

## Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune em HIV/Aids

Por Érico Arruda (\*)

A terapia anti-retroviral (TARV) combinada reduz drasticamente a carga viral (CV) do HIV e aumenta a contagem de linfócitos T-CD4 (CD4), que garantem diminuição da incidência de infecções oportunistas (IO) e da mortalidade, além de melhoria da qualidade de vida.

A recuperação da imunidade pode associar-se com uma piora (“paradoxal”) da IO subjacente ou com o aparecimento de outras manifestações de natureza inflamatória, anteriormente inexistentes ou não evidenciadas.

As primeiras publicações são de meados de 1997 e início de 1998, quando dois grupos descreveram manifestações atípicas de retinite por citomegalovírus (CMV) e formação de abscesso pelo complexo *Mycobacterium avium* (MAC), em pacientes que haviam iniciado TARV há poucas semanas. Depois desses relatos várias manifestações de diversas doenças foram comentadas.

O nome dessa entidade nosológica tem variado na literatura, mas a mais utilizada na literatura de língua inglesa é IRIS (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*). Em português, poderíamos chamar de SIRI (Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune); SRI (Síndrome da Reconstituição Imune); DRI (Doença da Reconstituição Imune) ou simplesmente Resposta Paradoxal. Esse último termo é originário dos conhecimentos com tuberculose e já era utilizado desde a

década de 1950. É melhor empregado nas situações em que, após uma resposta clínica favorável, há recidiva ou piora de sinais e sintomas da doença.

A base fisiopatológica é o reconhecimento, pelo sistema imune, de antígenos associados com infecção conhecida ou de antígenos persistentes e não-replicantes de infecção prévia.

Sua incidência tem sido relatada entre 10 a 20% dos pacientes que iniciam TARV. Mas, pode alcançar 45% em pacientes que iniciam TARV em vigência de uma IO.

A maioria dos casos ocorrem dentro dos primeiros três meses do início da TARV, ainda que existam relatos com até dois anos após.

Alguns fatores de risco apontados em estudos:

- Uso de IP-r
- Nadir de CD4=100 cel/mm<sup>5</sup>
- Queda rápida e significativa de CV (> 2.5 log até o início da SIRI, comparada aos níveis basais), o que significa dizer CV mais alta antes da TARV.

A seguir, serão apresentados alguns detalhes da SIRI relacionada a algumas patologias específicas:

a) MAC

As manifestações mais comentadas são linfadenite focal ou difusa (inclusive fistulosa), abscessos cutâneos e musculares, osteomielite, nefrite e meningite. A presença da micobactéria usualmente só é evidenciada na cultura do linfonodo.

b) CMV

Resposta inflamatória com uveíte, que se acompanha de diminuição visual, papilite, edema macular e neovascularização. Ocorre em pacientes com ou sem diagnóstico de citomegalovirose prévia.

A prevalência é de 8 a 16%, se retinite por CMV prévia. A reação inflamatória pode envolver outros órgãos como intestino, pâncreas e corrente sanguínea. (ver pág. 8)

c) Tuberculose – discutida nas páginas 3 e 4 deste boletim.

d) Varicela zoster

É uma das ocorrências mais comuns (7 a 8% de todos os pacientes tratados). Costuma apresentar-se até a 17<sup>a</sup> semana do início da TARV. A manifestação não é mais severa que no paciente sem infecção pelo HIV e o tratamento é convencional. (ver pág. 7)

e) Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP)

Tem um curso melhor que a doença na era pré-TARV. O início é mais abrupto e a tomografia computadorizada de crânio mostra captação de contraste. Corticosteróide tem pouca atividade. (ver pág. 8)

f) Criptococose

Numa coorte francesa a mediana de tempo para início da TARV foi de 12 dias após o diagnóstico da criptococose (variando de 39 dias antes a 60 dias após) no grupo de pacientes que desenvolveu SIRI; a mediana de tempo entre início de

## **A SIRI, apesar de ser um fenômeno bem documentado, ainda carece de uma maior caracterização e sistematização do diagnóstico e da terapêutica. Quanto pior e mais longa a imunodepressão, maior o risco da sua ocorrência.**

TARV e início da SIRI foi de 8 meses (variando de 2 a 37 meses). Em análise multivariada para fatores de risco independentes, verificou-se que a ocorrência de SIRI estava relacionada:

- Infecção por HIV revelada pela criptococose (diagnóstico tardio);
- CD4 < 7 cel/mm<sup>3</sup>;
- Fungemia basal;
- TARV iniciada dentro de dois meses do diagnóstico da criptococose, principalmente se iniciada após a terapia antifúngica.

Este tema será melhor discutido nas páginas 5 e 6.

g) Hepatites virais

Os relatos são de agudização e cirrotização de hepatite C e B, durante TARV. O que torna difícil distinguir se a elevação de enzimas está relacionada à toxicidade dos anti-retrovirais ou à SIRI.

Numa coorte de 60 pacientes co-infectados HIV/HCV e tratados com TARV, por pelo menos 16 semanas, foi evidenciado aumento persistente do RNA-HCV, principalmente naqueles com CD4 basal < 350 cel/mm<sup>3</sup>. Também há relatos de hepatite auto-imune. (ver pág. 8)

### **Outras doenças já descritas em SIRI**

- Herpes genital
- Condiloma
- Molusco contagioso
- Leishmaniose
- Pneumocistose
- Toxoplasmose cerebral
- Sarcoma de Kaposi
- Exacerbação de foliculite ou outras dermatites
- Parvovirose
- Hanseníase
- Doenças Auto-Imunes (Doença de Graves, Lupus, Síndrome de Reiter, Guillain-Barré, Porfiria Aguda e Sarcoidose)
- Doença de Peyronie

### **Início da TARV**

Os frequentes relatos de SIRI, relacionados às mais variadas afecções e nas mais variadas manifestações clínicas, levou ao crescente receio de se iniciar precocemente a TARV em pacientes com diagnóstico de IO. Por outro lado, existem análises que mostram melhor prognóstico de algumas dessas infecções, se a TARV é utilizada concomitante.

Para tentar responder a esse conflito alguns ensaios estão em andamento. Recentemente, na Conferência Americana de Retrovírose e Infecção Oportunista (CROI, 2008), por Andrew Zolopa e cols., foi apresentado resultados do estudo randomizado ACTG A5164, que avaliou as duas estratégias (tratamento concomitante da IO e do HIV versus tratamento da IO com retardo do tratamento do HIV), com 282 pacientes incluídos. Não houve diferença significativa entre os grupos para o desenvolvimento de SIRI (5,7% versus 8,5%, respectivamente) e houve menos progressão da doença e morte, até a semana 48, no grupo com tratamento associado versus o grupo com tratamento do HIV retardado (p=0,035). Nesse estudo não foram incluídos pacientes com tuberculose.

### **Tratamento**

O manuseio das manifestações ainda carece de padronização. As manifestações são muito variadas na sua gravidade. Desde uma simples elevação leve de enzimas hepáticas (nos “flares” das hepatites virais), até uma grave manifestação de localização no SNC, com hipertensão intra-craniana, nos casos de criptococose. Portanto, a abordagem vai diferir conforme o tipo e a gravidade da situação. O uso de anti-inflamatórios não-hormonais e corticosteróide é a base da abordagem nos casos mais graves. Dosegens e tempo de tratamento são especulações. A interrupção da TARV

deve ser encarada como exceção, nos casos em que haja risco de vida (geralmente nos acometimentos de SNC e insuficiência respiratória).

### **Conclusões**

A SIRI, apesar de ser um fenômeno bem documentado, ainda carece de uma maior caracterização e sistematização do diagnóstico e da abordagem terapêutica.

A base fisiopatogênica é a melhora da resposta imune geral e específica contra alguns antígenos.

Quanto pior e mais longa a imunodepressão, maior o risco de SIRI.

Pacientes com CD4 < 100 cel/mm<sup>3</sup> (principalmente os com alta CV) devem ser monitorados de perto nas primeiras semanas de TARV.

O diagnóstico é de exclusão, quando se descarta abandono do tratamento ou resistência do patógeno causador da doença oportunista (as pesquisas diretas devem ser negativas).

O prognóstico é geralmente bom, mas pode evoluir de forma inesperada com vários óbitos descritos. Além disso, suscita muitas preocupações e dúvidas quanto à melhor estratégia de tratamento.

Sua ocorrência não indica falha terapêutica da infecção oportunista ou da infecção pelo HIV. A TARV de rotina não deve ser interrompida. Deve-se continuar o tratamento da IO, se houver. Excluindo os casos de tuberculose, não se deve retardar o início da TARV, com intuito de se evitar a ocorrência da SIRI.

(\* **Érico Arruda** é Mestre em Infectologia; médico infectologista do Hospital São José de Doenças Infecciosas, da Secretaria de Estado da Saúde do Ceará; vice-presidente da Sociedade Cearense de Infectologia.

# TB na Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune

Por Roberto da Justa Pires Neto (\*)

Embora já se tenha descrito SIRI associada a várias doenças infecciosas (criptococose, CMV, herpes, etc.) e não infecciosas (autoimunes), sua ocorrência associada à tuberculose (TB) em pacientes co-infectados com HIV é da maior relevância devido à elevada prevalência da TB, além da morbidade e mortalidade associadas a esta infecção.

A proporção de pacientes com co-infecção TB/HIV que apresenta SIRI varia de 8 a 43% nos vários estudos publicados. Esta ampla variação pode ser atribuída à heterogeneidade dos estudos no que diz respeito à metodologia aplicada, diferenças nas características das populações estudadas, diferenças nas definições de caso e no tempo estabelecido entre o diagnóstico da TB e o início da TARV.

SIRI relacionada à TB é definida como condição clínica observada em pacientes em tratamento para TB, que apresentaram melhora clínica inicial seguida de recrudescimento dos sintomas após início da TARV, desde que o recrudescimento não seja relacionado a uma outra doença oportunista, evento adverso à droga ou terapia anti-tuberculose (TATB) ineficaz por baixa adesão ou TB resistente.

As manifestações clínicas da SIRI associada à TB são variadas. Estudo prospectivo na África, analisando 142 pacientes com TB em tratamento e infectados por HIV sem uso prévio de ARV, documentou a ocorrência de SIRI em 19 pacientes após início da TARV. Sintomas de SIRI se desenvolveram, em média, duas semanas após início da TARV e tanto sintomas sistêmicos como específicos de órgãos acometidos foram observados em todos

**SIRI relacionada à tuberculose é observada em pacientes em tratamento para TB, que apresentaram melhora clínica inicial seguida de um recrudescimento dos sintomas após início da terapia anti-retroviral**

os pacientes. Os sintomas sistêmicos observados foram principalmente febre e perda de peso. Já em relação a achados clínicos específicos de órgãos, observaram-se linfadenopatias, alterações pulmonares (consolidações, infiltrados, nódulos pulmonares) e derrame pleural. SIRI se manifestou como exacerbação de sintomas em órgão previamente acometido em dez dos 19 pacientes, a maioria (nove) com sintomas relacionados a envolvimento pulmonar. Sete outros pacientes com TB pulmonar desenvolveram novas manifestações clínicas relacionadas a outro sítio anatômico que não o pulmão. Dois pacientes com TB disseminada desenvolveram SIRI que culminou com óbito. Manifestações intra-abdominais atribuídas a SIRI foram documentadas em sete dos 19 pacientes. Hepatomegalia com elevação sérica de fosfatase alcalina e gama-GT, mas sem elevação sérica de TGP, foram detectadas em quatro pacientes. SIRI foi auto-limitada na maioria dos pacientes. Apenas quatro pacientes necessitaram de internação devido à SIRI.

Em outro estudo, retrospectivo,

realizado no Rio de Janeiro/RJ, SIRI ocorreu em dez de 84 pacientes com co-infecção HIV/TB (12%). A maioria (nove) recebeu TARV durante a TATB, sendo que seis eram virgens de TARV. O tempo médio para aparecimento de SIRI após início da TATB e TARV foi de  $80,5 \pm 43$  dias e  $61,7 \pm 59$  dias, respectivamente. Aumento de linfonodo foi a única manifestação clínica de SIRI observada. Contagem de linfócitos T CD4+ < 100 cel/mm<sup>3</sup> foi constatada em 50% dos pacientes no momento do diagnóstico da TB. Oito dos dez pacientes com SIRI foram tratados com corticosteróide (prednisona, 1mg/kg/dia) até melhora dos sintomas. Os outros dois pacientes foram tratados com antiinflamatório não-esteróide. Remissão dos sintomas ocorreu em todos os pacientes com SIRI após média de  $91 \pm 30$  dias. Não houve morte relacionada a SIRI. Um único paciente com SIRI necessitou ser internado. A incidência de SIRI foi maior em pacientes com linfadenomegalia superficial no momento do diagnóstico da TB, TB extrapulmonar, virgens de TARV e com contagem de linfócitos T-CD4+ < 100 cel/mm<sup>3</sup>. O espectro de manifestações clínicas de SIRI não se limita apenas aos relatados acima. Piora transitória de infiltrado pulmonar, derrame pleural e infiltrado miliar, assim como piora da função respiratória, meningite e lesões expansivas do SNC, também foram observadas em outros estudos envolvendo pacientes com co-infecção HIV/TB.

## Fatores de risco

Alguns fatores de risco para SIRI foram definidos em pacientes com

co-infecção HIV/TB. Quanto mais baixa a contagem de linfócitos T-CD4+ no início da TARV, maior o risco de SIRI. Uma explicação para este fenômeno é que pacientes com contagem de linfócitos T-CD4+ muito baixa estão mais sujeitos a TB com elevada carga bacilar. A TB nestes pacientes com contagem de linfócitos T-CD4+ muito baixa é frequentemente oligo-sintomática ou assintomática e a reação inflamatória pronunciada nos sítios de infecção por *M. tuberculosis* pode advir após início da TARV.

Outro fator de risco relatado é a magnitude da queda da carga viral do HIV. Quanto mais rápida a queda da CV, maior o risco de SIRI. Uso de TARV potente (IP ou ITRNN) e início precoce de TARV também são outros fatores de risco. SIRI relacionada à TB costuma se desenvolver entre um e três meses após início da TARV em pacientes em TATB. Em um determinado estudo, SIRI foi observada em praticamente todos os pacientes com contagem de linfócitos T-CD4+ < 100 cel/mm<sup>3</sup> e que iniciaram TARV nos primeiros 30 dias após início da TATB.

O diagnóstico de SIRI associada à TB em paciente co-infetado com HIV é eminentemente clínico. Não há marcador clínico ou laboratorial específico. O diagnóstico deve ser de exclusão. Devem-se descartar outras doenças oportunistas concomitantes, efeitos adversos tanto da TARV como da TATB e falha da TATB devido à resistência ou baixa adesão.

Se por um lado é consenso que a TATB deve ser iniciada prontamente diante de um quadro clínico confirmado ou presumido de TB, por outro lado não existe consenso a respeito de quando se deve iniciar a TARV em paciente co-infetado com HIV e virgem de tratamento. As opções incluem início simultâneo de TATB e TARV ou TATB inicialmente seguida de TARV após intervalo de tempo que varia de semanas a meses.

#### **Quando iniciar TARV?**

Vários ensaios clínicos estão em andamento visando determinar o

### **O diagnóstico da SIRI associada à tuberculose em pacientes co-infetados com HIV é eminentemente clínico. Não há marcadores clínicos ou laboratoriais específicos.**

melhor momento de se iniciar a TARV em pacientes co-infetados já em TATB, contudo, os resultados destes estudos somente estarão disponíveis daqui a alguns anos. Enquanto isso, especialistas propõem diversas abordagens. Uma delas é iniciar TARV a depender do status imunológico do paciente. Assim, para pacientes com contagem de linfócitos T-CD4+ < 100 cel/mm<sup>3</sup>, TARV deve ser iniciado duas semanas após o início da TATB. Nos pacientes com contagem de linfócitos T-CD4+ entre 100 e 200 cel/mm<sup>3</sup>, TARV pode ser iniciada logo após os dois meses iniciais de TATB, ou seja, logo após a fase de indução da TATB. Já para pacientes com contagem de linfócitos T-CD4+ > 200 cel/mm<sup>3</sup>, TARV pode ser iniciada durante a fase de manutenção da TATB. No caso dos pacientes com contagem de linfócitos T-CD4+ > 350 cel/mm<sup>3</sup>, TARV pode ser iniciada após o término da TATB.

Outra abordagem possível leva em consideração a forma clínica da TB. Assim, para as formas extrapulmonar e pulmonar atípica está indicado início da TARV independentemente do resultado da contagem de linfócitos T-CD4+. Para pacientes com TB pulmonar cavitária, a TARV pode ser protelada caso a contagem de linfócitos T-CD4+ esteja acima de 350 cel/mm<sup>3</sup>. O Programa Nacional de DST/Aids propõe esta abordagem em seu último consenso, sugerindo, para casos de TB pulmonar cavitária, a realização de contagem de linfócitos T-CD4+ 30 dias após início da

TATB e, dependendo do nível de imunodeficiência, decidir pelo início ou não da TARV.

Para pacientes já em uso de TARV e que desenvolvem TB, TATB deve ser prontamente iniciada e a TARV deve ser ajustada, caso necessário, de modo a reduzir interações medicamentosas e manter supressão virológica máxima. Quando diagnóstico de TB ocorre no contexto de uma falha virológica, TATB deve ser iniciada prontamente e a TARV deve ser modificada, de preferência com auxílio de teste de resistência genotípica do HIV, visando a novo esquema terapêutico ótimo capaz de retomar controle virológico máximo, evitando-se interações medicamentosas prejudiciais.

Não há consenso a respeito do melhor manuseio da SIRI relacionada à TB. Em geral trata-se de uma síndrome auto-limitada e sem maiores repercussões clínicas de modo que a maioria dos pacientes pode ser conduzida a nível ambulatorial sem suspensão ou modificação da TATB ou da TARV.

Antiinflamatórios não esteróides devem ser utilizados para alívio de sintomas nos casos leves. Para casos de SIRI mais graves (febre alta, comprometimento das vias aéreas por compressão de linfonodos aumentados, aumento de derrames intracavitários, aumento de pressão intracraniana e síndrome da resposta inflamatória sistêmica) corticosteróides devem ser empregados (prednisona na dose de 1mg/kg/dia por 1 a 2 semanas, devendo ser retirada gradualmente em seguida). Eventualmente sintomas mais intensos podem requerer internação para melhor conduta.

**(\*) Roberto da Justa Pires Neto** é médico infectologista do Hospital São José de Doenças Infecciosas da Secretaria de Estado da Saúde do Ceará; Mestre e Doutor em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; Presidente da Sociedade Cearense de Infectologia.

# Criptococose e SRI em HIV/Aids

Por Thais Guimarães (\*)

Criptococose é micose de natureza sistêmica de porta de entrada inalatória, causada por fungos do complexo *Cryptococcus neoformans*, atualmente com duas espécies: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. A micose abrange duas entidades distintas do ponto de vista clínico e epidemiológico:

- Criptococose oportunista, cosmopolita, associada a condições de imunodepressão celular, causada predominantemente por *Cryptococcus neoformans*.

- Criptococose primária de hospedeiro aparentemente imunocompetente, endêmica em áreas tropicais e subtropicais, causada predominantemente por *Cryptococcus gattii*.

Ambas causam meningoencefalite, de evolução grave e fatal, acompanhada ou não de lesão pulmonar evidente, fungemia e focos secundários para pele, ossos, rins, supra-renal, entre outros.

A mortalidade por criptococose é estimada em 10% nos países desenvolvidos, chegando a 43% nos países em desenvolvimento. A doença ocorre como primeira manifestação oportunista em cerca de 4,4% dos casos de Aids no Brasil (Ministério da Saúde, 2000). A *Criptococose neoformans* associada à Aids predomina nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste do Brasil. Ressalta-se que em áreas de grande pressão endêmica por *C. gattii*, observa-se significativa associação deste agente com a infecção pelo HIV/Aids.

A criptococose é uma das micoses de mais fácil diagnóstico por apresentar marcado tropismo neurológico, abundância de elementos fúngicos no liquor e nas lesões, presença de cápsula característica, diagnóstico imunológico e coloração tecidual específica.

O envolvimento pulmonar na criptococose é o segundo mais frequente após o acometimento do sis-

tema nervoso central (SNC). O espectro clínico e as apresentações radiológicas relacionam-se diretamente ao estado imunológico do hospedeiro. Nos pacientes soropositivos e com doença criptocócica, os pulmões estão envolvidos em aproximadamente 30% dos casos. A manifestação pulmonar da doença pode se apresentar de diferentes formas e combinações. Deve-se ressaltar que imagens localizadas pulmonares (massas e nódulos) predominam no paciente imunocompetente, enquanto no imunocomprometido há o predomínio de infiltrado intersticial e de opacidade intersticial difusa.

É recomendada a investigação da etiologia fúngica em todos os casos de pneumonia em pacientes com infecção pelo HIV. A investigação deve ser realizada através de exames de imagem (radiografia e/ou tomografia de tórax), da cultura e pesquisa direta de fungos no escarro, hemocultura, histopatologia e antígeno criptocócico sérico.

O encontro de outras infecções oportunistas associadas à criptococose pulmonar é comum, uma vez que esta micose tende a ocorrer em fases avançadas da Aids, quando o número de linfócitos T CD4 é inferior a 100 cel/mm<sup>3</sup>.

É imperativa a investigação de doença disseminada e envolvimento do SNC pela infecção fúngica em todos os pacientes com envolvimento pulmonar por *Cryptococcus spp.* Esta investigação deve ser realizada através do exame do LCR, incluindo a pesquisa, cultura e antígeno criptocócico, além da cultura no sangue e dosagem do antígeno criptocócico sérico.

A meningoencefalite é a forma clínica mais comumente diagnosticada, ocorrendo em mais de 80% dos casos, quer sob forma isolada ou associada ao acometimento pulmonar. Apresenta-se mais frequen-

temente como meningite ou meningoencefalite aguda ou subaguda. Entretanto, lesões focais únicas ou múltiplas em SNC, simulando neoplasias, associadas ou não ao quadro meníngeo, são observadas no hospedeiro imunocompetente.

Cefaléia e febre estão presentes em 76% e 65%, respectivamente. Meningite criptocócica deve ser sempre considerada em pacientes soropositivos que apresentam cefaléia e febre inexplicada, demência progressiva e confusão mental. A hipertensão intracraniana (pressão líquórica inicial medida por raquimaniometria > 200 mmH<sub>2</sub>O, com o paciente em decúbito lateral) ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com neurocriptococose, contribuindo para significativo aumento da morbimortalidade da doença.

O manejo inicial do paciente com suspeita de neurocriptococose consiste no exame clínico e neurológico rigoroso, com realização de fundo de olho e avaliação criteriosa da presença de sinais focais. Considerando a elevada incidência de hipertensão intracraniana, ausência de sintomas clínicos preditivos, e a sua importância prognóstica, a punção lombar com raquimaniometria é fundamental para todo paciente com suspeita de meningoencefalite criptocócica. Preferencialmente deve ser precedida por exame de imagem para afastar lesões expansivas intracerebrais e prevenir complicações.

O diagnóstico da criptococose no sistema nervoso central pode ser realizado através do exame micológico direto com preparação da tinta da China, através da cultura para fungos e através do antígeno criptocócico líquórico. O padrão ouro para o diagnóstico é a cultura, sendo positiva em 89% dos pacientes não infectados pelo HIV e em 95% a 100% dos pacientes com HIV/Aids. A cultura consiste também em

parâmetro evolutivo. O antígeno criptocócico (CRAG) no LCR é um teste muito útil para o diagnóstico e é positivo em 90% dos pacientes soropositivos.

Nas formas graves, principalmente de SNC, seja o paciente infectado ou não pelo HIV, a fase de indução tem por objetivo negatificação ou redução efetiva da carga fúngica, tendo como período mínimo de tratamento duas semanas. A fase de consolidação compreende manutenção de negatividade micológica e normalização de parâmetros clínicos e laboratoriais, por pelo menos oito semanas. Segue-se a fase de supressão, também chamada de manutenção, por mínimo de um ano, com tempo adicional variando de acordo com a condição do estado imune do paciente.

A terapia de manutenção tem sido preconizada pelo alto risco de recaída nos pacientes com acentuada imunossupressão e naqueles com HIV/Aids enquanto os linfócitos T CD4+ estiverem em níveis inferiores a 100 cel/mm<sup>3</sup>. Após a estabilização dos linfócitos T CD4+ >100 a 200 cel/mm<sup>3</sup>, por mais de 6 meses, em pacientes aderentes a TARV, pode-se considerar a suspensão da terapia antifúngica de manutenção.

As drogas disponíveis são: anfotericina B, anfotericina B formulações lipídicas (complexo lipídico e lipossomal), itraconazol e fluocitosina (5-FC).

Fluconazol deverá ser iniciado na fase de consolidação, quando o paciente apresentar melhora clínica definida por: melhora do status mental, febre, cefaléia, sinais meníngeos e/ou negatificação da cultura do LCR na segunda semana. Um risco adicional do uso de fluconazol é a indução de resistência, embora rara; por ser fungistático e não induzir à esterilização precoce do LCR, não é recomendável para terapêutica de ataque, mas preferencialmente para a manutenção.

Nos pacientes com CD4+ > 100 a 200 cel/mm<sup>3</sup> por mais de seis meses e aderentes à TARV, recomenda-se a suspensão da terapêutica antifúngica de manutenção, devendo ser reiniciada se os linfócitos T-CD4

declinarem para níveis inferiores a 100 cel/mm<sup>3</sup>.

A TARV deve ser instituída em todos os pacientes com criptococose e infecção pelo HIV; entretanto, não há uma definição do melhor momento, em virtude da possibilidade de toxicidade pelo uso de várias drogas, além da ocorrência de Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SIRI).

### Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune

A SIRI é representada por piora ou reaparecimento de manifestações de um processo infeccioso/inflamatório apesar de terapêutica adequada, na qual os sintomas e sinais não são explicados por aquisição recente de infecção, evolução clínica de infecção já conhecida ou eventos adversos.

Esta síndrome tem sido registrada em 8-31% dos pacientes que iniciaram TARV após o diagnóstico de meningite criptocócica. A SIRI comumente aparece entre 3-330 dias após a introdução da TARV, sendo que em 50% dos casos o aparecimento da SIRI ocorreu após quatro semanas da introdução da TARV e em pacientes com linfócitos CD4 < 100 cel/mm<sup>3</sup>.

A manifestação mais comum é a meningite recorrente com liquor e exames de imagem demonstrando inflamação, com características diferentes do quadro clínico-laboratorial habitual da criptococose, sendo constituída por: uma das manifestações clínicas abaixo descritas e cultura em material biológico da lesão negativa para *C. neoformans*, por vezes aumento do título do antígeno no liquor, na vigência de aumento dos linfócitos T CD4+ e diminuição da carga viral.

- Doença localizada com nódulos em diversos órgãos, isoladamente ou em múltiplas localizações, tais como pulmão, gânglios, fígado ou baço;

- Episódios de comprometimento de sistema nervoso central com meningites/meningoencefalites em geral, acompanhados de aumento da pressão intracraniana;

- Presença de quadro febril in-

tenso sem outras causas aparentes além da infecção criptocócica;

- Reação inflamatória intensa, não usual, com supuração nos tecidos afetados, presença de abscessos, necrose, frequentemente com cultura negativa;

- Espectro amplo de gravidade, com evolução para óbito em 30% dos casos em algumas séries.

Outras manifestações incluem criptococomas, cerebelite, pneumonia cavitária e lesões de pele. Fatores de risco para desenvolvimento da SIRI incluem intervalo curto entre diagnóstico da criptococose e início da TARV, fungemia e altos títulos de antígeno criptocócico no momento do diagnóstico.

### Tratamento

Antifúngicos poderão ser prescritos em função da extensão e gravidade do quadro clínico, embora haja relatos de involução espontânea sem uso de terapêutica específica. Embora haja registros isolados de utilização tanto de corticosteróide como de interferon-gama, demonstrando o escasso conhecimento da imunopatogenia, ressalta-se a importância da análise conjunta dos dados clínicos e de laboratório para uma conduta racional diante do paciente. Os corticosteróides, bem como a interrupção da TARV podem ser prescritos nos casos refratários.

A punção lombar pode ser necessária para diminuir a pressão intracraniana. Retardar a introdução da TARV até a esterilização do liquor pode ser benéfico, entretanto, o momento exato e se a cultura negativa é importante para o início da TARV, ainda são questões duvidosas.

(\* **Thaís Guimarães** é médica infectologista e doutoranda pela Unifesp; atua na área de controle de infecções hospitalares no HC-FMUSP, HSPE/SP e Hospital Santa Cruz; coordenadora de Divulgação da SBI.

**Bibliografia base:** Consenso de Criptococose SBI, SPI e SBMT, 2008.

# SIRI e casos de infecções virais

Por Heverton Zambrini (\*)

A terapia anti-retroviral (TARV) em pacientes infectados pelo HIV resulta em dramáticas reduções na carga viral, elevação na contagem de células CD4+ e melhora da função imunológica. Embora estas alterações imunológicas correlacionem-se com o benefício clínico, diminuindo a frequência de infecções oportunistas e prolongando a sobrevivência do paciente, um subgrupo de pacientes apresenta uma deterioração clínica como consequência direta de um rápido e desregulado restabelecimento da resposta imune antígeno-específica durante a TARV. Esta é denominada Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SIRI).

A SIRI ocorre principalmente dentro dos três primeiros meses do início da TARV, durante a fase de rápida reconstituição imune. Pode ocorrer também, quando um esquema anti-retroviral em falha é trocado por um esquema mais potente, ou quando a TARV é retomada após uma interrupção.

As infecções virais, principalmente a infecção pelo citomegalovírus, aparecem como sendo a terceira patologia mais envolvida na SIRI, perdendo apenas para infecções pelo *Mycobacterium avium complex* e pelo *Cryptococcus neoformans*.

A patogênese da SIRI é pouco conhecida. Sabe-se, no entanto, que os seguintes tópicos estão envolvidos:

- Reconstituição imune celular em número e função;
- Redistribuição dos linfócitos;
- Defeitos na função regulatória;
- Mudança no perfil de resposta T helper (Th1 versus Th2);
- Modulação da apoptose;
- Susceptibilidade genética;
- Carga antigênica.

A SIRI das infecções virais (herpes zoster, citomegalovírus e leucoencefalopatia multifocal progressiva - vírus JC) parece estar mediada pelas células CD8+.

A SIRI pode ser classificada em categorias de acordo com o mecanismo fisiopatológico envolvido, conforme demonstra a tabela 1. As principais infecções virais relacionadas à síndrome estão listadas na tabela 2.

## Principais manifestações de infecções virais

### Herpes vírus

As infecções pelos vírus da família herpes vírus são responsáveis por uma grande parcela das infecções relacionadas à SIRI, chegando a 50%, em dois grandes estudos. O aumento nas taxas de incidência de herpes simples e herpes zoster tem sido relatado nos meses iniciais após a introdução da TARV.

O herpes simples genital tem

uma incidência aumentada de 4 a 5 vezes, aproximadamente, nos pacientes em uso de TARV nos dois primeiros meses, enquanto o herpes zoster manifesta-se na forma monodermal usual.

O tratamento de herpes simples e herpes zoster são semelhantes ao tratamento convencional. Porém casos de herpes simples refratários ao tratamento têm sido descritos. O envolvimento de sistema nervoso central é raro.

A utilização de corticoides nessas duas patologias é discutível. Nos casos graves e refratários, associados à SIRI, o seu uso está relacionado à diminuição do tempo de evolução da doença, melhora da dor aguda e da qualidade de vida. Esse uso, no entanto, não interfere na

Tabela 1

Categorias da Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune		
Categoria	Alvo	Exemplos
"Mascaramento"	Antígeno viável	Retinite por CMV, herpes zoster
Reação paradoxal	Antígeno morto ou em processo de morte	Molusco contagioso, herpes simples
Autoimune	Hospedeiro	Doença de Graves
Malignidade	Possível tumor ou patógeno associado	Sarcoma de Kaposi
Outras condições inflamatórias	Variável	Sarcoidose

Tabela 2

Infecções virais e Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune	
Agente	Apresentação Clínica
Varicela zoster	Herpes zoster
Herpes simples	Herpes orogenital recorrente, Sarcoma de Kaposi
Citomegalovírus	Retinite, vitrite, uveíte, edema macular citoide, comprometimento de SNC (demência, radículo-mielopatia, encefalite), pancreatite, comprometimento de pulmão, cólon e pele.
Parvovírus B19	Encefalite
Papiloma Vírus	Exacerbação das lesões
<i>Molluscum contagiosus</i>	Exacerbação das lesões
HBV e HCV	Hepatite
Vírus JC	Leucoencefalopatia desmielinizante

incidência ou duração da neuropatia pós-herpética. O tratamento da neuropatia pós-herpética inclui opióides, anti-depressivos tricíclicos, gabapentina e adesivos de lidocaina tópica.

#### Citomegalovírus

As principais manifestações clínicas associadas à infecção pelo citomegalovírus na SIRI são: vitrites, papilites, edema macular cistoide e uveítes. A retinite típica pelo CMV distingue-se da retinite associada à SIRI pela falta de inflamação ocular na forma típica e pela proliferação de células inflamatórias oculares na retinite por SIRI. Esta última é decorrente da presença de antígenos de CMV residuais e proteínas que servem de estímulo antigênico.

Os pacientes geralmente têm retinite por CMV quiescente e, com o início da TARV, apresentam sintomas visuais. O diagnóstico das manifestações oculares da SIRI requerem um alto grau de suspeição. Os sintomas inflamatórios são: vitrite, papilite e edema macular resultando em sintomas de perda visual e escotomas.

O tratamento da retinite por CMV inclui ganciclovir ou valganciclovir. O uso de corticoide sistêmico apresenta certo grau de sucesso, enquanto o tratamento da vitrite e uveíte se beneficia com o uso de corticosteróide intra-ocular.

#### Hepatite B e C

Os doentes com hepatite viral crônica B ou C podem enfrentar “flares” ou, raramente, correm o risco de progredir para cirrose após o início da TARV. Desta forma é difícil a distinção entre uma hepatite induzida por droga e uma hepatite associada à SIRI. Os achados da

biópsia hepática, conversão sorológica e mudanças na carga viral da hepatite B e C em pacientes com hepatite viral crônica podem ajudar no diagnóstico.

#### Outras infecções virais

##### Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP)

Trata-se de doença desmielinizante do cérebro causada pelo vírus JC. A LEMP na SIRI apresenta lesões semelhantes à tradicional, porém com alterações inflamatórias significantes ao exame de imagem. Quando submetida à biópsia cerebral, apresenta resposta inflamatória exacerbada, com inflamação mononuclear perivascular e predomínio de células T CD8+.

O uso de corticoesteróide na LEMP está autorizado quando há presença de reações inflamatórias severas e edema com efeito de massa.

##### Sarcoma de Kaposi

Uma minoria de pacientes pode, frente à SIRI, desenvolver Sarcoma de Kaposi. Pode também exacerbar as lesões pré-existentes, com aparecimento de novas lesões, inflamação local ou desenvolver linfedema. Nestes casos, a quimioterapia pode ser necessária para o tratamento das lesões.

##### Molusco contagioso e papiloma vírus

Podem aparecer lesões novas ou as lesões existentes ficarem mais exuberantes, com processo inflamatório localizado durante a SIRI. O tratamento é da mesma forma que o habitual.

#### Prevenção

Nas infecções virais tanto pode ocorrer a forma de mascaramento como a reação paradoxal. Dessa

maneira, deve-se ficar atento a todos os sinais possíveis de aparecimento da SIRI.

A história clínica detalhada de todos os pacientes com suspeita de SIRI deve ser levantada incluindo:

- Sintomas (febre, tosse ou qualquer sintoma específico). No caso das infecções virais, deve-se estar atento ao aparecimento de lesões cutâneas, aparecimento de reações inflamatórias próximas as lesões pré-existentes;

- Histórico de infecções oportunistas (IO): diagnósticos recentes e passados;

- Tratamento de IOs: data de início, duração da terapia, resposta clínica, aderência, falhas e resistência;

- Início da terapia anti-retroviral: data, regime e interação de drogas;

- Histórico de CD4 e carga viral.

O exame físico deve ser realizado com muita atenção (temperatura, frequência cardíaca e respiratória) e o exame oftalmológico deve ser realizado em todos os pacientes.

Pacientes que iniciaram a TARV com CD4 < 100 cel/mm<sup>3</sup> devem ser monitorados clinicamente com cuidado nas primeiras semanas de terapia. Devem ser orientados sobre a SIRI e que esta significa uma melhora imunológica e não uma deteriorização clínica. A TARV não deve ser descontinuada na maioria dos casos.

(\* **Heverton Zambrini** é médico infectologista; Coordenador da Enfermaria de Infectologia do Hospital Heliópolis da SES/SP; médico assistente da Disciplina de Infectologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**INFECTOLOGIA HOJE** Boletim trimestral de atualização técnico-científica da SBI, financiado pelo Programa Nacional de DST e Aids / Ministério da Saúde e UNODC. **Consultora técnica:** Dra. Thaís Guimarães **Editor:** Fernando Fulanetti (MTb 21.186/SP) **Coordenação:** Givalda Guanás **Arte e diagramação:** José Humberto de S. Santos. É permitida a reprodução do conteúdo desta publicação desde que citada a fonte.  
**DIRETORIA DA SBI (2008/10) Presidente:** Juvenio José Duailibe Furtado **Vice-Presidente:** Marcelo Simão Ferreira **1º Secretário:** Mauro José Costa Salles **2º Secretária:** Beatriz Grinsztejn **1º Tesoureiro:** Francisco Bonasser Filho **2º Tesoureiro:** Carlos Roberto Brites Alves.  
**Coordenadores:** João Silva de Mendonça (*Científico*), Thaís Guimarães (*Divulgação*) e Hamilton Antonio Bonilha de Moraes (*Informática*).  
**Sede da SBI:** Rua Domingos de Moraes, nº 1061 - cj. 114 - CEP 04009-002 - Vila Mariana - São Paulo/SP. Tel/fax: (11) 5572-8958 / 5575-5647.  
 Website na internet: www.infectologia.org.br. E-mail institucional: sbi@infectologia.org.br



NAÇÕES UNIDAS  
Escritório contra Drogas e Crime



Ministério  
da Saúde

