

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

MATHEUS JORAND CECATTO

**HIV E CÉREBRO: DO COMPROMETIMENTO NEUROCOGNITIVO À
ENCEFALITE POR LINFÓCITOS T CD8+**

Relato de caso e revisão da literatura



RIO DE JANEIRO
2025

**HIV E CÉREBRO: DO COMPROMETIMENTO NEUROCOGNITIVO À
ENCEFALITE POR LINFÓCITOS T CD8+**

Relato de caso e revisão da literatura

MATHEUS JORAND CECATTO

Trabalho de Conclusão de Curso do
Programa de Residência Médica em
Neurologia, Serviço de Neurologia,
Hospital Universitário Clementino Fraga
Filho, Universidade Federal do Rio de
Janeiro.

Orientador: Prof. Marco Antonio Sales Dantas de Lima

RIO DE JANEIRO
2025

MATHEUS JORAND CECATTO

TÍTULO: HIV E CÉREBRO: DO COMPROMETIMENTO NEUROCOGNITIVO À

ENCEFALITE POR LINFÓCITOS T CD8+

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Neurologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Neurologia.

Aprovada em:

__04__/_12__/_2025__.

Prof. Dr. Marco Antonio Sales Dantas de Lima (Orientador)
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dra Carolina Rouanet Cavalcanti de Albuquerque
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dr Victor Evangelista Rodrigues Pereira
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof Dr Marco Antonio Sales Dantas de Lima
Universidade Federal do Rio de Janeiro

RESUMO

Palavras-chave: HIV; Encefalite CD8; Sistema Nervoso Central

A introdução da Terapia Antirretroviral Combinada (TARVc) reduziu drasticamente as infecções oportunistas acometendo o sistema nervoso central (SNC), alterando o perfil de afecções neurológicas relacionadas ao HIV. Com essa transição epidemiológica, o Transtorno Neurocognitivo Associado ao HIV tornou-se mais prevalente, abrangendo desde o Comprometimento Neurocognitivo Assintomático até o Transtorno Neurocognitivo Leve e a Demência Associada ao HIV. Esses quadros decorrem da neuroinflamação persistente e da replicação viral residual no SNC, mesmo sob TARVc.

A reconstituição imune induzida pela TARVc também acompanhou o surgimento de complicações inflamatórias mediadas pela imunidade, como a Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune. Dentro desse contexto de desregulação imune, surge a Encefalite por Linfócitos T CD8+ (ECD8), condição rara e de descrição recente, caracterizada por infiltração exuberante de linfócitos T CD8+ (LTCD8) no parênquima e vasculatura cerebral, geralmente associada ao escape viral no Líquido Cefalorraquidiano (LCR).

Do ponto de vista fisiopatológico, o HIV invade precocemente o SNC via monócitos infectados, levando à neuroinflamação crônica sustentada pela micróglia e macrófagos. Na ECD8, contudo, a patologia difere da encefalite pelo HIV clássica, pela ausência de células gigantes multinucleadas e mínima expressão da proteína viral p24, predominando a citotoxicidade mediada por LTCD8. O diagnóstico baseia-se na combinação de quadro clínico, achados de neuroimagem — frequentemente com hiperintensidades difusas e realce perivascular — e análise do LCR. Embora a confirmação seja histopatológica, o manejo deve ser instituído precocemente, com imunossupressão por corticosteroides e otimização da TARVc.

O caso apresentado envolve um paciente de 24 anos, com má adesão à TARVc, que desenvolveu quadro neurológico subagudo com lentificação psicomotora, tremor e déficit cognitivo. A ressonância magnética (RM) revelou hiperintensidade difusa em substância branca em T2/FLAIR, e o LCR mostrou pleocitose linfocitária intensa com predomínio de LTCD8, além de dissociação significativa entre carga viral plasmática e líquórica. A pulsoterapia com metilprednisolona resultou em melhora importante, embora o paciente tenha apresentado recidiva dois anos depois, novamente associada ao escape viral.

Este trabalho busca ampliar o reconhecimento das manifestações do HIV no SNC, com ênfase na ECD8 como parte do espectro das encefalites associadas ao vírus, sobretudo em quadros neurológicos subagudos sem causa definida. Ao integrar achados clínicos, laboratoriais e radiológicos, reforça-se a necessidade de desenvolver critérios diagnósticos que permitam identificar e tratar precocemente essa condição rara, reduzindo a dependência da biópsia cerebral — especialmente importante em cenários com recursos limitados.

ABSTRACT

Keywords: HIV; CD8 Encephalitis; Central Nervous System

The introduction of Combination Antiretroviral Therapy (cART) dramatically reduced opportunistic infections affecting the central nervous system (CNS), thereby reshaping the landscape of HIV-related neurological disorders. With this epidemiological shift, HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND) has become increasingly prevalent, ranging from Asymptomatic Neurocognitive Impairment to Mild Neurocognitive Disorder and HIV-Associated Dementia. These conditions arise from persistent neuroinflammation and residual viral replication within the CNS, even under effective cART.

Immune reconstitution induced by cART has also been accompanied by the emergence of inflammatory complications such as Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS). Within this context of immune dysregulation, CD8+ T-cell Encephalitis (CD8E) has been recognized as a rare and recently described entity, characterized by exuberant infiltration of CD8+ T lymphocytes within the brain parenchyma and vasculature, frequently associated with cerebrospinal fluid (CSF) viral escape.

From a pathophysiological perspective, HIV enters the CNS early via infected monocytes, leading to chronic neuroinflammation driven by microglia and macrophages. In CD8E, however, the pathological pattern diverges from classical HIV encephalitis due to the absence of multinucleated giant cells and minimal p24 expression, with CD8-mediated cytotoxicity predominating. Diagnosis relies on the combination of clinical presentation, neuroimaging findings — typically diffuse white-matter hyperintensities and perivascular enhancement — and CSF analysis. Although definitive confirmation is histopathological, treatment must be initiated promptly with corticosteroid immunosuppression and optimization of cART.

The case presented involves a 24-year-old patient with poor treatment adherence who developed a subacute neurological syndrome characterized by psychomotor slowing, tremor, and cognitive impairment. Brain MRI showed diffuse T2/FLAIR white-matter hyperintensities, while CSF analysis revealed marked lymphocytic pleocytosis with CD8+ predominance and significant dissociation between plasma and CSF viral loads. High-dose methylprednisolone therapy led to clinical improvement, although the patient experienced a relapse two years later, again associated with CNS viral escape.

This study aims to broaden the recognition of HIV-related CNS manifestations, emphasizing CD8E within the spectrum of HIV-associated encephalitides, particularly in unexplained subacute neurological presentations. By integrating clinical, laboratory, and radiological findings, it highlights the need to develop diagnostic criteria that enable early identification and management of this rare condition, reducing reliance on brain biopsy — an especially relevant consideration in resource-limited settings.

LISTA DE ABREVIATURAS

(3TC) Lamivudina
(ABC) Abacavir
(ADEM) Encefalomielite Disseminada Aguda
(AZT) Zidovudina
(BHE) Barreira Hematoencefálica
(BIC) Bictegravir
(CGMs) Células Gigantes Multinucleadas
(CI50) Concentração Inibitória Mediana
(CMV) Citomegalovírus
(CNC) Comprometimento Neurocognitivo
(CNCA) Comprometimento Neurocognitivo Assintomático
(CPE) Pontuação de Eficácia de Penetração no Sistema Nervoso Central
(CRAG) Antígeno Criptocócico
(CVI) Carga Viral Liquórica
(CVp) Carga Viral Plasmática
(DAH) Demência Associada ao HIV
(DP) Desvio-Padrão
(DRV/r) Darunavir/Ritonavir
(DTG) Dolutegravir
(EBV) Epstein-Barr Vírus
(ECD8) Encefalite por Linfócitos T CD8+
(EFV) Efavirenz
(EHIV) Encefalite pelo HIV
(ETR) Etravirina
(EVG) Elvitegravir
(FTC) Emtricitabina
(GFAP) Proteína Ácida Fibrilar Glial
(HIV) Vírus da Imunodeficiência Humana
(HSV) Herpes Simplex Vírus
(IAH) Infecção Aguda pelo HIV
(INI) Inibidor da Integrase
(IOs) Infecções Oportunistas

(IP/r) Inibidor da Protease potencializado com ritonavir
(ITRN) Inibidores Nucleosídeos/Nucleotídeos da Transcriptase Reversa
(JCV) John Cunningham Vírus
(LCR) Líquido Cefalorraquidiano
(LEMP) Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
(LTCD4) Linfócitos T CD4+
(LTCD8) Linfócitos T CD8+
(MAPK) Proteína Quinase Ativada por Mitógeno
(MEEM) Mini Exame do Estado Mental
(MoCA) Montreal Cognitive Assessment
(MTB) Mycobacterium tuberculosis
(NAA) N-acetil Aspartato
(NfL) Cadeia Leve de Neurofilamento
(PCR) Reação em Cadeia da Polimerase
(PVHIV) Pessoas Vivendo com HIV
(RAL) Raltegravir
(RM) Ressonância Magnética
(SIDA) Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
(SIRI) Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune
(SNC) Sistema Nervoso Central
(SRA) Síndrome Retroviral Aguda
(TAF) Tenofovir Alafenamida
(TARV) Terapia Antirretroviral
(TARVc) Terapia Antirretroviral Combinada
(TC) Tomografia Computadorizada
(TDF) Tenofovir Disoproxil Fumarato
(TNAH) Transtorno Neurocognitivo Associado ao HIV
(TNCL) Transtorno Neurocognitivo Leve
(VDRL) Venereal Disease Research Laboratory
(VEGF) Fator de Crescimento Endotelial Vascular
(VZV) Varicela Zoster Vírus
(WB) Western Blot

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ressonância de crânio T2/FLAIR.....	12
Figura 2 – Ressonância de crânio – múltiplas sequências.....	13
Figura 3 – Ressonância de crânio de controle.....	13
Figura 4 – Mecanismos de invasão e dano do HIV no SNC.....	17
Figura 5 – Carga global do comprometimento cognitivo em PVHIV.....	26
Figura 6 – Biópsia de substância branca cerebral.....	33
Figura 7 – Ressonância de crânio na Encefalite CD8+.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – CPE dos Antirretrovirais.....	23
--	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 RELATO DE CASO.....	11
3 INFECÇÃO PELO HIV.....	14
3.1 Epidemiologia.....	14
3.1.1 A mudança do padrão das afecções neurológica na era da TARVc.....	14
3.1.2 Infecção aguda pelo HIV.....	15
3.1.3 Escape viral.....	15
3.1.4 Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune.....	15
3.2 Fisiopatologia.....	16
3.2.1 Introdução.....	16
3.2.2 Invasão viral do SNC.....	16
3.2.3 Compartimentalização.....	18
3.2.4 Escape viral.....	19
3.2.5 Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune.....	19
3.3 Apresentação Clínica.....	20
3.3.1 Infecção aguda pelo HIV.....	20
3.4 Diagnóstico e Tratamento.....	21
3.4.1 Estágios laboratoriais da infecção primária.....	21
3.4.2 Início da Terapia Anti Retroviral Combinada.....	21
3.4.3 Pontuação de Eficácia de Penetração no Sistema Nervoso Central.....	22
3.4.4 Escolha da Terapia Anti Retroviral Combinada.....	24
3.4.5 Escape viral.....	25
3 TRANSTORNO NEUROCOGNITIVO ASSOCIADO AO HIV.....	25
3.1 Epidemiologia.....	25
3.2 Fisiopatologia: Encefalite pelo HIV e TNAH.....	27
3.3 Apresentação Clínica e Radiológica.....	28
3.4 Diagnóstico e Tratamento.....	29
3.5 Prognóstico.....	30
4 ENCEFALITE CD8.....	31
4.1 Epidemiologia.....	31
4.2 Fisiopatologia.....	32
4.3 Apresentação Clínica e Radiológica.....	33
4.4 Diagnóstico e Tratamento.....	35
4.5 Prognóstico.....	36
8 CONCLUSÃO.....	37
9 REFERÊNCIAS.....	39

1 INTRODUÇÃO

Há quarenta e quatro anos, em junho de 1981, foram descritos cinco casos de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* em homens homossexuais (1). Esse relato marcou o início da pandemia do Vírus da Imunodeficiência Humana (*Human Immunodeficiency Virus* - HIV), que resultou em mais de 91 milhões de infectados pelo HIV e 44 milhões de óbitos em todo o mundo (2). Até então, os quadros de imunodeficiência grave eram mais raros e, em geral, atribuídos às imunodeficiências primárias de origem genética (3) ou a causas secundárias, como o uso de imunossupressores e neoplasias hematológicas (4). O surgimento e a propagação do HIV, combinados à inexistência de terapias eficazes naquele período, favoreceram a evolução natural da infecção para a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), tornando a imunodeficiência uma condição globalmente prevalente e provocando mudanças drásticas no perfil de doenças infecciosas e neoplásicas afetando os indivíduos infectados (5).

As neuroinfecções, tradicionalmente associadas a estados de imunossupressão, representam uma das principais causas de morbimortalidade e incapacidade entre pessoas vivendo com HIV (PVHIV) (6). Com o advento das terapias antirretrovirais combinadas (TARVc), houve uma redução drástica na incidência de infecções oportunistas (IOs) que afetam o sistema nervoso central (SNC) (6,7), e a infecção pelo HIV passou de uma doença fatal para uma condição crônica, com sintomas neurológicos mais brandos e de evolução lenta, especialmente entre pacientes adequadamente tratados e acompanhados em centros de referência (8).

A reconstituição imunológica promovida pela TARVc levou ao surgimento de um novo espectro de fenômenos inflamatórios, atualmente reconhecidos como Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SIRI). Essa condição caracteriza-se por uma deterioração paradoxal do estado clínico, resultante de uma resposta inflamatória exacerbada contra IOs pré-existentes e, em alguns casos, contra o próprio HIV, desencadeada pela restauração da imunidade após o início da TARVc (9).

O comprometimento neurológico associado ao HIV não se restringe às IOs ou à SIRI, podendo também decorrer da ação direta do vírus sobre o SNC. A invasão do SNC ocorre ainda nas fases iniciais da infecção e pode causar manifestações neurológicas agudas (10), além de desencadear uma resposta inflamatória crônica e desregulada, cujos efeitos neurotóxicos persistem mesmo após o controle virológico sistêmico obtido com a TARVc. Esse processo contribui para disfunção neurológica progressiva (11) e está relacionado a um espectro de manifestações neurocognitivas de evolução lenta e crônica, atualmente reconhecido como transtorno neurocognitivo associado ao HIV (TNAH), que pode ser categorizado em Comprometimento Neurocognitivo Assintomático (CNCA), Transtorno Neurocognitivo Leve (TNCL) e Demência Associada ao HIV (DAH) (12).

Nas últimas duas décadas, uma nova entidade clínica foi reconhecida: a encefalite por linfócitos T CD8+ (ECD8). Descrita pela primeira vez por Miller et al.

em 2004 (13), o autor relatou dois casos de encefalopatia subaguda em PVHIV após o início da TARVc, sugerindo tratar-se de uma manifestação dentro do espectro da SIRI. Os estudos *post-mortem* revelaram a escassa presença de DNA do HIV por reação em cadeia da polimerase (*polimerase chain reaction* - PCR), associada a hiperplasia difusa de micróglia e intensa infiltração de linfócitos T CD8+ (LTCD8), tanto em distribuição perivascular quanto intraparenquimatosa.

Desde então, diversos grupos têm reunido e descrito novos casos desta rara entidade, observando que ela se manifesta com maior frequência em pacientes sob TARVc e com bom controle virológico (14,15). Embora compartilhe características patológicas com a SIRI, a ECD8 parece representar um mecanismo distinto de disfunção imunológica, possivelmente uma expressão alternativa da desregulação imune associada ao HIV (16). Esses estudos vêm buscando elucidar as bases fisiopatológicas da ECD8 por meio de análises anatomopatológicas e imunohistoquímicas, além de correlacionar esses achados às manifestações clínicas e ao perfil de infecção pelo HIV no SNC e na periferia.

Este trabalho tem como objetivo ampliar o reconhecimento das manifestações do HIV no SNC, com foco na ECD8 no espectro das encefalites associadas à infecção pelo HIV, especialmente em quadros neurológicos subagudos de etiologia indefinida, favorecendo o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno. Além disso, propõe-se a contribuir para a integração dos conhecimentos clínicos, laboratoriais e radiológicos disponíveis aos achados patológicos, de modo que, no futuro, a formulação de critérios diagnósticos possa reduzir a necessidade de biópsia cerebral — alternativa especialmente relevante em contextos de recursos limitados, nos quais métodos diagnósticos menos invasivos apresentariam maior aplicabilidade clínica.

2 RELATO DE CASO

Homem, 24 anos, com diagnóstico de infecção pelo HIV desde os 9 anos de idade, com forma de transmissão desconhecida. Foi internado há dois anos por quadro neurológico subagudo, caracterizado por tremor de mandíbula e língua, bradipsiquismo, disartria de predomínio lingual, hipocinesia em membros superiores, micrografia, déficit cognitivo com prejuízo em tarefas de subtração e disfunção executiva. Apresentava histórico de adesão irregular à TARVc, em uso de darunavir/ritonavir (DRV/r), dolutegravir (DTG) e etravirina (ETR), devido à dificuldade de controle virológico.

A ressonância magnética (RM) de crânio demonstrou hiperintensidade difusa em T2/FLAIR, bilateral e simétrica na substância branca (Figura 1), sem realce significativo pelo meio de contraste ou áreas de restrição à difusão, a análise espectral da área acometida demonstrou pico de mioinositol. A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) revelou dissociação entre as cargas virais plasmática (CVp) e líquórica (CVl) do HIV, de 55 e 456 cópias/mL, respectivamente. A contagem de linfócitos T CD4+ (LTCD4) era de 494 células/mm³. O LCR apresentava pleocitose (30 leucócitos/mm³, 87% linfócitos), hipoglicorraquia (43 mg/dL) e

hiperproteíno-rraquia (157 mg/dL). A citometria de fluxo evidenciou predomínio de LTCD8 (84,5%) sobre LTCD4 (20,9%).

Os testes para antígeno criptocócico (CRAG), teste não treponêmico para sífilis (VDRL) e os PCR para Citomegalovírus (CMV), Epstein-Barr vírus (EBV), Herpes Simples Vírus do tipo 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2), Varicela Zoster Vírus (VZV), *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) e John Cunningham vírus (JCV) foram negativos. Diante da hipótese diagnóstica de ECD8 associada ao HIV, foi iniciada pulsoterapia com metilprednisolona 1 grama/dia por cinco dias, seguida de prednisona oral (1 mg/kg/dia) com desmame progressivo. O paciente evoluiu com melhora clínica gradual em duas semanas, recebendo alta hospitalar.

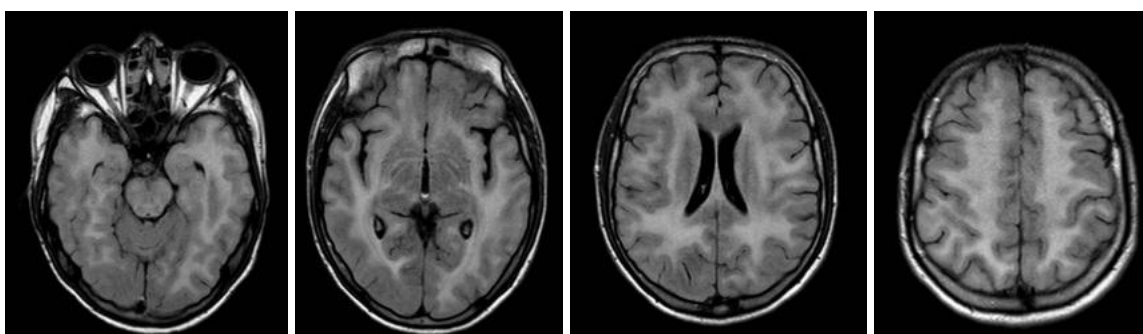


Figura 1 – Ressonância de crânio T2/FLAIR
Hiperintensidade difusa de substância branca, bilateral e simétrica.
Fonte: Acervo do autor – Ressonância de crânio do caso clínico, 2023.

Após dois anos, apresentou novo episódio de instabilidade da marcha, bradipsiquismo e tremores em membros superiores, sendo novamente internado. Os exames laboratoriais mostraram CVp de 287 cópias/mL e LTCD4 de 437 células/mm³. A RM de crânio evidenciou aumento do hipersinal pré-existente na região temporal bilateral, pior à direita, em T2/FLAIR (Figura 2). O LCR revelou 10 células/mm³ (79% linfócitos), proteína de 138 mg/dL, glicose de 43 mg/dL e PCR para JCV negativo, com culturas bacterianas e fúngicas estéreis. A CVI era de 2.840 cópias/mL, configurando novo escape viral no SNC. Diante da hipótese de recidiva da ECD8, foi iniciada nova pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia.

No segundo dia de tratamento, evoluiu com rebaixamento do nível de consciência, crise convulsiva tônico-clônica bilateral e confusão mental, sendo necessária intubação orotraqueal e transferência para a unidade de terapia intensiva. A tomografia computadorizada (TC) de crânio não mostrou sinais de herniação ou sangramento, mas evidenciou edema cerebral difuso com apagamento de sulcos e cisternas.

Novo exame do LCR demonstrou 60 células/mm³ (75% linfócitos), proteína de 41 mg/dL, glicose de 38 mg/dL e lactato de 20 mg/dL. O exame micológico direto, CRAG, VDRL e PCR para MTB foram negativos. Diante da piora neurológica e da ausência de resposta à pulsoterapia, esta foi suspensa. Considerando a possibilidade de encefalite viral, iniciou-se aciclovir empiricamente, posteriormente suspenso após painel viral negativo para VZV, HSV-1, HSV-2, Zika, Chikungunya e

Oropouche. Introduziu-se levetiracetam para controle de crises convulsivas, sem novas ocorrências.

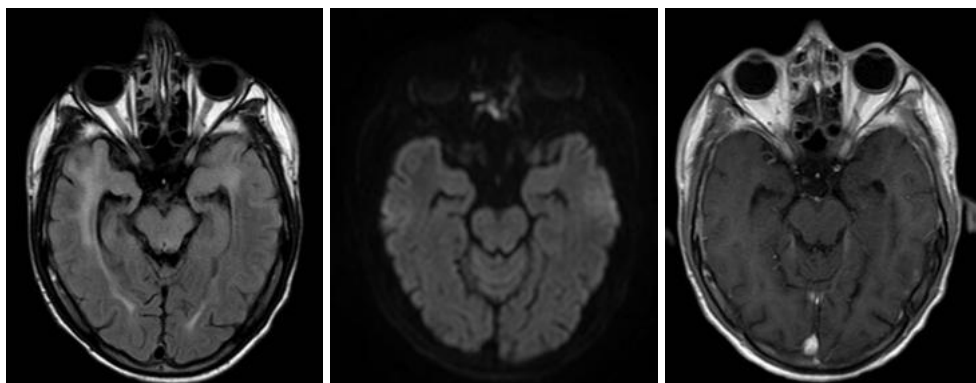


Figura 2 – Ressonância de crânio – múltiplas sequências
Hiperintensidade temporal bilateral em T2/FLAIR (esquerda), sem restrição à difusão em DWI (centro) e sem captação de contraste em T1 pós gadolínio (direita)
Fonte: Acervo do autor – Ressonância de crânio do caso clínico, 2025.

O paciente evoluiu com melhora clínica gradual ao longo da internação, apresentando recuperação progressiva das funções cognitivas e motoras sem a introdução de novos tratamentos. Recebeu alta hospitalar com déficit cognitivo residual leve, permanecendo em acompanhamento ambulatorial e programa de reabilitação motora com fisioterapia. Após 6 meses, realizou RM de controle ambulatorialmente, com imagem demonstrando atrofia cortical difusa e hiperintensidades residuais em substância branca em T2/FLAIR (Figura 3).

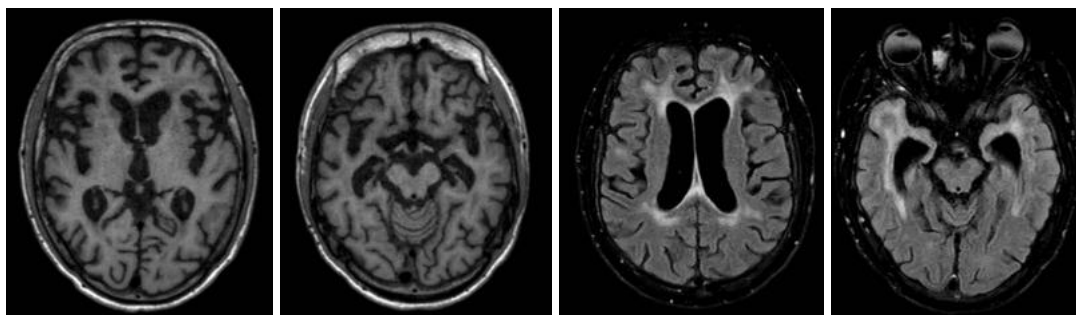


Figura 3 – Ressonância de crânio de controle
Atrofia cortical difusa em T1 (duas imagens à esquerda) e hiperintensidade residual em substância branca em T2/FLAIR (duas imagens à direita).
Fonte: Acervo do autor – Ressonância de crânio do caso clínico, 2025.

3 INFECÇÃO PELO HIV

3.1 Epidemiologia

3.1.1 A mudança do padrão das afecções neurológica na era da TARVc

Desde o início da epidemia de HIV/SIDA, observou-se uma transformação marcante no perfil epidemiológico das complicações neurológicas associadas à infecção (8). Nos primeiros anos, entre 1985 e 1991, o aumento de casos refletia a

rápida expansão da epidemia e a ausência de terapias eficazes. A partir de 1996, com a ampla introdução da TARVc, ocorreu uma redução expressiva na mortalidade de pacientes com SIDA, acompanhada por uma queda acentuada nas IOs do SNC (6,7,8), como toxoplasmose cerebral, encefalite por CMV e encefalite pelo HIV (EHIV). Ainda assim, o envolvimento cerebral permaneceu uma causa frequente de morbimortalidade, mantendo o cérebro como um dos órgãos mais afetados na infecção pelo HIV (8,17,18).

Comparando-se o período pré-TARVc com os anos subsequentes (2000–2002), observa-se uma mudança marcante no padrão das complicações neurológicas. As infecções tratáveis diminuíram significativamente, enquanto a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) manteve uma incidência inicialmente estável. Com a consolidação da TARVc, verificou-se uma redução acentuada na ocorrência de doenças relacionadas à imunodeficiência grave (8). A encefalite por CMV, por exemplo, tornou-se muito rara após esse período, e tanto o linfoma primário do sistema nervoso central (LPSNC) quanto os linfomas não Hodgkin, especialmente em suas formas cerebrais, apresentaram declínio notável na incidência (17,18).

A LEMP, contudo, apresenta um comportamento distinto. Embora relacionada ao grau de imunodepressão, pode ocorrer mesmo em pacientes com reconstituição parcial da imunidade (8,19). Na era da TARVc, a doença tende a assumir um curso mais indolente, com aumento da sobrevida e evidências neuropatológicas de lesões cerebrais praticamente extintas (“burnt out”), o que sugere neurodegeneração secundária e infecção viral parcialmente controlada (8).

Por outro lado, infecções que acometem indivíduos com imunodeficiência mais branda tornaram-se mais frequentes. A encefalite por VZV, anteriormente rara e típica de imunodeficiência moderada, mostrou aumento expressivo, e casos de encefalite por HSV também foram descritos (8) — alguns associados a CMV ou VZV — corroborando observações de que coinfeções por herpesvírus no SNC são características marcantes da SIDA (20,21).

Em síntese, a transição epidemiológica na era da TARVc demonstra uma mudança do predomínio das IOs clássicas do SNC para um cenário em que distúrbios inflamatórios, degenerativos e virais residuais — como LEMP e EHIV — passam a representar as causas mais relevantes de morbidade e mortalidade neurológica em PVHIV (6,7,8,12).

3.1.2 Infecção aguda pelo HIV

A Infecção Aguda pelo HIV (IAH) é caracterizada pela Síndrome Retroviral Aguda (SRA), na qual aproximadamente 70% dos pacientes desenvolvem algum sintoma durante a soroconversão (22,23). Apesar de a gravidade clínica variar desde apresentações assintomáticas até quadros que podem requerer hospitalização, os sintomas neurológicos são frequentemente sutis e transitórios, ocorrendo em cerca de 10% dos casos associados à SRA (23). Estudos de coortes demonstram que mais de 53% dos indivíduos apresentam sinais ou sintomas

neurológicos nas primeiras 12 semanas após a infecção, com quase metade desses achados detectados antes do início da TARVc (10,24).

3.1.3 Escape viral

O escape viral do HIV no LCR é caracterizado pela presença de RNA do HIV detectável e quantificável no LCR apesar da supressão da replicação viral no plasma para níveis indetectáveis (geralmente abaixo de 50 cópias/mL) (25,26,27,28,29). A prevalência desse fenômeno em pacientes neurologicamente assintomáticos sob TARVc eficaz sistemicamente varia entre 5% e 20% em diferentes estudos (25,27,29), com um grande estudo transversal estimando 4,4% em pacientes com CVp suprimida (28), enquanto em pacientes com sintomas neurológicos a taxa pode atingir 17% (30).

3.1.4 Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune

Apesar de inúmeras descrições das causas infecciosas e não infecciosas da SIRS, a incidência global da síndrome ainda permanece amplamente desconhecida. Estudos até o momento são frequentemente retrospectivos e focam em manifestações específicas da SIRS. Em uma grande análise retrospectiva avaliando todas as formas de SIRS, 33 dos 132 pacientes (25%) apresentaram um ou mais episódios da doença após o início da TARVc (31). Outras análises de coortes que examinaram todas as manifestações de SIRS estimam que 17 a 23% dos pacientes que iniciam TARVc desenvolveram a síndrome (32,33,34). Outro grande estudo retrospectivo relatou que 32% dos pacientes com coinfeção por *M. tuberculosis*, *M. avium* complex ou *Cryptococcus neoformans* desenvolveram SIRS após iniciar TARVc (35).

Os fatores de risco identificados para o desenvolvimento de SIRS incluíram sexo masculino, menor intervalo entre o início do tratamento para infecção oportunista e o início da TARVc, queda rápida do RNA do HIV-1 após TARVc e ser virgem de tratamento para TARVc no momento do diagnóstico da IO (35). Outros preditores significativos incluíram idade mais jovem, menor contagem de CD4 no início da TARVc e menor razão CD4/CD8 basal (31,33). Deve-se notar que as coortes diferem substancialmente em relação às populações estudadas e ao tipo de SIRS examinada, tornando difíceis conclusões epidemiológicas robustas (36).

3.2 Fisiopatologia

3.2.1 Introdução

O SNC, composto pelo encéfalo e pela medula espinhal, é isolado do restante do organismo pela barreira hematoencefálica (BHE) e pela barreira hemato-liquórica. Essas barreiras mantêm a homeostase do SNC ao regular as trocas de água, íons e solutos, além de protegê-lo contra toxinas e patógenos (37). No entanto, diversos agentes infecciosos desenvolveram estratégias para contornar essas barreiras e invadir o SNC. Os vírus neurotrópicos estão presentes em várias famílias virais, como *Herpesviridae*, *Paramyxoviridae*, *Rhabdoviridae* e

Picornaviridae. Eles podem alcançar o SNC por meio do transporte neuronal (como ocorre com o vírus da raiva e com o HSV-1) ou pela via hematogênica (como o vírus do Nilo Ocidental) (38). Esta última é, em geral, a mais utilizada pelos retrovírus (37,38).

Os retrovírus são vírus de RNA envelopados que apresentam a capacidade única de transcrever seu RNA em DNA e integrar esse DNA retroviral ao genoma da célula hospedeira, utilizando sua maquinaria celular para a replicação de novas cópias (39). O mecanismo clássico de entrada do HIV nas células suscetíveis do sistema imune ocorre por fusão de membranas, mediada pela interação do envelope viral com o receptor CD4 e os co-receptores quimiocínicos da célula-alvo. Tradicionalmente, considera-se que a invasão do vírus ao SNC se dá principalmente por meio da migração de células infectadas da periferia (37). Entretanto, estudos *in vitro* indicam que o HIV-1 também pode atravessar diretamente a barreira formada por células endoteliais microvasculares cerebrais através da macropinocitose (40).

3.2.2 Invasão viral do SNC

O HIV é um vírus neurotrópico que invade o SNC precocemente, geralmente poucos dias após a infecção sistêmica (41), permanecendo detectável no LCR na maioria dos indivíduos não tratados. A entrada do vírus ocorre principalmente pela migração de monócitos infectados através da BHE, sem que sejam reconhecidos pelos mecanismos de vigilância imune do SNC, em um processo conhecido como “Cavalo de Troia” (Figura 4) (37,38,42).

Os macrófagos derivados de monócitos constituem um dos principais tipos celulares infectados pelo HIV-1, juntamente com os LTCD4 e as células dendríticas. Após atravessarem a BHE, os monócitos se diferenciam em macrófagos perivasculares, estabelecendo residência no SNC e secretando proteínas virais, como Tat e gp120, que promovem estresse oxidativo, inflamação endotelial e alterações na expressão das proteínas de junção oclusiva, comprometendo a integridade da barreira (Figura 4). Além disso, liberam citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, como a CCL2, que geram gradientes quimiotáticos, promovendo recrutamento de leucócitos, aumento da permeabilidade da barreira e amplificação da neuroinflamação por meio da infiltração adicional de monócitos e linfócitos (Figura 4) (37). A infecção de macrófagos pelo HIV aumenta o número de nanotubos de membrana que os conectam a outros macrófagos, assim o HIV e suas proteínas podem trafegar dentro ou sobre esses túneis, facilitando a disseminação viral (Figura 4) (43).

As principais células que sustentam a replicação viral no cérebro são macrófagos perivasculares e células da micróglia, enquanto astrócitos, embora infectados de forma restrita ou latente, contribuem para disfunção do SNC por alterar a homeostase do microambiente cerebral, induzir apoptose endotelial e neuronal e aumentar a permeabilidade da BHE (43).

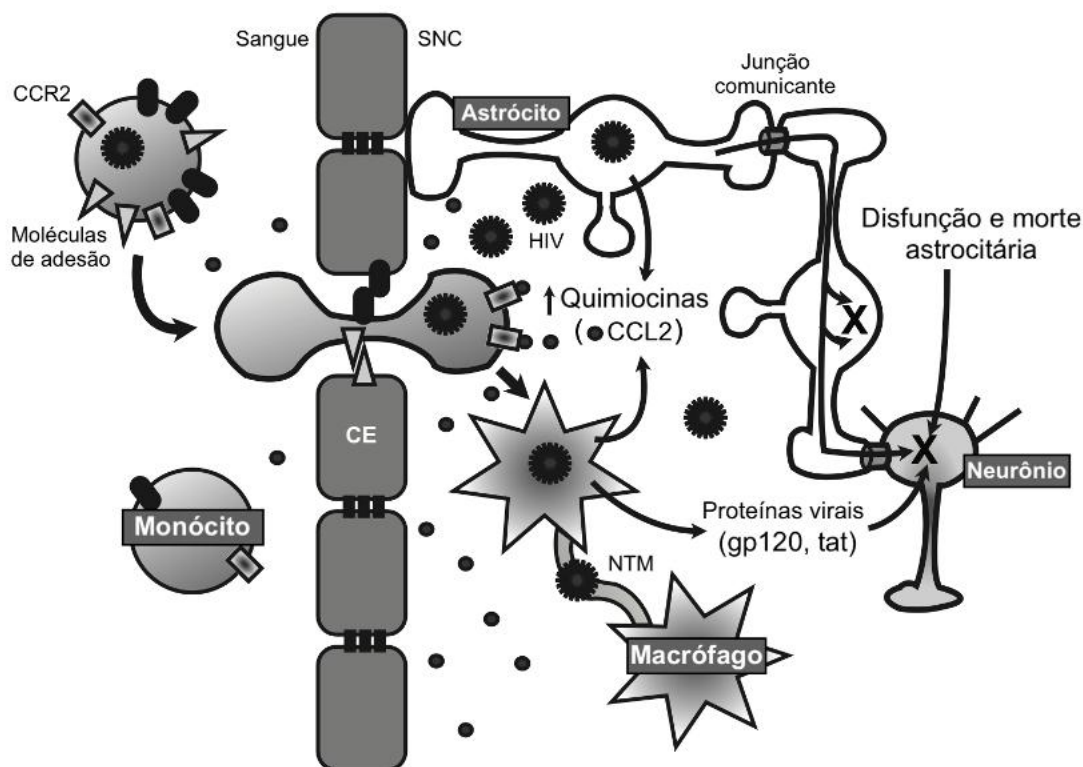


Figura 4 – Mecanismos de invasão e dano do HIV no SNC

A infecção de monócitos pelo HIV aumenta a expressão de moléculas de adesão e de receptores de quimiocinas, favorecendo sua migração através da BHE por um mecanismo do tipo “Cavalo de Troia”. No SNC, esses monócitos diferenciam-se em macrófagos e liberam mediadores inflamatórios (CCL2), que recrutam mais células imunes. A infecção de macrófagos intensifica a formação de nanotubos de membrana, facilitando a propagação viral. Além disso, células infectadas secretam proteínas virais neurotóxicas (gp120 e Tat). Astrócitos infectados transmitem sinais patológicos por junções comunicantes, induzindo apoptose em astrócitos e neurônios, além de provocar disfunção metabólica com consequente neurotoxicidade (X, apoptose).

Abreviações: CE: células endoteliais; NTM: nanotubos de membrana; CCR2: receptor de quimiocina C-C tipo 2; CCL2: quimiocina C-C ligante 2; X: apoptose.

Fonte: Adaptado de HAZELTON, I. R. et al. *Novel mechanisms of central nervous system damage in HIV infection*. Current HIV Research, 2010 (43).

Embora a infecção das células endoteliais cerebrais pelo HIV *in vivo* ainda seja controversa, estudos *in vitro* demonstram que o vírus pode também atravessar essas células de forma não produtiva por macropinocitose, um processo dependente de microdomínios lipídicos e da sinalização via Proteína Quinase Ativada por Mitógeno (MAPK). Após a penetração, ocorrem alterações estruturais no endotélio, incluindo a formação de microvilosidades e a reorganização do citoesqueleto, mudanças que podem facilitar a passagem do vírus através da célula (42). A infecção direta de células endoteliais parece induzir a secreção de citocinas e metaloproteinases, como Interleucina-6, e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), aumentando a permeabilidade vascular e promovendo a formação de vesículas e poros transcelulares (42).

3.2.3 Compartimentalização

A compartimentalização do HIV no SNC é um processo complexo que culmina na replicação viral autônoma dentro do cérebro, sustentando a neuroinflamação e o dano neuronal, mesmo quando a viremia sistêmica é suprimida pela TARVc (27,44). A compartimentalização se manifesta como a evolução independente de populações virais geralmente geneticamente distintas no LCR e no plasma (25,45). O SNC é estabelecido como um reservatório ou santuário viral precocemente na infecção, frequentemente dias após a transmissão sistêmica (46,25,43).

A compartimentalização e o curso clínico da infecção do SNC estão intimamente relacionados ao tropismo viral, que se refere ao tipo de correceptor de quimiocina que o envelope viral (gp120) utiliza para infectar a célula hospedeira, após a ligação inicial ao receptor CD4. Esta preferência de correceptor, determinada primariamente pelo *loop* V3 da gp120, define se o vírus é R5 (usa CCR5) ou X4 (usa CXCR4) (47).

Na fase inicial da infecção aguda, as variantes presentes no LCR utilizam o correceptor CCR5 e infectam de maneira eficiente células T CD4+ com alta expressão de CD4 e CCR5 (25,27). Essas variantes, denominadas T-trópicas R5, correspondem aos vírus fundadores e à maior parte dos vírus circulantes (25,27). Durante a infecção precoce, o vírus compartimentalizado no LCR é produzido por células de vida curta, evidenciado pela rápida cinética de decaimento viral após o início da TARVc, com meia-vida média de 1,57 dias, compatível com a meia-vida de células T CD4+ produtivamente infectadas (44,45).

A transição do tropismo predominante para o uso de CXCR4 (T-trópicas X4) é um evento que ocorre mais tarde, à medida que a doença sistêmica progride (47). Essa mudança para o uso de CXCR4 ocorre em aproximadamente 50% dos casos de infecção avançada (47). O surgimento do vírus X4 está associado a uma replicação viral mais rápida e a um declínio mais acelerado da contagem de células T CD4+. Embora esta transição seja um marcador de progressão, ela não é obrigatória para que a doença continue a progredir (47).

Com a progressão da infecção e o desenvolvimento de imunodeficiência avançada, surgem variantes M-trópicas (macrófago-trópicas), capazes de infectar e replicar em células mieloides com baixa expressão de CD4, predominantes em ambientes com depleção profunda de células T, como o SNC (25,27,48). O surgimento de variantes M-trópicas representa um marco clínico importante da compartimentalização (25).

Em pacientes com manifestações neurológicas, como DAH, a cinética de decaimento do vírus compartimentalizado no LCR é lenta ou bifásica, com meia-vida variando de 9,85 dias até ausência de decaimento inicial, correlacionando-se com baixa contagem periférica de células T CD4+ (27,44). Esse padrão indica que macrófagos e micróglia podem substituir as células T CD4+ como principal fonte de replicação viral produtiva no SNC, sustentando alta CVI (27,44). Estudos filogenéticos sugerem que essas populações M-trópicas podem derivar de linhagens minoritárias pré-existentes no sangue antes do início da TARVc (25). Além disso, é

provável que cepas compartimentalizadas sejam mantidas mesmo na presença da TARVc e que possam voltar a infectar células sanguíneas caso o tratamento seja descontinuado (49).

3.2.4 Escape viral

Os mecanismos de escape viral no SNC envolvem diferentes processos interligados. Um dos principais é a penetração inadequada dos antirretrovirais através da BHE, o que permite a replicação local do vírus, sobretudo em esquemas de TARVc com baixa penetração no SNC (25,28,48,50). Outro mecanismo relevante é a resistência a medicamentos e a evolução viral independente dentro do compartimento do SNC, mesmo quando o vírus plasmático permanece suprimido (27,48,51,52). Essa replicação local é sustentada por reservatórios celulares de vida longa, que abrigam variantes M-trópicas mais resistentes e geneticamente diversas, capazes de manter a infecção mesmo sob TARVc supressora (25,44,48,53).

O escape viral costuma estar acompanhado de neuroinflamação, especialmente nas formas sintomáticas, caracterizada por pleocitose linfocitária, aumento de proteínas e elevação de mediadores inflamatórios no LCR, o que contribui para o dano neurológico (25,28,29,48). Em síntese, o escape viral no LCR representa uma manifestação direta da compartimentalização do HIV e da falha terapêutica no SNC, impulsionada por penetração subótima dos fármacos, resistência local e persistência de reservatórios em células de vida longa no cérebro (25,27,29).

3.2.5 Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune

A SIRI foi descrita em várias situações de reconstituição imunológica, incluindo redução da imunossupressão em transplantes, recuperação da neutropenia pós quimioterapia ou, mais recentemente, retirada de natalizumabe em pacientes com esclerose múltipla (54), sendo mais frequentemente observada em pacientes HIV com reconstituição imune induzida por TARVc.

Esse fenômeno geralmente ocorre após o início da TARVc, resultando na redução da CV do HIV e no aumento da contagem de LTCD4 (34,36,55). A restauração da função imune permite que os LTCD4 reconheçam antígenos infecciosos replicantes ou persistentes, desencadeando cascatas de resposta citotóxica mediada por LTCD8 (56,57,19).

A inflamação na SIRI é frequentemente dominada por infiltrados difusos de LTCD8 no parênquima e no espaço perivascular, acompanhados de ativação intensa de macrófagos e micróglia (9,56,55). O dano tecidual está associado à desregulação do equilíbrio entre LTCD8 e LTCD4, especialmente em casos graves como na LEMP ou EHIV (19,58).

A resposta inflamatória desregulada pode causar dois tipos principais de dano neuropatológico: a exacerbação de uma infecção ativa ou uma reação imunopatológica paradoxal a antígenos latentes ou inativos, com manifestações semelhantes à encefalomielite disseminada aguda (ADEM) (9,59). Esse conjunto de mecanismos explica a gravidade clínica da SIRI, em que a restauração imunológica,

embora essencial para o controle do HIV, pode paradoxalmente induzir lesão tecidual significativa.

3.3 Apresentação Clínica

3.3.1 Infecção aguda pelo HIV

A maioria dos pacientes com IAH apresenta a SRA, caracterizada por sintomas transitórios e inespecíficos semelhantes aos de uma virose, como febre, faringite, cefaleia, mialgias, artralgias, linfadenopatia e erupções cutâneas (10,23). A Coorte RV254 é uma das maiores e mais importantes coortes (10) focadas na IAH, especificamente no contexto do início imediato da TARVc (10). Queixas cognitivas, como apatia e disfunção executiva, foram observadas em cerca de 33% dos pacientes (10). Achados motores, incluindo sinais extrapiramidais sutis como bradicinesia e tremor, foram relatados em 34% (10,23,24).

A cefaleia é um sintoma frequente, e a meningite asséptica constitui a manifestação mais comum do SNC durante a IAH, presente em até 25% dos casos, geralmente acompanhada de sinais meníngeos e pleocitose linfocítica leve no LCR (23). No sistema nervoso periférico, a neuropatia comprimento-dependente é o achado mais comum, observada em 17% dos participantes dentro do primeiro ano da infecção (23,24). Manifestações focais nos nervos cranianos, como a paralisia facial unilateral ou, mais raramente, bilateral, também podem ocorrer, sendo às vezes o primeiro sinal clínico da IAH (23,24). Condições menos frequentes, incluindo polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda, mielite transversa, neuropatia óptica e ADEM, foram descritas (23).

A IAH apresenta ainda elevada carga de sintomas neuropsiquiátricos, possivelmente associada à ativação imune sistêmica. Sintomas de ansiedade e depressão são comuns, afetando até 66% e 55% dos participantes, respectivamente, em algumas coortes (10), com a severidade dos sintomas depressivos correlacionando-se positivamente com a CVp de HIV e os níveis de neopterina (10,24).

Do ponto de vista virológico, a presença e a gravidade dos sintomas neurológicos estão diretamente relacionadas à replicação viral no SNC. Pacientes sintomáticos apresentam níveis significativamente mais altos de RNA do HIV no LCR do que os assintomáticos, com média de 4,12 log versus 2,58 log (22), enquanto a CVp isoladamente não prediz o envolvimento do SNC (22). A infecção aguda não tratada também se associa a pleocitose no LCR, refletindo neuroinvasão precoce (10).

3.4 Diagnóstico e Tratamento

3.4.1 Estágios laboratoriais da infecção primária

A classificação de Fiebig, proposta em 2003, descreve os estágios laboratoriais da infecção primária por HIV-1 com base na emergência sequencial de marcadores virais em amostras de plasma de doadores que soroconverteram (60).

O sistema reconhece seis estágios, de I a VI, precedidos pelo Estágio 0 ou período de eclipse, caracterizado pela indetectabilidade de marcadores virais no sangue.

No Estágio I, apenas o RNA do HIV é detectável, com duração média de 5 dias; no Estágio II, somam-se o RNA e o antígeno p24 do HIV-1, mas os testes sorológicos permanecem não reativos, com duração média de 5,3 dias; no Estágio III, o RNA, o p24 e testes de IgM de terceira geração tornam-se reativos, mas o Western Blot (WB) ainda não apresenta bandas específicas, durando cerca de 3,2 dias. O Estágio IV mantém os marcadores do Estágio III, mas com WB indeterminado, durando 5,6 dias. No Estágio V, o WB torna-se reativo, exceto pela ausência da banda p31, com duração média de 69,5 dias, enquanto o Estágio VI apresenta WB totalmente reativo, incluindo a banda p31, sendo aberto em duração.

Observa-se que a viremia atinge níveis muito maiores no Estágio II em relação ao I, com pico durante a soroconversão de anticorpos no Estágio III, e que o antígeno p24 desaparece progressivamente nos estágios posteriores devido à formação de complexos imunes. A duração dos estágios iniciais é curta, enquanto o Estágio V se prolonga, reforçando a importância do início precoce da TARV para limitar o estabelecimento do reservatório viral (61).

3.4.2 Início da Terapia Anti Retroviral Combinada

O início da TARVc deve ocorrer o mais precocemente possível após o diagnóstico de infecção pelo HIV, especialmente em indivíduos com viremia detectável, independentemente da contagem de LTCD4, tendo como objetivos principais a manutenção da saúde do paciente e a eliminação da transmissão do vírus por meio da supressão viral rápida e durável (62). Estratégias de início rápido da TARVc, como TARV Rápida ou TARV no Mesmo Dia, têm ganhado destaque internacional, uma vez que contribuem para o maior controle da epidemia (63).

Não existe uma definição clara para o início rápido da TARV, considera-se “rápido” quando o tratamento é iniciado o mais cedo possível após a confirmação da infecção pelo HIV. As diretrizes da Organização Mundial da Saúde para Manejo do HIV Avançado especificam que o início deve ocorrer dentro de sete dias após o diagnóstico, preferencialmente no mesmo dia (63). Já a estratégia de TARV no Mesmo Dia ocorre no dia do diagnóstico ou na primeira visita clínica (62).

O início precoce é particularmente importante durante a IAH, pois ajuda a limitar o estabelecimento do reservatório viral, considerado o principal obstáculo à cura do HIV. Quando iniciado muito cedo, inclusive no Estágio Fiebig I, o tratamento protege células T CD4+ de memória e reduz significativamente o reservatório viral em comparação com tratamentos tardios (61). Estudos demonstram que o início rápido da TARV reduz o tempo necessário para alcançar a supressão viral e aumenta a taxa de supressão viral em um ano, como evidenciado pelo programa RAPID em São Francisco (64). Nesse programa, PVHIV recebem uma intervenção multidisciplinar no dia do teste para HIV. A TARV é iniciada dentro de 72 horas após o diagnóstico (geralmente no mesmo dia), sendo a primeira dose administrada sob supervisão.

As diretrizes atuais consideram inaceitável adiar a TARVc ou basear decisões em limites de LTCD4, recomendando TARVc imediata sempre que viável, especialmente em casos de infecção aguda. Em situações de infecções oportunistas há uma maior individualização, mas de forma geral o início da TARVc deve ocorrer nas primeiras duas semanas do tratamento da infecção, excetuando-se meningite criptocócica e meningite tuberculosa, em que se recomenda iniciar a TARVc após quatro a oito semanas do início da terapia antimicrobiana (62).

3.4.3 Pontuação de Eficácia de Penetração no Sistema Nervoso Central

A Pontuação de Eficácia de Penetração no Sistema Nervoso Central (CPE; *CNS Penetration Effectiveness*) é um esquema hierárquico desenvolvido por Letendre e colaboradores para classificar os regimes antirretrovirais com base na sua capacidade de penetrar no SNC e na sua eficácia em inibir o vírus (65,66). O CPE total de um regime de TARVc é obtido pela soma das pontuações individuais atribuídas a cada medicamento que compõem o esquema de tratamento do paciente (65,50,66). A métrica foi inicialmente descrita em 2008, utilizando um sistema de classificação limitado, focado na penetração básica do medicamento no SNC (65,66).

Na versão de 2008, os medicamentos recebiam uma de três pontuações com base em características químicas, farmacológicas e eficácia clínica (66). Uma pontuação de 0 indicava baixa ou nenhuma neuropenetração, incluindo drogas com concentrações no LCR indetectáveis ou abaixo da concentração inibitória mediana (CI50) (66). Pontuações de 0,5 refletiam penetração intermediária, quando as concentrações eram mensuráveis, mas não excediam consistentemente a CI50, ou quando as propriedades químicas não indicavam claramente alta penetração (66). Pontuações de 1,0 indicavam boa penetração, atribuídas a drogas cuja concentração no LCR superava a CI50 ou cuja eficácia na redução da carga viral no LCR ou na melhora cognitiva havia sido demonstrada (66). A soma das pontuações individuais resultava na CPE total do regime.

A métrica foi revisada em 2010 por Letendre e colaboradores para permitir distinções mais precisas na neuropenetração e expandir o intervalo de pontuação, refletindo a crescente diversidade de medicamentos disponíveis (65). No CPE 2010, cada medicamento recebe uma pontuação de 1 a 4, sendo 4 indicativa da maior penetração no SNC (Tabela 1) (65,50). Esta versão é recomendada para pesquisas futuras, pois permite avaliações mais precisas e inclui um maior número de antirretrovirais (65). Estudos sugerem que CPE mais elevado está associado a melhores resultados neurocognitivos, com pontuação mínima de 7 identificada como limiar para supressão viral mais efetiva no LCR (67).

Tabela 1 – CPE dos Antirretrovirais

Classe	CPE 4	CPE 3	CPE 2	CPE 1
ITRNs	Zidovudina	Abacavir	Didanosina	Tenofovir
	Emtricitabina	Lamivudina	Zalcitabina	
ITRNNs	—	Delavirdina	Etravirina	Nevirapina
		Efavirenz		
IP/r	Indinavir-r	Darunavir-r	Atazanavir-r	Nelfinavir
	Fosamprenavir-r	Atazanavir	Ritonavir	
	Indinavir	Fosamprenavir	Saquinavir-r	
	Lopinavir-r		Saquinavir	
Inibidores de Fusão/Entrada	—	Maraviroc	—	Enfuvirtida
INI	—	Raltegravir	—	—

Abreviações: IP: Inibidor da Protease; r: ritonavir; ITRN: inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa; ITRNN: Inibidor Não nucleosídeo da Transcriptase Reversa; INI: Inibidor da Integrase

Fonte: Adaptado de Letendre et al., *17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, poster nº 430, 2010.

3.4.4 Escolha da Terapia Anti Retroviral Combinada

A escolha do regime inicial ideal de TARVc deve considerar alta eficácia virológica, baixa toxicidade, simplicidade posológica, poucas interações medicamentosas e elevada barreira à resistência (62). Globalmente, os regimes de primeira linha geralmente são baseados em um inibidor da integrase (INI) — como raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG), DTG ou bictegravir (BIC) — combinado a dois inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa (ITRN), como abacavir (ABC), emtricitabina (FTC), lamivudina (3TC), tenofovir disoproxil fumarato (TDF) ou tenofovir alafenamida (TAF) (62,68).

No Brasil, as diretrizes seguem uma estrutura semelhante: o esquema inicial deve incluir três antirretrovirais, sendo dois ITRN combinados a um terceiro agente de outra classe — um INI, um inibidor da protease potencializado com ritonavir (IP/r) ou um inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa (ITRNN) — preferencialmente em dose única diária. A associação TDF e 3TC é o par ITRN recomendado, enquanto DTG, DRV/r e efavirenz (EFV) são, respectivamente, as opções de escolha dentro das classes INI, IP/r e ITRNN. Assim, o esquema preferencial para início de tratamento no país é TDF, 3TC e DTG, combinando alta eficácia, boa tolerabilidade e conveniência posológica (69).

Nos casos de intolerância ou contraindicação, quando há impossibilidade de uso de DTG, este deve ser substituído por DRV/r ou EFV; já na intolerância ou contraindicação ao tenofovir, recomenda-se substituí-lo por abacavir — desde que o teste HLA-B*5701 seja negativo — ou zidovudina (AZT) (69).

A terapia dual, como a combinação DTG/3TC, surge como uma alternativa eficaz, mostrando não inferioridade em relação aos regimes de três fármacos e potencialmente reduzindo complicações renais, ósseas e cardiovasculares relacionadas aos ITRN (62,68). Entretanto, este regime não é recomendado para início rápido da TARVc devido ao risco de monoterapia em casos de resistência transmitida e à eficácia limitada em cargas virais muito altas, além de contra indicações em co-infecção por hepatite B ou resistência a ITRN (62).

Outro aspecto relevante na escolha da TARV é a penetração no SNC. Embora regimes com maior CPE estejam relacionados a menor CVI e a resultados neurocognitivos ligeiramente melhores, essa relação não é consistente. Características farmacológicas dos próprios antirretrovirais podem atuar como importantes confundidores na avaliação cognitiva de PVHIV. Alguns fármacos apresentam neurotoxicidade direta, potencialmente contribuindo para pior desempenho cognitivo: o exemplo mais clássico é o EFV, cuja exposição prolongada está associada a alterações cognitivas de longo prazo (70,71). Por outro lado, certos INI, como DTG e BIC, estão ligados a efeitos neuropsiquiátricos, como insônia, sonhos vívidos, irritabilidade, ansiedade e, raramente, episódios psicóticos (65,70,71). Embora esses sintomas nem sempre impliquem dano estrutural, eles podem interferir na atenção, memória e desempenho em testes neuropsicológicos, mimetizando ou exacerbando déficits atribuídos ao próprio HIV.

O tratamento precoce e consistente com TARVc, contudo, preserva ou melhora a função cognitiva, e regimes com alto CPE parecem oferecer vantagens neste sentido (65). A AZT também demonstrou eficácia na prevenção e tratamento da encefalopatia relacionada ao HIV, contribuindo para a redução da DAH (6,7). Portanto, a seleção do regime deve ser individualizada, levando em consideração histórico de tratamento, co-infecções como hepatite B ou tuberculose, potencial de interações medicamentosas e necessidade de penetração no SNC, sempre equilibrando os benefícios antivirais com o risco potencial de neurotoxicidade a longo prazo (62,72).

3.4.5 Escape viral

O escape viral pode ser assintomático, neuro sintomático ou secundário, dependendo da presença de sintomas neurológicos e do contexto virológico. O escape assintomático consiste na detecção de RNA do HIV no LCR acima do limite de quantificação clínica (>50 cópias/mL) sem manifestações neurológicas, geralmente em indivíduos neuro assintomáticos. Os níveis virais são baixos, há ausência de pleocitose, mas pode haver ativação imune intratecal elevada. Este tipo de escape é considerado clinicamente benigno a curto prazo e a TARVc só é modificada se surgirem sintomas. É mais comum em regimes baseados em IP/r ou Atazanavir (25,27,28).

O escape neuro sintomático apresenta sinais e sintomas neurológicos novos ou progressivos, indicando falha virológica no SNC (52). O espectro clínico inclui comprometimento cognitivo, cefaleia, confusão e disfunção cerebelar, e os pacientes geralmente apresentam pleocitose e proteína elevada no LCR (27). A RM pode mostrar anormalidades difusas da substância branca, sugerindo encefalite (27,52). Os mecanismos envolvem penetração insuficiente de drogas no SNC, evolução independente de resistência viral, replicação em macrófagos e micróglia de vida longa e LTCD4 em nadir baixo (65,27). O manejo envolve a avaliação genotípica do vírus e otimização da TARVc com drogas de alta penetração no SNC e com adequado perfil de sensibilidade, o que geralmente resulta em melhora clínica e normalização do LCR (65,27,52).

O escape secundário ocorre quando há aumento do RNA do HIV no LCR associado a inflamação induzida por outra infecção ou condição não-HIV, como meningite criptocócica, neurosífilis ou vasculite por VZV. A inflamação recruta LTCD4 ativados, favorecendo a replicação viral, e é caracterizada por pleocitose significativa. O tratamento da infecção desencadeadora geralmente normaliza a elevação do RNA do HIV no LCR (25,27,30).

3 TRANSTORNO NEUROCOGNITIVO ASSOCIADO AO HIV

3.1 Epidemiologia

Desde a introdução da TARVc, observou-se uma aproximação da expectativa de vida das PVHIV à da população geral, resultado da expressiva redução das IOs e de outras condições associadas à SIDA (6,7,8), no entanto, o declínio na incidência do TNAH tem sido menos acentuado (12). A disfunção neurocognitiva relacionada ao HIV apresenta maior incidência conforme aumenta a duração da infecção, com estimativas de prevalência populacional variando entre 20% e 50% (73,74).

Em uma revisão sistemática e meta-análise abrangente, Keng et al. 2023 (75) estimaram a carga global de comprometimento cognitivo em PVHIV a partir da análise de 225 estudos de 44 países (Figura 5). A prevalência agrupada foi de 39,6% incluindo casos assintomáticos. Entre os fatores avaliados, o sexo foi o único preditor significativo: os homens apresentaram menor prevalência de comprometimento cognitivo, havendo uma correlação negativa entre a proporção de participantes do sexo masculino nas coortes e a frequência de casos observados.

Fatores como idade, região geográfica, método de avaliação e nível de renda não se mostraram preditores significativos. Os autores destacaram ainda importantes limitações metodológicas, incluindo viés geográfico — com ausência de dados de mais de 70% dos países. Casos classificados como CNCA corresponderam a cerca de dois terços dos indivíduos com comprometimento cognitivo, o que levanta debate sobre sua relevância clínica.

Com a sobrevida dos pacientes aumentada, as comorbidades tornaram-se importantes preditores e contribuintes para os TNAH (65,76). O envelhecimento das PVHIV aumenta a vulnerabilidade a distúrbios cognitivos associados à idade e pode interagir de forma sinérgica com os efeitos do vírus no cérebro (75,77). Comorbidades não relacionadas à SIDA, como doenças vasculares, hipertensão, hiperlipidemia e doenças neurodegenerativas podem exacerbar os déficits cognitivos associados ao HIV (65,76).

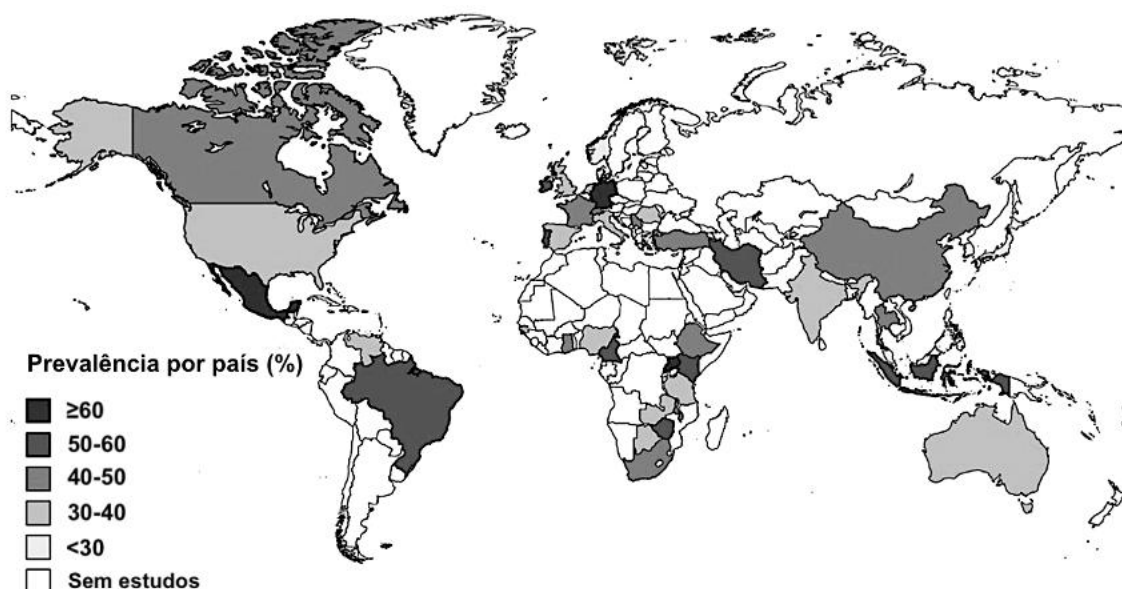


Figura 5 – Carga global do comprometimento cognitivo em PVHIV

Prevalência de comprometimento cognitivo por país.

Fonte: Adaptado de KENG et al. *The global burden of cognitive impairment in people with HIV. AIDS*, 2023 (75)

Pacientes diagnosticados e tratados precocemente após a infecção pelo HIV apresentam menor prevalência de comprometimento neurocognitivo (CNC) (78). Em contrapartida, indivíduos que iniciaram a TARVc tardiamente, geralmente com contagem de LCD4 baixa, demonstraram déficits cognitivos mais pronunciados. Estudos longitudinais de coorte mostraram que muitos pacientes com CNCA, mesmo com CVp suprimida, evoluem posteriormente para TNCL ou DAH (79). Embora a TARVc tenha reduzido drasticamente a incidência das formas mais graves, como a DAH, as formas mais leves e moderadas persistem com alta prevalência (12,65,75,46).

3.2 Fisiopatologia: Encefalite pelo HIV e TNAH

A EHIV e o TNAH representam conceitos distintos, embora intimamente relacionados. O TNAH é um termo abrangente que engloba diferentes graus de disfunção cognitiva, comportamental e motora em PVHIV, resultantes de dano neuronal provocado tanto pela replicação viral quanto pela ativação imunológica crônica. Já a EHIV corresponde à expressão neuropatológica desse processo, caracterizada por inflamação típica associada à lesão do tecido cerebral decorrente da infecção pelo vírus. Historicamente, a DAH e a EHIV eram consideradas entidades equivalentes (80,59), utilizadas como sinônimos para descrever o mesmo processo. Atualmente, reconhece-se que o TNAH é um conceito clínico, enquanto a EHIV representa o correlato histopatológico, principalmente da DAH (37,47,81,80).

O dano neuronal relacionado ao HIV decorre da ativação persistente de macrófagos perivascular e micróglia, que secretam mediadores inflamatórios neurotóxicos mesmo em pacientes com supressão viral prolongada, evidenciado por biomarcadores como a neoptertina e a cadeia leve de neurofilamento (NfL) no LCR (74,77,25,48,80). Além da inflamação crônica, proteínas virais como Tat e gp120 exercem efeito neurotóxico e amplificam a excitotoxicidade mediada por glutamato via receptores NMDA (47,81).

A gp120 é uma das principais glicoproteínas do envelope viral do HIV e pode interagir com o receptor NMDA, promovendo abertura excessiva dos canais catiônicos e permitindo influxo de cálcio em níveis tóxicos para o neurônio (47). Além disso, a gp120 liga-se diretamente aos correceptores CCR5 ou CXCR4, desencadeando uma cascata de sinalização mediada por p38-MAPK que culmina em apoptose neuronal (47). A interação gp120–CXCR4 também induz a superexpressão do receptor nicotínico $\alpha 7$, aumentando a permeabilidade celular ao cálcio e intensificando o dano (47).

A proteína Tat também exerce papel importante na neurotoxicidade associada ao HIV, sobretudo quando contém o motivo dicisteína, que potencializa seus efeitos patogênicos (47). A Tat dicisteína aumenta a migração de monócitos para o SNC ao atuar como ligante de receptores de quimiocinas (CCR2, CCR3, CCR5), além de intensificar a ativação microglial e astrócítica, elevando a produção de CCL2 e contribuindo para inflamação local (Figura 4) (43,47). No neurônio, esse motivo permite que a Tat interfira diretamente no receptor NMDA, rompendo uma ponte dissulfeto crítica e levando à sua ativação persistente, com consequente influxo excessivo de cálcio, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e apoptose (47). Modelos experimentais demonstram que variantes virais contendo Tat com motivo dicisteína induzem maior dano neuronal e prejuízo cognitivo, evidenciando seu papel central na neuropatogênese do HIV (47).

Embora o HIV infecte astrócitos apenas em baixos níveis, esses astrócitos passam a transmitir sinais patológicos por meio de junções comunicantes a astrócitos e neurônios vizinhos, induzindo a apoptose (Figura 4). Como os astrócitos

são fundamentais para a manutenção metabólica neuronal, sua perda e disfunção resultam em desequilíbrio metabólico e toxicidade para os neurônios (Figura 4) (46).

O padrão anatomopatológico dos TNAH, especialmente em suas formas mais graves, como na DAH, está diretamente relacionado à EHIV (50,80). Os achados histopatológicos clássicos incluem infiltrados inflamatórios disseminados de linfócitos, macrófagos e células gigantes multinucleadas (CGMs) resultantes da fusão de macrófagos (50), sendo estas últimas o achado mais característico (81,50,80). Nódulos microgliais, ou focos de micróglia ativadas, também são observados (43,81,80). Ácidos nucleicos e proteínas virais, como gp41 ou p24, são detectáveis amplamente em células inflamatórias mononucleares e CGMs, evidenciando a intensa replicação viral (43,80,82,59). A hiperplasia astrogliar reativa é frequente, embora nem todos os estudos encontraram correlação significativa entre Proteína Ácida Fibrilar Glial (GFAP) e comprometimento cognitivo (43,80).

A leucoencefalopatia associada à EHIV manifesta-se por palidez difusa da mielina, particularmente nos centros semiovais, acompanhada de astrocitose e infiltração microglial (81,50). A doença afeta predominantemente regiões subcorticais (73,50), com lesões restritas à microvasculatura da substância branca, sem acometimento cortical ou da substância cinzenta profunda (59). Estruturalmente, os circuitos frontoestriais são particularmente afetados, com perda de arborização dendrítica e redução de N-Acetil Aspartato (NAA), refletindo integridade neuronal comprometida (12,73,74,65,81). Embora os neurônios não sejam infectados de forma produtiva (82), o dano neuronal é central, incluindo perda neuronal e atrofia cortical (81,50).

3.3 Apresentação Clínica e Radiológica

Os TNAH permanecem uma preocupação clínica importante na era da TARVc, refletindo a persistência de dano neural e inflamação crônica no SNC apesar da supressão virológica (50). O TNAH é definido pela presença de déficits em pelo menos dois domínios cognitivos — como atenção, velocidade de processamento, memória e função executiva (76,77,43).

O CNCA é a forma mais branda e prevalente, representando até 70% dos casos (12,79). Apesar da disfunção mensurável, o CNCA não interfere no desempenho das atividades cotidianas (83). O TNCL compartilha critérios cognitivos semelhantes, mas difere pelo impacto leve no funcionamento diário (76). Os pacientes frequentemente relatam lentificação psicomotora, dificuldade em multitarefas, apatia e irritabilidade (83). A prevalência do TNCL varia de 12% a 52% em indivíduos em uso de TARVc (83), sendo a forma mais comum de TNAH sintomático (77).

A DAH representa o estágio mais grave do espectro e corresponde clinicamente à antiga demência associada à SIDA (43,83). É definida por comprometimento grave de pelo menos dois domínios cognitivos e interferência marcada nas atividades diárias (76,50). Clinicamente, manifesta-se por lentificação cognitiva, déficit de atenção, alterações comportamentais, apatia, distúrbios motores

(bradicinesia, disdiadococinesia, marcha espástica, hiperreflexia) e, em casos graves, mutismo e incontinência (50,83).

Do ponto de vista radiológico, a RM e a TC evidenciam atrofia cerebral difusa, predominante nas regiões subcorticais e na substância branca (83). Hiperintensidades da substância branca em T2/FLAIR são frequentes e se correlacionam tanto com o envelhecimento quanto com a neuroinflamação residual (50). A redução do volume do núcleo caudado e dos gânglios da base está associada a lentificação psicomotora e disfunção executiva (43,48).

A Espectroscopia de prótons por RM tem papel fundamental na avaliação metabólica: a redução de NAA indica lesão neuronal, enquanto o aumento de colina e mioinositol reflete ativação glial e inflamação persistente (74). Esses achados sustentam um modelo bifásico de lesão cerebral, com inflamação inicial seguida de degeneração neuronal progressiva. Mesmo em pacientes tratados, alterações inflamatórias e metabólicas podem persistir (65,77).

3.4 Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico dos TNAH é eminentemente clínico e requer uma abordagem sistemática, integrando avaliação neuropsicológica, funcional, radiológica e laboratorial para confirmar o comprometimento cognitivo e excluir causas alternativas (76,43,50). A avaliação neuropsicológica padronizada, com normas ajustadas por idade e escolaridade, permanece como o padrão ouro e deve abranger pelo menos cinco domínios cognitivos principais: memória, atenção, função executiva, velocidade de processamento e habilidades motoras (76,50).

Os critérios de Frascati estabelecem limiares diagnósticos baseados em desvios-padrão (DP) e exigem comprometimento em pelo menos dois domínios cognitivos. No CNCA e no TNCL, o desempenho deve estar ≥ 1 DP abaixo da média, sendo que no primeiro não há impacto funcional detectável, enquanto no segundo há repercussão funcional leve. Já a Demência Associada ao HIV (DAH) requer déficits mais acentuados, com escores ≥ 2 DP abaixo da média em dois domínios, ou $\geq 2,5$ DP em um domínio e ≥ 1 DP em outro, sempre associados a comprometimento funcional moderado a grave. (76,75).

Como a avaliação neuropsicológica nem sempre é viável, recomenda-se o uso de testes de rastreamento em todas as PVHIV, independentemente da presença de sintomas (65,50). As ferramentas mais utilizadas incluem o HIV Dementia Scale, o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e o Montreal Cognitive Assessment (MoCA), embora apresentem sensibilidade limitada para as formas leves (73,76). Esses instrumentos devem, sempre que possível, utilizar normas ajustadas ao perfil demográfico da população avaliada, a fim de minimizar classificações equivocadas. Ainda assim, recomenda-se que o avaliador identifique comprometimento em pelo menos dois domínios cognitivos distintos, em consonância com os critérios empregados no padrão ouro (76).

O diagnóstico diferencial é essencial e deve excluir comorbidades como IOs, doenças cerebrovasculares, transtornos psiquiátricos (como depressão maior), uso

de substâncias e efeitos adversos de medicamentos neurotóxicos (50,83). A neuroimagem e a análise do LCR são recomendadas para excluir etiologias secundárias. Marcadores inflamatórios no LCR, como neopterina e NfL, embora úteis, têm aplicação predominantemente em contextos de pesquisa, e não na prática clínica de rotina (77).

O tratamento dos TNAH baseia-se na TARVc, cuja eficácia depende não apenas da supressão plasmática, mas também da penetração no SNC (50). O CPE é usado para estimar a capacidade dos antirretrovirais de atravessar a BHE e suprimir a replicação viral no LCR (65,66). Regimes com escores mais altos estão associados à melhor desempenho cognitivo e menor RNA do HIV no LCR (50). Em casos de escape viral no SNC ou deterioração cognitiva sob TARVc, pode-se considerar a modificação do regime para fármacos com maior penetração e menor potencial neurotóxico — por exemplo, evitando o EFV, conhecido por causar sintomas neuropsiquiátricos (50,83).

Não há terapias farmacológicas adjuvantes comprovadas para reverter o comprometimento cognitivo residual. Ensaios com memantina, selegilina, minociclina, lítio e rivastigmina não demonstraram benefício clínico consistente (43,50). Assim, o manejo deve incluir a otimização da TARVc, controle de comorbidades metabólicas e vasculares, tratamento de distúrbios psiquiátricos associados e intervenções psicossociais para melhora funcional e adesão terapêutica (83,84).

Pacientes com CNCA devem ser monitorados periodicamente, pois apresentam risco três vezes maior de progressão para formas sintomáticas (79). O rastreamento neurocognitivo é recomendado a cada 6 a 24 meses, conforme os fatores de risco e a estabilidade clínica (50).

3.5 Prognóstico

O prognóstico dos TNAH foi significativamente alterado com a introdução da TARVc, que reduziu a incidência das formas graves, como a DAH, mas manteve as formas leves (CNCA e TNCL) como desafio persistente (12,76,79,81,50). Antes da TARVc, a sobrevida mediana dos pacientes com DAH era de cerca de um ano; atualmente, a maioria estabiliza ou melhora (76,85), embora o CNC continue associado à mortalidade aumentada (78,50). Pacientes com DAH mantêm risco de morte mais elevado — sobrevida mediana de 4,3 anos versus 9,7 anos em controles (86).

Nas formas leves, o CNCA apresenta valor prognóstico clínico relevante: indivíduos com CNCA têm risco 2–6 vezes maior de evoluir para TNCL ou DAH em comparação a indivíduos cognitivamente normais, com progressão sintomática observada em até 50% dos casos (77,79). Apesar disso, a evolução não é sempre linear, havendo flutuações bidirecionais entre estágios de gravidade (76).

Entre os fatores de mau prognóstico, destaca-se o nadir LTCD4 <200 células/mm³, que prediz TNAH mesmo após recuperação imunológica, refletindo possível dano neurológico sustentado (12,87). A presença de comorbidades —

idade avançada, baixa escolaridade, uso de substâncias e coinfeção por HCV — aumenta o risco de progressão (79). A neuroinflamação persistente, evidenciada por níveis elevados de NfL no LCR, e as lesões irreversíveis decorrentes de TARVc tardia também contribuem para o pior desfecho (8,25).

O início precoce da TARVc é o principal fator protetor, promovendo melhor desempenho cognitivo e estabilização neurológica a longo prazo (78,25). Regimes com maior penetração no SNC (alto CPE Score) estão associados a resultados cognitivos mais favoráveis (65). Entretanto, as formas leves permanecem comuns e frequentemente refratárias à reversão completa (12).

Por fim, o CNC, mesmo assintomático, reduz a qualidade de vida, impacta a funcionalidade e prejudica a adesão à TARVc, o que, por sua vez, aumenta o risco de progressão e mortalidade (78,86). Assim, o prognóstico dos TNAH é fortemente dependente da detecção precoce, da adesão terapêutica e da supressão viral sustentada.

4 ENCEFALITE CD8

4.1 Epidemiologia

A ECD8 é uma entidade recentemente reconhecida, descrita pela primeira vez por Miller et al. em 2004 (13). Em 2023, quase 20 anos após a descrição inicial, a maior revisão narrativa sobre o tema foi publicada por Shenoy et al. (14), oferecendo algum vislumbre dos aspectos epidemiológicos da ECD8.

O estudo de Shenoy reuniu 57 casos de ECD8 em PVHIV, a partir da análise de 19 artigos publicados entre 2004 e 2022. Entre os casos com informação de gênero disponível, observou-se predomínio feminino, representando 61% (34/56) dos pacientes, com idade mediana de 42 anos (variação: 19–69 anos). Quando os dados étnicos estavam disponíveis, 70% (40/57) dos pacientes eram afrodescendentes. A ECD8 raramente se apresentou como manifestação inicial de HIV não diagnosticado, ocorrendo em apenas 3 dos 57 casos; a maioria (79%, 45/57) encontrava-se em uso estabelecido de TARVc à época da apresentação, com duração de 0 a 17 anos. Entre os 12 pacientes restantes (21%), cinco haviam interrompido recentemente o tratamento por má adesão ou escolha do paciente, até cinco meses antes do episódio de ECD8.

Os achados laboratoriais médios incluíram CVp de 600 cópias/mL, contagem de CD4+ mediana de 315 células/ μ L e CD8+ mediana de 888 células/ μ L. Do ponto de vista radiológico e patológico, 77% (41/53) apresentaram alterações típicas em exames de imagem, e 40% (23/57) realizaram biópsia cerebral. A taxa de mortalidade foi de 45% (25/55), e 64% (35/55) receberam corticosteroides. O tempo médio de sobrevida reportado foi de 5,5 meses (n=10), com acompanhamento médio de 10 meses.

Embora o estudo represente a maior compilação registrada na literatura, trata-se de uma amostra ainda pequena em termos absolutos, insuficiente para estimativas estatísticas robustas de prevalência, perfil clínico-epidemiológico ou

mortalidade. Além disso, os casos descritos provêm majoritariamente de centros de referência em países desenvolvidos, refletindo apenas uma fração da realidade global das PVHIV. É possível que casos semelhantes, sobretudo em regiões com alta prevalência de HIV, mas com menores recursos diagnósticos e infraestrutura de saúde limitada, estejam sendo subdiagnosticados ou subnotificados. Ainda assim, esses relatos lançam luz sobre essa entidade clínica rara.

4.2 Fisiopatologia

O reconhecimento da ECD8 em PVHIV representa um avanço importante na compreensão das complicações neurológicas associadas ao HIV. Inicialmente, foram descritos casos de encefalopatia subaguda com intensa infiltração de LTCD8 (13), nos quais o início dos sintomas coincidiu com a reconstituição imune induzida pela TARVc, podendo ser considerados casos clássicos de SIRI. Entretanto, em outros pacientes com bom controle virológico, os sintomas surgiram após infecções sistêmicas menores (14,88), enquanto em outras situações a encefalopatia se manifestou no contexto de interrupção do tratamento ou de escape virológico no LCR (14,88). Esses achados sugerem que a ECD8 compartilha algumas bases fisiopatológicas com a SIRI, mas apresenta características próprias, configurando uma entidade distinta dentro do espectro de desregulação imune associada ao HIV, caracterizada por infiltração cerebral maciça de LTCD8, ausência de infecção oportunista e expressão mínima ou ausente de antígenos virais.

Em 2013, Gray et al. (88) descreveram os achados neuropatológicos de 10 pacientes com HIV que desenvolveram encefalopatia subaguda durante o uso de TARVc. As análises histopatológicas evidenciaram um padrão inflamatório peculiar, marcado por infiltração linfocitária intensa e sinais de encefalite ativa, acompanhados de graus variáveis de desmielinização e dano tecidual. O achado mais marcante foi uma infiltração difusa de linfócitos T, predominantemente CD8+, tanto perivascular quanto parenquimatosa, com predomínio perivascular e frequente invasão da parede vascular (Figura 6). Em quatro casos, essa infiltração foi tão exuberante que assumiu aspecto pseudolinfomatoso, embora as células mantivessem morfologia normal e expressassem marcadores típicos de linfócitos T (CD3+). Células B (CD20+) e plasmócitos (CD138+) eram raros ou ausentes, reforçando o caráter citotóxico e não humoral, mediando a resposta inflamatória. A ausência de linfócitos T reguladores (CD25+) também reforça a falha nos mecanismos imunomodulatórios.

A ECD8 é portanto caracterizada por infiltração difusa e maciça de LTCD8 no cérebro, predominantemente nos espaços perivasculares, com ativação fenotípica CD38+ (Figura 6) (13,14,15,88). Associadas à infiltração, observam-se gliose astrocítica reativa e ativação microglial, mas não há evidência consistente de vasculite verdadeira (15,88). A ECD8 é patologicamente distinta da EHIV, apresentando expressão fraca ou ausente da proteína viral p24 e ausência de CGMs, embora variantes sobrepostas possam ocorrer (15,16,88).

A fisiopatologia envolve citotoxicidade mediada por LTCD8, que podem atacar neurônios ou células CD4+ infectadas pelo HIV (16,88,89,90). Esse processo imunopatológico também pode exacerbar lesões da EHIV em variantes sobrepostas ou gerar uma reação imunopatológica semelhante à ADEM (88). A ECD8 também está associada à restauração imune induzida pela TARVc, que promove recrutamento de LTCD8 para o SNC e desequilíbrio na proporção CD4+/CD8+ (9,13,88).

No LCR, frequentemente há escape viral, com RNA do HIV detectável apesar de CVp indetectável ou reduzida, pleocitose linfocitária e aumento de proteínas, além de reversão da relação CD4:CD8 (14,15,88,91). Novas mutações de resistência do HIV podem ser identificadas no LCR, reforçando o fenômeno de compartimentalização viral (91,92). Em conjunto, esses achados sustentam que a ECD8 associada ao HIV é uma condição caracterizada por resposta imunomediada exuberante e desregulada, frequentemente em contexto de baixa replicação viral, escape viral no LCR e reconstituição imune parcial.

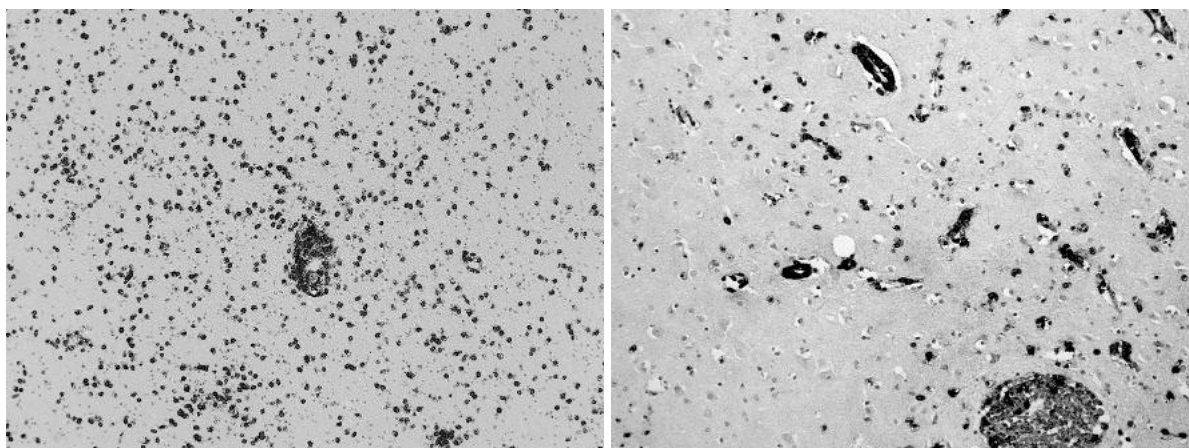


Figura 6 – Biópsia de substância branca cerebral
Linfócitos T CD8+ em distribuição parenquimatosa e perivascular (à esquerda) demonstrados por imuno-histoquímica (anticorpo anti-CD8). Ampliação original $\times 100$.
Linfócitos T CD38+ ativados (à direita), demonstrados por imuno-histoquímica (anticorpo anti-CD38). Ampliação original $\times 200$.

Fonte: Adaptado de LUCAS, S. B. et al. *HIV-Associated CD8 Encephalitis: A UK Case Series and Review of Histopathologically Confirmed Cases*. 2023.

4.3 Apresentação Clínica e Radiológica

A ECD8 é uma condição inflamatória grave do SNC em PVHIV, geralmente em uso de TARVc (14,15). Manifesta-se tipicamente como uma encefalopatia subaguda (88) ou, em alguns casos, aguda (15), podendo evoluir rapidamente para coma e óbito se o tratamento não for iniciado precocemente (15). O quadro clínico resulta de um processo inflamatório intenso e difuso no parênquima cerebral, levando a edema, disfunção neuronal e hipertensão intracraniana (15). As manifestações neurológicas mais frequentemente observadas incluem deterioração cognitiva e confusão mental, caracterizadas por declínio subagudo das funções superiores, lentificação do pensamento, sonolência e alteração da linguagem

(14,15,92,93,94). Em relatos de caso, descrevem-se distúrbios de memória, disartria espástica e lentificação psicomotora (95). Cefaleia leve a moderada é um sintoma comum, assim como crises convulsivas, que podem se apresentar de forma isolada ou como manifestação inicial da doença (90,91,93). São frequentemente relatados sinais piramidais, como hiperreflexia e clônus e, em alguns casos, envolvimento bilateral do neurônio motor superior facial (95). Tontura e ataxia também podem ocorrer (89,92), e casos mais graves podem evoluir com coma e insuficiência respiratória central (13,55).

Entre os principais fatores associados, destaca-se o escape viral no LCR (15,91,92), achado presente em cerca de 68% dos casos descritos (15). A SIRS é outro evento desencadeante importante, frequentemente observado após o início da TARVc (15,88,93). A interrupção ou má adesão à terapia também é relatada como fator de risco significativo (15,93), assim como a resistência a antirretrovirais, que favorece a replicação compartimentalizada do vírus (91,92,93). Infecções intercorrentes e neoplasias podem igualmente atuar como gatilhos para a resposta imune desregulada (15,93). Dessa forma, a ECD8 representa uma encefalopatia inflamatória imunomediada relacionada à infecção pelo HIV e às complexas interações entre replicação viral, sistema imune e tratamento antirretroviral, variando de quadros subagudos com déficit cognitivo e motor até formas rapidamente progressivas e potencialmente fatais.

Os achados radiológicos desempenham papel central no reconhecimento da ECD8, sendo a RM o exame de maior relevância diagnóstica. O sinal mais característico é a presença de lesões perivasculares com realce pelo gadolínio, que se manifestam como múltiplas linhas hiperintensas ao longo dos vasos cerebrais e corresponde histologicamente à infiltração perivascular de LTCD8 (Figura 7) (16). Em uma revisão sistemática de 57 pacientes, 77% apresentaram padrões radiológicos típicos (14). As imagens mostram hiperintensidades nas sequências T2/FLAIR, predominantemente na substância branca periventricular e subcortical, frequentemente bilaterais, difusas e com limites mal definidos (Figura 7) (15,91).

Esse padrão é útil para distinguir a ECD8 de outras encefalites desmielinizantes, como a ADEM, na qual as lesões são mais focais e bem delimitadas (95). Em alguns casos, observam-se lesões cerebelares e leucoencefalopatia bilateral (91,92). As lesões podem não apresentar efeito de massa nem realce significativo em T1 (92), e, ocasionalmente, o padrão radiológico pode simular a síndrome de encefalopatia posterior reversível (14,96).

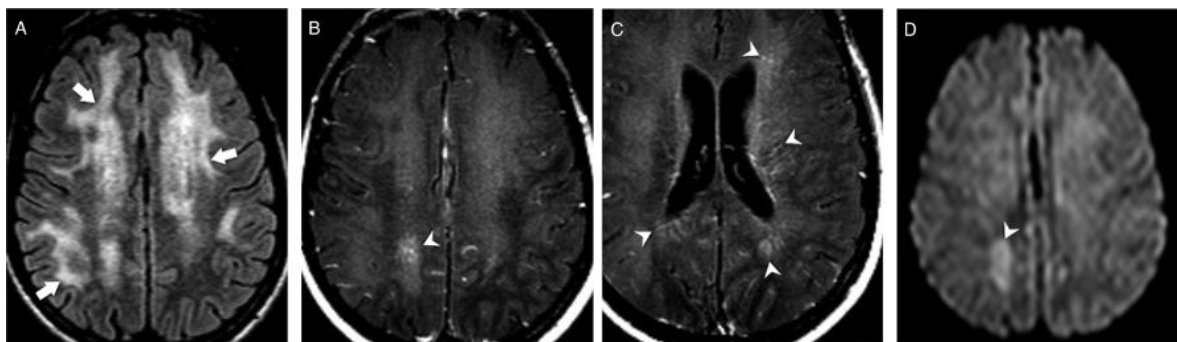


Figura 7 – Ressonância de crânio na Encefalite CD8+

Hiperintensidades bilaterais e difusas em T2 e FLAIR na RM cerebral. A: Hiperintensidades bilaterais e difusas em FLAIR (seta). B e C: Imagens em T1 pós-gadolinio, revelando múltiplas lesões puntiformes ou lineares com realce pelo gadolínio (cabeças de seta). D: Lesão com restrição à difusão nas mesmas regiões perivasculares (cabeça de seta).

Fonte: LESCURE *et al.* *CD8 Encephalitis in HIV-Infected Patients Receiving cART: A Treatable Entity.* *Clinical Infectious Diseases*, 2013 (16)

A análise do LCR é essencial no reconhecimento da síndrome, o exame geralmente mostra pleocitose linfocitária e níveis elevados de proteína (14,91), refletindo inflamação ativa no SNC. A citometria de fluxo revela inversão da razão CD4:CD8, com predominância marcante de LTCD8 (15,88,91). Frequentemente, identifica-se escape viral, com CVI alterada mesmo em presença de CVP indetectável (15,89,92).

Em conjunto, esses achados definem a ECD8 como uma encefalite subaguda inflamatória associada ao HIV e à TARVc, caracterizada clinicamente por deterioração cognitiva, convulsões e sinais focais, e radiologicamente por lesões multifocais da substância branca com realce perivascular por gadolínio, frequentemente acompanhadas de pleocitose linfocitária e predomínio de LTCD8 no LCR.

4.4 Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico da ECD8 requer a integração de achados clínicos, radiológicos e laboratoriais, sendo a confirmação histopatológica considerada o padrão-ouro (14,15). A CD8E deve ser suspeitada em qualquer paciente com HIV que apresenta encefalite, especialmente diante de deterioração aguda ou subaguda da função cerebral (16,88,95,93). A suspeita diagnóstica é fortalecida pela presença de fatores de risco como escape viral no LCR, interrupção ou má adesão à TARVc, resistência a fármacos antirretrovirais e infecções intercorrentes, incluindo encefalite por Herpes (15,90,91,95).

O diagnóstico definitivo é estabelecido por biópsia cerebral ou exame post-mortem, revelando infiltração difusa e predominantemente perivascular de LTCD8 no parênquima cerebral, ativação microglial e gliose astrocítica reativa, com expressão fraca da proteína viral p24 e exclusão de outras causas infecciosas ou neoplásicas (14,15,88,93). A tríade diagnóstica sugerida para ECD8 consiste em encefalite grave difusa subaguda, presença de pleocitose com predomínio de

LTCD8 no LCR e leucoencefalopatia difusa com restrição à difusão e realce perivascular por contraste nas imagens (95).

A ECD8 é tratável, e a intervenção precoce está associada a melhor sobrevida (16,91,94). O tratamento envolve imunossupressão para controlar a inflamação cerebral e otimização da TARVc. Corticosteroides são a intervenção inicial essencial, geralmente com pulsoterapia de metilprednisolona intravenosa (1 g/dia por 5 dias) seguida de redução gradual com prednisona oral (1 mg/kg/dia, diminuindo 5 mg a cada 2 semanas por cerca de 6 meses). Em casos selecionados, a combinação de achados clínicos, radiológicos e linfocitose CD8 no LCR pode justificar a terapia sem necessidade imediata de biópsia (16,97).

A otimização da TARVc é crucial, especialmente diante de escape viral ou resistência. O ajuste do regime visa garantir supressão viral no LCR e no plasma, priorizando regimes com alta CPE e sensibilidade à resistência viral identificada (16,92,95). Em alguns casos, a melhora clínica e virológica foi obtida apenas pela TARVc otimizada, sem necessidade de corticosteroides (92).

O manejo das recidivas da CD8E deve considerar o uso de agentes poupadores de corticosteroides, como rituximabe, azatioprina e micofenolato de mofetila, com o objetivo de permitir a redução gradual da prednisona e prevenir recorrências, particularmente em pacientes com curso polifásico ou síndrome esteroide-dependente (89). Apesar do potencial benefício, ainda não existem estudos suficientes que comprovem a eficácia desses agentes ou sua influência sobre desfechos clínicos a longo prazo.

4.5 Prognóstico

O prognóstico da ECD8 varia amplamente, mas sem tratamento a mortalidade é elevada, com encefalopatia progressiva podendo evoluir para coma e óbito (15,16,89,91). Uma revisão de casos confirmados por histopatologia demonstram uma taxa de letalidade global de 35%, com sobrevida mediana de 9 meses nos pacientes que faleceram (16) e 8 anos nos pacientes que sobreviveram (16). Outras revisões combinadas apontam letalidade de 45 à 47% (14,15). A recuperação completa é rara; em séries iniciais, apenas 30% dos pacientes alcançaram melhora total sem sequelas cognitivas (16).

O fator mais importante associado à melhora do prognóstico é a administração precoce de corticosteroides, que demonstrou redução significativa da mortalidade, de valores próximos a 70% para 30% (15). Em outro estudo, pacientes tratados com esteroides apresentaram taxa de sobrevida de 71% contra 40% no grupo que não recebeu tratamento (14). O início rápido da terapia com corticosteroide foi correlacionado com melhores desfechos clínicos e radiológicos, embora episódios de melhora transitória seguidos de deterioração tenham sido relatados (16,91,93).

A otimização da TARVc também exerce impacto relevante sobre o prognóstico, especialmente na presença de escape viral no LCR. Casos documentaram melhora clínica e supressão viral no LCR apenas com a modificação

do regime para medicamentos com melhor penetração no SNC e suscetibilidade genotípica, sem necessidade de corticosteroides (92).

Marcadores histopatológicos do tecido cerebral fornecem informações prognósticas adicionais. A presença de LTCD4 em número significativo está associada a desfecho mais favorável, enquanto a ausência ou presença mínima dessas células aumenta o risco de mortalidade, particularmente na ausência de linfócitos CD4+ e CD25+ imunomoduladores (15,88). Entre os fatores preditivos de óbito, destaca-se a cefaleia — possivelmente relacionada à hipertensão intracraniana — presente em 64% dos pacientes que evoluíram para óbito, e a CVp elevada, com mediana de 1676 cópias/mL nos pacientes que faleceram versus 660 cópias/mL nos sobreviventes (14).

O curso da doença é heterogêneo e pode envolver recidivas e dependência de esteroides. Pacientes que respondem inicialmente aos corticosteroides podem apresentar piora após descontinuação, caracterizando síndrome neurológica esteroide-dependente, embora a taxa de recidiva seja relativamente baixa (14,89). O aumento do RNA do HIV no LCR entre episódios de recidiva pode servir como marcador preditivo (14). A maioria dos sobreviventes teve acompanhamento relativamente curto, com mediana de 10 meses, variando de 3 meses a 8 anos, e as consequências a longo prazo ainda não estão totalmente esclarecidas (14).

8 CONCLUSÃO

A análise integrada da literatura e do caso clínico apresentado mostram que, embora a TARVc tenha transformado de maneira decisiva o prognóstico das PVHIV — reduzindo de forma expressiva as IOs e a morbimortalidade a elas associada —, ela não eliminou as consequências da neuroinflamação crônica relacionada à compartimentalização e à persistência viral (25). Nesse cenário pós-TARVc, o TNAH torna-se uma das manifestações neurológicas mais prevalentes, refletindo uma transição epidemiológica na qual a disfunção cognitiva se mantém relevante mesmo entre indivíduos com viremia plasmática controlada (50,86).

Entre as condições emergentes na era da TARVc, este trabalho destaca a ECD8, entidade rara, potencialmente grave e ainda sub-reconhecida. O caso clínico analisado ilustra de forma clara os desafios diagnósticos e terapêuticos envolvidos. Na primeira hospitalização, a combinação de encefalopatia subaguda, escape viral no LCR, pleocitose linfocitária com predomínio de LTCD8 e hiperintensidades difusas em T2/FLAIR sustentava forte suspeita de ECD8, mesmo sem o realce perivascular típico na RM. Assim, após a exclusão de etiologias infecciosas, a pulsoterapia foi iniciada sem a realização de biópsia cerebral, e resultou em clara melhora clínica, reforçando o valor do tratamento precoce diante de um conjunto robusto de evidências clínicas, laboratoriais e radiológicas (16).

Na segunda apresentação, apesar de novo escape viral e ausência de IOs, a resposta terapêutica foi insatisfatória, com piora neurológica e edema cerebral importante após o início da pulsoterapia. A possibilidade de um processo infeccioso não identificado inicialmente levou à interrupção do tratamento e ao adiamento da

biópsia, que acabou não sendo realizada devido à gravidade clínica. Retrospectivamente, a confirmação histopatológica poderia ter orientado de forma decisiva a condução terapêutica, ressaltando a importância desse exame em apresentações atípicas ou quando há incerteza diagnóstica (15,16).

Esse conjunto de achados reforça as observações de Lescure et al. 2013 (16), que sugerem que, quando quadro clínico, LCR e neuroimagem são concordantes e infecções oportunistas foram devidamente excluídas, o início do tratamento com corticosteroides não deve ser adiado, dada a elevada morbimortalidade da ECD8 e os melhores desfechos observados na população tratada. Ainda assim, permanece imprescindível o desenvolvimento de critérios diagnósticos mais objetivos e validados, capazes de guiar condutas terapêuticas com maior precisão.

A formulação de critérios diagnósticos para a ECD8 exige a documentação de um maior número de casos, análises estatísticas robustas e estudos sistemáticos com adequado controle metodológico, requisitos ainda limitados pela raridade e pelo sub-reconhecimento da condição. Portanto, reforça-se a necessidade de expandir a investigação científica acerca deste tema, não apenas para desenvolver métodos diagnósticos menos invasivos e mais acessíveis, mas também para aprofundar o entendimento da fisiopatologia que sustenta a doença. A elucidação dos mecanismos imunológicos e virais envolvidos poderá orientar a seleção de tratamentos mais eficazes, além de favorecer o desenvolvimento de terapias específicas direcionadas às vias patogênicas da ECD8. Avanços nessas frentes têm potencial para melhorar substancialmente o reconhecimento precoce da doença, reduzir sua morbimortalidade e consolidar sua importância dentro do cenário contemporâneo da neuroinfetologia.

A despeito dos avanços decisivos proporcionados pela TARVc, especialmente quando introduzida precocemente (63,64), a eliminação completa do HIV ainda esbarra no desafio dos reservatórios virais, que se estabelecem nas fases iniciais da infecção e persistem mesmo diante de supressão plasmática sustentada (61). O SNC, em particular, permanece como um importante santuário viral, dificultando tanto o controle pleno da replicação quanto a prevenção de fenótipos clínicos associados, como o TNAH e quadros inflamatórios atípicos, incluindo a ECD8. A introdução precoce da TARVc, idealmente em até 7 dias do diagnóstico laboratorial, é fundamental para limitar a formação e a diversidade desses reservatórios, preservar a função imune e reduzir o risco de complicações neurológicas (63,64,68). No entanto, para a maioria das PVHIV, tal estratégia isolada não é suficiente para alcançar a erradicação viral, sendo necessário manter tratamento contínuo por toda a vida (62).

No cuidado longitudinal das PVHIV, torna-se igualmente fundamental a realização periódica de testes cognitivos padronizados (50), idealmente a avaliação neuropsicológica completa. No entanto, considerando o cenário brasileiro, a aplicação do MEEM ou do MoCA — escolhidos conforme o perfil sociodemográfico do paciente — parece, na prática clínica, ser suficiente para o rastreamento do comprometimento cognitivo e para o acompanhamento longitudinal das PVHIV.

Diante de evidências de deterioração cognitiva, a obtenção de novas imagens de RM e a análise do LCR podem ser decisivas para identificar fenômenos como o escape viral no SNC (29,51) e afastar diagnósticos diferenciais. A identificação precoce desse fenômeno permite a realização de genotipagem comparativa entre as linhagens plasmáticas e líquóricas, orientando ajustes na TARVc que considerem tanto o perfil de resistência viral quanto a CPE e o potencial de neurotoxicidade das drogas em uso (65,70).

Diante desse cenário, novas terapias têm ganhado destaque no futuro do tratamento do HIV. Estratégias como os antirretrovirais injetáveis de longa ação (98), técnicas de edição genética baseadas em CRISPR/Cas9 (99) e anticorpos amplamente neutralizantes (100), capazes de reconhecer múltiplas variantes virais em células infectadas, demonstraram, em modelos animais, a capacidade de retardar o rebote viral após a suspensão da TARVc ou até eliminar o HIV em tecidos específicos. Esses avanços, embora ainda distantes da aplicação clínica, representam passos concretos em direção a terapias que possam complementar a TARVc e superar o principal obstáculo à cura: a permanência do HIV em compartimentos anatômicos de difícil acesso.

Assim, a evolução do cuidado das PVHIV depende de esforços integrados que envolvem diagnóstico precoce, início imediato da TARVc, monitorização neurológica continuada e o desenvolvimento de terapias capazes de atingir e eliminar os reservatórios virais — aproximando-nos, de forma gradual e realista, de uma futura cura funcional.

9 REFERÊNCIAS

- [1] CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). Pneumocystis pneumonia—Los Angeles. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 30, p. 250–252, 1981.
- [2] www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics
- [3] NOTARANGELO, L. D. Primary immunodeficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 125, n. 2, p. S182–S194, fev. 2010.
- [4] CHINEN, J.; SHEARER, W. T. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 125, n. 2, p. S195–S203, fev. 2010.
- [5] DE COCK, K. M.; JAFFE, H. W.; CURRAN, J. W. Reflections on 40 Years of AIDS. *Emerging Infectious Diseases*, v. 27, n. 6, p. 1553–1560, jun. 2021.
- [6] D'ARMINIO MONFORTE, A. et al. Decreasing incidence of CNS AIDS-defining events associated with antiretroviral therapy. *Neurology*, v. 54, n. 9, p. 1856–1859, 9 maio 2000.
- [7] D'ARMINIO MONFORTE, A. et al. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Annals of Neurology*, v. 55, n. 3, p. 320–328, mar. 2004.
- [8] GRAY, F. et al. The Changing Pattern of HIV Neuropathology in the HAART Era. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, v. 62, n. 5, p. 429–440, maio 2003.

- [9] GRAY, F. et al. Central nervous system immune reconstitution disease in acquired immunodeficiency syndrome patients receiving highly active antiretroviral treatment. *Journal of NeuroVirology*, v. 11, n. 0, p. 16–22, 1 nov. 2005.
- [10] CHAN, P.; SPUDICH, S. Central Nervous System Effects of Early HIV Infection and Consequences of Antiretroviral Therapy Initiation during Acute HIV. *Viruses*, v. 16, n. 7, p. 1082, 5 jul. 2024.
- [11] ANTHONY, I. C. et al. Influence of HAART on HIV-Related CNS Disease and Neuroinflammation. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, v. 64, n. 6, p. 529–536, jun. 2005.
- [12] HEATON, R. K. et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*, v. 75, n. 23, p. 2087–2096, 7 dez. 2010.
- [13] MILLER, R. F. et al. Cerebral CD8+ lymphocytosis in HIV-1 infected patients with immune restoration induced by HAART. *Acta Neuropathologica*, v. 108, n. 1, p. 17–23, jul. 2004.
- [14] SHENOY, A.; MARWAHA, P. K.; WORKU, D. A. CD8 Encephalitis in HIV: A Review of This Emerging Entity. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 3, p. 770, 18 jan. 2023.
- [15] LUCAS, S. B. et al. HIV-Associated CD8 Encephalitis: A UK Case Series and Review of Histopathologically Confirmed Cases. *Frontiers in Neurology*, v. 12, p. 628296, 1 abr. 2021.
- [16] LESCURE, F.-X. et al. CD8 Encephalitis in HIV-Infected Patients Receiving cART: A Treatable Entity. *Clinical Infectious Diseases*, v. 57, n. 1, p. 101–108, 1 jul. 2013.
- [17] MASLIAH, E. et al. Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years: AIDS, v. 14, n. 1, p. 69–74, jan. 2000.
- [18] JELLINGER, K. A. et al. Neuropathology and general autopsy findings in AIDS during the last 15 years. *Acta Neuropathologica*, v. 100, n. 2, p. 213–220, 3 ago. 2000.
- [19] RINGELSTEIN, A. et al. Severe aseptic leucoencephalopathy as immune reconstitution inflammatory syndrome in Caucasian and African patients. *AIDS*, v. 23, n. 11, p. 1435–1437, 17 jul. 2009.
- [20] NEBULONI, M. et al. VZV fulminant necrotizing encephalitis with concomitant EBV-related lymphoma and CMV ventriculitis: report of an AIDS case: Case Report. *Journal of Neurovirology*, v. 4, n. 4, p. 457–460, jan. 1998.
- [21] CHRETIEN, F. et al. Herpes simplex virus type 1 encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, v. 22, n. 5, p. 394–404, out. 1996.
- [22] TAMBUSI, G. et al. Neurological Symptoms during Primary Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection Correlate with High Levels of HIV RNA in Cerebrospinal Fluid. *Clinical Infectious Diseases*, v. 30, n. 6, p. 962–965, 1 jun. 2000.
- [23] HOLROYD, K. B. et al. Neurologic Complications of Acute HIV Infection. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, v. 12, n. 3, p. 227–242, set. 2020.

- [24]HELLMUTH, J. et al. Neurologic signs and symptoms frequently manifest in acute HIV infection. *Neurology*, v. 87, n. 2, p. 148–154, 12 jul. 2016.
- [25]CHAN, P.; SPUDICH, S. HIV Compartmentalization in the CNS and Its Impact in Treatment Outcomes and Cure Strategies. *Current HIV/AIDS Reports*, v. 19, n. 3, p. 207–216, jun. 2022.
- [26]WINSTON, A. et al. Defining cerebrospinal fluid HIV RNA escape: editorial review *AIDS*. *AIDS*, v. 33, n. Supplement 2, p. S107–S111, 1 dez. 2019.
- [27]FERRETTI, F. et al. Cerebrospinal Fluid HIV Escape from Antiretroviral Therapy. *Current HIV/AIDS Reports*, v. 12, n. 2, p. 280–288, jun. 2015.
- [28]PÉREZ-VALERO, I. et al. Cerebrospinal fluid viral escape in aviremic HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: prevalence, risk factors and neurocognitive effects. *AIDS*, v. 33, n. 3, p. 475–481, 1 mar. 2019.
- [29]EDÉN, A. et al. HIV-1 Viral Escape in Cerebrospinal Fluid of Subjects on Suppressive Antiretroviral Treatment. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 202, n. 12, p. 1819–1825, 15 dez. 2010.
- [30]HENDERSON, M. et al. Cerebrospinal fluid virology in people with HIV. *HIV Medicine*, v. 24, n. 7, p. 838–844, jul. 2023.
- [31]FRENCH, M. et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. 2000.
- [32]JEVTOVIĆ, D. et al. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine*, v. 6, n. 2, p. 140–143, mar. 2005.
- [33]RATNAM, I. et al. Incidence and Risk Factors for Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in an Ethnically Diverse HIV Type 1-Infected Cohort. *Clinical Infectious Diseases*, v. 42, n. 3, p. 418–427, 1 fev. 2006.
- [34]PUTHANAKIT, T. et al. Immune Reconstitution Syndrome After Highly Active Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Thai Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 25, n. 1, p. 53–58, jan. 2006.
- [35]SHELBURNE, S. A. et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, v. 19, n. 4, p. 399–406, 4 mar. 2005.
- [36]MURDOCH, D. M. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Research and Therapy*, v. 4, n. 1, p. 9, 2007.
- [37]MILLER, F. et al. Blood-brain barrier and retroviral infections. *Virulence*, v. 3, n. 2, p. 222–229, mar. 2012.
- [38]AFONSO, P. V. et al. Alteration of Blood–Brain Barrier Integrity by Retroviral Infection. *PLoS Pathogens*, v. 4, n. 11, p. e1000205, 14 nov. 2008.
- [39]GOMEZ, C.; HOPE, T. J. The ins and outs of HIV replication: The ins and outs of HIV replication. *Cellular Microbiology*, v. 7, n. 5, p. 621–626, 18 mar. 2005.

- [40] LIU, N. Q. et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Enters Brain Microvascular Endothelia by Macropinocytosis Dependent on Lipid Rafts and the Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathway. *Journal of Virology*, v. 76, n. 13, p. 6689–6700, jul. 2002.
- [41] AN, S. F. et al. Early Entry and Widespread Cellular Involvement of HIV-1 DNA in Brains of HIV-1 Positive Asymptomatic Individuals: *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, v. 58, n. 11, p. 1156–1162, nov. 1999.
- [42] LIU, N. Q. et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Enters Brain Microvascular Endothelia by Macropinocytosis Dependent on Lipid Rafts and the Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathway. *Journal of Virology*, v. 76, n. 13, p. 6689–6700, jul. 2002.
- [43] EUGENIN, E. Novel mechanisms of central nervous system damage in HIV infection. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, p. 39, mar. 2010.
- [44] SCHNELL, G. et al. Compartmentalized Human Immunodeficiency Virus Type 1 Originates from Long-Lived Cells in Some Subjects with HIV-1–Associated Dementia. *PLoS Pathogens*, v. 5, n. 4, p. e1000395, 24 abr. 2009.
- [45] HARRINGTON, P. R. et al. Cross-sectional characterization of HIV-1 env compartmentalization in cerebrospinal fluid over the full disease course. *AIDS*, v. 23, n. 8, p. 907–915, 15 maio 2009.
- [46] MALIK, S.; A. EUGENIN, E. Mechanisms of HIV Neuropathogenesis: Role of Cellular Communication Systems. *Current HIV Research*, v. 14, n. 5, p. 400–411, 27 out. 2016.
- [47] RAO, V. R.; RUIZ, A. P.; PRASAD, V. R. Viral and cellular factors underlying neuropathogenesis in HIV associated neurocognitive disorders (HAND). *AIDS Research and Therapy*, v. 11, n. 1, p. 13, dez. 2014.
- [48] MEYER, A.-C. et al. Neuroimmunology of CNS HIV Infection: A Narrative Review. *Frontiers in Neurology*, v. 13, p. 843801, 14 jun. 2022.
- [49] LUCAS, S. Historical and current issues in HIV encephalitis, and the role of neuropathology in HIV disease: a pathological perspective. *Journal of Neurology*, v. 270, n. 3, p. 1337–1345, mar. 2023.
- [50] FOR THE GERMAN ASSOCIATION OF NEURO-AIDS UND NEURO-INFECTIOLOGY (DGNANI) et al. HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of Neurology*, v. 264, n. 8, p. 1715–1727, ago. 2017.
- [51] KUGATHASAN, R. et al. Diffuse White Matter Signal Abnormalities on Magnetic Resonance Imaging Are Associated With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Escape in the Central Nervous System Among Patients With Neurological Symptoms. *Clinical Infectious Diseases*, v. 64, n. 8, p. 1059–1065, 15 abr. 2017.
- [52] CANESTRI, A. et al. Discordance Between Cerebral Spinal Fluid and Plasma HIV Replication in Patients with Neurological Symptoms Who Are Receiving Suppressive Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, v. 50, n. 5, p. 773–778, mar. 2010.
- [53] JOSEPH, S. B. et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA Detected in the Central Nervous System (CNS) After Years of Suppressive Antiretroviral Therapy Can

- Originate from a Replicating CNS Reservoir or Clonally Expanded Cells. *Clinical Infectious Diseases*, v. 69, n. 8, p. 1345–1352, 27 set. 2019.
- [54] METZ, I. et al. Pathology of immune reconstitution inflammatory syndrome in multiple sclerosis with natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathologica*, v. 123, n. 2, p. 235–245, fev. 2012.
- [55] VENKATARAMANA, A. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients. [s.d.].
- [56] RUSHING, E. J. et al. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome of the Brain: Case Illustrations of a Challenging Entity. v. 67, n. 8, 2008.
- [57] BAHR, N. et al. Central Nervous System Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Current Infectious Disease Reports*, v. 15, n. 6, p. 583–593, dez. 2013.
- [58] TAN, K. et al. PML-IRIS in patients with HIV infection: Clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology*, v. 72, n. 17, p. 1458–1464, 28 abr. 2009.
- [59] LANGFORD, T. D. et al. Severe, demyelinating leukoencephalopathy in AIDS patients on antiretroviral therapy: *AIDS*, v. 16, n. 7, p. 1019–1029, maio 2002.
- [60] FIEBIG, E. W. et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. [s.d.].
- [61] ANANWORANICH, J.; DUBÉ, K.; CHOMONT, N. How does the timing of antiretroviral therapy initiation in acute infection affect HIV reservoirs?: *Current Opinion in HIV and AIDS*, v. 10, n. 1, p. 18–28, jan. 2015.
- [62] SAAG, M. S. et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA*, v. 324, n. 16, p. 1651, 27 out. 2020.
- [63] BOYD, M. et al. Rapid initiation of antiretroviral therapy at HIV diagnosis: definition, process, knowledge gaps. *HIV Medicine*, v. 20, n. S1, p. 3–11, mar. 2019.
- [64] PILCHER, C. D. et al. The Effect of Same-Day Observed Initiation of Antiretroviral Therapy on HIV Viral Load and Treatment Outcomes in a US Public Health Setting. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, v. 74, n. 1, p. 44–51, 1 jan. 2017.
- [65] ARENTOFT, A. et al. HIV Antiretroviral Medication Neuropenetrance and Neurocognitive Outcomes in HIV+ Adults: A Review of the Literature Examining the Central Nervous System Penetration Effectiveness Score. *Viruses*, v. 14, n. 6, p. 1151, 26 maio 2022.
- [66] LETENDRE, S. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness Rank for Quantifying Antiretroviral Penetration Into the Central Nervous System. *Archives of Neurology*, v. 65, n. 1, p. 65, 1 jan. 2008.
- [67] CUSINI, A. et al. Higher CNS Penetration-Effectiveness of Long-term Combination Antiretroviral Therapy Is Associated With Better HIV-1 Viral Suppression in Cerebrospinal Fluid. v. 62, n. 1, 2013.

- [68] KELLY, S. G.; MASTERS, M. C.; TAIWO, B. O. Initial Antiretroviral Therapy in an Integrase Inhibitor Era. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 33, n. 3, p. 681–692, set. 2019.
- [69] SAÚDE, M. DA. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024.
- [70] SHAH, A. et al. Neurotoxicity in the Post-HAART Era: Caution for the Antiretroviral Therapeutics. *Neurotoxicity Research*, v. 30, n. 4, p. 677–697, nov. 2016.
- [71] ROBERTSON, K.; LINER, J.; MEEKER, R. B. Antiretroviral neurotoxicity. *Journal of NeuroVirology*, v. 18, n. 5, p. 388–399, out. 2012.
- [72] BERTRAND, L.; VELICHKOVSKA, M.; TOBOREK, M. Cerebral Vascular Toxicity of Antiretroviral Therapy. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, v. 16, n. 1, p. 74–89, mar. 2021.
- [73] SIMIONI, S. et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*, v. 24, n. 9, p. 1243–1250, 1 jun. 2010.
- [74] HAREZLAK, J. et al. Persistence of HIV-associated cognitive impairment, inflammation, and neuronal injury in era of highly active antiretroviral treatment. *AIDS*, v. 25, n. 5, p. 625–633, 13 mar. 2011.
- [75] KENG, L. D.; WINSTON, A.; SABIN, C. A. The global burden of cognitive impairment in people with HIV. *AIDS*, v. 37, n. 1, p. 61–70, 1 jan. 2023.
- [76] ANTINORI, A. et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, v. 69, n. 18, p. 1789–1799, 30 out. 2007.
- [77] FARHADIAN, S.; PATEL, P.; SPUDICH, S. Neurological Complications of HIV Infection. *Current Infectious Disease Reports*, v. 19, n. 12, p. 50, dez. 2017.
- [78] CRUM-CIANFLONE, N. F. et al. Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. *Neurology*, v. 80, n. 4, p. 371–379, 22 jan. 2013.
- [79] GRANT, I. et al. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology*, v. 82, n. 23, p. 2055–2062, 10 jun. 2014.
- [80] WILLIAMS, M. E.; NAUDÉ, P. J. W. The relationship between HIV-1 neuroinflammation, neurocognitive impairment and encephalitis pathology: A systematic review of studies investigating post-mortem brain tissue. *Reviews in Medical Virology*, v. 34, n. 1, p. e2519, jan. 2024.
- [81] SCARAVILLI, F.; BAZILLE, C.; GRAY, F. Neuropathologic Contributions to Understanding AIDS and the Central Nervous System. *Brain Pathology*, v. 17, n. 2, p. 197–208, abr. 2007.
- [82] WILEY, C. A. et al. Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of acquired immune deficiency syndrome patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 83, n. 18, p. 7089–7093, set. 1986.

- [83] LE, L.; SPUDICH, S. HIV-Associated Neurologic Disorders and Central Nervous System Opportunistic Infections in HIV. *Seminars in Neurology*, v. 36, n. 04, p. 373–381, 19 set. 2016.
- [84] LETENDRE, S. L. et al. Neurologic Complications of HIV Disease and Their Treatment. 2016.
- [85] MANJI, H. THE NEUROLOGY OF HIV INFECTION. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 75, n. 90001, p. 29i–235, 1 mar. 2004.
- [86] LESCURE, F.-X. et al. Incidence and Impact on Mortality of Severe Neurocognitive Disorders in Persons With and Without HIV Infection: A Danish Nationwide Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, v. 52, n. 2, p. 235–243, 15 jan. 2011.
- [87] FOR THE CHARTER AND HNRC GROUPS et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *Journal of NeuroVirology*, v. 17, n. 1, p. 3–16, fev. 2011.
- [88] GRAY, F. et al. Encephalitis with Infiltration by CD8+ Lymphocytes in HIV Patients Receiving Combination Antiretroviral Treatment. *Brain Pathology*, v. 23, n. 5, p. 525–533, set. 2013.
- [89] SALAM, S. et al. Relapsing CD8+ encephalitis—looking for a solution. *BMJ Case Reports*, v. 2016, p. bcr2016214961, 22 jun. 2016.
- [90] SHARMA, R. et al. CD8 Encephalitis: A Diagnostic Dilemma. *Diagnostics*, v. 12, n. 11, p. 2687, 4 nov. 2022.
- [91] KERR, C. et al. CD8 encephalitis with CSF EBV viraemia and HIV drug resistance, a case series. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, v. 9, p. 100164, dez. 2020.
- [92] MORIOKA, H. et al. CD8 Encephalitis Caused by Persistently Detectable Drug-resistant HIV. *Internal Medicine*, v. 55, n. 10, p. 1383–1386, 2016.
- [93] WOOD, A. C. et al. CD8 encephalitis presenting as autoimmune encephalitis in HIV-1 infection. *BMJ Case Reports*, v. 15, n. 4, p. e246290, abr. 2022.
- [94] ZARKALI, A. et al. CD8+ encephalitis: a severe but treatable HIV-related acute encephalopathy. *Practical Neurology*, v. 17, n. 1, p. 42–46, fev. 2017.
- [95] MIRGH, S. et al. Knowing the unknown – CD8 encephalitis: A novel form of HIV-associated neurocognitive disorder. *Neurology India*, v. 67, n. 1, p. 261, 2019.
- [96] ISHIGURO, M. et al. CD8+ T-cell encephalitis mimicking PRES in AIDS: a case report. *BMC Neurology*, v. 20, n. 1, p. 179, dez. 2020.
- [97] LANGFORD, D.; LETENDRE, S. Editorial Commentary: Severe HIV-Associated CD8+ T-Cell Encephalitis: Is It the Tip of the Iceberg? *Clinical Infectious Diseases*, v. 57, n. 1, p. 109–111, 1 jul. 2013.
- [98] LANZAFAME, M.; MORI, G.; VENTO, S. Advances in HIV Treatment: Long-Acting Antiretrovirals and the Path Toward a Cure. *Biomedicines*, v. 13, n. 2, p. 493, 17 fev. 2025.

- [99] DASH, P. K. et al. Sequential LASER ART and CRISPR Treatments Eliminate HIV-1 in a Subset of Infected Humanized Mice. *Nature Communications*, v. 10, n. 1, p. 2753, 2 jul. 2019.
- [100] THAVARAJAH, J. J.; HØNGE, B. L.; WEJSE, C. M. The Use of Broadly Neutralizing Antibodies (bNAbs) in HIV-1 Treatment and Prevention. *Viruses*, v. 16, n. 6, p. 911, 4 jun. 2024.