em pacientes infectados pelo HIV. Primeiramente, o estudo foi desenhado apenas para incluir pacientes que necessitaram de tratamento em ambiente hospitalar, portanto, não reflete a realidade ambulatorial. Segundo, trata-se de estudo realizado em único centro, terciário, na cidade de São Paulo, podendo apresentar resultados que não refletem a realidade de outros centros hospitalares localizados na periferia urbana. Contudo, o estudo teve um desenho prospectivo e com coletas de informações durante o período que foi desenvolvido, fato que diminui vieses de seleção e de confusão. Importante ressaltar que são raros os estudos desenhados que avaliam a neuroepidemiologia tanto de SNC e quanto de sistema nervoso periférico, e mortalidade tardia. Portanto, os dados encontrados auxiliam no entendimento da neuroepidemiologia, fluxogramas diagnósticos, prognósticos de PVHA e doenças neurológicas que necessitam de tratamento intrahospitalar.

7. CONCLUSÃO

O presente estudo concluiu que:

- I. As principais doenças neurológicas que acometeram PVHA admitidos no IIER foram toxoplasmose cerebral, meningite criptocócica, e meningite tuberculosa. Os principais agentes etiológicos foram *T. gondii*, *Cryptococcus* spp., e *Citomegalovírus*.
- II. A mortalidade intra-hospitalar foi de 12%, enquanto a mortalidade global após um ano foi de 31%.
- III. Os fatores independentes associados a óbito intra-hospitalar foram o rebaixamento de nível de consciência e a admissão em UTI.
- IV. Os motivos admissionais em UTI foram toxoplasmose cerebral e meningite criptocócica.
- V. A mortalidade de pacientes admitidos em UTI foi de 26%.

Estudos são necessários para avaliar os fatores independentes associados a mortalidade após a alta hospitalar.

8. ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você (ou seu familiar) foi admitido neste hospital devido a uma das diversas doenças que acomete o sistema nervoso e manifesta-se com alterações como dor de cabeça, convulsões, fraqueza, sonolência, confusão, dentre outras.

A suspeita diagnóstica das doenças neurológicas utiliza dados clínicos e das imagens do cérebro (tomografia computadorizada ou ressonância magnética), as quais podem ou não demonstrar alterações. Cada doença neurológica apresenta um tratamento específico, o qual depende do diagnóstico oportuno da doença específica.

Estamos realizando uma pesquisa com o objetivo de conhecer melhor as causas mais frequentes de doenças neurológicas em pacientes que são internados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

O objetivo deste termo é convidá-lo (você ou seu familiar) a participar da pesquisa. Sendo aceito, faremos a coleta de informações clínicas e laboratoriais, desde o primeiro contato da nossa equipe com você até o desfecho da situação atual.

Será realizado um exame físico na admissão do estudo e as informações serão coletadas através de um questionário e revisão do prontuário. Além disso, serão avaliadas informações sobre sua imunidade (CD4), Carga Viral do HIV e histórico de tuberculose pelos sistemas de informação do Ministério da Saúde.

O seu tratamento prosseguirá normalmente a cargo dos médicos que lhe acompanham. O risco de quebra de confidencialidade das informações é minimizado perante a assinatura dos pesquisadores do Termo de Confidencialidade – o qual discorre sobre as obrigações de sigilo e privacidade dos dados coletados pelos pesquisadores. Os dados serão armazenados em um computador e seu nome não aparecerá em nenhuma publicação, apresentação ou documento. Você poderá ter acesso aos resultados dos seus exames colhidos durante o estudo, bem como terá acesso, se assim desejar, às publicações pertinentes. Este estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição participante.

A sua participação neste estudo é voluntária. Este estudo não implica qualquer ônus para você (ou seu familiar), assim como não trará nenhuma despesa financeira por sua participação. Caso você decida não participar, os cuidados médicos que você recebe não serão afetados de qualquer forma. Caso você aceite participar, você poderá retirar-se do estudo em qualquer momento, sem afetar os cuidados médicos.

Por favor, sinta-se à vontade para discutir qualquer aspecto referente a este protocolo com o médico pesquisador responsável por este estudo Dr. Ralcyon Francis Azevedo Teixeira, através do telefone 3896-1198, e-mail: ralcyon.teixeira@emilioribas.sp.gov.br.

Rubrica Voluntário

Rubrica Investigador

FOLHA DE ASSINATURAS

Eu, abaixo assinado, afirmo que li na íntegra e entendi completamente a Carta de Informações. Concordo que as informações a respeito de minha condição médica e os resultados obtidos através de meu sangue podem ser usadas neste estudo. Entendo que mediante qualquer dúvida relacionada a este estudo poderei discutir com o Dr. Ralcyon Francis Azevedo Teixeira. Minha participação é voluntária e livre de qualquer tipo de pressão ou coação. Da mesma maneira, poderei me desligar do estudo em qualquer fase de sua evolução, sem qualquer penalidade ou ônus ao meu atendimento pela Instituição.

Eu entendo que estas informações serão confidenciais e que meu nome não será mencionado em qualquer publicação deste estudo.

Nome:

Assinatura:

Data: ___/___/___

Nome _____ do _____ investigador:

Assinatura:

Data: ___/___/___

Se o paciente não puder assinar:

Nome _____ Representante _____ Legal: _____

Grau _____ de _____

parentesco: _____

Assinatura: _____

Data: ___/___/___

Anexo 2

FICHA CLÍNICA INICIAL

Número do Voluntário: _____

1. IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Nome Social: _____
 Matrícula no IIER: _____ Sexo de nascimento: () Masculino () Feminino
 Natural (Cidade/Estado): _____ Data de nascimento: ____/____/____
 Raça: () Branca () Negra () Amarela () Parda Procedência: _____

2. HISTÓRIA DO HIV/AIDS

Data do Diagnóstico: ____/____/____
 CD4: ____ células/mm³ // Linfócitos Total ____ % // Data ____/____/____ () Nunca Coletou
 Nadir de CD4: ____ células/mm³ // Linfócitos Total ____ % // Data ____/____/____
 CD8: ____ células/mm³ // Linfócitos Total ____ % // Data ____/____/____ () Nunca Coletou
 Carga Viral: ____ cóp/mL // Log Cv ____ cóp/mL // Data ____/____/____ () Nunca Coletou
 Doenças Oportunistas Prévias: () Sim () Não () Ignorado

Se Sim, Quais:

1. _____ Data ____/____/____
2. _____ Data ____/____/____
3. _____ Data ____/____/____
4. _____ Data ____/____/____
5. _____ Data ____/____/____

HAART Prévia? () Sim () Nunca utilizou () Ignorado

Esquema atual: _____ () Ignorado

- Nos últimos 7 dias você **deixou** de tomar algum dos remédios prescritos? () Sim () Não () Ignorado

Uso de profilaxias na admissão: () Sim () Não () Ignorado

- Nos últimos 7 dias você **deixou** de tomar algum dos remédios prescritos? () Sim () Não () Ignorado

Quais:

3. INTERNAÇÃO ATUAL

Motivo da internação _____ Necessitou de UTI: () Sim () Não. Data: ____/____/____

Data do Início dos Sintomas: ____/____/____ Data da internação: ____/____/____

Queixa principal neurológica _____

Data do início da queixa principal neurológica: ____/____/____

Outras Queixas Neurológicas:

Cefaleia () Sim () Não Convulsões () Sim () Não Sonolência () Sim () Não

Hemiparesia () Sim () Não Paraparesia () Sim () Não Parestesia () Sim () Não

Disestesia () Sim () Não Alteração Visual () Sim () Não Alteração Memória () Sim () Não

Alt. Esfincteriana () Sim () Não Confusão Mental () Sim () Não

Outros: _____

4. EXAME NEUROLÓGICO DA INTERNAÇÃO HOSPITALAR

4.1 Rebaixamento de Nível de Consciência () Sim () Não () Ignorado

4.2 Sonolência () Sim () Não () Ignorado

4.3 Agitação Psicomotora () Sim () Não () Ignorado

4.4 Déficit Focal () Sim () Não () Ignorado

4.4.1 Se Sim, qual _____ () Ignorado

4.5 Outros: _____

5. EXAME NEUROLÓGICO NA ADMISSÃO DO ESTUDO

5.1 Sinais Vitais:

PA _____ mmHg // FR _____ irpm // FC _____ bat/min // Temp _____ C

5.2 Scores:

Karnofsky _____ Glasgow: _____

5.3 Avaliação de Orientação:

5.3.1 No tempo: "Em que dia da semana estamos?" Resposta correta: () Sim () Não

5.3.2 No espaço: "Onde você está?"(Qual Hospital) Resposta correta: () Sim () Não

5.4 Avaliação de Reflexos

4.4.1 Pupilas () Isocórica () Anisocórica () Não se aplica

4.4.2 Reflexo Patelar () Normal () Anormal Se Anormal: _____

4.4.3 Reflexo Bicipital () Normal () Anormal Se Anormal: _____

5.5 Avaliação da Fala

Disartria () Sim () Não

5.6 Avaliação de Força

5.6.1 MSE () 5 () 4 () 3 () 2 () 1 () 0 5.3.3 MSD () 5 () 4 () 3 () 2 () 1 () 0

5.6.2 MIE () 5 () 4 () 3 () 2 () 1 () 0 5.3.4 MID () 5 () 4 () 3 () 2 () 1 () 0

5.7 Avaliação de Pares Cranianos:

- 5.7.1 Nervo Facial () Normal () Anormal
 5.7.2 Mot. Ocular Extrínseca () Normal () Anormal () Não se aplica

5.8 Avaliação de Coordenação

- 5.8.1 Possibilidade de Avaliação de Ataxia (sem déficit focal) () Sim () Não
 5.8.1.1 MMSS Tremor () Sim () Não Dismetria () Sim () Não
 5.8.1.2 MMII Dismetria () Sim () Não

5.9 Observações _____**6. EXAMES DE IMAGEM (Laudos em anexo)**

- TC de Crânio () Sim () Não Datas: _____
 RNM () Sim () Não Datas: _____
 EEG () Sim () Não Datas: _____
 ENM () Sim () Não Datas: _____

7. DIAGNÓSTICOS NEUROLÓGICOS**7.1. DIAGNÓSTICOS SINDRÔMICOS**

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Meningite () Sim () Não | Meningoencefalite () Sim () Não |
| Encefalite Focal () Sim () Não | Demência () Sim () Não |
| Encefalite Difusa () Sim () Não | Mielopatia () Sim () Não |
| Alt. Psiquiátrica () Sim () Não | Neuropatia Periférica () Sim () Não |
| Poliradiculopatia () Sim () Não | |

Outros: _____

7.2. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

- | | |
|--------------------------------------|--|
| Neurotoxoplasmose () Sim () Não | Meningite Criptocócica () Sim () Não |
| Criptococomas () Sim () Não | Meningite Tuberculosa () Sim () Não |
| Tuberculomas () Sim () Não | Neurosífilis () Sim () Não |
| Meningite Bacteriana () Sim () Não | LEMP () Sim () Não |
| Linfoma SNC () Sim () Não | Encefalite Herpética () Sim () Não |
| Encefalite por CMV () Sim () Não | Encefalite Zoster () Sim () |
| Não | |
| Deficiência de B12 () Sim () Não | Neuropatia perif. primária () Sim () Não |
| Neuropatia Tóxica () Sim () Não | Alteração Neuro-Cognitiva do HIV () Sim () |
| () Não | |

Outros: _____

7.3. OUTROS DIAGNÓSTICOS

8. TRATAMENTO DA DOENÇA NEUROLÓGICA

ANEXO 3**FICHA DE SEGUIMENTO CLÍNICO****Número do Voluntário****VISITA DE SEGUIMENTO: Data** _____ / _____ / _____

Preenchido por: _____

Evolução clínica: () Melhora Clínica () Piora Clínica () Estável

Novos exames de imagem? () Sim () Não. Qual? _____ Data: _____

Impressão:

Novos tratamentos para o diagnóstico neurológico:

Medicação _____ Dose: _____

Duração: _____

Medicação _____ Dose: _____

Duração: _____

Medicação _____ Dose: _____

Duração: _____

Medicação _____ Dose: _____

Duração: _____

VISITA DE SEGUIMENTO: Data _____ / _____ / _____ **Preenchido por:** _____

Evolução clínica: () Melhora Clínica () Piora Clínica () Estável

Novos exames de imagem? () Sim () Não. Qual? _____ Data: _____

Impressão:

Novos tratamentos para o diagnóstico neurológico:

Medicação _____ Dose: _____

Duração: _____

Medicação _____ Dose: _____

Duração: _____

Medicação _____ Dose: _____

Duração: _____

Medicação _____ Dose: _____

Duração: _____

DESFECHO DO CASO: Data _____ / _____ / _____ **Preenchido por:** _____

13.1 Alta () Sim () Não

13.1.1 Se Sim,

13.1.2: Óbito? () Sim () Não

() Melhora Clínica () Estável
() Piora Clínica () Sequela

Causa: _____

8. REFERÊNCIAS

- 1 A Timeline of HIV and AIDS [Internet]. HIV.gov [cited 15 May 2021]. Available from: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/history/hiv-and-aids-timeline>
- 2 Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature*. 1998;391(6667):594-7
- 3 Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB, Erlich HA. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*. 1988;239(4839):487-91.
- 4 HIV/AIDS [Internet]. World Health Organization. 2021 [cited 25 April 2021]. Available from: <http://www.who.int/gho/hiv/en>
- 5 Spinelli MA, Hickey MD, Glidden DV, Nguyen JQ, Oskarsson JJ, Havlir D, Gandhi M. Viral suppression rates in a safety-net HIV clinic in San Francisco destabilized during COVID-19. *AIDS*. 2020;34(15):2328-2331.
- 6 HIV infection and AIDS [Internet]. European Centre for Diseases Prevention and Control [cited 15 May 2021]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/hiv-infection-and-aids>
- 7 Boletim Epidemiológico de Aids 2019 [Internet]. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids das Hepatites Virais. 2019 [cited 25 April 2017]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hivaids-2019>
- 8 Morris A, Wachter RM, Luce J, Turner J, Huang L. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS*. 2003;17(1):73-80
- 9 Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, Libanore M, Errante I, Matteelli A, Ippolito G; Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS (GISTA). Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS*. 2000;14(13):1985-91.
- 10 Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Graviss E, Hamill R, Brandt ME, Gardner T, Sattah M, de Leon GP, Baughman W, Hajjeh RA. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis*. 2003;36(6):789-94

- 11 Marochi-Telles JP, Muniz R Jr, Sztajnbok J, Cosme-de Oliveira A. Disseminated *Mycobacterium avium* on HIV/AIDS: Historical and Current Literature Review. *AIDS Rev.* 2020;22(1):9-15
- 12 Coelho L, Cardoso SW, Amancio RT, Moreira RI, Campos DP, Veloso VG, et al. Trends in AIDS-defining opportunistic illnesses incidence over 25 years in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(6):e98666. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24901419>
- 13 Levy R, Bredesen D, Rosenblum M. Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCSF and review of the literature. *Journal of Neurosurgery.* 1985;62(4):475-495.
- 14 Snider W, Simpson D, Nielsen S, Gold W, Metroka C, Posner J. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: Analysis of 50 patients. *Annals of Neurology.* 1983;14(4):403-418.
- 15 d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, Goebel F, Antunes F, Katlama C et al. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Annals of Neurology.* 2004;55(3):320-328.
- 16 Garvey L, Winston A, Walsh J, Post F, Porter K, Gazzard B et al. HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *European Journal of Neurology.* 2010;18(3):527-534.
- 17 Gray F, Chrétien F, Vallat-Decouvelaere A, Scaravilli F. The Changing Pattern of HIV Neuropathology in the HAART Era. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology.* 2003;62(5):429-440.
- 18 Tan I, Smith B, von Geldern G, Mateen F, McArthur J. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *The Lancet Neurology.* 2012;11(7):605-617.
- 19 Langford T, Letendre S, Marcotte T, Ellis R, McCutchan J, Grant I et al. Severe, demyelinating leukoencephalopathy in AIDS patients on antiretroviral therapy. *AIDS.* 2002;16(7):1019-1029.
- 20 Ammassari A, Scoppettuolo G, Murri R, Pezzotti P, Cingolani A, Del Borgo C et al. Changing Disease Patterns in Focal Brain Lesion-Causing Disorders in AIDS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology.* 1998;18(4):365-371.
- 21 Vidal J, Penalva de Oliveira A, Pellegrino D, Gualberto F, Gerhardt J, Carijó J et al. Complicações neurológicas em pacientes infectados pelo HIV e fatores associados a

- óbito na era HAART: estudo observacional prospectivo no Instituto de Infectologia Emílio Ribas. XVII Congresso Brasileiro de Infectologia. São Paulo; 2011. p. 23.
- 22 Rothman R, Keyl P, McArthur J, Beauchamp N, Danyluk T, Kelen G. A Decision Guideline for Emergency Department Utilization of Noncontrast Head Computed Tomography in HIV-infected Patients. *Academic Emergency Medicine*. 1999;6(10):1010-1019.
- 23 Levy R, Russell E, Yungbluth M, Hidvegi D, Brody B, Canto M. The Efficacy of Image-Guided Stereotactic Brain Biopsy in Neurologically Symptomatic Acquired Immunodeficiency Syndrome Patients. *Neurosurgery*. 1992;30(2):186-190.
- 24 Gildenberg PL, Gathe Joseph C. J, Kim JH. Stereotactic Biopsy of Cerebral Lesions in AIDS. *Clinical Infectious Disease [Internet]*. 2000 1;30(3):491–9.
- 25 Vidal J, Boulware D. Lateral Flow Assay For Cryptococcal Antigen: An Important Advance To Improve The Continuum Of Hiv Care And Reduce Cryptococcal Meningitis-Related Mortality. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2015;57(suppl 19):38-45.
- 26 Corti M, Metta H, Villafane MF, et al. Stereotactic brain biopsy in the diagnosis of focal brain lesions in aids. *Medicina (B Aires)* 2008; 68: 285–90
- 27 Cinque P, Cleator GM, Weber T, Monteyne P, Sindic C, Gerna G, van Loon AM, Klapper PE. Diagnosis and clinical management of neurological disorders caused by cytomegalovirus in AIDS patients. European Union Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. *J Neurovirol*. 1998;(1):120-32.
- 28 Pereira-Chiocola V, Vidal J, Su C. Toxoplasma gondi infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Future Microbiology*. 2009;4(10):1363-1379.
- 29 Portegies P, Solod L, Cinque P, Chaudhuri A, Begovac J, Everall I et al. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *European Journal of Neurology*. 2004;11(5):297-304.
- 30 Collazos J. Opportunistic Infections of the CNS in Patients with AIDS. *CNS Drugs*. 2003;17(12):869-887.
- 31 Skiest D. Focal Neurological Disease in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(1):103-115.
- 32 Manzardo C, del Mar Ortega M, Sued O, García F, Moreno A, Miró J. Central nervous system opportunistic infections in developed countries in the highly active antiretroviral therapy era. *Journal of NeuroVirology*. 2005;11(0):72-82.

-
- 33 Vidal JE. HIV-Related Cerebral Toxoplasmosis Revisited: Current Concepts and Controversies of an Old Disease. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2019;18:2325958219867315
- 34 Bojarczuk A, Miller KA, Hotham R, Lewis A, Ogryzko N V., Kamuyango AA, et al. *Cryptococcus neoformans* Intracellular Proliferation and Capsule Size Determines Early Macrophage Control of Infection. *Sci Rep* [Internet]. Nature Publishing Group; 2016;6:21489.
- 35 García-Rodas R, Zaragoza O. Catch me if you can: phagocytosis and killing avoidance by *Cryptococcus neoformans*. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2011;64(2):147-161.
- 36 Loyse A, Wainwright H, Jarvis J, Bicanic T, Rebe K, Meintjes G et al. Histopathology of the arachnoid granulations and brain in HIV-associated cryptococcal meningitis: correlation with cerebrospinal fluid pressure. *AIDS*. 2010;24(3):405-410.
- 37 Wijewardana I, Jarvis J, Meintjes G, Harrison T, Bicanic T. Large volume lumbar punctures in cryptococcal meningitis clear cryptococcal antigen as well as lowering pressure. *Journal of Infection*. 2011;63(6):484-486.
- 38 Boulware D, Rolfes M, Rajasingham R, von Hohenberg M, Qin Z, Taseera K et al. Multisite Validation of Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay and Quantification by Laser Thermal Contrast. *Emerging Infectious Diseases*. 2014;20(1):45-53.
- 39 Antinori S, Radice A, Galimberti L, Magni C, Fasan M, Parravicini C. The Role of Cryptococcal Antigen Assay in Diagnosis and Monitoring of Cryptococcal Meningitis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005;43(11):5828-5829.
- 40 Williams D, Kiiza T, Kwizera R, Kiggundu R, Velamakanni S, Meya D et al. Evaluation of Fingerstick Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay in HIV-Infected Persons: A Diagnostic Accuracy Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(3):464-467.
- 41 Marra C, Ho E. Central Nervous System Diseases due to Opportunistic and Coinfections. *Seminars in Neurology*. 2014;34(01):061-069.
- 42 Williamson P, Jarvis J, Panackal A, Fisher M, Molloy S, Loyse A et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nature Reviews Neurology*. 2016;13(1):13-24.

-
- 43 Brouwer A, Rajanuwong A, Chierakul W, Griffin G, Larsen R, White N et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *The Lancet*. 2004;363(9423):1764-1767.
- 44 Perfect J, Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now. *Fungal Genetics and Biology*. 2015;78:49-54.
- 45 Knechel N. Tuberculosis: Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis. *Critical Care Nurse*. 2009;29(2):34-43.
- 46 Pawlowski A, Jansson M, Sköld M, Rottenberg M, Källenius G. Tuberculosis and HIV Co-Infection. *PLoS Pathogens*. 2012;8(2):e1002464.
- 47 Hunter R. Tuberculosis as a three-act play: A new paradigm for the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis*. 2016;97:8-17.
- 48 Katrak S, Shembalkar P, Bijwe S, Bhandarkar L. The clinical, radiological and pathological profile of tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Journal of the Neurological Sciences*. 2000;181(1-2):118-126.
- 49 Engsig F, Hansen A, Omland L, Kronborg G, Gerstoft J, Laursen A et al. Incidence, Clinical Presentation, and Outcome of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in HIV-Infected Patients during the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: A Nationwide Cohort Study. *Journal of Infectious Diseases*. 2009;199(1):77-83.
- 50 Combination foscarnet and ganciclovir therapy vs monotherapy for the treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. The Cytomegalovirus Retreatment Trial. The Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(1):23-33.
- 51 Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed (2018)
- 52 Antinori A, De Rossi G, Ammassari A, Cingolani A, Murri R, Di Giuda D et al. Value of Combined Approach With Thallium-201 Single-Photon Emission Computed

Tomography and Epstein-Barr Virus DNA Polymerase Chain Reaction in CSF for the Diagnosis of AIDS-Related Primary CNS Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(2):554-554.

53 Lewitschnig S, Gedela K, Toby M, Kulasegaram R, Nelson M, O'Doherty M, et al. 18F-FDG PET/CT in HIV-related central nervous system pathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2013 Sep;40(9):1420-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23685752>

54 De Castro-Costa CM, Araújo AQ, Barreto MM, Takayanagui OM, Sohler MP, da Silva EL, de Paula SM, Ishak R, Ribas JG, Roviroso LC, Carton H, Gotuzzo E, Hall WW, Montano S, Murphy EL, Oger J, Remondegui C, Taylor GP. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006 Oct;22(10):931-5.

55 Hudelson C, Cluver L. Factors associated with adherence to antiretroviral therapy among adolescents living with HIV/AIDS in low- and middle-income countries: a systematic review. *AIDS Care* [Internet]. Taylor & Francis; 2015;27(7):805-16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/09540121.2015.1011073>

56 Trujillo J, Garcia-Ramos G, Novak I, Rivera V, Huerta E, Essex M. Neurologic Manifestations of AIDS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology*. 1995;8(1):23-29.

57 Maschke M, Kastrup O, Esser S, Ross B, Hengge U, Hufnagel A. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2000;69(3):376-380.

58 Oliveira JF de, Greco DB, Oliveira GC, Christo PP, Guimarães MDC, Oliveira RC. Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2006;39(2):146-51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16699639>

59 Matinella 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*. 2015;262(5):1317-27.

60 Tan I, Smith B, von Geldern G, Mateen F, McArthur J. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *The Lancet Neurology*. 2012;11(7):605-617.

- 61 Ammassari A, Cingolani A, Pezzotti P, De Luca A, Murri R, Giancola ML, et al. AIDS-related focal brain lesions in the era of highly active antiretroviral therapy. *Neurology* [Internet]. 2000;55(8):1194–200. Available from: <http://www.neurology.org/content/55/8/1194.1.full>
- 62 Antinori A, Larussa D, Cingolani A, Lorenzini P, Bossolasco S, Finazzi MG, et al. Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis. United States*; 2004 Dec;39(11):1681–91.
- 63 Berger JR, Pall L, Lanska D, Whiteman M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol*. 1998;4(1):59–68.
- 64 Khanna N, Elzi L, Mueller N, Garzoni C, Cavassini M, Fux C et al. Incidence and Outcome of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy over 20 Years of the Swiss HIV Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(10):1459-1466.
- 65 Holland NR, Power C, Yee RD, Schanker HM, Mathews VP, Glass JD, Forman M, McArthur JC. Cytomegalovirus encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Neurology* [Internet]. 1994 Mar 1;44(3 Part 1):507 LP-507. Available from: http://n.neurology.org/content/44/3_Part_1/507.abstract
- 66 van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 Jul 3;337(1):15–21. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11046-011-9504-9>
- 67 Trachtenberg JD, Kambugu AD, McKellar M, Semitala F, Mayanja-Kizza H, Samore MH, et al. The medical management of central nervous system infections in Uganda and the potential impact of an algorithm-based approach to improve outcomes. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2007 Nov;11(6):524–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512773>
- 68 Hargreaves J, Morison L, Chege J, Rutenburg N, Kahindo M, Weiss H et al. Socioeconomic status and risk of HIV infection in an urban population in Kenya. *Tropical Medicine and International Health*. 2002;7(9):793-802.
- 69 Burch LS, Smith CJ, Anderson J, Sherr L, Rodger AJ, O’Connell R, et al. Socioeconomic status and treatment outcomes for individuals with HIV on antiretroviral treatment in the UK: cross-sectional and longitudinal analyses. *Lancet Public Heal*

[Internet]. The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY license; 2016 Nov;1(1):e26–36. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30002-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30002-0)

70 The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evaluation and management of intracranial mass lesions in AIDS. *Neurology*; 1998 p. 21-26.

71 Smego RAJ, Orlovic D, Wadula J. An algorithmic approach to intracranial mass lesions in HIV/aids. *Int J STD aids*. England; 2006 Apr;17(4):271–6.

72 Modi M, Mochan A, Modi G. Management of HIV-associated focal brain lesions in developing countries. *QJM*. 2004;97(7):413-421.

73 Satishchandra P, Nalini A, Gourie-Devi M, Khanna N, Santosh V, Ravi V, et al. Profile of neurologic disorders associated with HIV/AIDS from Bangalore, south India (1989-96). *Indian J Med Res* [Internet]. 2000 Jan;111(February):14–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10793489>

74 Rosemberg S, Lopes MBS, Tsanaclis AM. Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome (aids). Analysis of 22 Brazilian cases. *J Neurol Sci*. 1986;76(2–3):187–98.

75 Puccioni-Sohler M, Corrêa RB, Perez MA, Schechter M, Filho CR, Novis SAP. Complicações neurológicas da síndrome da imunodeficiência adquirida: Experiência do HUCFF – UFRJ. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 49: 159-163, 1991

76 Silva AC, Rodrigues BSC, Micheletti AMR, Tostes S, Meneses ACO, Silva-Vergara ML, et al. Neuropathology of AIDS: An Autopsy Review of 284 Cases from Brazil Comparing the Findings Pre- and Post-HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) and Pre- and Postmortem Correlation. *AIDS Res Treat* [Internet]. 2012;2012:186850. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22461978>

77 Kim S, Jonathan J. Snider, M. John Gill; Cytomegalovirus Disease in HIV Infection: Twenty Years of a Regional Population's Experience, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 42, Issue 12, 15 June 2006, Pages 1808–1809, <https://doi.org/10.1086/504435>

78 Masliah E, DeTeresa RM, Mallory ME, Hansen L a. Changes in pathological findings at autopsy in aids cases for the last 15 years. *aids* [Internet]. 2000;14(1):69–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10714569>

- 79 Neuenburg JK, Brodt HR, Herndier BG, Bickel M, Bacchetti P, Price RW, et al. HIV-related neuropathology, 1985 to 1999: rising prevalence of HIV encephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy. [Internet]. Vol. 31, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2002. p. 171–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394795>
- 80 Gray F, Chrétien F, Vallat-Decouvelaere A, Scaravilli F. The Changing Pattern of HIV Neuropathology in the HAART Era. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2003;62(5):429-440
- 81 Levy RM, Bredesen DE. Central nervous system dysfunction in acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr. United States*; 1988;1(1):41–64.
- 82 Siddiqi OK, Ghebremichael M, Dang X, Atadzhanov M, Kaonga P, Khoury MN, et al. Molecular diagnosis of central nervous system opportunistic infections in HIV-infected zambian adults. *Clin Infect Dis*. 2014;58(12):1771–7.
- 83 Yang R, Zhang H, Xiong Y, Gui X, Zhang Y, Deng L, et al. Molecular diagnosis of central nervous system opportunistic infections and mortality in HIV-infected adults in Central China. *AIDS Res Ther* [Internet]. BioMed Central; 2017 Dec 2;14(1):24. Available from: <http://aidsrestherapy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12981-017-0150-2>
- 84 Lang W, Miklossy J, Deruaz JP, Pizzolato GP, Probst A, Schaffner T, Gessaga E, Kleihues P. Neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a report of 135 consecutive autopsy cases from Switzerland. *Acta Neuropathol*. 1989;77(4):379-90. doi: 10.1007/bf00687372.
- 85 Chimelli L, Rosemberg S, Hahn MD, Lopes MB, Netto MB. Pathology of the central nervous system in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a report of 252 autopsy cases from Brazil. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1992 Oct;18(5):478-88. doi: 10.1111/j.1365-2990.1992.tb00815.x
- 86 Jellinger KA, Setinek U, Drlicek M, Böhm G, Steurer A, Lintner F. Neuropathology and general autopsy findings in AIDS during the last 15 years. *Acta Neuropathol*. 2000 Aug;100(2):213-20. doi: 10.1007/s004010000245
- 87 Gongora-Rivera F, Santos-Zambrano J, Moreno-Andrade T, Calzada-Lopez P, Soto-Hernandez JL. The clinical spectrum of neurological manifestations in AIDS patients in Mexico. *Archives of Medical Research* 31: 393-398, 2000. 11.

- 88 Dai L, Mahajan SD, Guo C, Zhang T, Wang W, Li T, et al. Spectrum of central nervous system disorders in hospitalized HIV/AIDS patients (2009-2011) at a major HIV/AIDS referral center in Beijing, China. *J Neurol Sci* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;342(1-2):88-92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.04.031>
- 89 Jowi JO, Mativo PM, Musoke SS. Clinical and laboratory characteristics of hospitalised patients with neurological manifestations of HIV/AIDS at the Nairobi hospital. *East Afr Med J. Kenya*; 2007 Feb;84(2):67-76.
- 90 Sonnevile R, Ferrand H, Tubach F, Roy C, Bouadma L, Klein IF, et al. Neurological complications of HIV infection in critically ill patients: Clinical features and outcomes. *J Infect* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Apr;62(4):301-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2011.02.003>
- 91 Husstedt IW, Braicks O, Reichelt D, Oelker-Grueneberg U, Evers S. Treatment of immigrants and residents suffering from Neuro-Aids on a neurological intensive care unit: Epidemiology and predictors of outcome. *Acta Neurol Belg.* 2013;113(4):391-5.
- 92 Berhe, T., Melkamu, Y. & Amare, A. The pattern and predictors of mortality of HIV/AIDS patients with neurologic manifestation in Ethiopia: a retrospective study. *AIDS Res Ther* 9, 11 (2012) doi:10.1186/1742-6405-9-11
- 93 Guiloff RJ. AIDS: Neurological opportunist infections in central London [Internet]. Vol. 82, *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1989. p. 278-80. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed2&NEWS=N&AN=1989123600>
- 94 Asselman V, Thienemann F, Pepper DJ, Boulle A, Wilkinson RJ, Meintjes G, et al. Central nervous system disorders after starting antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS* [Internet]. 2010 Nov;24(18):2871-6. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-201011270-00015>
- 95 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* [Internet]. 2013 Jan;14(1):21-30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1293.2012.01033.x>