

## **POLINEUROPATIA EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)**

CLAUDIO MOSS DA SILVA\*

### **RESUMO**

Os avanços no tratamento da infecção pelo HIV têm resultado em maior longevidade dos pacientes e, como consequência, o espectro de apresentações clínicas tem sofrido modificações nessa população. A polineuropatia tem assumido destaque e é hoje a manifestação neurológica mais comum. O reconhecimento precoce desta e de outras condições clinicamente similares pode resultar em estratégias de tratamento individualizadas. A identificação e controle dos fatores de risco modificáveis, associados a um tratamento adequado dos sintomas, são elementos fundamentais para a melhora da qualidade de vida dos pacientes. Nesta revisão apresentam-se os aspectos mais relevantes relativos à apresentação clínica, fatores de risco e aspectos terapêuticos da polineuropatia em pacientes infectados pelo HIV.

**PALAVRAS-CHAVE:** HIV, AIDS, polineuropatia, HTLV, HCV

### **ABSTRACT**

#### **Polyneuropathy in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients**

Advances in the treatment of HIV infection have resulted in an increased patient longevity and therefore the spectrum of clinical presentations has been modified in this population. Polyneuropathy has gained prominence and is now the most common neurological manifestation. Early recognition of this and other clinically similar conditions could result in an individualized treatment strategy. The identification and control of modified risk factors together with an appropriate treatment of symptoms are crucial for a better quality of life of these patients. This review presents the most relevant aspects concerning the clinical presentation, risk factors and therapeutic aspects of polyneuropathy in HIV infected patients.

**KEYWORDS:** HIV, AIDS, polyneuropathy, HTLV, HCV

### **RESUMEN**

#### **Polineuropatia en individuos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**

Los avances en el tratamiento de la infección por el VIH se ha traducido en un aumento de la longevidad de los pacientes y, en consecuencia, el espectro de presentaciones clínicas se ha modificado en esta población. La polineuropatía ha asumido importancia y ahora es la manifestación neurológica más común. El reconocimiento temprano de esta y otras enfermedades clinicamente similares puede conducir a estrategias de tratamiento individualizado. La identificación y control de los factores de riesgo modificables, asociados con el tratamiento adecuado de los síntomas, son cruciales para mejorar la calidad de vida de los

---

\* Professor da Faculdade de Medicina – FURG; mestre em Ciências da Saúde – FURG

pacientes. En esta revisión se presentan los aspectos más relevantes relativos a la presentación clínica, factores de riesgo y aspectos terapéuticos de la polineuropatía en pacientes infectados con el VIH.

**PALABRAS CLAVE:** VIH, SIDA, polineuropatía, HTLV, VHC

## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, as manifestações clínicas da infecção crônica pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) têm sofrido modificações, tanto como resultado do melhor conhecimento dos médicos no manejo e tratamento das doenças oportunistas, quanto como resultado da utilização dos antirretrovirais. Ambas as condições resultaram em maior expectativa de vida do paciente.

Embora muitas vezes silenciosa, a incidência da polineuropatia está rapidamente aumentando, guardando correlação com maior sobrevivência dos pacientes<sup>1,2</sup>.

A polineuropatia é a enfermidade mais comum do sistema nervoso periférico associada ao HIV, e tanto a sua apresentação clínica quanto patológica não é uniforme<sup>1,3</sup>.

Diversos tipos de neuropatia periférica podem se manifestar durante os vários estágios da infecção pelo HIV. Podem ocorrer durante a fase aguda ou de soroconversão (mononeurites, plexopatia braquial, polineuropatia aguda desmielinizante), durante o período latente ou transicional, em que as contagens de linfócitos T CD4+ são superiores a 200 células/mm<sup>3</sup> (neuropatia pelo vírus do herpes zoster, polineuropatia aguda desmielinizante, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, mononeurite múltipla e a neuropatia associada à síndrome da linfocitose infiltrativa difusa) ou em fase tardia, em que as contagens dos linfócitos T CD4+ são menores de 200 células/mm<sup>3</sup> (polineuropatia

predominantemente sensorial, toxicidade pelos antirretrovirais nucleosídeos, neuropatia autonômica, polirradiculopatia pelo citomegalovírus (CMV), mononeurite múltipla pelo CMV, mononeuropatias cranianas associadas com meningite asséptica e as mononeuropatias/radiculopatias secundárias à meningite)<sup>4</sup>.

Em geral, as maiores prevalências de sinais e sintomas da polineuropatia ocorrem nas fases mais avançadas da enfermidade, mas já foi demonstrado que, mesmo em fases iniciais, 32% dos pacientes podem apresentar algum sinal de neuropatia<sup>1</sup>.

Em algumas regiões, a investigação de uma polineuropatia foi responsável pelo diagnóstico de 10% de novos casos de infecção pelo HIV<sup>1,5</sup>.

O estudo realizado por Tagliati et al. (1999) demonstrou que alguma forma de neuropatia periférica foi clinicamente diagnosticada em 45% dos pacientes examinados em uma coorte de indivíduos infectados pelo HIV<sup>3</sup>.

Barohn et al. (1993) avaliaram 798 militares da força aérea norte-americana, nos quais foi detectada a infecção pelo HIV em uma avaliação de triagem. Obtiveram uma evidência clínica de polineuropatia em 12 pacientes. Não foi detectada nenhuma causa para a neuropatia que não fosse a própria infecção pelo HIV. Entre os pacientes sintomáticos, todos estavam em estágios avançados da enfermidade pelo HIV e apresentavam uma contagem média de linfócitos T-CD4+ de 113 células/mm<sup>3</sup>. Todos os

pacientes com neuropatia apresentavam contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> inferiores a 300 células/mm<sup>3</sup>.<sup>6</sup>

### **Polineuropatia sensorial distal (DSP)**

A neuropatia mais comum em pacientes com AIDS é uma polineuropatia distal, predominantemente sensorial, a qual eventualmente pode afetar a maioria dos pacientes. Chega a acometer tanto quanto 22-53% dos pacientes com AIDS<sup>3,7-11</sup>, mas a prevalência em uma população de indivíduos infectados pelo HIV é próxima a 10%.<sup>5</sup>

Antes do advento da terapia antirretroviral de alta potência (HAART), as estimativas de incidência anual da neuropatia sensorial eram de 7% para os indivíduos com contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> abaixo de 100/mm<sup>3</sup> e de 3% para os indivíduos com contagens entre 100 e 200/mm<sup>3</sup>.<sup>2</sup>

O estudo de coorte realizado por Schifitto et al. (2002) estimou que a incidência anual de DSP foi de 52% e que a incidência de DSP sintomática foi de 36% entre pacientes cujas contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> foram inferiores a 300 células/mm<sup>3</sup>.<sup>7</sup>

À medida que a doença causada pelo HIV evolui, tem-se observado maiores taxas de DSP, o que sugere que a patologia se desenvolva gradualmente<sup>12</sup>. Um dano neuronal subclínico ou silencioso pode estar presente em vários indivíduos infectados pelo HIV, antes de se tornarem sintomáticos pela DSP<sup>13</sup>.

É uma neuropatia axonal, e, embora possivelmente relacionada ao HIV, a etiologia e a patogênese permanecem desconhecidas, mas provavelmente multifatoriais<sup>4</sup>. O padrão de lesão observado assemelha-se bastante ao perfil de destruição de fibras sensoriais vistas na neuropatia diabética e amilóide<sup>13</sup>.

Estudos imunopatológicos na DSP têm mostrado uma proeminente ativação de macrófagos, com a liberação local de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral- $\alpha$ , interferon -  $\gamma$  e interleucina - 6), nas áreas de degeneração axonal. Não está estabelecido o motivo da ativação dos macrófagos. Uma teoria postula que um leve grau de degeneração axonal distal ocorra como consequência de deficiências nutricionais, exposição ao álcool, abuso de substâncias ou mesmo outros fatores inespecíficos. Os macrófagos seriam então recrutados aos nervos afetados. Nos pacientes infectados pelo HIV, essa resposta dos macrófagos seria hiper-reativa, resultando em inflamação multifocal dos nervos e das raízes ganglionares dorsais. Numa segunda teoria, os monócitos ativados circulantes e as citocinas penetrariam nas raízes ganglionares dorsais e nervos periféricos em número excessivo através de "quebras" da barreira hemato-nervosa (*blood-nerve barrier*). Esse ingresso de células ativadas levaria a uma maior liberação de citocinas, com a subsequente injúria axonal e das raízes ganglionares dorsais. Acredita-se que a pequena replicação local do HIV, em associação com a abundante ativação de macrófagos na DSP, assemelhe-se à demência e à mielite vacuolar relacionadas ao HIV, nas quais as citocinas pró-inflamatórias, mais do que a ação direta do HIV, mediam tal neurotoxicidade<sup>13</sup>.

Embora não seja uma opinião de consenso, a DSP parece ocorrer predominantemente nos indivíduos do sexo masculino, nos da raça branca, nos mais velhos e nos mais severamente imunocomprometidos.<sup>7,8,14</sup> Entretanto, pode acometer crianças, com uma prevalência que chega a 34%,

mas com manifestação menos severa nesse grupo<sup>15</sup>.

Vários estudos mostraram que o desenvolvimento de uma DSP e a severidade dos sintomas estavam relacionados a uma carga viral do HIV elevada e/ou contagens de linfócitos T CD4+ baixas.<sup>3,7,16,17</sup> Entretanto, Morgello et al. (2004) não conseguiram observar os mesmos achados em seu estudo. Consideraram algumas possibilidades como justificativa, tais como o desconhecimento dos valores nadir de CD4 ou os valores pico de carga viral do HIV (CV) dos indivíduos estudados; a possibilidade de que o uso de HAART possa potencializar a DSP com a reconstituição da resposta imune, assim como outras condições independentes do estado imunológico ou virológico tais como as toxicidades dos ARV, o diabetes melito, outras medicações ou o abuso de substâncias<sup>8</sup>.

O estudo realizado por Fuller et al. (1993) avaliou 54 pacientes infectados pelo HIV com síndromes neurológicas periféricas. Em 70% dos casos, foi observada uma neuropatia periférica simétrica distal, e destes, em 66% a neuropatia era dolorosa. A maioria (80%) dos pacientes queixava-se de dor associada à neuropatia periférica; apresentavam uma infecção ativa pelo CMV, ao contrário dos controles, que estavam no mesmo estágio de enfermidade mas não apresentavam dor (37%)<sup>18</sup>.

Os achados clínicos da DSP são característicos.<sup>5,9,11,18-21</sup> Os pacientes acometidos se queixam de disestesia dolorosa ou em queimação dos pés. Em geral é leve e tolerável, mas numa minoria a dor pode ser severa o suficiente para impedir a deambulação. A dor e as parestesias usualmente iniciam nos dedos do pé e ascendem simetricamente, com uma distribuição em “bota”. Quando se estendem até ou

acima dos tornozelos, sensações semelhantes podem ocorrer nos dedos das mãos. Os sintomas sensoriais em geral excedem em muito a disfunção sensorial ou motora, e assim, a marcha se altera mais pelo desconforto do que pela ataxia sensorial<sup>4</sup>. Alguns pacientes queixam-se ainda de câibras<sup>3</sup>. Os sinais da neuropatia incluem diminuição a ausência do reflexo aquileo, perda da força à dorsoflexão do pé, ausência da sensação vibratória nos pés, diminuição da sensação da dor e da temperatura com uma distribuição em “bota”, assim como fraqueza da musculatura intrínseca do pé<sup>3,7,21,22</sup>.

Embora o padrão-ouro para o diagnóstico clínico da DSP seja o exame médico efetuado por um neurologista, o estudo realizado por Marra et al. (1998) demonstrou que o exame clínico realizado por profissionais treinados (clínicos ou enfermeiros) pode ser bastante sensível (92-95%), mas menos específico (71-84%). Os autores consideram tais características apropriadas para instrumentos de seleção<sup>23</sup>.

Em 1991, foram publicados os critérios para o diagnóstico clínico das enfermidades do sistema nervoso periférico relacionadas à infecção pelo HIV<sup>24</sup>. Na tentativa de estabelecer uniformidade nas avaliações, e considerando as dificuldades para o seu diagnóstico, foram estabelecidas duas condições clínicas distintas para o diagnóstico da polineuropatia predominantemente sensorial.

O diagnóstico é considerado **provável** quando estão presentes: a) sintomas sensoriais das extremidades, de natureza nervosa periférica, b) exame neurológico confirmatório de uma polineuropatia relativamente simétrica distal em que as anormalidades sensoriais predominam, c) estudos eletrodiagnósticos

indicativos de uma polineuropatia com achados tanto de perda axonal como de desmielinização, d) exame liquorico com contagens celulares normais e apenas mínima, se houver, elevação de proteínas, com VDRL negativo, e) ausência de outra etiologia estabelecida. A biópsia de nervo pode estar indicada em alguns casos. O diagnóstico é considerado **possível** quando houver outra etiologia presente ou quando a avaliação clínica for incompleta, mas desde que preencha os critérios “a” e “b” anteriores e sua etiologia não possa ser determinada (exames laboratoriais apropriados não foram realizados).

Embora tenha sido pouco explorada, desde o advento da HAART, essa neuropatia não parece melhorar com o tratamento da infecção pelo HIV<sup>8</sup>.

Uma vez que a dor neuropática, mais do que a fraqueza, é o principal achado na maioria dos casos de DSP, todos os esforços devem ser tomados para o seu controle. Analgésicos, agentes bloqueadores da dor (amitriptilina, carbamazepina, inibidores da recaptção da serotonina), mexiletina, gabapentina, lamotrigina e agentes tópicos (capsaicina, lidocaína) isolados ou em combinação, aliviam significativamente a dor e as dificuldades funcionais. Nos casos graves, eventualmente, podem ser utilizados os narcóticos<sup>4,5</sup>.

Alguns estudos sugerem que a utilização do fator de crescimento neuronal humano recombinante (NGF) seja bastante útil para o manejo da dor nesses pacientes<sup>13</sup>.

A utilização de carnitina também tem sido aventada. A carnitina é um ácido graxo essencial que pode estimular o fator de crescimento neuronal endógeno, assim como também pode aumentar o *pool* de

ácidos graxos necessários para a função mitocondrial<sup>21</sup>.

### Neuropatia tóxica por ARV (TNA)

Um segundo tipo de neuropatia sensorial, que pode ser difícil de distinguir da neuropatia pelo HIV, é uma neuropatia axonal tóxica, causada por alguns nucleosídeos antirretrovirais.

O uso da terapia antirretroviral foi independentemente associado com um risco aumentado de neuropatia<sup>2</sup>.

Entre os antirretrovirais, especialmente os dideoxi-nucleosídeos (grupo “d”), que incluem em ordem de incidência a zalcitabina (ddC), didanosina (ddl) e estavudina (d4T) têm sido responsabilizados. A neuropatia periférica nesse contexto ocorre principalmente no primeiro ano de tratamento ou em pacientes que possuíam um diagnóstico prévio de neuropatia periférica<sup>25</sup>. Essas neuropatias axonais são dose e tempo-dependentes<sup>13,26,27</sup>. Também existe uma descrição que atribui ao 3TC a exacerbação de uma neuropatia periférica<sup>28</sup>. Existe um efeito tóxico sinérgico quando dois dideoxi-nucleosídeos tenham sido utilizados em concomitância; as combinações de ddl e d4T mostraram ser bem mais tóxicas que qualquer uma isoladamente. A co-administração de hidróxi-uréia também aumenta o risco de TNA<sup>29</sup>. Parecem estar relacionadas a um efeito tóxico desses medicamentos na DNA polimerase- $\gamma$  da mitocôndria neuronal. Cogita-se também a possibilidade da relação com níveis baixos de acetilcarnitina<sup>21</sup>. Alguns autores observaram ainda que existem disparidades étnicas quanto às manifestações clínicas da DST, incluindo a dor e a susceptibilidade à neurotoxicidade pelos antirretrovirais pertencentes ao grupo “d”<sup>30</sup>. As complicações da utilização dos análogos nucleosídicos da transcriptase reversa

assemelham-se às manifestações clínicas das doenças mitocondriais herdadas, que incluem a neuropatia periférica, a esteatose hepática, a lipodistrofia, a acidose láctica, a miopatia e a pancreatite<sup>13</sup>.

Infelizmente, os testes laboratoriais, incluindo a eletromiografia, não são usualmente úteis na distinção dessas formas de neuropatia e o médico deve se basear exclusivamente no quadro clínico para o diagnóstico<sup>28</sup>. Entretanto, o estudo apresentado por Brew et al. (2003) demonstrou que a análise da concentração sérica de lactato apresentou sensibilidade de 90% e especificidade de 90% para discriminar entre a neuropatia relacionada ao uso da estavudina (d4T) e a neuropatia sensorial distal simétrica<sup>31</sup>. Nesse mesmo estudo, a CV do HIV não foi útil para o diagnóstico, uma vez que 40% dos pacientes com DSP apresentavam-se com valores inferiores a 400 cópias/ml.

Dois fatores devem ser levados em conta antes de concluir que um ARV seja o responsável pela neuropatia em pacientes com AIDS: primeiro, a frequente presença de uma neuropatia relacionada à infecção pelo HIV, e segundo, a sintomatologia praticamente idêntica da TNA com a DSP. Alguns pontos podem auxiliar em diferenciar uma TNA de uma DSP: a) associação temporal do início dos sintomas ou da piora dos sintomas neurológicos com a utilização da medicação; b) melhora clínica e eletrofisiológica dos sinais e sintomas após a suspensão ou redução da dose da medicação; c) um período transitório de 2-4 semanas de estabilização ou piora dos sintomas (*coasting*), seguido de melhora, após a suspensão da medicação<sup>28</sup>.

Os sintomas clínicos da neuropatia relacionada aos análogos nucleosídicos da transcriptase reversa são idênticos aos da DSP<sup>28</sup>. Caracterizam-se pelo

início em semanas ou meses após começar os medicamentos ARV e a remissão, quando os mesmos são cessados. Podem se apresentar inicialmente como dor ou como um desconforto no pé, ou mesmo como as disestesias mais típicas já descritas. Se reconhecidas precocemente, as neuropatias tóxicas são reversíveis, entretanto a melhora pode não ocorrer por várias semanas<sup>4,28</sup>.

A associação entre alguns inibidores de protease (IPs) e o desenvolvimento de DSP tem sido estudada. Pacientes tratados com indinavir, saquinavir e ritonavir podem apresentar sintomas mais exuberantes do que aqueles tratados com outros IPs. Essa observação pode estar relacionada a uma penetração mais eficiente dos compartimentos neurais por esses IPs<sup>32</sup>. Entretanto, tais achados não foram observados por outros pesquisadores<sup>33</sup>, o que demanda outros estudos para melhor definição do papel dos IPs na gênese da polineuropatia.

### **A importância da DSP na patogênese da TNA**

A TNA é fenotipicamente semelhante à DSP. Além disso, em estudos clínicos que envolveram os dideoxi-nucleosídeos, a TNA foi vista mais comumente em pacientes que apresentavam algum grau de DSP preexistente. Assim, tem sido conjecturado que o desenvolvimento da TNA seja devido ao “desmascaramento” de uma lesão neuronal prévia pelo HIV mas clinicamente silenciosa. Nesse modelo, a infecção pelo HIV e as consequentes anormalidades do sistema nervoso periférico seriam pré-requisitos para o desenvolvimento da TNA<sup>13</sup>.

## **Outras condições associadas à neuropatia periférica**

É importante salientar que outras entidades clínicas podem acometer os pacientes infectados pelo HIV e ser causas de neuropatia periférica. Entre elas salientam-se o alcoolismo, a deficiência de vitamina B12, folato, a caquexia da AIDS, o diabetes, o hipotireoidismo, o uso de drogas injetáveis, assim como alguns medicamentos potencialmente neurotóxicos, tais como: isoniazida, etambutol, estreptomicina, etionamida, metronidazol, dapsona, cidofovir, vincristina, vinblastina, paclitaxel, fenitoína, anfotericina B, talidomida, inibidores da HMG-CoA reductase (sinvastatina)<sup>21,34</sup>.

**Idade:** Hoje, uma parcela razoável de indivíduos infectados pelo HIV tem mais de 50 anos de idade, e a idade, por si só, está associada a menores percepções sensoriais dos pés. Já foi demonstrado clinicamente que em pacientes infectados pelo HIV existe maior risco relacionado à idade para o desenvolvimento de uma DSP<sup>35,36</sup>. Um potencial sinergismo entre a idade, a neuropatia induzida pelo HIV, as neuropatias tóxicas e outras condições neuropáticas podem significativamente aumentar o risco dessa condição na população de idade mais avançada infectada pelo HIV<sup>35</sup>.

**Vírus da hepatite C (HCV):** O papel do HCV na gênese da neuropatia periférica de indivíduos infectados pelo HIV ainda está sendo estudado. Embora as complicações neurológicas da infecção pelo HCV pareçam estar confinadas a raras ocorrências de neuropatia, encefalite e mielite, é razoável acreditar que estas possam se tornar comuns e talvez o espectro do envolvimento neurológico se torne mais amplo. Os

achados clínicos se caracterizam por uma evolução subaguda de meses, com uma neuropatia sensorial distal simétrica ou, menos frequentemente, mononeurite múltipla às vezes com envolvimento motor. Os estudos neurofisiológicos mostram alterações consistentes com uma neuropatia sensorial axonal, mas ocasionalmente pode ocorrer evidência de bloqueios de condução que mimetizam uma neuropatia desmielinizante inflamatória crônica<sup>21</sup>.

Brew (2003) especula que a influência da co-infecção HCV/HIV possa levar a uma maior frequência de complicações da hepatite C, incluindo a neuropatia, uma vez que a CV do HCV se eleva à medida que a doença pelo HIV progride. Um importante indício para o diagnóstico seria a presença praticamente universal de crioglobulinemia nesses pacientes.<sup>37</sup>

**Vírus linfotrópico-T humano tipos I e II (HTLV-I/II):** A co-infecção pelo HIV e HTLV-I ocorre com certa frequência em algumas partes do mundo, como, por exemplo em regiões do Caribe e na região Nordeste do Brasil, onde 20% da população infectada pelo HIV está co-infectada pelo HTLV-I. O comprometimento do sistema nervoso pelo HTLV-I mais comumente causa uma mielopatia. Em alguns pacientes com mielopatia causada pelo HTLV-I, também existe uma neuropatia periférica sensorial distal simétrica. Pacientes infectados pelo HIV e co-infectados pelo HTLV-I parecem ter uma incidência muito maior de neuropatia periférica que os infectados somente pelo HIV<sup>21,38</sup>.

O estudo realizado por Harrison et al. (1997) demonstrou que a co-infecção com o HTLV-I estava associada com a neuropatia periférica. A neuropatia periférica foi detectada em 40% dos indivíduos co-infectados e em apenas 16% dos indivíduos infectados somente pelo HIV. Entre os co-

infectados, apenas os indivíduos com mielopatia apresentaram evidência de neuropatia periférica. Os autores salientam, entretanto, que vários artigos sugerem que tanto o HTLV-I quanto o HTLV-II possam estar associados com sintomas de neuropatia periférica, desmielinização de nervos periféricos e anormalidades eletromiográficas<sup>38</sup>.

A co-infecção HIV e HTLV-II também tem sido descrita. Zehender et al. (2002) observaram que 8,2% de 1152 pacientes infectados pelo HIV também estavam contaminados pelo HTLV-II, a maioria dos quais eram usuários de drogas injetáveis. Estudando prospectivamente os pacientes co-infectados pelo HIV e HTLV-II, demonstraram uma associação entre o desenvolvimento de neuropatia periférica e a infecção pelo HTLV-II<sup>39</sup>.

O estudo realizado por Zehender et al. (1995) evidenciou que 29,8% de 47 pacientes infectados pelo HIV que apresentavam polineuropatia apresentavam evidências de infecção pelo HTLV-II. Essa prevalência foi significativamente maior que a vista em indivíduos infectados pelo HIV, sem polineuropatia. A grande maioria dos pacientes infectados pelo HTLV-II eram usuários de drogas injetáveis, mas, mesmo quando apenas os usuários de drogas foram considerados, a prevalência da infecção pelo HTLV-II permaneceu significativamente maior entre os pacientes com polineuropatia, quando comparados com os controles<sup>40</sup>.

O artigo publicado por Dooneief et al. (1996) demonstrou que, numa população de 161 pacientes usuários de drogas injetáveis, a prevalência da infecção pelo HTLV-II foi de 25%, mas nenhum caso de infecção pelo HTLV-I foi detectado. Entre os infectados pelo HTLV-II, 67% estavam co-infectados pelo HIV; já entre os não infectados pelo HTLV-II, 52% estavam infectados pelo HIV. Nenhum dos pacientes avaliados

possuía paraparesia espástica. Nesse estudo, a infecção pelo HTLV-II esteve relacionada com maior prevalência de anormalidades neurológicas, sugerindo uma ação direta do vírus sobre o sistema nervoso<sup>41</sup>.

**Uso de drogas ilícitas:** Tem sido demonstrado que o uso de drogas ilícitas também está associado com a neuropatia periférica, independentemente da infecção pelo HIV<sup>38,42,43</sup>.

O estudo realizado por Royall et al. (1991), avaliando indivíduos usuários de drogas injetáveis independente de possuírem sorologia positiva ou negativa para o HIV, demonstrou que mais de 50% dos pacientes examinados apresentavam alterações sensoriais<sup>42</sup>.

Berger et al. (1999) observaram que entre usuários de drogas injetáveis, a neuropatia periférica estava presente em 32% dos pacientes infectados pelo HIV e em 24,5% dos controles soro-negativos – valores bem superiores aos esperados para a população geral (1-8%)<sup>43</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma vez que os avanços no tratamento da infecção pelo HIV têm resultado em maior longevidade, o manejo das sequelas neurológicas torna-se cada vez mais uma parte importante do cuidado geral do paciente. A DSP é a complicação neurológica mais comum da infecção pelo HIV. O reconhecimento precoce dessa e de outras condições clinicamente similares pode resultar em estratégias de tratamento individualizadas. A identificação e controle dos fatores de risco modificáveis, associados a um tratamento adequado dos sintomas, são elementos fundamentais para a melhora da qualidade de vida dos pacientes.



## REFERÊNCIAS

1. Husstedt IW, Evers S, Reichelt D, et al. Screening for HIV-associated distal-symmetric polyneuropathy in CDC-classification stages 1, 2, and 3. *Acta Neurol Scand* 2000;101(3):183-7.
2. Bacellar H, Munoz A, Miller EN, et al. Temporal trends in the incidence of HIV-1-related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study, 1985-1992. *Neurology* 1994;44(10):1892-900.
3. Tagliati M, Grinnell J, Godbold J, Simpson DM. Peripheral nerve function in HIV infection: clinical, electrophysiologic, and laboratory findings. *Arch Neurol* 1999;56(1):84-9.
4. Sande MA, Volberding P. The medical management of AIDS. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 1999.
5. Verma A. Epidemiology and clinical features of HIV-1 associated neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2001;6(1):8-13.
6. Barohn RJ, Gronseth GS, LeForce BR, et al. Peripheral nervous system involvement in a large cohort of human immunodeficiency virus-infected individuals. *Arch Neurol* 1993;50(2):167-71.
7. Schifitto G, McDermott MP, McArthur JC, et al. Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology* 2002;58(12):1764-8.
8. Morgello S, Estanislao L, Simpson D, et al. HIV-associated distal sensory polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: the Manhattan HIV Brain Bank. *Arch Neurol* 2004;61(4):546-51.
9. So YT, Holtzman DM, Abrams DI, Olney RK. Peripheral neuropathy associated with acquired immunodeficiency syndrome. Prevalence and clinical features from a population-based survey. *Arch Neurol* 1988;45(9):945-8.
10. Sadler M, Nelson M. Peripheral neuropathy in HIV. *Int J STD AIDS* 1997;8(1):16-21; quiz 2.
11. Parry O, Mielke J, Latif AS, et al. Peripheral neuropathy in individuals with HIV infection in Zimbabwe. *Acta Neurol Scand* 1997;96(4):218-22.
12. Cornblath DR, McArthur JC. Predominantly sensory neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex. *Neurology* 1988;38(5):794-6.
13. Keswani SC, Pardo CA, Cherry CL, Hoke A, McArthur JC. HIV-associated sensory neuropathies. *Aids* 2002;16(16):2105-17.
14. Lopez OL, Becker JT, Dew MA, Caldararo R. Risk modifiers for peripheral sensory neuropathy in HIV infection/AIDS. *Eur J Neurol* 2004;11(2):97-102.
15. Araujo AP, Nascimento OJ, Garcia OS. Distal sensory polyneuropathy in a cohort of HIV-infected children over five years of age. *Pediatrics* 2000;106(3):E35.
16. Simpson DM, Haidich AB, Schifitto G, et al. Severity of HIV-associated neuropathy is associated with plasma HIV-1 RNA levels. *Aids* 2002;16(3):407-12.
17. Childs EA, Lyles RH, Selnes OA, et al. Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology* 1999;52(3):607-13.
18. Fuller GN, Jacobs JM, Guilloff RJ. Nature and incidence of peripheral nerve syndromes in HIV infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56(4):372-81.
19. De la Monte SM, Gabuzda DH, Ho DD, et al. Peripheral neuropathy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 1988;23(5):485-92.
20. Wulff EA, Wang AK, Simpson DM. HIV-associated peripheral neuropathy: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs* 2000;59(6):1251-60.
21. Brew BJ. HIV neurology. Oxford; New York: Oxford University Press; 2001.
22. Casanova-Sotolongo P, Casanova-Carrillo P, Casanova-Carrillo C. Diseases of the peripheral and visual nervous system during infection with human immunodeficiency virus. *Rev Neurol* 2003;37(5):481-5.
23. Marra CM, Boutin P, Collier AC. Screening for distal sensory peripheral neuropathy in HIV-infected persons in research and clinical settings. *Neurology* 1998;51(6):1678-81.

24. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 1991;41(6):778-85.
25. Lichtenstein KA, Armon C, Baron A, et al. Modification of the incidence of drug-associated symmetrical peripheral neuropathy by host and disease factors in the HIV outpatient study cohort. *Clin Infect Dis* 2005;40(1):148-57.
26. Berger AR, Arezzo JC, Schaumburg HH, et al. 2',3'-dideoxycytidine (ddC) toxic neuropathy: a study of 52 patients. *Neurology* 1993;43(2):358-62.
27. Reliquet V, Mussini JM, Chenebault JM, Lafeuillade A, Raffi F. Peripheral neuropathy during stavudine-didanosine antiretroviral therapy. *HIV Med* 2001;2(2):92-6.
28. Dalakas MC. Peripheral neuropathy and antiretroviral drugs. *J Peripher Nerv Syst* 2001;6(1):14-20.
29. Moore RD, Wong WM, Keruly JC, McArthur JC. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. *Aids* 2000;14(3):273-8.
30. Robinson-Papp J, Gonzalez-Duarte A, Simpson DM, Rivera-Mindt M, Morgello S. The roles of ethnicity and antiretrovirals in HIV-associated polyneuropathy: a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51(5):569-73.
31. Brew BJ, Tisch S, Law M. Lactate concentrations distinguish between nucleoside neuropathy and HIV neuropathy. *Aids* 2003;17 (7):1094-6.
32. Pettersen JA, Jones G, Worthington C, et al. Sensory neuropathy in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients: protease inhibitor-mediated neurotoxicity. *Ann Neurol* 2006;59(5):816-24.
33. Ellis RJ, Marquie-Beck J, Delaney P, et al. Human immunodeficiency virus protease inhibitors and risk for peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 2008;64(5):566-72.
34. Moyle GJ, Sadler M. Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management. *Drug Saf* 1998;19(6):481-94.
35. Goodkin K, Wilkie FL, Concha M, et al. Aging and neuro-AIDS conditions and the changing spectrum of HIV-1-associated morbidity and mortality. *J Clin Epidemiol* 2001;54 Suppl 1:S35-43.
36. Watters MR, Poff PW, Shiramizu BT, et al. Symptomatic distal sensory polyneuropathy in HIV after age 50. *Neurology* 2004;62(8):1378-83.
37. Brew BJ. The peripheral nerve complications of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Muscle Nerve* 2003;28(5):542-52.
38. Harrison LH, Vaz B, Taveira DM, et al. Myelopathy among Brazilians coinfecting with human T-cell lymphotropic virus type I and HIV. *Neurology* 1997;48(1):13-8.
39. Zehender G, Colasante C, Santambrogio S, et al. Increased risk of developing peripheral neuropathy in patients coinfecting with HIV-1 and HTLV-2. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31(4):440-7.
40. Zehender G, De Maddalena C, Osio M, et al. High prevalence of human T cell lymphotropic virus type II infection in patients affected by human immunodeficiency virus type 1--associated predominantly sensory polyneuropathy. *J Infect Dis* 1995;172(6):1595-8.
41. Dooneief G, Marlink R, Bell K, et al. Neurologic consequences of HTLV-II infection in injection-drug users. *Neurology* 1996;46(6):1556-60.
42. Royal W, 3rd, Updike M, Selnes OA, et al. HIV-1 infection and nervous system abnormalities among a cohort of intravenous drug users. *Neurology* 1991;41(12):1905-10.
43. Berger AR, Schaumburg HH, Gourevitch MN, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in injection drug users. *Neurology* 1999;53(3):592-7.