ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Neuropatias periféricas associadas à infecção por VIH: aspectos clínicos, diagnóstico diferencial e abordagem terapêutica

HIV-associated peripheral neuropathies: clinical presentation, differential diagnosis and treatment

/ A. C. Miranda[1] **/ D. P. Bento**[1] **/ L. Santos**[2] **/ C. Araújo**[1] **/ K. Mansinho**[1]

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.
Hospital de Egas Moniz
[1] Serviço de Infecciologia e Medicina Tropical
[2] Serviço de Neurologia

Correspondência:

Ana Cláudia Miranda
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.
Hospital de Egas Moniz
Serviço de Infecciologia e Medicina Tropical
Rua da Junqueira nº 126
1349-019 Lisboa

Telefone: 96 6443560
Fax: 21 0432365
e-mail: anacbcm@gmail.com

/ Resumo

A optimização dos esquemas anti-retrovíricos de elevada eficácia revolucionou a história natural de várias doenças oportunistas, conduzindo a uma redução da mortalidade e da morbilidade associadas à infecção por VIH.

A incidência das doenças do sistema nervoso central, relacionadas com a infecção por VIH, tem diminuído, mas este continua a ser um órgão preferencial da acção do vírus. Os distúrbios do sistema nervoso periférico (SNP) não apresentam a mesma tendência, reflexo não só do efeito citopático directo do vírus, como da neurotoxicidade de alguns anti-retrovíricos (ARV).

No sistema nervoso ocorre uma produção exuberante de mediadores inflamatórios, que perpetuam um estado de activação crónica e desregulação imunitária, conduzindo a duas entidades clínicas: a demência associada a VIH e a neuropatia periférica.

As doenças do SNP podem suceder em qualquer estádio da infecção e os diferentes tipos de neuropatias distinguem-se de acordo com: a clínica, a história terapêutica, a fase da infecção e o padrão electrofisiológico.

As neuropatias são a forma mais comum de disfunção do SNP, destacando-se a polineuropatia sensitiva distal e a neuropatia sensitiva tóxica secundária aos ARV.

O diagnóstico precoce da neuropatia periférica facilita o alívio sintomático, contrariando a degradação neurológica e o compromisso da qualidade de vida do doente.

/ Abstract

The introduction of HAART regimens permitted a significant reduction of HIV-infection associated morbidity and mortality. As a consequence, many opportunistic infections changed their natural history.

The nervous system is one preferential HIV target, functioning as a sanctuary of viral replication, where a continuous and aberrant inflammatory response, mediated by several chemokines, takes place dysregulating the immune response of the individual.

The incidence of central nervous system diseases has decreased but, at the same time, the disturbances of the peripheral nervous system show a tendency to rise.

This factor relates to the direct cytotoxic effect of HIV and to some antiretrovirals neurotoxicity.
Disturbances of peripheral nervous system can occur at any stage of HIV infection, but the most prevalent conditions are sensory neuropathies, namely, distal-sensory polyneuropathy and antiretroviral toxic neuropathy.
Their differential diagnosis is based on clinical aspects, medical history and electrophysiologic studies.
Early diagnosis promotes adequate treatment initiation and symptoms relive, avoiding neurologyc degradation and patient disability.

/ Introdução

O desenvolvimento e a introdução de novas classes de anti-retrovíricos (ARV), desde meados da década de 1990, permitiram a utilização de esquemas terapêuticos de elevada eficácia, com repercussões imediatas no controlo virológico e na recuperação imunológica do doente infectado pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).

As actuais estratégias terapêuticas revolucionaram a história natural de várias infecções e doenças oportunistas, conduzindo a uma redução significativa da mortalidade e da morbilidade associadas à infecção por VIH.

Apesar da incidência das doenças do sistema nervoso central relacionadas com a infecção por VIH ter diminuído, o sistema nervoso continua a ser um órgão alvo preferencial do vírus, funcionando como um dos santuários da infecção latente.

Consideram-se dois grupos de vírus VIH, de acordo com o tipo preferencial de células que são infectadas: os que apresentam tropismo pelos linfócitos T (*T-tropic*) e os que têm tropismo especial pelos macrófagos (*M-tropic*). O tipo de co-receptor celular é diferente para cada um dos grupos: CD4 e CXCR4 para os *T-tropic* e CCR5 para os *M-tropic*. O tipo de vírus que infecta predominantemente as células cerebrais é o que apresenta tropismo M, embora possa, também, infectar células que não exprimem receptores CD4, tais como os astrócitos [1].

O cérebro pode funcionar como santuário da replicação vírica, não só pela existência da barreira hemato-encefálica, que pode dificultar a penetração dos anti-retrovíricos, como pelo facto do vírus permanecer sequestrado nos macrófagos, células alvo da infecção no sistema nervoso central.

As células da micróglia e os macrófagos são capazes de conter e perpetuar a infecção, sem que ocorra activação celular, enquanto os astrócitos necessitam de estimulação das citocinas, para que suceda a replicação vírica e a produção de viriões.

O VIH penetra no sistema nervoso numa fase muito precoce da infecção, etapa provavelmente dependente da estimulação dos monócitos periféricos.

A infecção por VIH é responsável por um estado crónico de activação imunológica, que condiciona a estimulação e a desregulação dos macrófagos, células produtoras de citocinas que perpetuam a resposta inflamatória.

Um dos locais onde ocorre maior produção de mediadores inflamatórios é o sistema nervoso, quer central (SNC), quer periférico (SNP). No contexto da infecção por VIH, esta desregulação inflamatória está na génese de duas entidades clínicas distintas, a demência associada ao VIH e a neuropatia periférica sensitiva.

Contrariando a diminuição da incidência das doenças do SNC, as manifestações do SNP não apresentam a mesma tendência, reflexo não só do efeito citopático directo do vírus, como do potencial neurotóxico de alguns dos anti-retrovíricos prescritos [2].

/ Discussão

Doenças do sistema nervoso periférico associadas à infecção por VIH

As doenças do SNP associadas à infecção por VIH podem suceder em qualquer estádio da doença, sendo a manifestação mais comum a neuropatia sensitiva distal, presente em cerca de 36% dos doentes com critérios de SIDA (Síndroma de Imunodeficiência Humana Adquirida) [1].

Alguns doentes com neuropatia periférica não apresentam sinais ou sintomas, estimando-se que apenas 10-15% sejam sintomáticos.

As formas sintomáticas ocorrem mais frequentemente em estádios avançados da infecção, fases da doença em que 30-100% dos doentes apresentam algum grau de compromisso do sistema nervoso periférico[3].

Estão identificados alguns factores de risco para desenvolvimento de neuropatia periférica: idade superior a 40 anos, imunossupressão acentuada (células TCD4$^+$ <50/µl), ARN VIH plasmático elevado (>10.000 cp/ml), exposição a terapêutica anti-retrovírica e existência de outras co-morbilidades como, diabetes, défice de vitamina B12, infecção crónica pelo vírus da hepatite C, desnutrição, alcoolismo ou tratamento com fármacos neurotóxicos (ex. isoniazida, talidomida, vincristina) [1,4,5].

Os diferentes tipos de neuropatias periféricas, presentes no contexto da infecção por VIH, distinguem-se de acordo com: as manifestações clínicas e a história terapêutica, a fase da infecção VIH em que ocorrem os sintomas e os achados electrofisiológicos e laboratoriais concomitantes (Figura 3) [2].

Na tabela 1 estão enumeradas as principais formas clínicas de neuropatia periférica associadas à infecção por VIH.

TABELA 1 - TIPOS DE NEUROPATIAS PERIFÉRICAS ASSOCIADAS À INFECÇÃO POR VIH.

Tipos de neuropatias periféricas associadas à infecção por VIH:
Neuropatias sensitivas
Polineuropatia simétrica sensitiva distal
Neuropatia sensitiva tóxica secundária à terapêutica anti-retrovírica
Polineuropatias inflamatórias
Polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda
Polineuropatia inflamatória desmielinizante crónica
Mononeuropatia Multiplex
Neuropatias associadas a infecções oportunistas
Polirradiculopatia Progressiva – Vírus Citomegálico (CMV)
Neuropatia associada à síndroma de linfomatose difusa infiltrativa
Infiltração por linfócitos TCD8$^+$

Neuropatias sensitivas

Polineuropatia simétrica sensitiva distal e Neuropatia sensitiva tóxica secundária à terapêutica anti-retrovírica

As neuropatias sensitivas são a forma mais comum de disfunção do SNP, presentes em mais de um terço dos doentes infectados por VIH, em particular, naqueles que se encontram em estádios de imunossupressão grave.

O grupo das neuropatias sensitivas engloba duas entidades principais, a polineuropatia simétrica sensitiva distal e a neuropatia sensitiva tóxica secundária à terapêutica anti-retrovírica.

Do ponto de vista clínico, ambas as situações manifestam-se com disestesias e parestesias de distribuição ascendente e simétrica.

O compromisso motor é, geralmente, uma manifestação tardia da doença, sendo a disfunção dos músculos intrínsecos profundos dos pés o sinal mais precoce denunciador do envolvimento motor.

O doente refere dor à palpação da região plantar, sensação de dormência e queimadura nos pés, com agravamento durante a noite ou após o caminhar, condicionando instabilidade da marcha (marcha antálgica). O exame neurológico revela reflexos aquilianos ausentes ou diminuídos.

Os achados laboratoriais, assim como, a análise citoquímica do líquor não revelam alterações em particular.

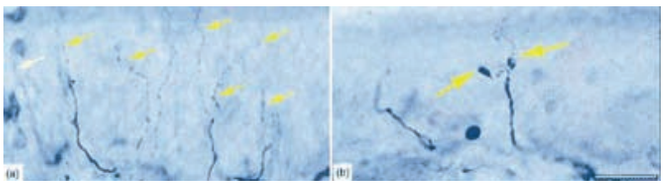
O estudo electrofisiológico é compatível com um padrão de neuropatia axonal.

A biópsia cutânea pode ser um instrumento diagnóstico útil, revelando a degeneração das fibras sensitivas de menor diâmetro da epiderme (mielinizadas ou não), com poucos sinais de regeneração e infiltrado inflamatório (Figura 1) [5,6].

O diagnóstico diferencial entre as duas formas de neuropatia sensitiva baseia-se na evolução dos défices sensitivos e na história prévia da terapêutica anti-retrovírica.

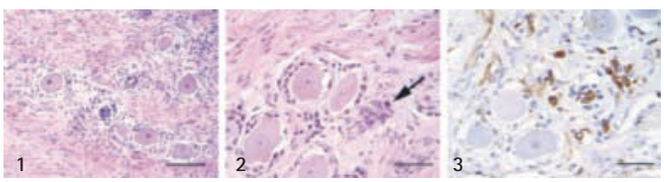
A polineuropatia simétrica sensitiva distal ocorre em estádios mais avançados da infecção por VIH e apresenta uma evolução indolente, enquanto a neuropatia sensitiva tóxica, secundária à terapêutica anti-retrovírica, tem uma evolução mais rápida, com instalação dos défices sensitivos entre a primeira semana e os 6 meses após a prescrição da terapêutica [7]. Do ponto de vista clínico e histológico, não se diferencia da polineuropatia simétrica sensitiva distal e a sua ocorrência é facilitada em doentes com compromisso sensitivo prévio.

Os mecanismos patogénicos subjacentes a cada uma das situações apresentam em comum a degeneração axonal distal das fibras sensitivas nociceptivas da epiderme e



Adaptado de: AIDS.2002;16(16):2105-17. Lippincott Williams & Wilkins
http://www.medscape.com/viewarticle/445189

Figura 1
(a) Biópsia cutânea de um indivíduo saudável (controlo)
(b) Biópsia cutânea de doente infectado por VIH, com polineuropatia distal sensitiva
– diminuição da densidade das fibras sensitivas de menor diâmetro, ao nível da epiderme
– edema das fibras nervosas



Adaptado de: AIDS.2002;16(16):2105-17. Lippincott Williams & Wilkins
http://www.medscape.com/viewarticle/445189

Figura 2
1 – Raízes dos gânglios dorsais (RGD) com neurónios sensitivos aumentados e infiltrado inflamatório.
2 – Aspecto de perda neuronal, nódulo de *Nageotte* (seta) e infiltrado inflamatório.
3 – Infiltração e activação macrofágica (coloração por técnica de imunohistoquímica, com marcação de anticorpos anti-CD68).
Escala: barras correspondem a 50µm.

das raízes dos gânglios dorsais (RGD), manifestando-se através de um padrão definido como "*dying back*", um processo de morte neuronal retrógrada. As fibras nocicetivas térmicas, álgicas e vibratórias são as mais atingidas, permanecendo preservada a sensibilidade propriocetiva [1,7].

O VIH exerce efeito citopático directo nas células dos nervos periféricos e das RGD, através da ligação da glicoproteína de superfície gp120 ao co-receptor celular CXCR4. A interacção entre o vírus e a célula nervosa induz a infiltração local por linfócitos e macrófagos, os quais libertam citocinas indutoras da apoptose neuronal (IL-6, IL-1, IFN-γ e óxido nítrico). Por sua vez a libertação de TNF-α (Factor de Necrose Tumoral - alfa) secundária à estimulação das células de *Schwann* é, também, um mediador no processo de morte e degeneração axonal distal, que se regista a nível das fibras sensitivas da epiderme [1,2].

O extenso infiltrado inflamatório celular, constituído por linfócitos e macrófagos activados e aglomerados de células satélites, forma os nódulos de *Nageotte* (Figura 2). A quantidade de macrófagos activados existentes correlaciona-se com a expressão sintomática da doença.

A inflamação multifocal mediada pela libertação contínua de citocinas pró-inflamatórias, pela alteração da permeabilidade dos canais de Na^{+}/Ca^{++}, que promove um estado de hiperexcitabilidade da membrana, e pelo efeito citopático directo do VIH através da libertação de substância P, são alguns dos mecanismos fisiopatológicos da dor.

A neuropatia sensitiva tóxica secundária à terapêutica anti-retrovírica resulta da toxicidade mitocondrial associada a alguns nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NITR) e das alterações metabólicas resultantes da utilização dos inibidores da protease (IP).

Alguns NITR interferem com a actividade da polimerase γ, enzima fundamental para a síntese de ADN mitocondrial, desregulando o metabolismo oxidativo da mitocondria e interferindo com a produção da energia celular.

A disfunção do metabolismo mitocondrial, com o consequente aumento dos níveis de ácido láctico, interfere com a metabolização de ADNmt e diminuiu a produção de factores neurotróficos, como o Factor de Crescimento Neural (FCN), e de acetil-L-carnitina, substratos importantes que regulam a função dos nervos periféricos[1,8,9,10].

Os fármacos com maior toxicidade mitocondrial são alguns dos análogos da timidina e da citosina, em particular, estavudina (d4T), didanosina (ddI) e zalcitabina (ddC), este último apresentando o maior potencial neurotóxico [2,3,11]. Outros NITR como lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC), abacavir (ABC) e tenofovir (TDF) apresentam menor potencial ou ausência de toxicidade e não parecem associar-se a neuropatia periférica tóxica.

A zidovudina (AZT), embora análogo da timidina, tem maior actividade a nível das mitocondrias das células do músculo, do cérebro e do fígado, pelo que não se relaciona com o desenvolvimento de neuropatia.

Cerca de 36% dos doentes sob tratamento anti-retrovírico com NITR desenvolvem sinais de neuropatia periférica, embora a maioria se apresente de forma subclínica [12].

O genoma mitocondrial apresenta vários polimorfismos alguns dos quais e, especificamente, o haptotipo T, presente em cerca de 10-15% da população europeia, parecem ser mais susceptível aos efeitos tóxicos dos anti-retrovíricos [13,14].

A neuropatia periférica associada à administração de IPs resulta da disfunção mitocondrial secundária à síndroma metabólica.

A síndroma metabólica engloba, para além das alterações da redistribuição da gordura corporal (síndroma da lipodistrofia) vários distúrbios, em particular, a hiperlactacidemia, a desregulação do metabolismo lipídico, a esteatose hepática e a resistência periférica à acção da insulina.

Os sintomas associados à toxicidade metabólica são inespecíficos, como náuseas, vómitos, distensão e dor abdominal, miopatia, pancreatite ou neuropatia periférica.

Polineuropatias inflamatórias

Polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda e Polineuropatia inflamatória desmielinizante crónica

As polineuropatias inflamatórias podem ocorrer tanto na fase aguda como na fase crónica da infecção por VIH.

O mecanismo patogénico resulta de uma resposta inflamatória auto-imune enérgica, com infiltração por macrófagos e linfócitos $TCD8^+$, que originam um processo de desmielinização das fibras nervosas.

Geralmente, a polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda ocorre durante o período de seroconversão por VIH (ou por outros vírus) e cursa com uma apresentação semelhante à da síndroma de *Guillan-Barré* [5].

A polineuropatia inflamatória desmielinizante crónica desenvolve-se durante a infecção crónica por VIH e, habitualmente, tem pior prognóstico, inerente ao grau de imunossupressão subjacente.

Em ambas as formas, predominam os défices neurológicos motores, com fraqueza muscular nos membros inferiores e arreflexia generalizada, sem compromisso sensitivo objectivável.

Do ponto de vista laboratorial não existem alterações específicas, embora o perfil citoquímico do líquor revele um aumento ligeiro da proteinorraquia e pleocitose mononuclear (>50/mm^3) [3].

O estudo electrofisiológico revela lentificação da velocidade e bloqueios da condução com aumento dos tempos de latência, aspectos sugestivos de neuropatia desmielinizante.

O tratamento dependerá da fase da doença e da sua gravidade clínica. Doses elevadas de imunoglobulina humana por via endovenosa ou plasmaferése podem ser úteis no controlo da resposta inflamatória, em particular, nas fases agudas da infecção vírica [3].

Na fase crónica da infecção por VIH, a instituição de terapêutica anti-retrovírica combinada e o controlo da replicação vírica limitam a resposta inflamatória e diminuem a intensidade dos sintomas.

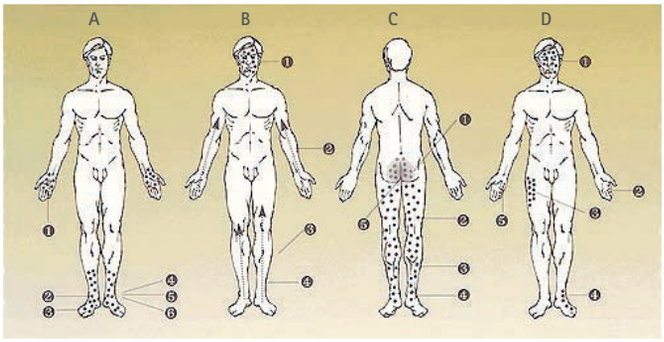
Mononeuropatia *Multiplex*

A mononeuropatia *multiplex* é uma forma de neuropatia multifocal, assimétrica, com envolvimento das fibras motoras e sensitivas.

Pode ocorrer durante a infecção aguda por VIH ou em estádios mais tardios da doença.

Admite-se que a resposta imunológica e inflamatória, associada a fenómenos de vasculite necrotisante sejam os factores patogénicos responsáveis pelas lesões multifocais.

A instalação da mononeuropatia *multiplex* durante a fase crónica da infecção por VIH resulta, na maioria das vezes, da infecção simultânea com agentes oportunistas, nomeadamente, vírus citomegálico (CMV) e vírus varicela zoster (VZ).



Adaptado de: NeuroAids.1999 March;2(3).
http://www.aidsscience_org-neuroaids-zones-articles

Figura 3
Diagnóstico diferencial entre as formas mais comuns de neuropatia periférica associadas à infecção por VIH.

Figura A – Polineuropatia simétrica sensitiva distal	**Figura B – Polineuropatia inflamatória desmielinizante**	**Figura C – Polirradiculopatia progressiva**	**Figura D – Mononeuropatia *multiplex***
1-Hiperestesia	1-Paralisia facial	1-Dor em distribuição de "sela"	1-Envolvimento dos nervos cranianos
2-Força muscular mantida	2-Fraqueza muscular ascendente	2-Paraparésia flácida	2-Envolvimento do nervo mediano
3-Dor e parestesias	3-Arreflexia generalizada	3-Compromisso sensitivo moderado	3-Meralgia parestésica
4-Reflexos diminuídos	4-Compromisso sensitivo ligeiro	4-Arreflexia	4-Envolvimento do nervo peroneal
5-Diminuição da resposta sensitiva (temperatura e picada); aumento dos limiares da sensibilidade vibratória		5-Disfunção de esfíncteres	5-Envolvimento do nervo cubital
6-Disestesia táctil			

Em fases mais avançadas de imunossupressão ($TCD4^+$ <50 cél/µl) o prognóstico é reservado, muitas das vezes, associado a formas de doença disseminada por CMV.

A avaliação do líquido cefaloraquidiano revela pleocitose mononuclear e hiperproteinorráquia ligeira a moderada.

O electromiograma demonstra diminuição da amplitude dos potenciais de acção motores e sensitivos e redução da velocidade de condução.

Neuropatias associadas a infecções oportunistas

Polirradiculopatia Progressiva – Vírus Citomegálico

A polirradiculopatia progressiva é uma condição que se desenvolve em estádios avançados da infecção por VIH, com imunodepressão grave e secundária à doença disseminada por CMV.

A evolução é aguda ou sub-aguda e a lombalgia com irradiação bilateral aos membros inferiores pode ser o sintoma inicial. O doente desenvolve uma síndroma de cauda equina, anestesia "em sela" e incontinência urinária. Os défices motores são assimétricos e caracterizam-se por fraqueza muscular dos membros inferiores, evoluindo para paraplegia flácida.

O CMV é o agente mais frequentemente implicado, embora outras doenças oportunistas devam fazer parte do diagnóstico diferencial, em particular, a aracnoidite tuberculosa, a sífilis e a polirradiculopatia linfomatosa [3].

O diagnóstico da infecção por CMV baseia-se na quantificação da antigenemia no sangue periférico e da sua determinação por PCR (*Polimerase Chain Reaction*) no líquor.

O líquido cefalo-raquidiano revela pleocitose, com predomínio polimorfonuclerar, hipoglicorráquia e hiperproteinorráquia.

A evidência de perda axonal nas raízes lombosagradas e a existência de potenciais de desnervação nos músculos dos membros inferiores são os aspectos principais do estudo electrofisiológico.

Do ponto de vista histológico existe marcada inflamação e necrose das raízes anteriores e dorsais, congestão vascular, edema, infiltrados polimorfonucleares e mononucleares.

A administração de ganciclovir (5 mg/kg ev *bid*) é a escolha terapêutica preferencial, sendo o forcarnet ou o cidofovir fármacos alternativos, a considerar em caso de intolerância ou resistência ao tratamento.

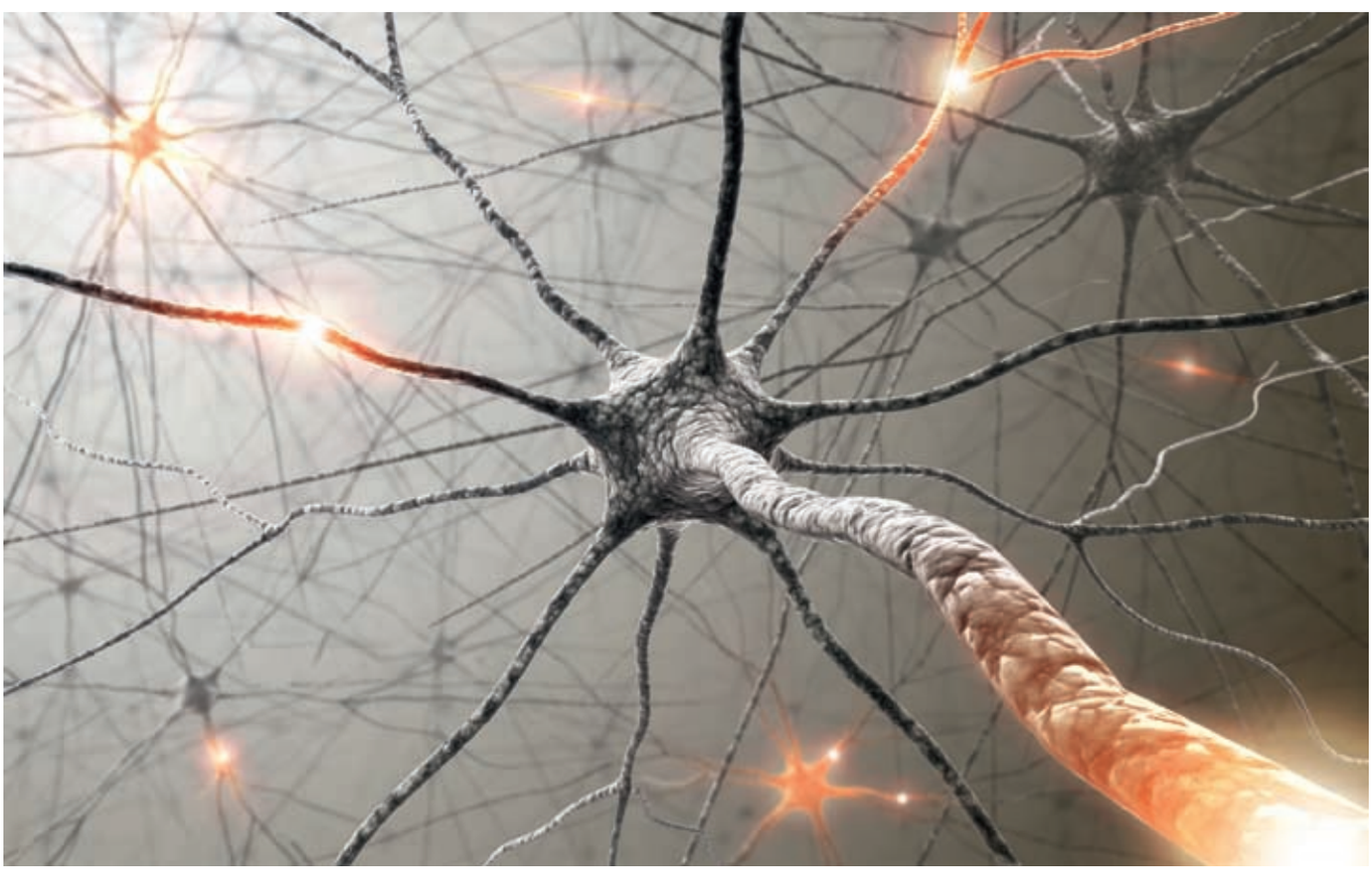
/ Perspectivas terapêuticas

Embora esteja demonstrada a acção de alguns fármacos, como a gabapentina, no alívio sintomático de outras formas mais comuns de neuropatias, como aquelas associadas à diabetes, aos défices vitamínicos ou à lesão pós-herpética, o efeito destes na neuropatia associada a VIH tem sido marginal [15].

A abordagem terapêutica das neuropatias periféricas associadas à infecção por VIH baseia-se no alívio sintomático, no controlo da resposta inflamatória e imunológica, sendo, por vezes, difícil reverter os danos neurológicos instalados [16].

Em caso de neuropatia sensitiva tóxica secundária à terapêutica anti-retrovírica, um dos aspectos a contemplar é a substituição dos fármacos com potencial neurotóxico por outros com melhor perfil de segurança e, em casos extremos, a suspensão temporária da TARV.

A analgesia correcta constitui a primeira etapa no controlo e alívio dos sintomas, tentando minimizar a interferência na qualidade de vida do doente. A escalada analgésica inicia-se com a administração sequencial de paracetamol, AINEs e derivados dos opióides, potenciados por agentes tópicos como a lidocaína [17]. Os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) ou os anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína) são classes utilizadas no controlo da dor neuropática, mas são responsáveis por efeitos secundários indesejáveis e por interacções farmacológicas com alguns ARV (inibidores da protease) metabolizados pelo sistema do citocromo p450 [3].



O desenvolvimento de alguns fármacos com potencial regenerativo, como a acetil-L-carnitina, mostra-se promissor mas ainda distante. A acetil-L-carnitina tem demonstrado eficácia na capacidade de regeneração axonal e na recuperação da densidade das fibras nervosas da derme. Apresenta um perfil de segurança favorável e é bem tolerado, promovendo o alívio sintomático da dor na neuropatia distal, no entanto, sem capacidade de recuperar as alterações electrofisiológicas [17,18].

O investimento futuro no desenvolvimento de outras moléculas, como o factor de crescimento neural recombinante perspectiva novas opções terapêuticas[1,19].

/ Considerações finais

O sistema nervoso é alvo frequente da infecção por VIH, resultado quer do efeito directo do vírus, quer da imunossupressão subsequente, que favorece o desenvolvimento de doenças oportunistas.

A terapêutica anti-retrovírica promove o controlo virológico e a recuperação imunológica do doente infectado, resultando numa redução significativa da morbilidade e da mortalidade associadas à infecção por VIH.

A maior eficácia da terapêutica anti-retrovírica modificou o espectro das doenças do sistema nervoso associadas à infecção por VIH, mas ao mesmo tempo, facilitou o desenvolvimento de toxicidades farmacológicas com expressão neurológica.

A incidência das doenças do sistema nervoso central tem diminuído de forma expressiva, contrariando a tendência para o aumento dos distúrbios do sistema nervoso periférico.

As neuropatias são as causas mais frequentes de patologia do sistema nervoso periférico, sendo a polineuropatia simétrica sensitiva distal a forma de apresentação mais comum, atingindo cerca de 10% do total de doentes infectados.

O seu diagnóstico precoce é fundamental na tentativa de melhorar a qualidade de vida dos doentes e adequar as estratégias terapêuticas disponíveis.

A neuropatia sensitiva distal secundária à toxicidade de alguns anti-retrovíricos resulta da disfunção mitocondrial induzida pela inibição da polimerase γ. No entanto, os NITR mais recentes e as novas classes de ARV não evidenciam sinais de toxicidade a nível do sistema nervoso periférico.

Não só a infecção por VIH, mas uma vasta diversidade de microrganismos, podem favorecer o desenvolvimento de doenças oportunistas e causar défices neurológicos debilitantes e incapacitantes. O diagnóstico atempado de cada uma das causas de neuropatia periférica permite a introdução precoce de terapêutica, evitando a degradação neurológica e a perda da autonomia do doente.

/ Bibliografia

1. McArthur JC, Brew BJ, Nath A. *Neurological complications of HIV Infection.* The Lancet. 2005 September; *4*:543-55.

2. Cornblath DR, Hoke A. *Recent Advances in HIV neuropathy.* Current Opinion in Neurology.2006;*19*:446-50.

3. Pettersen JA, Jones G, Worthington C, Krentz HB, Keppler OT, Hoke A, Gill MJ, Power C. *Sensory Neuropathy in Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome Patients: Protease Inhibitor-Mediated Neurotoxicity.* Annals of Neurology.2006;*59*:816-24.

4. Pardo CA, McArthur JC, Griffin JW. HIV neuropathy: Insights in the pathology of HIV peripheral nerve disease. Blackwell Synergy – Journal of Peripheral Nervous System.2001 March;*6*(1):21-27.

Available from:

http://www.blackwell-synergy.com/doi/full/10.1046/j.1529-8027.2001.006001021.x

5. Simpson DM. *Selected peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection and antiretroviral therapy.* Journal of Neurovirology. 2002;*8*(suppl 2):33-41.

6. Keswania SC, Pardoa CA, Cherry CL, Hokea A, McArthur JC. *HIV-Associated Sensory Neuropathies.* AIDS.2002;*16*(16):2105-2117.

Available from:

http://www.medscape.com/viewarticle/445189

7. Montaner JSG, Côté HCF, Harris M, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV. *Nucleoside-Related Mitochondrial Toxicity among HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy: Insights from the Evaluation of Venous Lactic Acid and Peripheral Blood Mitochondrial DNA.* Clinical Infectious Diseases. 2004;*38*(suppl 2):S73-9.

8. Famularo G, Moretti S, Marcellini S, Trinchieri V, Tzantzoglou S, Santini G, Longo A, De Simone C. *Acetyl-carnitine deficiency in AIDS patients with neurotoxicity on treatment with antiretroviral nucleoside analogues.* AIDS 1997;*11*:185-90

9. Hart AM, Wilson ADH, Montovani C, Smith C, Johnson M, Terenghi G, Youle M. *Acetyl-carnitine: a pathogenesis based treatment for HIV-associated antiretroviral toxic neuropathy.* AIDS 2004;*18*:1549-60.

10. Reliquet V, Mussini JM, Chennebault JM, Lafeuillade A, Raffi F. *Peripheral neuropathy during stavudine-didanosine antiretroviral therapy.* Blackwell Synergy – HIV Medicine.2001 April;*2*(2):92-6.

Available from:

http://www.blackwell-synergy.com/doi/full/10.1046/j.1468-1293.2001.00066.x

11. Skopelitis EE, Kokotis PI, Kontos AN, Panayiotakopoulos GD, Konstantinou K, Kordossis T, Karandeas N. *Distal sensory polyneuropathy in HIV-positive patients in the HAART era: an entity underestimated by clinical examination.* International Journal of STD & AIDS. 2006;*17*:467-72.

12. Hulgan T, Haas DW, Haines JL, Ritchie MD, Robbins GK, Shafer RW, Clifford DB, Kallianpur AR, Summar M, Canter JA. *Mitochondrial haplogroups and peripheral neuropathy during antiretroviral therapy: an adult AIDS clinical trials group study.* AIDS. 2005;*19*:1341-9.

13. Canter JA, Haas DW, Kallianpur AR, Ritchie MD, Robbins GK, Shafer RW, Clifford DB, Murdock DG, Hulgan T. *The mitochondrial pharmacogenomics of haplogroup T: MTND2*LHON4917G and antiretroviral therapy-associated peripheral neuropathy.* The Pharmacogenomics Journal. 2008;*8*:71-7.

14. Hahn K, Arendt G, Braun JS, J Von Giesen H, Husstedt IW, Maschke M, Straube E, Schielke E – german Neuro-AIDS Working Group. *A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies.* Journal of Neurology. 2004;*251*:1260-6.

15. Brew BJ, Tomlinson SE. *HIV neuropathy: time for new therapies.* Drug Discovery today: Disease Models. 2004;*1*(2):171-6.

16. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, Bushnell C, Farrar JT, Galer BS, Haythornthwaite JA, Hewitt DJ, Loeser JD, Max MB, Saltarelli M, Schmader KE, Stein C, Thompson D, Turk DC, Wallace MS, Watkins LR, Weinstein SM. *Advances in Neuropathic Pain: Diagnosis, Mechanisms and Treatment Recommendations.* Archives of Neurology. 2003 November;*60*:1524-34.

17. Osio M, Muscia F, Zampini L, Nascimbene C, Mailland E, Cargnel A, Mariani C. *Acetyl-l-carnitine in the treatment of painful antiretroviral toxic neuropathy in human immunodeficiency virus patients: an open label study.* Journal of the Peripheral Nervous System. 2006;*11*:72-6.

18. Ownby KK, Dune LS. *The Processes by Which Persons with HIV-Related Peripheral Neuropathy Manage Their Symptoms: A Qualitative Study.* Journal of Pain and Symptom Management. 2007 July 1;*34*:48-59.

19. Verma, A. *Epidemiology and clinical features of HIV-1 associated neuropathies.* Blackwell Synergy – Journal of Peripheral Nervous System.2001 March;*6*(1):8-13.

Available from:

http://www.blackwell-synergy.com/doi/full/10.1046/j.1529-8027.2001.006001008.x

20. Wulff EA, Simpson DM. HIV-associated Peripheral Nervous System Complications. NeuroAids.1999 March;2(3).

Available from:

http://www.aidsscience_org-neuroaids-zones-articles

21. Estanislao LB, Morgello S, Simpson DM. *Peripheral neuropathies associated with HIV and hepatitis C co-infection: a review.* AIDS 2005;*19*(suppl 3):S135-S139.

22. Hahn K, Robinson B, Anderson C, Li W, Pardo CA, Morgello S, Simpson D, Nath A. *Differential effects of HIV infected macrophages on dorsal root ganglia neurons and axons.* Experimental Neurology. 2008;*210*:30-40.

23. Kokotis P, Schmelz M, Skopelitis EE, Kordossis T, Karandreas N. *Differential sensitivity of thick and thin fibers to HIV and therapy-induced neuropathy.* Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2007;*136*:90-6.

24. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Holmberg SD, Brooks JT – HIV Outpatients Study (HOPS) Investigators. *Initiation of Antiretroviral Therapy at CD4 Cell Counts ≥350 Cells/mm³ Does Not Increase Incidence of Risk of Peripheral Neuropathy, Anemia or Renal insufficiency.* Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome. 2008 January 1;*47*(1):27-35.

25. Morgello S, Estanislao L, Simpson DM, Geraci A, DiRocco A, Gerits P, Ryan E, Yakoushina T, Khan S, Mahboob R, Naseer M, Dorfman D, Sharp V – Manhattan HIV Brain Bank. *HIV-Associated Distal Sensory Polyneuropathy in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. Archives of Neurology.* 2004 April;*61*:546-51.

26. Paice JA, Shott S, Oldenburg FP, Zeller J, Swanson B. *Efficacy of a vibratory stimulus for the relief of HIV-associated neuropathic pain.* Pain.2000;*84*:291-6.

27. Peltier AC, Russell JW. *Recent advances in drug-induced neuropathies.* Current Opinion in Neurology. 2002;*15*:633-8.

28. Tagliati M, Grinnell J, Godbold J, Simpson DM. *Peripheral Nerve Function in HIV Infection – Clinical, Electrophysiologic and Laboratory Findings.* Archives of Neurology.1999;*56*:84-9.

29. Zhu Y, Antony JM, Martinez JA, Glerum DM, Brussee V, Hoke A, Zochodne D, Power C. *Didanosine causes sensory neuropathy in an HIV/AIDS animal model: impaired mitochondrial and neurotrophic factor gene expression.* Brain 2007;*130*:2011-23.