

# VIH: Aspectos Neuropsiquiátricos da Infecção e da Terapêutica

## *HIV: Neuropsychiatric Aspects of Infection and Therapy*

Rute Alves\*, Ana Margarida Baptista\*, Adriana Moutinho\*, Filipa Moutinho\*, Joana Teixeira\*

### RESUMO:

Desde o seu reconhecimento na década de 80, a infecção por VIH atingiu já 65 milhões de pessoas, em todo o mundo. A presença do vírus no SNC acontece na maioria dos doentes afectados, sendo cada vez mais identificadas perturbações neuropsiquiátricas associadas à infecção e/ou ao tratamento com ARV. Este artigo pretende rever sumariamente a neuropatogénese e as alterações neuropsiquiátricas associadas à infecção VIH e ao tratamento com TARV, bem como a sua abordagem terapêutica.

**Palavras-Chave:** VIH; Manifestações Neuropsiquiátricas; TARV.

### ABSTRACT:

*Since its recognition in the 80s, HIV infection has reached 65 million people worldwide. The presence of the virus in CNS occurs in most patients, increasingly being identified neuropsychiatric disorders associated with infection and / or treatment with ARV. This article intends to briefly review the neuropathogenesis and neuropsychiatric disorders associated with HIV infection and treatment*

*with HAART, as well as its therapeutic approach.*

**Key-Words:** HIV; Neuropsychiatric Manifestations; HAART.

### INTRODUÇÃO

Os primeiros casos detectados de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), reportados ao início dos anos 80<sup>1,2</sup>, foram caracterizados como uma condição de evolução fatal<sup>3</sup>, predominantemente associada a homossexuais masculinos<sup>4</sup>. Desde então, foram feitos enormes avanços na abordagem terapêutica da infecção, com um aumento subsequente na saúde e sobrevida dos infectados<sup>3</sup>. Deste modo, a infecção pelo VIH tornou-se, nos países industrializados, uma doença crónica<sup>3,5</sup>, cuja abordagem deve ser estruturada a longo prazo<sup>3</sup>. Apesar da evolução verificada nos últimos anos, estima-se que 65 milhões de pessoas em todo o mundo tenham sido infectadas até à actualidade<sup>2</sup>, tornando-se este um desafio à Saúde Pública das últimas décadas<sup>1</sup>. Em Portugal, de 1982 a 2011, foram notificados 41035 casos de infecção, com 9317 mortes consequentes<sup>6</sup>.

\* Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa. ✉ rutepalves@yahoo.com

Recebido / Received: 17/05/2013 · Aceite / Accepted: 16/07/2013

A infecção pelo tipo I do vírus (VIH-1) é a mais predominante nos países desenvolvidos<sup>2</sup>, comprometendo rapidamente o sistema imune do hospedeiro<sup>5,7</sup>, destruindo a sua habilidade para combater infecções e algumas neoplasias<sup>2</sup>. O VIH atinge o sistema nervoso central (SNC) em praticamente todos os infectados<sup>8</sup>, deste modo, estão-lhe associadas variadas perturbações neuropsiquiátricas<sup>9</sup>. O reconhecimento tardio destas perturbações está relacionado com baixa adesão à terapêutica anti-retroviral (TARV), prejuízo na qualidade de vida, aumentos globais nos custos de saúde e maior mortalidade, entre outros<sup>10</sup>.

Assim, este artigo pretende descrever brevemente a neuropatogénese da infecção pelo VIH-1, bem como os quadros neuropsiquiátricos a ela associados directamente ou decorrentes da terapêutica anti-retroviral. Serão ainda contempladas sucintamente as diversas abordagens terapêuticas destas alterações neuropsiquiátricas.

## MÉTODOS

Foi efectuada uma pesquisa na literatura até 31 de Dezembro de 2012, através da *Pubmed* e *B-on*, utilizando as seguintes palavras-chave: *HIV*, *neuropsychiatric manifestations*, *HAART*. Foram também pesquisados manuais relativos a estas temáticas. Os artigos foram avaliados e seleccionados de acordo com o conteúdo e adequação aos objectivos da revisão. Por fim, no sentido de obter dados da realidade Portuguesa, foi pesquisada informação através do site oficial da Direcção Geral de Saúde ([www.dsg.pt](http://www.dsg.pt)).

## NEUROPATOGÉNESE

O SNC é infectado precocemente no curso da doença<sup>1, 11, 12</sup>, encontrando-se o ácido ribonucleico (RNA) do vírus detectável no líquido cefalo-raquidiano (LCR) oito dias após a exposição<sup>13</sup>. Existem vários mecanismos para a invasão, infecção e sustentação da infecção, pelo vírus VIH, entre eles<sup>7,8,11,12,14</sup>:

- a) Infecção dos monócitos que transportam o vírus através da barreira hemato-encefálica (BHE), num efeito descrito como de *cavalo de tróia*<sup>1,7,8</sup>.
- b) Diferenciação dos monócitos infectados em macrófagos, com replicação dos mesmos e propagação da infecção. Nesta fase são activados receptores de quimocinas, mediadores inflamatórios, enzimas de degradação da matriz extracelular e receptores mediados pelo glutamato, com disrupção da função glial e neuronal secundárias. Podem ainda ser libertados viriões que facilitam a infecção das células da microglia.
- c) Interacção *célula-a-célula*, com fusão das células que expressam CD4 e co-receptores do vírus, resultando na formação de células gigantes multinucleadas, que são características da infecção no SNC.
- d) T CD4+ infectados podem também atravessar a BHE, servindo como mecanismo adicional de entrada do vírus no SNC.

## COMPLICAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS ASSOCIADAS À INFECÇÃO VIH

A prevalência de perturbações psiquiátricas associadas à infecção VIH encontra-se entre os 5 e os 30%<sup>10</sup>. A infecção pelo VIH, tem um

grande impacto emocional<sup>15</sup> e efeitos na vida pessoal, sexual, ocupacional e social do indivíduo<sup>16</sup>. Dada a sua associação a um curso maligno e inexorável os infectados são, muitas vezes, vítimas de estigma<sup>16</sup>. São conhecidos diversos quadros neuropsiquiátricos associados a esta infecção<sup>9</sup>. Inversamente, pessoas com doença mental grave são mais vulneráveis a esta infecção<sup>16</sup>, sendo necessária uma cuidada abordagem da prevenção nesta população.

### Alterações Cognitivas

Com a introdução da TARV, nos anos 90, a incidência<sup>14</sup> e gravidade<sup>1</sup> das perturbações cognitivas associadas ao VIH têm vindo a diminuir<sup>1,14</sup>. No entanto, a prevalência das mesmas tem vindo a aumentar, graças à maior sobrevivência dos pacientes<sup>1,14</sup>. As alterações cognitivas estão presentes em 20 a 30%<sup>1</sup> dos pacientes e cursam com défices de atenção e memória<sup>14</sup>, disfunção motora e/ou comportamental<sup>1</sup>. Para o diagnóstico destas alterações, é obrigatório o despiste de causas metabólicas, endócrinas, infecciosas ou neoplásicas<sup>1</sup>. Actualmente estão classificados 3 sub-tipos destas alterações, com base na gravidade clínica e impacto na vida do doente<sup>1,14</sup>. Estas são:

a) Transtorno neurocognitivo assintomático. Está presente em até 15% dos infectados<sup>1</sup>, que podem apresentar alterações no funcionamento cognitivo, que não interferem nas actividades da vida diária (AVDs)<sup>1</sup>. Estas alterações podem ser detectadas precocemente através da Escala Internacional de Demência Associada ao VIH<sup>17</sup>.

b) Transtorno neurocognitivo leve. Em que existem alterações cognitivas e motoras, com impacto pouco marcado nas AVDs<sup>1</sup>.

c) Demência. O VIH é a causa mais comum de demência antes dos 40 anos<sup>17</sup>, sendo esta uma forma de demência subcortical<sup>1,14</sup>. Pode ser a manifestação inicial da infecção em 5%<sup>1</sup> dos doentes e a sobrevivência média após o diagnóstico é de 44 meses<sup>18</sup>. Estão identificados diversos factores de risco para o seu desenvolvimento, como diagnóstico da infecção em idade avançada, elevada carga viral plasmática e no LCR, contagem de CD4 < 100 céls./mm<sup>3</sup> e progressão de doença sistémica, entre outros<sup>1</sup>.

O tratamento com TARV, baseado no perfil de penetração no SNC<sup>14,19</sup>, é o único com melhoria do desempenho cognitivo comprovada, até agora<sup>14</sup>. Não se mostrou benéfico o tratamento com outros fármacos, como bloqueadores dos canais de cálcio, antagonistas NMDA, antagonistas MAO ou antioxidantes<sup>14</sup>.

### Reacções Agudas ao Stress

São mais comuns na altura do diagnóstico da infecção, no entanto a sua incidência variável depende de um aconselhamento adequado pré e pós-diagnóstico. As principais manifestações sintomáticas desta fase são de ansiedade, contudo deve ter-se em especial atenção a existência de ideação/tentativa de suicídio, abuso de substâncias, isolamento social ou precipitação de depressão *major*. A negação pode levar a aumento dos comportamentos de risco relativamente à transmissão da infecção<sup>15</sup>.

### **Perturbações de Ajustamento**

Podem ocorrer em qualquer estadio da doença, após um evento *stressor* identificável. Surgem em 4 a 10%<sup>20</sup> dos infectados, sendo um dos diagnósticos mais comuns daqueles referenciados aos Serviços de Saúde Mental<sup>21</sup>, sendo que normalmente segue um curso benigno. Os sintomas predominantes são de ansiedade, depressão e insónia<sup>10</sup>.

### **Perturbações de Ansiedade**

A prevalência de distúrbios de ansiedade nos infectados é de 4 a 40%, conforme os critérios diagnóstico utilizados<sup>10</sup> e o estadio da infecção<sup>16</sup>. Enquanto a perturbação de ansiedade generalizada (PAG)<sup>16</sup> é o diagnóstico mais comum, as taxas de perturbação de pânico (PP) e a obsessiva-compulsiva (POC) não se encontram aumentadas nestes doentes<sup>10,16</sup>. A perturbação de *stress* pós-traumática tem sido relatada em doentes que experienciaram múltiplas perdas relacionadas com a infecção<sup>16</sup>. Abuso dos consumos de álcool ou drogas pode ser encontrado na tentativa de auto-medicação destes sintomas<sup>15</sup>.

### **Depressão**

As taxas de prevalência de depressão são díspares entre diferentes estudos (30-61%), sendo contudo maiores que na população em geral<sup>10</sup>. A sua presença influencia o curso da doença e a adesão à TARV, bem como a qualidade de vida e a mortalidade associadas<sup>10,16,22</sup>. Apesar disso, esta condição permanece subdiagnosticada nesta população<sup>22</sup>. O diagnóstico de depressão representa um desafio, uma vez que sintomas somáticos como a fadiga, anorexia, insónia e dor podem ser devidos a doença fí-

sica<sup>10,16,22</sup>. Deste modo, os sintomas cardinais devem estar presentes<sup>16</sup>.

### **Mania**

Podem ocorrer na sequência de doença bipolar prévia ou secundária a diversas condições médicas (alterações cognitivas, abuso de substâncias, doenças neurológicas) ou iatrogénicas<sup>10,16,22</sup>. A mania *de novo* é rara, encontrando-se em 1 a 2% dos VIH-positivos e 4 a 8% dos doentes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA ou AIDS)<sup>22</sup>, sendo que nos últimos é maioritariamente devida a síndrome demencial<sup>3,22</sup>. Por vezes chamada de *AIDS mania*, esta condição difere fenomenologicamente da mania decorrente de doença bipolar, tanto no seu perfil sintomático como em gravidade, sendo caracterizada por maior irritabilidade em vez de euforia<sup>22</sup>.

### **Perturbações Psicóticas**

Apesar de menos comuns que as do humor<sup>22</sup>, as perturbações psicóticas mantêm, nos infectados, prevalência superior à verificada na população em geral<sup>3</sup>. Os sintomas psicóticos podem dever-se a outras perturbações psiquiátricas, como perturbações afectivas, esquizofrenia, abuso de substâncias, *delirium*<sup>3,10,16</sup>, demência, outras perturbações cerebrais orgânicas ou iatrogenia<sup>16</sup> (apesar de raramente ser precipitada pela TARV<sup>22</sup>). A prevalência da psicose *de novo* é de 0,5 a 15%<sup>3,10</sup>, sendo esta mais comumente encontrada em estadios finais da infecção<sup>10</sup>, particularmente em indivíduos com alterações neurocognitivas já estabelecidas<sup>10,22</sup>.

### Abuso de Substâncias / Álcool

Consumos activos aumentam o risco de transmissão do vírus<sup>10,16</sup> e estão associados a diminuída adesão à TARV<sup>10</sup> e a progressão da doença<sup>23</sup>, nomeadamente disfunção neurocognitiva<sup>24</sup>. O consumo abusivo de álcool acontece, em alguma fase da vida, em 22 a 64% dos VIH-positivos<sup>10</sup>, existindo possibilidade de interacções com a TARV. As perturbações atribuídas ao uso de substâncias afectam de 30 a 56% dos infectados<sup>10</sup>, com interacções entre Inibidores da Protease (IP) e MDMA, anfetaminas, ketamina, LSD, PCP. Interacções entre TARV e cocaína ou THC não estão descritas<sup>10</sup>.

### Delirium

É o diagnóstico neuropsiquiátrico mais comum na população infectada hospitalizada, com 40 a 65% e pode surgir tanto na fase aguda da infecção como nos estadios mais avançados, onde é mais frequente<sup>10,25</sup>. A detecção e correcção da causa primária é a abordagem primordial. Concomitantemente deverá ser efectuado tratamento sintomático adjuvante<sup>10</sup>.

### Suicídio

A ideação suicida é comum entre estes pacientes, com aumento das tentativas de suicídio (21,4%) e das mortes por suicídio (3,3%), face à população geral<sup>26</sup>. O risco está aumentado quer nas fases precoces ou tardias da infecção, podendo atingir 30% dos doentes, na altura do diagnóstico serológico e nos 6 meses subsequentes<sup>15</sup>. Os factores de risco descritos para o seu surgimento são: presença de sintomas relacionados com o vírus, comorbilidade psiquiátrica ou abuso de substâncias, antecedentes familiares de suicídio, múltiplas perdas

devidas à doença, mau suporte social e financeiro, alto grau de neuroticismo e presença de estigma<sup>10,15,16</sup>.

### Worried Well

Também chamado de *AIDS phobia* ou *pseudo-AIDS*, é um síndrome que surge em indivíduos não infectados, que expressam a sua ansiedade e medo excessivo com o facto de contraírem o vírus<sup>16</sup>, através de Hipocondria, PAG, PP ou POC<sup>15,16</sup>.

### QUADROS NEUROPSIQUIÁTRICOS ASSOCIADOS À TARV

A penetração da TARV no SNC é descrita como uma faca de dois gumes (*two-edge sword*), uma vez que, se por um lado é desejável, por diminuir as complicações do SNC associadas à infecção, por outro aumenta o risco de quadros neuropsiquiátricos iatrogénicos<sup>3,4</sup>. Os anti-retrovirais que apresentam melhor penetração no SNC são a zidovudina, a estavudina, o abacavir, o efavirez, a nevirapina e o indinavir<sup>4</sup>. Entre os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTR) a zidovudina origina agitação, confusão e insónia em mais de 5% dos tratados por mais de um ano, existindo ainda várias referências de episódios maníformes de novo a ela associados<sup>3</sup>. Dentro dos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR), o enfavirez provoca diversos sintomas neuropsiquiátricos<sup>27,28</sup>, em cerca de 50% dos doentes com ele tratados<sup>28</sup>, que em geral são auto-limitados e com resolução em cerca de seis a dez semanas<sup>13</sup>. Deste modo, o uso deste fármaco deve ser evitado em indivíduos com antecedentes psiquiátricos. Os inibi-

dores da protease (IP) e da fusão (IP) não parecem apresentar alterações tão proeminentes como as das classes anteriores<sup>3,4</sup>.

## CONCLUSÃO

Além do impacto marcado em diversas dimensões (pessoal, familiar, ocupacional e social) da vida do doente, a infecção VIH está associada a uma alta prevalência de perturbações neuropsiquiátricas, muitas das quais com características clínicas particulares, diferentes das apresentadas na população não-infectada. A abordagem do doente infectado requer a presença de uma equipa multidisciplinar, com a qual possa ser feita a detecção e tratamento precoces das diferentes perturbações neuropsiquiátricas. Salienta-se, por fim, que intervenções psiquiátricas apropriadas podem ainda contribuir para a prevenção da contaminação por parte da população com patologia do foro mental.

### Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests*:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

*The authors have declared no competing interests exist.*

### Fontes de Financiamento / *Funding*:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

*The authors have declared no external funding was received for this study.*

### Bibliografia / *References*

1. Christo PP: Alterações Cognitivas na Infecção pelo HIV e AIDS. Rev Assoc Med Bras. 2010; 56(2): 242-247.
2. Boissé L., Gill M., Power C.: HIV Infection of the Central Nervous System: Clinical Features and Neuropathogenesis. Neurol Clin. 2008; 26(3): 799-819.
3. Treisman G., Kaplin A.: Neurologic and psychiatric complications of antiretroviral agents. AIDS. 2002; 16: 1201-1215.
4. Brown K., Inge L., Rathore M.: Neurologic Consequences of Antiretroviral Treatment, cap. 11. Barton L. Friedman N. The Neurological Manifestations of Pediatric Infectious Diseases and Immunodeficiency Syndromes. Boston. Human Press. 2008; 173-182.
5. Warriner E., *et al.*: Immune Activation and Neuropsychiatric Symptoms in HIV Infection. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2010; 22 (3): 321-328.
6. Departamento de Doenças Infecciosas, Unidade de Referência e Vigilância Epidemiológica. Núcleo de Vigilância Laboratorial de Doenças Infecciosas. Colaboração com Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA. Infecção VIH/SIDA: a situação em Portugal a 31 de dezembro de 2011. ISNA, IP. 2012; Documento VIH/SIDA nº 143: 5-75.
7. Kaul M., Zheng J., Okamoto S., Gendelman HE.: Lipton SA. HIV-1 infection and AIDS: consequences for central nervous system. Cell Death and Differentiation. 2005; 12 Suppl: 878-892.
8. Spudich S., González-Scarano F.: HIV-1 Related Central Nervous System Disease: Current Issues in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012; 2: 1-14.
9. Watkins CC., Treisman GJ.: Neuropsychiatric complications of aging with HIV. J Neurovirol. 2012; 18(4):277-290.

10. Gallego L., Barreiro P., Lopéz-Ibor JJ.: Diagnosis and Clinical Features of Major Neuropsychiatric Disorders in HIV infection. *AIDS Rev*. 2011; 13: 171-179.
11. Kovalevich J., Langford D.: Neuronal toxicity in HIV CNS disease. *Future Virol*. 2012; 7(7):687-698.
12. Rausch DM., Davis MR.: HIV in the CNS: Pathogenic relationships to systemic HIV disease and other CNS diseases. *Journal of NeuroVirology*. 2001; 7: 85-96.
13. Valcour V., *et al.*: Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J Infect Dis*. 2012; 206(2):275-282.
14. Lindl KA., Marks DR., Kolson DL., Jordan-Sciuto KL.: HIV-Associated Neurocognitive Disorder: Pathogenesis and Therapeutic Opportunities. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2010; 5: 294-309.
15. Dilley M., Fleming S.: Intracranial Infections. Cap. 7. David A. Fleming S. Kopelman M. Lovestone S. Mellers J. Lishman's Organic Psychiatry, A Textbook of Neuropsychiatry, 4<sup>th</sup> edition. River Street. Willey-Blackwell. 2009; 397-472.
16. Chandra P., Desai G., Ranjan S.: HIV & psychiatric disorders. *Indian J Med Res*. 2005; 121: 451-467.
17. Sacktor NC., *et al.*: The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS*. 2005; 19:1367-1374.
18. McArthur JC., Brew BJ., Nath A.: Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol*. 2005; 4:543-555.
19. Letendre S.: Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med*. 2011; 19(4):137-142.
20. Nebhinani N., Mattoo SK., Wanchu A.: Psychiatric morbidity in HIV-positive subjects: a study from India. *J Psychosom Res*. 2011; 70(5):449-54.
21. Galvan FH., Burnam MA., Bing EG.: Co-occurring psychiatric symptoms and drug dependence or heavy drinking among HIV-positive people. *J Psychoactive Drugs*. 2003; 35(1):153-160.
22. Dubé B., Benton T., Cruess D., Evans D.: Neuropsychiatric manifestations of HIV infection and AIDS. *J Psychiatry Neurosci*. 2005; 30(4): 237-246.
23. Baum MK., Rafie C., Lai S., Sales S., Page JB., Campa A.: Alcohol use accelerates HIV disease progression. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010; 26(5):511-518.
24. Green JE., Saveanu RV., Bornstein RA.: The effect of previous alcohol abuse on cognitive function in HIV infection. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(2):249-254.
25. Kerrihard T., Breitbart W.: General issues in hospital HIV psychiatry. Cap. 7. Citron K. Brouillette MJ. Beckett A. HIV and Psychiatry, A Training and Resource Manual, 2<sup>nd</sup> edition. Cambridge . Cambridge University Press. 2005: 128-137.
26. Aldaz P, *et al.*: Mortality by causes in HIV-infected adults: comparison with the general population. *BMC Public Health*. 2011; 11:300.
27. Kranick SM., Nath A.: Neurologic complications of HIV-1 infection and its treatment in the era of antiretroviral therapy. *Continuum (Minneapolis)*. 2012; 18(6):1319-1337.
28. Kenedi CA., Goforth HW.: A systematic review of the psychiatric side-effects of efavirenz. *AIDS Behav*. 2011; 15(8):1803-1818.