

FELIPE MAIA DE TOLEDO PIZA

FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE EM PACIENTES
COM ENCEFALOPATIA PELO VÍRUS JC E INFECÇÃO PELO
HIV

São Paulo

2009

FELIPE MAIA DE TOLEDO PIZA

Fatores Associados à Mortalidade em Pacientes com
Encefalopatia pelo Vírus JC e Infecção pelo HIV

Monografia apresentada à Divisão Científica do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, como requisito para conclusão do curso de Residência Médica em Infectologia.

Orientador: José Vidal Bermúdez

SÃO PAULO

2009

FICHA CATALOGRÁFICA

É permitida a reprodução total ou parcial para fins pessoais, científicos ou acadêmicos, autorizada pelo autor, mediante citação completa da fonte.

Elaborada pelo Serviço de Informação e Documentação Científica - IIER

P695f

Piza, Felipe Maia de Toledo.

Fatores associados à mortalidade em pacientes com encefalopatia pelo vírus JC e infecção pelo HIV / Felipe Maia de Toledo Piza. -- São Paulo; SP : [s.n.], 2009.
55 p. : il. ; 30 cm.

Orientador: José Vidal Bermúdez.

Monografia (especialização) – Programa de Residência Médica, Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Área de Concentração: Infectologia

1. Encefalopatia pelo Vírus JC (Mortalidade) – HIV
2. Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva. I. Bermúdez, José Vidal. II. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Programa de Residência Médica. III. Título.

NLM: WC503.5

Piza FMT. **Fatores associados à mortalidade em pacientes com encefalopatia pelo vírus JC e infecção pelo HIV** [monografia]. São Paulo: Instituto de Infectologia Emílio Ribas; 2009.

RESUMO

Introdução: A encefalopatia pelo vírus JC (EVJC) inclui: a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), uma doença desmielinizante, e a neuronopatia de células granulosas (NCG), uma doença menos freqüente e recentemente descrita que acomete os neurônios do cerebelo. A LEMP clássica apresenta-se em até 5% dos pacientes infectados pelo HIV, é usualmente sub-diagnosticada e causa elevada morbi-mortalidade. **Objetivos:** 1) Identificar os fatores associados à mortalidade intra-hospitalar de pacientes com encefalopatia pelo vírus JC e infecção pelo HIV 2) Descrever o perfil clínico e laboratorial desses pacientes. **Métodos:** Estudo retrospectivo, mediante revisão de prontuários de pacientes internados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, no período de 2002 a 2007, que apresentaram os seguintes critérios: 1) infecção pelo HIV; 2) sintomas e sinais clínicos compatíveis com encefalopatia pelo vírus JC; 3) achados radiológicos (tomográficos ou na ressonância magnética) mostrando lesão ou lesões de substância branca ou atrofia cerebelar; e 4) presença de pelo menos um teste molecular positivo mostrando a presença do vírus JC em amostra de líquido. Realizou-se análise univariada para identificar os fatores associados à mortalidade. Valores de $P \leq 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos. **Resultados:** Foram incluídos 47 pacientes. A maioria foi do sexo masculino (n=33,70%) e a mediana da idade foi 37 anos (variação: 23 - 59 anos). Em relação à etnia, 54% (n=25), 22% (n=10), 7% (n=3) e 2% (n=1), foram brancos, pardos, negros e amarelos, respectivamente. Quarenta e dois pacientes (89%) tinham diagnóstico prévio de infecção pelo HIV. Os casos de encefalopatia pelo vírus JC foram classificados em: 1) LEMP clássica (n=42, 89,4%); 2) LEMP associada à IRIS (n=1, 2,1%); e 3) NCG (n=4, 8,5%). A mediana do período desde o início dos sintomas clínicos até o diagnóstico de encefalopatia pelo vírus JC foi de 39 dias (variação: 1 - 300 dias). As manifestações clínicas mais freqüentes foram: disartria (64%) (n=30), confusão mental (57%) (n=27), hemiparesia (49%) (n=23), e alteração da marcha (43%) (n=20). A mediana da contagem de células CD4 foi de 39 células/mm³ (variação: 1- 600 células/mm³). A maioria dos pacientes (n=30, 65%) apresentou lesões cerebrais múltiplas na tomografia computadorizada. A mortalidade intra-hospitalar foi 34 % (n=16) e 97% (n=28) dos pacientes que tiveram alta apresentaram seqüelas neurológicas. As variáveis associadas à mortalidade intra-hospitalar foram: pneumonia nosocomial ($P=0,003$), diagnóstico prévio de infecção pelo HIV ($P=0,03$) e imagens radiológicas

mostrando lesões cerebelares ($P=0,02$). A contagem de células CD4 < 100 células/mm³ mostrou uma tendência de associação à mortalidade ($P=0,06$).

Conclusões: Pneumonia hospitalar, diagnóstico prévio de infecção pelo HIV, comprometimento radiológico do cerebelo, e possivelmente imunodepressão grave, foram variáveis associadas à mortalidade em pacientes com encefalopatia pelo vírus JC e infecção pelo HIV. As características clínicas, imunológicas e laboratoriais identificadas no presente estudo foram similares às descritas na literatura.

Palavras-chave: Encefalopatia pelo Vírus JC (Mortalidade) – HIV, Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

Piza FMT. **Risk factors of death in HIV patients with viral JC encephalopathy.** [monografia]. São Paulo: Instituto de Infectologia Emílio Ribas; 2009.

ABSTRACT

Background: Viral JC encephalopathy (VJCE) includes: progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), a demyelinating disease and **granule cell neuronopathy** (GCN), a rare disease recently described that injures cerebellum neurons. Classical PML is a sub acute demyelinating disease caused by JC virus. Develops ultimately in up to 5% of all patients with aids. It is under diagnosed and causes huge impact in morbidity and mortality. **Objectives:** 1) To identify global mortality and risk factors variables associated with death in hospitalized VJCE patients' with HIV infection. 2) To describe clinical and laboratorial features of these patients. **Methods:** Retrospective study based on medical records review of patients hospitalized in Instituto de Infectologia Emilio Ribas (IIER) with PML from January 2002 to December 2007; including the following criteria's: 1) HIV infection; 2) signs and symptoms compatibles with VJCE; 3) radiological features (tomography or magnetic resonance) showing single or multiple lesions of white matter or cerebellum atrophy. 4) At least on positive molecular test showing the presence of JC virus in central spinal fluid (CSF). In order to identify risk factors of death was used univariate analysis. Values of $P \leq 0.05$ were considered statistic significant. **Results:** Were included 47 patients in the study. Most of them were men (33) 70%, median age was of 37 years old and ranged from 23 to 59 years old. The racial groups found were: 54,3% (25), 22% (10), 7% (3) e 2% (1), of whites, yellowish brown, blacks, yellows respectively. Forty two patients (89%) had previous diagnosis of HIV infection. The cases of VJCE were classified as: 1) Classical PML (n=42, 89,4%); 2) PML IRIS' associated (n=1, 2,1%); e 3) GCN (n=4, 8.5%). Median in the period since the beginning of the symptoms until the diagnosis was of 39 days (range of 1 to 300 days). More frequent clinical manifestations were: 64% (30) speech disorder, altered mental status in 57% (27), 49% (23) of hemiparesis, walking disturbances 43% (20). Median CD4 was 39 cells/mm³ (range from 1 to 600 cells/mm³). The majority of the patients 65% (30) had in the computed tomography multifocal areas. Intra hospital mortality was of 34 % (n=16) and 97% (n=28) of the patients who were sent home had neurological despair. Variables statistic associated with mortality in the hospitalized patients were: nosocomial pneumonia ($P=0,003$), previous diagnosis of HIV infection ($P=0,03$), and radiological images showing cerebelar lesions ($P=0,02$). Patients that had CD4 lower than 100 cells/mm³ showed a tendency of death's association ($P=0,06$). **Conclusions:** Nosocomial pneumonia, previous

diagnosis of HIV infection, radiological injury of cerebellum, and probably deep immune depression were the variables death's associated in VJCE and HIV infected patients. The clinical, immune and laboratorial features found in the present study were similar as already described in the literature.

Keywords: Viral JC Encephalopathy (Mortality) – HIV, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1. Organização do genoma do vírus JC incluindo algumas proteínas reguladoras que modulam a replicação e transcrição do DNA.....	10
Figura 2. Distribuição da amostra (n=47) conforme gênero	20
Figura 3. Distribuição da amostra (n=47) conforme etnia.....	20
Figura 4. Distribuição decrescente das principais manifestações clínicas encontradas no estudo	21
Figura 5. Valores absolutos e em porcentagem da variação de CD4 na amostra estudada.....	22
Tabela 1. Classificação encontrada no estudo conforme o tipo de comprometimento neurológico causado pelo vírus JC	23

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CDC – Center for Disease Control and Prevention

CSF – Central Spinal Fluid

DHL – Desidrogenase Láctica

EBV – Epstein Barr vírus

EVJC – Encefalopatia pelo Virus JC

FLAIR – Fluid Attenuated Inversion Recovery

FMUSP – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HAART – Highly Active Antiretroviral Therapy (Terapia anti-retroviral altamente ativa)

HIV – Vírus da Imunodeficiência Adquirida

HSH – Homem que faz Sexo com Homem

IIER – Instituto de Infectologia Emílio Ribas

IMT – Instituto de Medicina Tropical

IP – Inibidor de Protease

IRIS – Síndrome da Reconstituição Imunológica

ITRN – Inibidor da Transcriptase Reversa Nucleosídeo

ITRNN – Inibidor da Transcriptase Reversa Não Nucleosídeo

LCR – Líquido cefalorraquidiano

LEMP – Leucoencefalopatia multifocal progressiva

LEMPa – Leucoencefalopatia multifocal progressiva após o diagnóstico da LEMP

LEMPs – Leucoencefalopatia multifocal progressiva simultânea ao diagnóstico da LEMP

NCG – Neuronopatia de células granulosas

PCR – Reação de Cadeia da Polimerase

SAME – Serviço de Arquivo Médico

SNC – Sistema Nervoso Central

RM – Ressonância Magnética

TC – Tomografia Computadorizada

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1. Definição.....	11
1.2. Histórico	11
1.3. Epidemiologia	12
1.4. Etiopatogenia	13
1.5. Manifestações Clínicas	14
1.6. Diagnóstico	16
1.7. Prognóstico	17
1.8. Diagnóstico Diferencial	18
1.9. Tratamento	18
2. JUSTIFICATIVA	21
3. OBJETIVOS	22
3.2. Objetivo Principal	17
3.1. Objetivo Secundário	22
4. PACIENTES E MÉTODOS	23
5. RESULTADOS	26
6. DISCUSSÃO.....	30
CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS.....	40
ANEXO 1 – Ficha de Coleta de Dados	44
ANEXO 2 - Ficha de coleta de dados – EVJC.....	48
ANEXO 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	53
ANEXO 4 - Termo de Confidencialidade.....	51

1 INTRODUÇÃO

1.1. Definição

A encefalopatia pelo vírus JC inclui as manifestações neurológicas causadas pelo vírus JC, o qual pertence à família Papovaviridae, subgrupo polyoma. (THORNER; KATZ, 2001). A manifestação mais conhecida e freqüente é a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), uma doença desmielinizante subaguda. Porém, recentemente foi descrita a neuronopatia de células granulosas (NCG), uma doença também causada pelo vírus JC que infecta os neurônios do cerebelo (KORALNIK, 2006).

1.2. Histórico

A primeira publicação da LEMP foi descrita em 1958 por Ästrom em dois pacientes com leucemia linfocítica crônica e um com doença de Hodgkin, os quais apresentaram múltiplas lesões desmielinizantes no sistema nervoso central e evoluíram rapidamente para o óbito (THORNER; KATZ, 2001). Em 1971 o vírus foi isolado do cérebro de um paciente com linfoma de Hodgkin que morreu com LEMP clássica, cujas iniciais de seu nome eram JC (KORALNIK, 2006). Desde então o vírus foi designado como “JC”.

Até 1980 os casos relatados eram extremamente raros, apresentavam elevada letalidade e acometiam, sobretudo, pacientes com doenças onco-hematológicas. A epidemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV) modificou a história natural da LEMP clássica, mostrou melhor sobrevida quando comparada aos casos sem infecção pelo HIV, sugerindo o impacto da terapia antiretroviral potente (HAART). Porém, a doença continua causando importante morbidade e letalidade (KORALNIK, 2006).

1.3. Epidemiologia

A EVJC é uma doença oportunista bem descrita na Europa e Estados Unidos da América, porém pouco estudada em países em desenvolvimento, especialmente na África, Índia e América Latina. As possíveis causas dessa aparente diferença incluem o sub-diagnóstico e sub-registro de casos, assim como a morte devido a doenças mais prevalentes em países com menos recursos (por exemplo: tuberculose, pneumonias bacterianas) (KORALNIK, 2004).

Um estudo realizado no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, identificou uma prevalência de LEMP clássica em 6% dentre pacientes infectados pelo HIV com doenças oportunistas do sistema nervoso central, similar àquela reportada em países desenvolvidos na era pré-HAART, confirmando que essa doença é relevante no nosso meio e constitui a quarta causa de doença oportunista depois da toxoplasmose cerebral, meningoencefalite criptocócica e neurotuberculose (VIDAL et al., 2008).

Atualmente 80% dos pacientes com EVJC tem aids, 13% apresentam doenças linfoproliferativas, 5% são de receptores transplantados e 2% atribui-se a doenças inflamatórias crônicas, reumatológicas e granulomatosas (KORALNIK, 2006).

Há ainda casos raros relacionados entre medicações e o desenvolvimento da LEMP clássica. Entre elas o uso crônico de corticoesteroides, fludarabina, rituximab, micofenolato, leflunomide, metotrexate, ciclosporina e natalizumabe (GARCIA-SUAREZ; MIGUEL; KRSNIK, 2005; GONZALEZ; BOLGERT; CAMPORO, 1999).

Dentre os pacientes com aids, cerca de 5% cursam em algum momento da doença com LEMP clássica (KORALNIK, 2006).

Pacientes com alterações imunológicas anteriormente citadas propiciam a reativação do vírus JC latente (KORALNIK, 2004). Em pacientes HIV positivos este mecanismo de gatilho tende a ser mais intenso em situações em que a contagem de linfócitos T-CD4 é inferior a 200 células/mm³ (BERENGUER et al., 2003).

A perda específica de células do sistema imune permite a ativação, replicação e infecção. Alguns autores sugerem que a imunossupressão cria condições para mudanças nos sítios de regulação, isto levaria às alterações nas seqüências biológicas de atividade do vírus. O tráfego para ascensão ao sistema nervoso central é por via hematogênica. Ele se torna expressivo com quebra da barreira hematoencefálica ou com ligação a linfócitos B. O passo subsequente é atingir e penetrar em células susceptíveis do cérebro. As proteínas ligadoras de DNA das células da glia infectadas podem então regular e promover a transcrição do vírus JC e a replicação do DNA. (SABATH; MAJOR, 2002).

A imunossupressão aliada à infecção latente pelo vírus são condições necessárias para o desenvolvimento da EVJC. Entretanto não são suficientes, pois o mecanismo que poupa uma grande parcela de pacientes imunodeprimidos com infecção viral latente de desenvolver EVJC não é claro.

1.5. Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas secundárias ao vírus JC (EVJC) podem ser classificadas em três grupos: LEMP clássica, LEMP associada à síndrome de reconstituição imunológica (IRIS) e neuronopatia de células granulosas (NCG) (KORALNIK, 2006).

A LEMP em sua forma clássica apresenta-se como déficit neurológico subagudo, incluindo hemi ou monoparesia (50-63%), alteração do *status* mental (29-55%), ataxia (25%), sintomas visuais como hemianopsia e diplopia (21-50%) e alterações de fala (18-31%) (COLLAZOS 2003; KORALNIK, 2006). Crises epiléticas foram descritas entre 5-23% dos casos (COLLAZOS 2003; BERENGUER et al., 2003; LIMA et al., 2006). Manifestações infrequentes que devem alertar a

presença de diagnósticos alternativos incluem cefaléia, febre, hipertensão intracraniana e comprometimento medular.

Habitualmente os pacientes com HIV que desenvolvem LEMP clássica são aqueles com severa imunodepressão ($CD4 < 100$ células/mm³) (KORALNIK, 2006). Porém, até 25% dos pacientes podem ter $CD4 > 200$ células/mm³ (COLLAZOS 2003).

Embora a maioria das lesões esteja localizada em substância branca, alguns sintomas de LEMP clássica são indicativos de comprometimento cortical. Isto se deve a lesões em substância branca que tangenciam áreas corticais. A afasia é um exemplo de acometimento por extensão de áreas da fala em lobos temporal e frontal esquerdo (BERNAL-CANO; JOSEPH; KORALNIK, 2007). Crises convulsivas também são atribuídas a alterações corticais (LIMA et al., 2006). Achados de neuropatologia revelam desmielinização cortical com frequência. Portanto alguns sintomas corticais podem ter origem na própria perda de mielinização destas áreas (KORALNIK, 2006). Esse é um dos motivos pelo qual o nome de “LEMP” vem sendo questionado e nós já adotamos a terminologia mais atual: “Encefalopatia pelo vírus JC”.

A LEMP associada à IRIS ocorre no contexto dos pacientes infectados pelo HIV que iniciaram HAART. Há aumento importante dos níveis de células CD4 e queda abrupta da carga viral indicativos de recuperação do sistema imune. Esse surgimento paradoxal da LEMP usualmente é acompanhado de lesões de aspecto inflamatório que captam contraste e podem provocar edema perilesional nos exames de imagem.

A neuronopatia de células granulosas (NCG) causa infecção lítica de células granulosas neuronais do cerebelo, levando a ataxia e atrofia cerebelar. Isto novamente demonstra a capacidade do vírus JC de infectar neurônios e não somente células da glia. Estudo recente tem demonstrado que a infecção das células granulosas do cerebelo é um evento freqüente, porém pouco diagnosticado, em pacientes com LEMP clássica (WÜTHRICH et al., 2009).

As manifestações clínicas são o primeiro passo para sugerir o diagnóstico de EVJC em pacientes infectados pelo HIV, sobretudo naqueles com imunossupressão grave ou em pacientes que apresentam piora neurológica súbita e paradoxal relembrando o contexto da IRIS.

1.6. Diagnóstico

O diagnóstico da EVJC além da suspeição clínica incluem: exames de imagem, reação de cadeia da polimerase (PCR) para o vírus JC e biópsia cerebral.

O exame padrão ouro para o diagnóstico de EVJC é a biópsia cerebral. Três características sugerem o diagnóstico histopatológico: oligodendróцитos infectados por vírus JC com núcleo anfofílico aumentado na periferia das lesões; gliose reativa com astrócitos bizarros aumentados; macrófagos contendo mielina e *debris* celulares (KORALNIK, 2006). Entretanto o grau de agressividade com esse exame e outros recursos fidedignos e menos invasivos, atualmente o reserva como ferramenta de última instância.

Os achados radiológicos são fundamentais para o diagnóstico. As lesões tendem a ser assimétricas, bem delimitadas, não captam contraste e não apresentam efeito de massa. Classicamente, na tomografia de crânio e na sequência T1 na ressonância magnética, as imagens são hipoatenuantes e hipointensas respectivamente. Nas sequências T2 e FLAIR, as imagens são hiperintensas (KORALNIK, 2004). Merece atenção especial a diferenciação radiológica entre LEMP clássica com acometimento do cerebelo e NCG. Na LEMP clássica observaremos lesões de substância branca, principalmente na ressonância magnética (RM). Entretanto, na NCG, o achado radiológico corresponde à atrofia cerebelar (KORALNIK, 2006).

A reação de cadeia de polimerase (PCR) no líquido céfalo raquidiano (LCR) para pesquisa do vírus JC, constitui uma ferramenta minimamente invasiva extremamente útil para o diagnóstico laboratorial de EVJC (THORNER; KATZ,

2001). A sensibilidade varia de 58% a 100% e a especificidade de 92% a 100% (KORALNIK, 2006).

1.7. Prognóstico

A EVJC com todo advento e avanço médico ainda é uma doença associada com altos índices de morbi-mortalidade.

A média de sobrevida de pacientes com LEMP em sua forma clássica em pacientes HIV negativos é de apenas 2,6 meses. Antes da era HAART, a média de sobrevida dos pacientes HIV positivos com LEMP clássica era de 6 meses. Apenas 10% sobreviviam acima de um ano. Na era HAART a sobrevida ultrapassa 12 meses na maioria dos pacientes. Estudo recente que utilizou uma coorte nacional relatou sobrevida mediana de 1.8 anos na era HAART (ENGSG et al., 2009). Entretanto, como não ocorre remielinização nas áreas afetadas, 80% dos sobreviventes permanecem com seqüelas neurológicas (KORALNIK, 2006).

A LEMP associada à IRIS embora tenha uma piora inicial intensa, o prognóstico parece ser melhor do que a LEMP clássica, porém, esse ainda é um tema controverso na literatura. Existem relatos sugerindo que pacientes com lesões que captam contraste nos exames de imagem tendem a ter um melhor prognóstico (BERGER; LEVI; FLOMENHOFT, 1998).

Existem duas situações nas quais os pacientes com LEMP apresentam associação à IRIS: 1) quando a LEMP ocorre simultaneamente à IRIS (LEMPs); e 2) quando a IRIS ocorre após o diagnóstico de LEMP (LEMPa). Estudo recente, avaliando 54 pacientes com IRIS e LEMP (36 com LEMPs e 18 com LEMPa), mostrou que o grupo com LEMPa teve maior número de lesões na RM de encéfalo, menor sobrevida e maior mortalidade quando comparados ao grupo com LEMPs (TAN et al., 2009).

Mioinositol é um metabólito que aumenta durante inflamação do sistema nervoso central e é primariamente sintetizado nas células da glia. A análise do metabolismo cerebral e níveis de mioinositol usando RM com espectroscopia 1H

mostrou que lesões agudas de LEMP clássica em pacientes que sobreviveram apresentavam altas taxas de mioinositol comparado com aqueles que tiveram deterioração neurológica progressiva e óbito (KATZ-BRULL et al., 2004).

A quantidade de carga de vírus JC no LCR embora seja um método ainda pouco acessível em nosso meio, está correlacionada com o desfecho clínico mais desfavorável quanto maior a quantidade (GARCIA DE VIEDMA et al., 2003; KORALNIK, 2006).

Em análise univariada, um estudo com 118 pacientes com LEMP clássica (critério clínico e radiológico altamente sugestivo associado ou não a resultados de PCR ou biópsia), a única variável com valor estatístico foi a contagem de linfócitos T-CD4 inferior a 100 células/mm³ (BERENGUER et al., 2003).

1.8. Diagnóstico Diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais da EVJC em pacientes HIV positivos são: encefalopatia pelo HIV e linfoma primário do sistema nervoso central (SNC).

Pacientes com encefalopatia pelo HIV diferentemente da EVJC tendem a apresentar lesões mais simétricas, mal delimitadas e próximas à região periventricular. Está associada a problemas cognitivos e alta carga de HIV no LCR. Não estão relacionados déficits focais, motores ou visuais.

Linfoma primário do SNC também pode mimetizar EVJC. Entretanto o envolvimento cortical mais exuberante, edema moderado nas lesões, realce difuso após contraste e citologia ou PCR positivo para Epstein Barr vírus (EBV) no LCR ajuda a diferenciar as duas entidades (KORALNIK, 2006).

1.9. Tratamento

Não há nenhuma terapia específica para o vírus JC. Estudos com cidofovir e interferon alfa não apresentaram impacto na morbimortalidade (DE LUCA et al., 2008). A terapia antiretroviral foi a única intervenção que causou impacto

(KORALNIK, 2004). Houve um aumento da sobrevida de 10 para 50 por cento em um ano após a introdução dos antiretrovirais (BERGER; PALL 1998).

Alguns medicamentos continuam a ser estudados para auxílio terapêutico: topotecan é um inibidor de topoisomerase. É um candidato em estudo devido ao conhecimento de que topoisomerasas são necessárias para desenrolar a fita de DNA e permitir a replicação viral. Em um estudo piloto 3 de 11 pacientes com HIV e LEMP clássica apresentaram melhora clínico radiológica consistentes. Entretanto os efeitos adversos inviabilizam o uso: anemia severa, leucopenia e trombocitopenia (ROYAL et al., 2003).

Estudos *in vitro* mostraram que o vírus JC pode infectar células através de receptores de Serotonina 5HT2a. A mirtazapina, medicação que inibe a recaptação de serotonina, vem sendo utilizada ainda com resultados muito preliminares (ELPHICK 2004).

Mefloquina, um anti-malárico conhecido, mostrou atividade *in vitro* contra o vírus JC. (AKSAMIT 2001). Sua eficácia em breve será testada em pacientes com EVJC, em um estudo multicêntrico, que incluirá o IIER.

Pacientes com LEMP associada à IRIS se beneficiam com o uso de glicocorticóides, pois a fisiopatogênica é fundamentalmente inflamatória. O prognóstico na maioria das vezes é favorável com ciclos curtos de corticóides associado à interrupção temporária do HAART. Martinez et al., em 2006 sugerem Dexametasona 32mg intravenoso por dia dividido em 4 doses por um total de 2 semanas, seguida por desmame progressivo. Deve-se tomar muito cuidado, pois corticóide nessa dosagem é imunossupressor importante, portanto o diagnóstico de LEMP associada à IRIS deve estar bem fundamentado.

A citarabina, um arabinosideo de citocina, não mostrou eficácia clínica em pacientes soropositivos com LEMP clássica, apesar de *in vitro* haver diminuição da replicação do vírus JC. Entretanto pacientes com LEMP clássica e que sejam negativos para o HIV, em um estudo envolvendo 19 pacientes obtiveram estabilização neurológica em 36% dos doentes em até quatro anos e meio de

seguimento. A dose ministrada foi de 2mg/kg/dia por 5 dias e o efeito adverso mais comum foi mielotoxicidade (AKSAMIT 2001). Pacientes HIV negativos que desenvolveram LEMP clássica em virtude de terapia imunossupressora, recomenda-se o descontinuação das mesmas.

Em suma, pacientes HIV positivos com LEMP clássica ou NCG a recomendação formal é pela introdução precoce do HAART ou a sua otimização em casos de falência virológica e/ou imunológica.

2 JUSTIFICATIVA

Existe pouca informação sobre a encefalopatia pelo vírus JC no Brasil, apesar de ser uma doença prevalente. A EVJC é observada especialmente em centros de referência, os quais dispõem de especialistas com experiência nessa doença assim como recursos laboratoriais que permitem definir o diagnóstico. Portanto, a identificação de fatores associados à mortalidade nesse grupo de pacientes é de fundamental importância para entender melhor o comportamento da doença em nosso meio.

3 OBJETIVO PRINCIPAL

Identificar os fatores associados à mortalidade em pacientes infectados pelo HIV com encefalopatia pelo vírus JC, na sua maioria constituídos por pacientes com LEMP clássica, internados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, no período de 2002-2007.

3.1 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Descrever o perfil clínico e laboratorial desses pacientes.

4 PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, mediante revisão de prontuários, de pacientes internados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER) no período de 2002 a 2007. Neste estudo utilizamos a terminologia proposta por Korálnik, na classificação das manifestações neurológicas causadas pelo vírus JC (KORALNIK, 2006).

Os critérios de inclusão foram os seguintes: 1) infecção pelo HIV (segundo o algoritmo diagnóstico do Ministério da Saúde); 2) sintomas e sinais clínicos compatíveis com as síndromes neurológicas associadas à infecção pelo vírus JC (LEMP clássica; IRIS-LEMP e NCG) 3) achados radiológicos (tomográficos ou na ressonância magnética) mostrando lesão ou lesões de substância branca ou atrofia cerebelar; e 4) presença de pelo menos um teste molecular positivo mostrando a presença do vírus JC em amostra de LCR. O ano 2002 foi escolhido já que o PCR para o vírus JC foi disponível em nosso meio a partir desse ano.

Os casos com informação insuficiente ou prontuários não disponíveis foram excluídos deste estudo.

Para a coleta de dados, foi utilizada inicialmente uma ficha pré-estabelecida completa (Anexo 1). Posteriormente foi elaborada uma nova ficha mais objetiva para facilitar a alimentação do banco de dados (Anexo 2). A lista de pacientes com PCR positivo para o vírus JC foi obtida através do registro do Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP. Em levantamento prévio, sabíamos da existência de resultados positivos do PCR para o vírus JC no LCR em 64 pacientes infectados pelo HIV, no período estudado.

A metodologia usada para detectar o vírus JC através de PCR foi iniciada com a extração do DNA viral. Para isolamento do DNA, as amostras de líquido foram submetidas à extração com kit Qiagen (QIAmp DNA blood mini kit), conforme instruções do fabricante.

Posteriormente foi amplificado o DNA dos Poliomavirus. A amplificação do DNA foi realizada utilizando-se técnica de PCR (one step) em termociclador Eppendorf ou PTC 200, utilizando-se *primers* (PEP-1 e PEP-2) complementares a região genômica precoce, altamente conservada (Antígeno T) (ARTHUR 1989), conforme padronização descrita previamente (FINK 2006). A seqüência alvo foi amplificada em uma reação com volume final de 50µl, contendo 10µl da amostra, tampão 10X (50mM de KCl, 10mM de Tris), dNTPs 200µM, primers 0,5µM cada, MgCl₂ 1,5 mM, *Taq* polimerase 2,5U/ reação. Os produtos de PCR (10µl) foram analisados por eletroforese em gel de agarose 2% corado com brometo de etídio. Bandas específicas (173 bp) foram visualizadas após exposição a luz UV.

A tipagem dos vírus JC e BK foram realizadas através da digestão dos produtos amplificados com a enzima de restrição *Bam*H1 (Invitrogen). Os produtos finais da restrição foram submetidos à nova corrida eletroforética, em gel de agarose 3%. O vírus JC possui sítio de clivagem para a *Bam*H1, resultando em dois fragmentos menores (120 e 53 bp).

Por fim as amostras positivas, por essa metodologia, foram submetidas à nova reação de PCR, desta vez com *primers* complementares ao gene viral que codifica a proteína VP1 do capsídeo do vírus JC, através da qual é possível a realização da genotipagem (AGOSTINI 1997).

Foi realizada análise univariada na tentativa de identificar os fatores associados à mortalidade em pacientes com EVJC e infecção pelo HIV. As associações entre variáveis categóricas foram avaliadas utilizando o teste de χ^2 ou o teste exato de Fisher, segundo o caso. As associações entre variáveis contínuas e categóricas foram avaliadas utilizando o teste de Bartlett. Os valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Foram utilizados os softwares EpiData 3.1 e EpiData Analysis v2.

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, e segue a normatização da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Tratando-se de um estudo retrospectivo que utilizou a revisão de prontuários, garantimos o sigilo e anonimato dos pacientes através da assinatura do Termo de Confidencialidade, sob responsabilidade do pesquisador principal do estudo (Anexo 4).

5 RESULTADOS

A maioria de pacientes foi do sexo masculino (n=33, 70%); (Figura 2). A mediana da idade dos pacientes foi de 37 anos (variação: 23 a 59 anos). Apenas 36% dos pacientes tinha mais de 40 anos. Em relação à etnia, encontramos: 25 (54%) de brancos, 10 (22%) de pardos, 3 (7%) de negros e 1 (2%) amarelo. O restante de pacientes não tiveram essa informação registrada no prontuário (Figura 3). Quarenta e dois pacientes (89%) possuíam diagnóstico prévio de infecção pelo HIV. Apenas 23 (51%) pacientes referiram uso de antiretrovirais na admissão.

Em relação às manifestações clínicas, o período de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de EVJC teve uma mediana de 40 dias (variação: 1 até 300 dias).

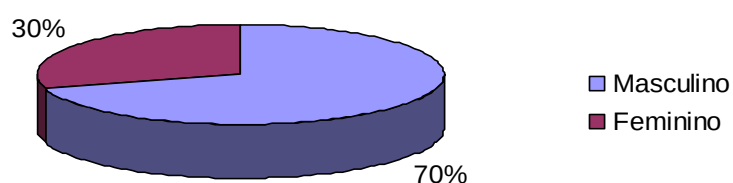


Figura 2: Distribuição da amostra (n=47) segundo gênero.

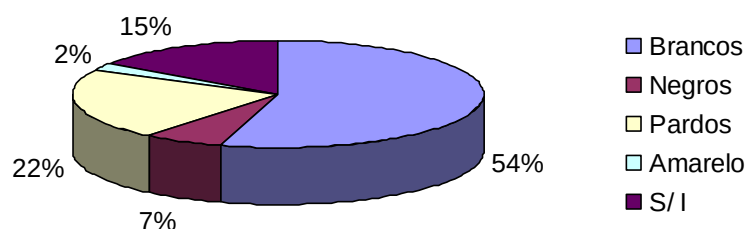


Figura 3: Distribuição da amostra (n=47) segundo etnia.

Entre as manifestações clínicas encontradas destaca-se: hemiparesia 23 (49%) alterações visuais 11 (24%), disartria 30 (64%), confusão mental 27 (57%), lentificação psicomotora 17 (36%), alteração da marcha 20 (43%), cefaléia 9 (19%) e crises convulsões 9 (19%). Febre acometeu 10 (21%) pacientes. Manifestações compatíveis com síndrome cerebelar foram descritas em 17 (36%) pacientes (Figura 4).

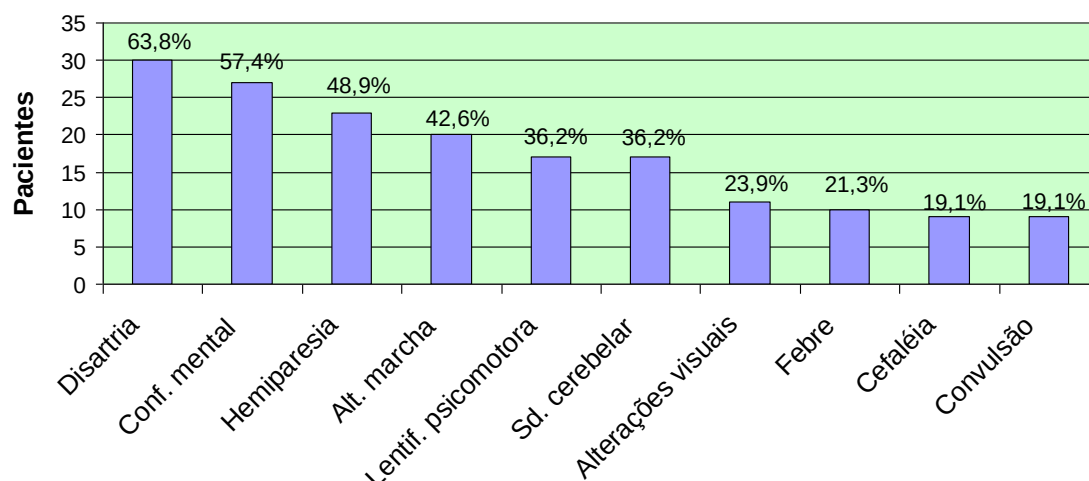


Figura 4: Distribuição decrescente das principais manifestações clínicas encontradas no estudo

Na Tabela a seguir mostramos a classificação quanto ao tipo de comprometimento neurológico causado pelo vírus JC, segundo Koralnik. (KORALNIK, 2006).

Tabela 1: Classificação encontrada no estudo conforme o tipo de comprometimento neurológico causado pelo vírus JC

Classificação	Frequência (%)
LEMP Clássica	42 (89,4)
LEMPs associada à IRIS	1 (2,1)
NCG	4 (8,5)

Ainda em relação ao diagnóstico de LEMP associada à IRIS, dois pacientes não relacionados na tabela acima, já tinham o diagnóstico de LEMP confirmado e apresentaram piora clínica e radiológica após a introdução da HAART (LEMPa).

A análise líquórica revelou celularidade predominantemente baixa. A mediana foi de 2 células. A proteinorraquia e glicorraquia também apresentaram valores medianos dentro dos limites de normalidade.

A análise da última contagem de linfócitos CD4 antes da internação revelou mediana de 38 células/mm³ (variação: 1 a 600 células/mm³.)

A variação dos valores de CD4 em células/mm³ encontrados nos pacientes do estudo distribuiu-se conforme Figura 5:

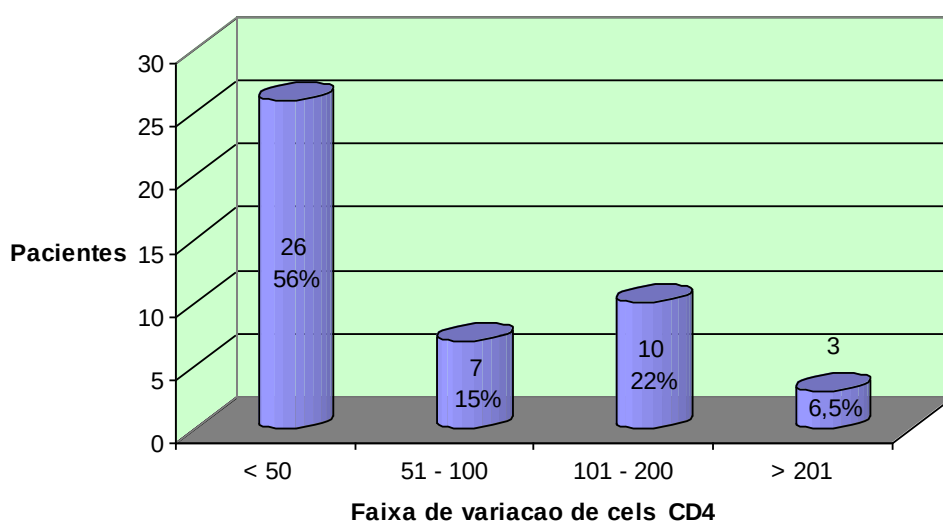


Figura 5: Valores absolutos e em porcentagem da variação de CD4 na amostra estuda.

Em relação à carga viral do HIV, a mediana de 33 pacientes com esse exame disponível foi de 111.000 cópias/ml (variação: 8.188 - 286.153). Trinta e três pacientes (70%) tiveram carga viral disponível, podendo ser classificada da seguinte forma: indetectáveis = 0; < 100,000 = 16 (49%); e > 100, 000 = 17 (51%).

No que concerne aos achados radiológicos, 42 (91%) pacientes apresentavam imagem hipodensa na tomografia computadorizada (TC) de crânio.

Destas lesões, 30 (65%) eram múltiplas, não apresentavam efeito de massa e não captavam contraste em 43 (94%).

Quanto ao desfecho principal do estudo (óbito na internação), este correspondeu a 16 (34%) pacientes. Porém, dos 31 pacientes que sobreviveram, 30 (97%) apresentaram algum grau de seqüela neurológica na alta.

Dentre os pacientes que tiveram alta hospitalar, apenas 11 (36%) mantiveram seguimento ambulatorial no IIER. Deles, 9 (82%) usavam antiretrovirais na avaliação 6 meses após alta hospitalar. O esquema terapêutico da maioria (n=7, 78%) incluía um inibidor de protease (IP). Aos 12 meses de seguimento ainda 8 (73%) pacientes faziam uso da HAART. Contudo, aos 24 meses a adesão diminuiu para 60%. A melhora imunológica no seguimento foi substancial. A mediana de CD4 dos 11 pacientes em seguimento no IIER era de 233 (variação de 116 - 429) aos 12 meses de seguimento. Quatro (40%) de 10 pacientes, que foram acompanhados durante 24 meses, faleceram.

Em relação as variáveis associadas ao óbito, na análise univariada, não houve associação estatística entre nenhuma manifestação clínica e óbito. Entretanto, mais de um terço dos pacientes (n=15, 38%) apresentaram pneumonia nosocomial. A maioria deles (n=13, 88%) faleceu e essa complicação foi associada a óbito ($P=0,003$). Dentre os pacientes com diagnóstico prévio de infecção pelo HIV (n=31), 75% faleceram e identificou-se associação estatística entre o diagnóstico prévio de infecção pelo HIV e óbito ($P = 0,03$). Variáveis como níveis de albumina, hemoglobina e desidrogenase láctica (DHL) também não tiveram associação significativa com óbito. Os pacientes com contagens de células CD4 < 50 células/mm³, não mostraram associação estatística com óbito ($P = 0,77$). Porém, os pacientes com contagens de células CD4 < 100 células/mm³, mostraram uma tendência de associação à mortalidade ($P = 0,06$). Carga viral não foi associada à mortalidade. Apenas 6 (18%) pacientes dentre os óbitos com carga viral disponível, mostraram valores acima de 100.000 cópias/ml. Na tomografia computadorizada, lesões cerebelares foram observadas em 13 (29%) pacientes e deles, 8 (62%) faleceram. A presença de lesões cerebelares foi estatisticamente associada à mortalidade ($P = 0,02$).

6 DISCUSSÃO

A EVJC embora primariamente descrita em 1958 em pacientes com doenças onco-hematológicas atingiu repercussão expressiva apenas na epidemia de aids após 1980. Não apenas pela sua prevalência, como também pelos altos índices de morbi-mortalidade.

Estudo realizado no IIER por Vidal et al., 2008, revelou que a LEMP clássica é a quarta causa de doença oportunista que acomete o sistema nervoso central de pacientes infectados pelo HIV. Atrás apenas de neurotoxoplasmose, neurocriptococose e neurotuberculose. A prevalência de LEMP clássica no estudo foi de 6% dos pacientes com acometimento do sistema nervoso central e HIV. Valores similares (5%) são encontrados em trabalhos europeus e americanos no contexto geral dos pacientes HIV/aids não apenas com manifestação neurológica (BERGER; EUGENE, 1999; GASNAULT; TAOUFIK, 2005; KORALNIK, 2006).

Se considerarmos, portanto, a prevalência estimada de pacientes infectados pelo HIV no ano de 2008 no Brasil de 600.000 pessoas segundo Ministério da Saúde. Deste total, 30.000 pacientes em algum momento desenvolveriam LEMP clássica. Deste modo é importante enfatizar a dimensão e magnitude da doença. De tal sorte que temos poucos trabalhos no Brasil sobre EVJC bem documentados. Cinco estudos de patologia que analisaram um total de 519 pacientes infectados pelo HIV no Brasil, revelaram apenas 2 casos de LEMP clássica (0,4%). (CHIMMELLI et al., 1992; CURY et al., 2003; MICHALANY et al., 1987; ROSEMBERG; LOPES; TSANACLIS, 1986; WAINSTEIN, 1992). Muitos trabalhos inclusive internacionais têm publicações aceitas com diagnóstico de LEMP clássica provável apenas com quadro clínico e radiológico. Em nosso estudo além das manifestações clínicas e radiológicas, dispomos de PCR positivo para o vírus JC no LCR de todos os pacientes submetidos à análise.

As características gerais encontradas em nosso trabalho se assemelham àquelas relatadas em outros centros mundiais. A predominância de homens foi de

70% versus 30% de mulheres. Meta-análise de De Luca et al., em 2003 comparado seis centros europeus, arrolou 372 pacientes e mostrou média de 80% de gênero masculino. No centro de Milão a prevalência masculina foi a mais próxima com a nossa 71%. Estudo brasileiro anteriormente citado encontrou 75% de homens no estudo (VIDAL et al., 2008).

Não se sabe ao certo essa discrepância tão pronunciada entre os dois sexos. No início da epidemia de aids a grande prevalência era masculina, sobretudo homens que fazem sexo com homem (HSH). Porém, com o decorrer dos anos houve um fenômeno de feminilização da epidemia (Ministério da Saúde 2008). Portanto a maioria dos pacientes que atualmente apresentam imunodeficiência grave foram infectados em fases mais precoces da epidemia, justamente quando o predomínio de homens era bem mais marcante. Se analisado a correlação entre sexo e óbito não houve diferença estatisticamente significativa em nosso estudo, similarmente ao descrito na literatura (DE LUCA et al., 2003).

A idade dos pacientes em nosso trabalho mostrou mediana de 37 anos (variação: 23 - 59 anos). A mediana da meta-análise já citada foi de 38 anos (variação: 14 - 73 anos) (DE LUCA et al., 2003). A idade também não esteve relacionada com óbito diretamente. A EVJC tende a poupar os extremos de idade, período em que outras doenças oportunistas são mais prevalentes.

Em relação à etnia encontramos predomínio de brancos (54%), seguido de pardos (22%), negros (15%), (2%) amarelos. Essa tendência também é mundial. Países em desenvolvimento têm estatísticas extremamente baixas de EVJC. Isto pode ser explicado pela dificuldade diagnóstica desde especialistas na área a métodos moleculares diagnósticos, neuroimagem e neurocirurgia para acesso a biópsias. Além disso, outras doenças mais prevalentes que requerem menor grau de imunossupressão e diagnóstico mais simples; tal como pneumocistose e tuberculose, continuam sendo causas frequentes de letalidade. Não houve significância estatística entre raça e óbito.

Tempo para manifestar a doença e findar o diagnóstico de EVJC em nosso estudo mostrou mediana de 39,5 dias (variação de 1 a 300 dias). Apesar de a LEMP

clássica ser uma doença de instalação subaguda e progressiva quando sem HAART (KORALNIK 2004; SABATH; MAJOR, 2002), chama a atenção o tempo prolongado de sintomas no momento do diagnóstico, fato que demonstra, em alguns casos, a perda de oportunidades diagnósticas, como parece ocorrer também com outras doenças neurológicas em nosso meio. Muitas vezes, os pacientes chegam ao IIER depois de ter passado por vários centros de menor complexidade, com o correspondente atraso diagnóstico.

Os achados clínicos também coincidem com os achados da literatura vigente (COLLAZOS 2003; KORALNIK 2006). Similar aos nossos resultados, um estudo mostrou aproximadamente 18% de pacientes com LEMP clássica e convulsões (LIMA; DRISLANE; KORALNIK, 2006). Estes autores encontraram relação significativamente estatística quando estes pacientes que convulsionaram tinham lesões nos achados de imagem imediatamente adjacentes ao córtex. Isto tem revelado alterações na definição da doença. Pois alguns sintomas corticais podem ter origem na própria perda de mielinização destas áreas e não apenas em substância branca sub-cortical (KORALNIK, 2006).

Infelizmente quase 40% de nossos pacientes em estudo desenvolveram pneumonia hospitalar. Seja por tempo prolongado de internação ou por fenômenos broncoaspirativos, uma vez que os déficits neurológicos impostos pela doença favorecem esses episódios. Pior ainda é seu resultado desfavorável, previamente descrito em outras doenças neurológicas oportunistas em nosso meio (VIDAL et al., 2005). Houve significância estatística ente pneumonia nosocomial e óbito. Podemos inferir que uma porcentagem de óbitos relacionados à EVJC não são da doença propriamente dita e sim das complicações que a cronicidade da doença imprime. Isto pode nos alertar então em maior vigilância e monitorização destes doentes. Medidas simples que previnem pneumonia hospitalar devem ser acompanhadas de perto. Decúbito elevado, checagem diária da posição da sonda naso enteral, troca periódica do circuito do ventilador, técnicas assépticas para manipulação dos pacientes quando necessário (CDC - Guidelines for Preventing Health-Care-Associated Pneumonia, 2003). Simultaneamente o diagnóstico e tratamento destas

pneumonias devem ser precoces. Estas medidas somadas poderiam diminuir as altas taxas de morbi-mortalidade que a EVJC impõe.

Contudo, sabe-se que a principal medida de prevenção primária para evitar as consequências funestas da EVJC é evitar a imunodepressão grave (ENGSG et al., 2009). Portanto, o diagnóstico e tratamento oportuno da infecção pelo HIV continua sendo a estratégia mais importante.

Dos pacientes analisados 90% possuíam diagnóstico prévio de infecção pelo HIV e 75% faleceram, mostrando correlação estatística entre diagnóstico prévio de infecção pelo HIV e óbito. Neste sentido, estudo italiano identificou que a presença de doença definidora prévia foi associada a pior prognóstico em pacientes com LEMP clássica. Por outro lado, maior benefício de sobrevida foi identificado em pacientes virgens de tratamento (nãives) que iniciaram HAART após o diagnóstico de LEMP clássica (ANTINORI et al., 2003). A melhor evolução clínica pode estar relacionada ao fato de que pacientes sem experiência prévia de HAART apresentam um controle mais rápido e eficaz da replicação pelo HIV. Adicionalmente, pacientes já experimentados em HAART e que apresentam doenças oportunistas, usualmente mostram perfis de resistência antiretroviral mais complexos que aqueles nãives. Entretanto, contrariamente ao estudo mencionado, estudo de coortes múltiplas identificou média de 33% de pacientes com LEMP clássica e diagnóstico prévio de aids. Porém não houve correlação significativamente estatística com óbito (DE LUCA et al., 2003).

Um ponto interessante a se considerar é a adesão dos nossos pacientes, já que aproximadamente a metade deles referia tomar antiretrovirais no momento da admissão. A presença de doença oportunista que requer imunodepressão grave é fundamento óbvio para inferirmos que esse esquema não era tomado adequadamente e/ou que existia falha terapêutica. Apesar de não poder responder essa questão de forma objetiva, acreditamos que na maioria dos casos, o problema principal foi a má adesão dos pacientes.

A mediana da contagem de células CD4 de 38,5 em nosso estudo mostra imunossupressão grave no momento do diagnóstico da EVJC. De fato a queda de

linfócitos CD4 imposta pela progressão da aids sem HAART é quase condição *sine qua non* para ativação e infecção pelo vírus JC até então latente (SABATH; MAJOR, 2002).

Alguns estudos guardam correlação estatística entre óbito e valores basais absolutos de CD4. Berenguer et al., em estudo com 118 pacientes, mostrou que 70,7% dos pacientes que faleceram possuíam níveis de CD4 menores que 100 células/mm³, sendo a única variável estatisticamente significativa envolvida com prognóstico nesse trabalho (BERENGUER et al., 2003). TASSIER et al., mostrou que dos 246 inclusos em sua análise, a mediana de CD4 foi de 47 células/mm³. Em análise multivariada essa variável foi associada estatisticamente com óbito (TASSIE et al, 1999). Entretanto ENGSIG et al., mostrou que dos 47 pacientes analisados, a mediana foi de 50 células/mm³. Em análise multivariada essa variável foi associada estatisticamente com óbito (ENGSIG et al., 2009).

WYEN et al., não conseguiu demonstrar a mesma significância estatística com 34 pacientes submetidos à análise. Pacientes com CD4 menor do que 100 células/mm³ não tiveram pior prognóstico em relação àqueles com contagens maiores (WYEN et al., 2004).

No nosso estudo, do subgrupo de 33 pacientes com CD4 menor que 100 células/mm³, 14 (42%) faleceram, porém, houve apenas uma tendência de associação estatística entre essa variável e o óbito. Contudo, a perda de proteção imunológica secundária a progressão da aids não apenas é o gatilho inicial para o desenvolvimento da EVJC, como também um fator prognóstico relevante.

Talvez nós e outras séries que envolvam menor número de doentes não tenham alcançado significado estatístico em virtude do tamanho da amostra. Os maiores estudos que arrolaram pacientes com LEMP clássica e avaliaram fatores prognósticos não deixam dúvidas da evolução desfavorável de pacientes com imunidade celular comprometida (BERENGUER et al., 2003; TASSIE et al., 1999).

Na era da neuro imagem os achados que obtivemos se assemelham a literatura de um modo geral: predominância de lesões múltiplas, bilaterais,

assimétricas, sem poupar áreas anatômicas; não captam contraste e sem efeito de massa em sua maioria (GIANCOLA et al., 2008; BERENGUER et al., 2003; TASSIE et al., 1999).

GIANCOLA et al., encontrou prevalência de lesões em região cerebelar próximas as nossas (39%) (GIANCOLA et al., 2008). Entretanto estes, não tinham por objetivo correlacionar os achados radiológicos com desfecho óbito. As lesões em cerebelo podem apresentar algumas armadilhas. Em primeiro lugar com advento da RM percebeu-se que muitas lesões nesta detectada, podem passar despercebidas em TC de crânio convencional. Isto por si só poderia subestimar o acometimento deste local e consequentemente retardar o diagnóstico. Em segundo lugar, as lesões em cerebelo tendem a ser mais graves, pois mesmo com menor diâmetro atingem estruturas nobres em uma área anatômica pequena para sua progressão.

Outras variáveis estudadas de nosso relato também não apresentaram significância estatística: análise de LCR, DHL, hemoglobina e albumina. De fato muito raramente o vírus JC causa meningite e sinais de inflamação líquórica. A quebra da barreira hematoencefálica, auxilia apenas na ascensão do vírus JC ao SNC. A infectividade e replicação do vírus latente ocorrem, sobretudo em células da glia (SABATH; MAJOR, 2002). Não há de forma difusa lise intracelular para justificar aumento de DHL de modo rotineiro. Os níveis de albumina e hemoglobina embora diminuídos, não são extremos. De modo geral percebe-se que os pacientes com EVJC não são acentuadamente emaciados e consumidos como encontramos em outras doenças oportunistas.

Após o advento da HAART, houve melhora considerável na sobrevida dos pacientes com EVJC, a sobrevida ultrapassa 12 meses na maioria dos pacientes. O uso de antiretrovirais ainda é a melhor opção terapêutica aos doentes com LEMP clássica (KORALNIK 2004). Houve um aumento da sobrevida de 10 para 50 por cento em um ano após a introdução dos antiretrovirais (BERGER; PALL 1998). Diversos *trials* com cidofovir falharam na comprovação científica de impacto na morbimortalidade. Outras drogas ainda estão sob estudo e supervisão. Nosso estudo confirmou tal achado embora com amostra pequena. Dos 10 pacientes que

mantiveram seguimento no IIER, 60% sobreviveram em até 24 meses de seguimento com uso de HAART. Esse percentual é idêntico ao relatado em estudo italiano na era HAART com 48 pacientes (PAZZI et al., 2008)

Na literatura, a combinação de inibidores de protease (IP) com inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN) reduziu a progressão para o óbito em 63% se comparado a nenhum antiretroviral. Além disso, essa redução foi 1,6 vezes maior quando comparado a associações de ITRN sem IPs (TASSIE et al., 1999). Adicionalmente, um estudo italiano identificou, em análise multivariada, que o uso de IP esteve associado estatisticamente ao melhor prognóstico (PAZZI ET AL., 2008). Por esses motivos, no IIER, HAART contendo IPs, constitui a primeira escolha na composição de esquemas de resgate, como demonstrado no presente estudo.

Apesar da melhora na sobrevida como não ocorre remielinização nas áreas afetadas, 80% dos sobreviventes permanece com seqüelas neurológicas (KORALNIK, 2006). Nossos achados confirmam e até aumentam essa infeliz projeção. Do total de sobreviventes, quase todos (96,7%) apresentaram seqüela neurológica no momento da alta. Nosso estudo não tinha como objetivo calcular ou fazer *score* desses déficits. Se somarmos ao nosso índice de letalidade na internação de 34% percebe-se que o impacto da EVJC em nosso meio é alarmante e com certeza traz prejuízos sócio-econômicos de grande monta; pois quando não mata deixa seqüelas.

A melhora imunológica no seguimento ambulatorial foi substancial aos 12 meses. A mediana de CD4 dos sobreviventes em seguimento no IIER era de 233. Berenguer et al., encontrou mediana de 143 referente à contagem de células CD4 em 6 meses de seguimento dos sobreviventes (BERENGUER et al, 2003). Isto reforça a importância da imunidade celular: de preditora de mortalidade quando em níveis ínfimos a protetora quando recuperada e sustentada.

Os achados clínicos e radiológicos de TC e RM de encéfalo vistos por nós e por outros estudos, vêm revelando que a doença deve realmente passar por reformulações em sua definição. A leucoencefalopatia não é absoluta. Pode atingir com freqüência áreas corticais. O acometimento primário da junção córtico

subcortical pode chegar a 83,9% (GIANCOLA et al., 2008). O componente multifocal ainda prevalece. Porém lesão única não descarta o diagnóstico de “LEMP”, especialmente no diagnóstico precoce ou quando existe dano cerebelar isolado. Nosso estudo encontrou 13 (28%) pacientes com lesão única. Porém, a maioria dos pacientes não realizou RM, motivo pelo qual essa cifra deve ser menor. Giancola et al., encontrou 29% de pacientes com menos de cinco lesões, não definindo o total de lesão única. O termo progressivo também é errôneo. Pacientes que detectam a doença e iniciam HAART; podem ter estabilização da doença sem ter mais nenhuma progressão propriamente dita. Por fim pacientes com NCG não são portadores de LEMP clássica nem LEMP associada à IRIS; embora sejam positivos para o vírus JC. Portanto a conjuntura destes fatos somados ao detalhamento mais preciso e refinado ao longo dos anos deve propor a mudança formal do termo LEMP para “encefalopatia pelo vírus JC” (EVJC) (KORALNIK 2006), assim como já inferimos nesse trabalho.

Nosso estudo tem algumas limitações. Temos uma amostra de apenas 47 pacientes. Houve falta de informações em 17 prontuários o que nos levou a uma perda de 27% dos pacientes. Não dispusemos de RM de encéfalo para todos os pacientes, apenas 14 (30%). Isto pode ter nos ocasionado baixa sensibilidade para lesões de fossa posterior e para definir o número de lesões. Dentre os fatores prognósticos, não foi possível avaliar a carga viral do vírus JC no LCR, variável já identificada em outros estudos. .

Por outro lado temos as vantagens de ser o maior estudo de EVJC registrado até a presente data no Brasil. Dispúnhamos de PCR positivo para o vírus JC no LCR de todos os pacientes em estudo. Portanto diferentemente da grande maioria dos trabalhos, inclusive internacionais, não tínhamos nenhum paciente com diagnóstico possível de EVJC.

Em suma devemos estar alertas para o diagnóstico de EVJC em pacientes positivos para o HIV com quadro neurológico compatível. É uma doença prevalente em nosso meio e infelizmente ainda com altos índices de morbi-mortalidade. Instituído o diagnóstico, a terapia com HAART é imperativa. Monitorizar o paciente dentro do hospital, sobretudo para a prevenção de pneumonia nosocomial, é

fundamental. Pacientes com imunossupressão grave, diagnóstico prévio de HIV ou com lesão em cerebelo tendem a evoluir mais desfavoravelmente e também merecem atenção especial.

CONCLUSÕES

- 1) As variáveis associadas à óbito na análise univariada foram: pneumonia hospitalar, diagnóstico prévio de HIV, e lesão cerebelar em exame radiológico.
- 2) As características clínicas e laboratoriais foram compatíveis com os dados da literatura.

REFERÊNCIAS

- Agostini H, Ryschkewitsch C, Brubaker G, Shao J, Stoner G. Five complete genomes of JC virus type 3 from africans and african Americans. **Arch. Virol** 1997; 142:637.
- Aksamit A. Treatment of non-AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. **J Neurovirol** 2001; 7:386.
- Arthur R, Dagostin S, Shah K. Detection of BK virus and JC virus in urine and brain tissue by the polymerase chain reaction. **J. Clin. Microbiol** 1989; 27:1174.
- Bartlett J, Fath M, De Masi R, Ralph C, Ashwab H, Mondou J, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. **AIDS** 2006; 20(16):2051-2064.
- Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, Ribera E, Dronda F, Baraia-Etxaburu J, et al. Clinical Course and Prognostic Factors of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Patients Treated with Highly Active Antiretroviral Therapy. **Clin Infect Dis** 2003; 36:1047-52.
- Berger J, Levi R, Flomenhoft D. Predictive factors for prolonged survival in acquired immunodeficiency syndrome-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. **Ann Neurol** 1998; 44:341.
- Berger J, Major E. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. **Sem Neurol** 1999; 19:193-200.
- Berger J, Pall L, Lanska D, Whiteman M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. **J Neurovirol** 1998; 4:59.
- Bernal-Cano F, Joseph J, Koralnik I. Spinal cord lesions of progressive multifocal leukoencephalopathy in an acquired immunodeficiency syndrome patient. **J Neurovirol** 2007; 13: 474.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. **Boletim Epidemiológico da aids**, 2008; Brasília.
- CDC**. Guidelines for Preventing Health-Care-Associated Pneumonia, 2003. Recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. **MMWR** 2004; 53(No. RR-3).

Chimelli L, Rosemberg S, Hahn M, Lopes M, Netto M. Pathology of the central nervous system in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a report of 252 autopsy cases from Brazil. **Neuropath. Appl. Neurobiol.** 1992; 18: 478-488.

Collazos J. Opportunistic infections of the CNS in patients with AIDS. **CNS Drugs** 2003; 17: 869-887.

Cury P, Pulido C, Furtado V, Da Palma F. Autopsy findings in aids patients from a reference hospital in Brazil: analysis of 92 cases. **Path. Res. Pract.** 2003; 199: 811-814.

De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, et al. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. **AIDS** 2008; 22:1759-67.

De Luca A, Pezzotti P, Gasnault J, Cinque P, Berenguer J, Di Giambenedetto S, et al. Metaanalysis of Cidofovir in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy on HAART: survival and neurological outcome. **J Acquir Immune Defic Syndr.** 2008; 49:26-31.

Elphick G. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. **Science** 2004; 306:1380.

Engsig FN, Hansen AB, Omland LH, et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. **J Infect Dis** 2009;199:77-83.

Garcia de Viedma D, et al. JC virus load in progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of the correlation between the viral burden in cerebrospinal fluid, patient survival, and the volume of neurological lesions. **Clin Infect Dis** 2002;34:1568-75.

Garcia-Suarez J, de Miguel D, Krsnik I. Changes in the natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV negative lymphoproliferative disorders: impact of the novel therapies. **Am J Hematol** 2005; 80: 271.

Gasnault J, Taoufik Y. Données récentes sur la leucoencéphalite multifocale progressive. **Rev Neurol (Paris)** 2006; 162:43-56.

Giancola M, Rizzi E, Lorenzini P, Rovighi L, Baldini F, Schinina V, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in HIV-Infected Patients in the Era of HAART: Radiological Features at Diagnosis and Follow-UP and Correlation with Clinical Variables. **AIDS Res and Hum Retrov.** 2008; 24:155-161.

Gonzalez H, Bolgert F, Camporo P, Leblond V. Progressive multifocal leukoencephalitis (PML) in three patients treated with standart-dose fludarabine (FAMP). **Hematol Cell Ther** 1999; 41:183.

Katz-Brull R, Lenkinski R, Du Pasquier R, Koralnik I. Elevation of myoinositol is associated with disease containment in progressive multifocal leukoencephalopathy. **Neurology** 2004; 63:897.

Koralnik, I. New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy. **Curr Opin Neurol** 2004; 17:365-370.

Koralnik, I. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Revisited: Has the Disease Outgrown its Name? **Ann Neurol** 2006; 60:162-173.

Lima M, Drislane F, Koralnik I. Seizures and their outcome in progressive multifocal leukoencephalopathy. **Neurology** 2006; 66:262-4.

Martinez J, Mazziotti J, Efron E. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with PML in AIDS: a treatable disorder. **Neurology** 2006; 67:1692.

Michalany J, Mattos A, Michalany N, Filie A, Montezzo L. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in Brazil. Necropsy findings. **Ann. Path (Paris)** 1987; 7: 15-24.

Pazzi A, Galli L, Costenaro P, et al. The Relationship between Outcome of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Type and Response to ART in Previously HAART-untreated Patients. **14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections**. 2008 February 25-28, Los Angeles, CA, EUA. Poster 380.

Rosemberg S, Lopes M, Tснаclis A. Neuropathology of acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Analysis of 22 Brazilian cases. **J. neurol Sci**. 1986; 76: 187-198.

Royal W, Dupont B, McGuire D. Topotecan in the treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related progressive multifocal leucoencephalopathy. **J Neurovirol** 2003; 9:411.

Sabath B, Major E. Traffic of JC Virus from Sites of Initial Infection to the Brain: The Path to Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. **Jour Infec Dis** 2002; 186(Suppl2):S180-6.

Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection. **Neurology** 2009 (*epud ahead of print*).

Thorner AR, Katz JT. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. **Curr Infect Dis Rep** 2001; 3:352-359.

Vidal J, Penalva A, Fink M, Pannuti C, Trujillo J. Aids-related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: A retrospective study in a referral center in São Paulo, Brazil. **Rev Inst Med Trop** 2008; 50(4): 209-212.

Vidal JE, Hernandez AV, de Oliveira AC, Dauar RF, Barbosa SP Jr, Focaccia R. Cerebral toxoplasmosis in HIV-positive patients in Brazil: clinical features and predictors of treatment response in the HAART era. **AIDS Patient Care STDS** 2005;19:626-34.

Wainstein M, Ferreira L, Wolfenbuttel L. The neuropathological findings in the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a review of 138 cases. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop** 1992; 25: 95-99.

Wüthrich C, Cheng Y, Joseph J, et al. Frequent infection of cerebellar granule cell neurons by polyomavirus JC in progressive multifocal leukoencephalopathy. **J Neuropathol Exp Neurol** 2009; 68:15-25.

Wien C, Hoffmann C, Schmeiber N, Wohrmann A, Qurishi N, Rockstroh J, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy. Survival and risk factors. **J Acq Immu Defic Synd** 2004; 37:1263-68.

ANEXO 1 – Ficha de Coleta de Dados

PROTOCOLO EVJC

Ficha nº:

ETIQUETA

Identificação:

Data da admissão (PS): ____/____/____

Nome: _____ RG: _____

Sexo: (F) (M) Idade: _____ Raça : (branca) (negra) (parda) (amarela)

Natural _____ (cidade/estado) Procedência _____

Forma de transmissão da infecção pelo HIV: (sexual)(UDEV)(vertical)(transfusional)

Se sexual, especificar: (homossexuais)(heterossexuais)(bissexuais)

Internação Atual:

Sintoma(s) principal(is): motivo(s) da internação: _____

Sintomas neurológicos: (monoparesia) (hemiparesia) (incoordenação motora) (ataxia) (alteração visual) (disartria) (alteração da marcha). (lentificação psicomotora)(confusão mental) (sonolência) (cefaléia) (convulsões) (febre) (paraparesia) (alteração esfíncteriana) (disfunção erétil) (parestésias) (disestésias) (alteração de memória)

Outros: _____

Data do início sintomas neurológicos: ____/____/____

Exame físico:

Estado Geral: (BEG) (REG) (MEG). PA: _____ FR: _____ FC: _____ T^o: _____

Karnofsky: _____. Glasgow: _____

Adenomegalias: (sim) (não). Ausculta pulmonar: (normal) (anormal): _____

Hepatomegalia: (sim) (não). Esplenomegalia (sim) (não).

Outros achados: _____

Neurológico: (anotar apenas achados patológicos)

Glasgow: (RM ____ ; RV ____ ; RO ____) Total: _____. Conteúdo da consciência: _____

Pupilas: _____ Musculatura ocular externa: _____

Fala / linguagem: _____

Força muscular: _____

Reflexos profundos: _____

Sensibilidade (tátil / térmica / dolorosa / vibratória): _____

Rigidez de nuca: _____ Sinais de Kernig / Brudzinsky: _____

Pares cranianos: _____

Coordenação / equilíbrio: _____

Marcha: _____

Movimentos involuntários: _____

Outros: _____

Antecedentes: (se souber apenas ano colocar 15/07/___ ano)

Diagnóstico prévio de infecção pelo HIV: (sim) (não). Se sim, data: ___/___/___

Doença definidora de AIDS: (sim) (não). Qual?: _____ Data?: ___/___/___

Doenças oportunistas prévias (sim) (não) Se sim quais? : Data:

_____/___/___

_____/___/___

_____/___/___

_____/___/___

_____/___/___

_____/___/___

TB prévia: (sim) (não). Topografia(s) _____ Diag.: (BAAR) (Cultura) (Presuntivo). Data: ___/___/___

Usava ARV na admissão? (sim) (não). Esquema: _____

Se usava ARV adequadamente, tinha falha: (imunológica) e/ou (viroológica)?

Se usava antes, quando parou?: _____ (dias)(meses)(anos).

Se nunca usou, quando começou?: ___/___/_____. Esquema: _____

Usava bactrim? (sim) (não). Desde quando?: ___/___/___

Nadir do CD4+: _____ Data: ___/___/___

Último CD4+(%): _____ (). CD8+(%): _____ (). CD4+/CD8+: _____

Data: ___/___/___ Última CV: _____ Log _____ Data: ___/___/___

Exames laboratoriais:

Hb / Hto = _____ Glicemia: _____ Uréia / Creatinina: _____ Na+ : _____ K: _____

Albumina: _____ Outros (alterados): _____

Primeira TC / RM de crânio (___/___/___): (imagens hipodensas na TC sem contraste) (lesão única)

(lesões múltiplas)(com realce após contraste)(sem realce após contraste)(com efeito de massa)(sem

efeito de massa)(hiperintensidade em T2/Flair)(atrofia)(dilatação ventricular)(calcificações)

(lesão de fossa posterior)(alterações exclusivamente em fossa posterior).

Topografia: _____

Outros: _____

Segunda TC / RM de crânio (___/___/___): (imagens hipodensas na TC sem contraste) (lesão única)

(lesões múltiplas)(com realce após contraste)(sem realce após contraste)(com efeito de massa)(sem

efeito de massa)(hiperintensidade em T2/Flair)(atrofia)(dilatação ventricular)(calcificações)
lesão de fossa posterior) (alterações exclusivamente em fossa posterior) (melhor-igual-pior).

Topografia:_____

Outros:_____

Terceira TC / RM de crânio (__ / __ / __): (imagens hipodensas na TC sem contraste) (lesão única)
(lesões múltiplas)(com realce após contraste)(sem realce após contraste)(com efeito de massa)(sem
efeito de massa)(hiperintensidade em T2/Flair)(atrofia)(dilatação ventricular)(calcificações)
(lesão de fossa posterior) (alterações exclusivamente em fossa posterior) (melhor-igual-pior).

Topografia:_____

Outros:_____

Líquor 1 (admissão): Data LCR: __ / __ / __ Cel _____ (N____ L ____ M ____ E____ outros____)

PT_____ Glic_____ Ex. direto_____ TC_____ LÁTEX _____

ADA: _____ Culturas:_____ Antibiograma:_____

PCR:_____

Líquor 2 (controle): Data LCR: __ / __ / __ Cel _____ (N____ L ____ M ____ E____ outros____)

PT_____ Glic_____ Ex. direto_____ TC_____ LÁTEX _____

ADA: _____ Culturas:_____ Antibiograma:_____

PCR:_____

Líquor 3 (último): Data LCR: __ / __ / __ Cel _____ (N____ L ____ M ____ E____ outros____)

PT_____ Glic_____ Ex. direto_____ TC_____ LÁTEX _____

ADA: _____ Culturas:_____ Antibiograma:_____

PCR:_____

TC ou RM de coluna: (sim) (não):_____

Eletroneuromiografia: (sim) (não):_____

_____ Data: ____ / ____ / ____

Doença neurológica concomitante à LEMP: (sim) (não):_____

Diagnósticos não neurológicos durante a internação:_____

Tratamento(s): _____

Evolução clínica durante a internação: (“curou”)(melhorou)(estabilizou)(piorou). Explicar: _____

IRIS durante a internação?: (sim) (não). Descrever dados clínicos/laboratoriais/imagens _____

Desfecho: (alta) (óbito). Data: ____ / ____ / ____ . Seqüela: (sim) (não) _____

Causa direta do óbito: _____

Necropsia?(sim)(não): _____

Retornos ambulatoriais (descrever evolução clínica, radiológica –data da TC ou RM- e laboratorial PCR de controle –data-, IRIS?, CD4/CD8/relação CD4/CD8, CV, usava HAART?-esquema-):

Primeiro (____ / ____ / ____): _____

Segundo (____ / ____ / ____): _____

Terceiro (____ / ____ / ____): _____

Último (____ / ____ / ____): _____

Observações (p.e re-internou devido a IRIS?; causa direta do óbito; datas): _____

Estava vivo: (3 m) (6 m) (12 m) (2 a) (3 a) (4 a) (5 a) (6 a) (7 a) **após a alta?**

Médico responsável pelo preenchimento da ficha: _____ **Data:** ____ / ____ / ____

ANEXO 2 - Ficha de coleta de dados – LEMP

IDENTIFICAÇÃO

Data admissão PS: ____/____/____

Nome _____

RG _____

Sexo (1) F (2)M

Idade _____

Raça (1) branca (2) negra (3) parda (4) amarela (5) sem informação

Sintomas neurológicos

Monoparesia (1) sim (2) não (3) sem informação

Hemiparesia (1) sim (2) não (3) sem informação

Incoordenação motora (1) sim (2) não (3) sem informação

Ataxia (1) sim (2) não (3) sem informação

Alteração visual (1) sim (2) não (3) sem informação

Disartria (1) sim (2) não (3) sem informação

Alteração marcha (1) sim (2) não (3) sem informação

Lentificação psicomotora (1) sim (2) não (3) sem informação

Confusão mental (1) sim (2) não (3) sem informação

Sonolência (1) sim (2) não (3) sem informação

Cefaléia (1) sim (2) não (3) sem informação

Convulsão (1) sim (2) não (3) sem informação

Febre (1) sim (2) não (3) sem informação

Paraparesia (1) sim (2) não (3) sem informação

Alteração esfinteriana (1) sim (2) não (3) sem informação

Disfunção erétil (1) sim (2) não (3) sem informação

Parestesias (1) sim (2) não (3) sem informação

Disestesias (1) sim (2) não (3) sem informação

Alteração de memória (1) sim (2) não (3) sem informação

Alteração de pares cranianos (1) sim (2) não (3) sem informação

Movimentos voluntários (1) sim (2) não (3) sem informação

Síndrome cerebelar (1) sim (2) não (3) sem informação

Data do início sintomas neurológicos em dias: _____

Glasgow:

Conteúdo da consciência: (1) preservado (2) confuso (3) sem dados (4) outros

Antecedentes

Diagnóstico prévio HIV (1) sim (2) não (3) sem informação

Doença definidora de AIDS (1) sim (2) não (3) sem informação

Doença oportunista (1) sim (2) não (3) sem informação

Usava ARV na admissão (1) sim (2) não (3) sem informação

Usava Inibidor de Protease (1) sim (2) não (3) sem informação

Nadir do CD4 _____

Último CD4(%) _____ ()

Relação CD4/CD8 _____

Carga Viral / log _____

Exames Laboratoriais

Hb _____

Albumina _____

DHL (1) normal (2) aumentado (3) sem informação

Tomografia

Imagem hipodensa na TC (1) sim (2) não (3) sem informação

Lesões () única () múltiplas () sem informação

Efeito de massa () sim () não () sem informação

Realce contraste () sim () não () sem informação

Atrofia () sim () não () sem informação

Topografia () frontal () temporal () parietal () occipital () núcleos da base

() cerebelo () tronco encefálico () sem informação

Lesão restrita ao cerebelo / tronco encefálico (1) sim (2) não (3) sem informação

Ressonância Magnética (1) sim (2) não

Hiperintensidade em T2 / Flair () sim () não () sem informação

Realce em T1 com contraste () sim () não () sem informação

Lesões () única () múltiplas () sem informação

Efeito de massa () sim () não () sem informação

Realce contraste () sim () não () sem informação

Atrofia () sim () não () sem informação

Topografia () frontal () temporal () parietal () occipital () núcleos da base
() cerebelo () tronco encefálico

Lesão restrita ao cerebelo / tronco encefálico (1) sim (2) não (3) sem informação

Líquor

Celularidade_____ Predomínio (1) linfomonocitário (2) neutrofilico

(3) sem diferencial (4) não avaliado

Proteína _____

Glicose _____

Doença neurológica concomitante a LEMP (1) sim (2) não

Se sim, qual?:

(1) Neurotoxoplasmose

(2) Neurocriptococose

(3) Neurotuberculose

(4) Citomegalovirus de SNC

(5) Linfoma primário de SNC

(6) Meningite Bacteriana

(7) Sífilis

(8) Esquistossomose SNC

(9) outra _____

Diagnóstico não neurológico concomitante (1) sim (2) não

Se sim, qual?:

- (1) candidíase oro-esofágica
- (2) Pneumocistose
- (3) Micobacteriose
- (4) Histoplasmose
- (5) ITU
- (6) Pneumonia Intra-hospitalar
- (7) Infecção Corrente Sanguínea
- (8) outros _____

Desfecho

Óbito na internação (1) sim (2) não

Se óbito na internação houve infecção hospitalar (1) sim (2) não

Seqüela na alta (1) sim (2) não

Seguimento após alta (1) sim (2) não (3) sem informação

Se sim:

A) Usava ARV 6 meses seguimento (1) sim (2) não (3) sem informação

Se sim incluía inibidor de protease (1) sim (2) não (3) sem informação

B) Usava ARV 12 meses seguimento (1) sim (2) não (3) sem informação

Se sim incluía inibidor de protease (1) sim (2) não (3) sem informação

C) Usava ARV 24 meses seguimento (1) sim (2) não (3) sem informação

Se sim incluía inibidor de protease (1) sim (2) não (3) sem informação

D) Aos 12 meses seguimento

CD4 (%) _____

Carga Viral /log _____

Relação CD4/CD8 _____

() Sem informação

DEFINIÇÃO DO CASO

(1) LEMP clássica

(2) LEMP associada a IRIS

(3) Neuronopatia de células granulosas (atrofia cerebelar)

IRIS após o diagnóstico de LEMP () sim () não

OBITO APÓS ALTA (considerar +/- 3 meses para aproximar as informações, no caso de não ter uma avaliação exata no tempo proposto (6,12 ou 24 meses).

6 meses: (1) sim (2) não (3) sem informação

12 meses: (1) sim (2) não (3) sem informação

12 meses após o diagnóstico, usava HAART?:

(1) sim (2) não (3) irregular (4) sem informação

Se usava, o esquema incluía IP-boosted?: (1) sim (2) não (3) sem informação

12 meses após o diagnóstico, qual era o CD4?: _____

12 meses após o diagnóstico, tinha CV indetetável?: (1) sim (2) não (3) sem informação

24 meses (1) sim (2) não (3) sem informação

ANEXO 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Projeto:

Fatores associados à mortalidade em pacientes com leucoencefalopatia multifocal progressiva e infecção pelo HIV.

Pesquisador responsável: José Vidal Bermúdez

Tel: (11) 8643-6743

Pesquisador participante: Felipe Maia de Toledo Piza

Tel: (11) 8781-3006

Comitê de Ética em Pesquisa no IIER

Tel; (11) 3896-1406

Você está sendo convidado(a) a participar como voluntário de uma pesquisa. Trata-se de uma pesquisa de conclusão da residência médica do médico Felipe Maia de Toledo Piza, do Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

O objetivo do trabalho é descrever e relacionar os fatores de risco associados à Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP) em pacientes soropositivos. Essa é uma doença que ataca o cérebro (cabeça) das pessoas, podendo dar esquecimento, fraqueza, visão dupla, crise convulsiva, dificuldade para andar, falar, escrever e entender o que está acontecendo a sua volta.

Como é uma doença que pode ser grave e até matar, nós queremos estudar melhor quais são as coisas que fazem com que a doença seja pior em umas e menos nas outras. Para isso vamos revisar o seu prontuário médico para coletar apenas dados que possam ser úteis para essa análise.

Essa pesquisa não terá para você nenhum custo adicional, risco ou prejuízo do dentro do hospital ou em relação ao seu tratamento. Se você não quiser participar, não terá nenhum tipo de punição ou alteração no seu atendimento ou liberação de remédio.

Se você quiser tirar alguma dúvida do trabalho ou da parte ética entre em contato conosco.

Garantimos que todas as informações serão sigilosas, seu nome em nenhum momento será divulgado e apenas vamos utilizar os resultados para pesquisa científica.

Assinatura do pesquisador responsável

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO OU RESPONSÁVEL

Eu, _____,
concordo em participar do estudo acima como sujeito ou como representante do
sujeito _____ por motivos
de força maior ou menoridade perante a lei.

Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelos pesquisadores sobre a
pesquisa e os procedimentos nela envolvidos.

Assinatura do sujeito ou responsável

ANEXO 4 - Termo de Confidencialidade

Eu, Felipe Maia de Toledo Piza, pesquisador principal do projeto:
Fatores associados à mortalidade em pacientes com leucoencefalopatia multifocal progressiva e infecção pelo HIV, garanto o sigilo e confidencialidade à cerca de todas as informações referentes aos sujeitos da pesquisa que não puderem assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, seja por motivo de óbito, perda de acompanhamento na instituição ou incapacidade de localização.

Acrescento ainda que os dados coletados serão utilizadas, única e exclusivamente, para este projeto.

São Paulo, ____ de _____ de 2008.

Felipe Maia de Toledo Piza