INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMÍLIO RIBAS
ISADORA SOUZA PAULA

MIELITE TRANSVERSA POR CITOMEGALOVÍRUS EM PESSOA VIVENDO COM HIV/AIDS: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

ORIENTADOR: DR MICHEL ELYAS JUNG HAZIOT
CO-ORIENTADOR: DR JOSE ERNESTO VIDAL BERMUDEZ

SÃO PAULO
2020

ISADORA SOUZA PAULA

MIELITE TRANSVERSA POR CITOMEGALOVÍRUS EM PESSOA VIVENDO COM HIV/AIDS: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada a conclusão do curso de Residência Médica de Infectologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

Orientador: Dr. Michel Elyas Jung Haziot

Co-Orientador: Dr. José Ernesto Vidal Bermudez

São Paulo

2020

Souza Paula, Isadora
Mielite transversa por citomegalovírus em pessoa vivendo com HIV/AIDS : Relato de caso e revisão da literatura
Isadora Souza Paula – São Paulo, 2019
Dissertação de Monografia – Instituto deInfectologia Emílio Ribas
Orientador: Michel Elyas Jung Haziot
Co-orientador: José Ernesto Vidal Bermudez

Descritores: 1. HIV; 2. Citomegalovírus; 3. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; 4. Mielite;

DEDICATORIA

"Bendize, ó minha alma, ao SENHOR, e tudo o que há em mim bendiga o seu santo nome.
Bendize, ó minha alma, ao SENHOR, e não te esqueças de nenhum de seus benefícios.
Ele é o que perdoa todas as tuas iniqüidades, que sara todas as tuas enfermidades,
Que redime a tua vida da perdição; que te coroa de benignidade e de misericórdia,
Que farta a tua boca de bens, de sorte que a tua mocidade se renova como a da águia.
O SENHOR faz justiça e juízo a todos os oprimidos.
Bendize, ó minha alma, ao SENHOR."
Salmos 103:1-6,22.

AGRADECIMENTOS

À Jesus, meu melhor amigo, seu doce e eterno Amor me motiva a caminhar e servir outras pessoas através de tudo que conheço como vida, incluindo meu trabalho.

À minha família, meu porto seguro, de onde posso voar para conhecer o mundo e para onde posso voltar para receber os melhores abraços e conselhos. Ao meu Pai, Marcos, que sempre acreditou e apoiou todos os meus sonhos, em cuja companhia me sinto amada e cuidada. À minha mamis, Fábia, que dedicou sua vida como exemplo de superação e dela pude receber o maior legado, a fé; te amo e te admiro por toda minha vida! À minha irmã, Bruna, que sempre me abraça com suas palavras encorajadoras, que bom que te tenho na minha vida para sempre. Aos meus irmãos, Leonardo e Rodrigo, pelas palavras sempre carinhosas (com um toque de zueira necessária!). Amo vocês!

Aos meus queridos amigos que me cedem morada em seus corações e abrigo nas horas de alegria e tristeza. À Renata (vea), sua amizade tem sido um presente de Deus, obrigada por me incentivar em toda caminhadae por oferecer um ouvido e ombro amigo em todos esses anos. Obrigada Rutinhas: Rafinha, Lulu, Kaka, Amanda, Carol, Galds, Sendy por provar que a distância não separa as amizades.

Aos amigos da moradia, Dani, Fer, Edu Provolone, vulgo Brigadeiros, sou grata a Deus porque vocês tornaram tudo melhor com brigadeiros, risadas, compartilhamento de angústias, de plantões, de rotina. Obrigada por tudo! À Lia e Emília, que desde a infância me ensinaram que amizades podem crescer constante e fortemente com o passar dos anos. Amo Vocês.

Ao meu querido e estimado professor José Vidal, digno das qualidades admiráveis: empatia pelo próximo ao prestar uma boa assistência como médico, professor e pesquisador. Obrigada por me inspirar para além de um trabalho acadêmico.

Ao meu orientador, Michel, obrigada pelas contribuições cuidadosas neste trabalho.

Ao Instituto de Infectologia Emílio Ribas por ter me proporcionado a melhor residência que poderia ter tido, conhecendo pessoas queridas, aprendendo princípios técnicos e, mais importantes, de empatia, zelo e respeito pelo outro.

Aos meus queridos pacientes, alguns se tornaram como estrelas nos céus, outros como vozes que ecoam em uma sociedade tão preconceituosa ainda. Para todos e em todos, pude receber muito mais amor e lições do que jamais poderia doar. Obrigada.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	AcquiredImmunodeficiencySyndrome
AZT	Zidovudina
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CMV	Citomegalovírus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ENM	Eletroneuromiografia
HAART	High active antiretroviral therapy
HIV	Human immunodeficiency virus
HSV	Vírus herpes simples
HHV	Human herpesvírus
HHV-5	Human herpesvírustipo 5
HTLV-1	Vírus T-linfotrópicohumanotipo 1
LCR	Liquidocefalorraquidiano
MHC	Complexo de histocompatibilidade molecular
MT	Mielite transversa
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RM	Ressonância magnética
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia antiretroviral
UNAIDS	Joint United Nations Program on HIV/AIDS
VZV	Vírus varicela zoster

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....11

2. BREVE HISTÓRICO DA EPIDEMIA DA INFECÇÃO PELO HIV.....13

3. EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELOHIV.....14

3.1 NO MUNDO.....14

3.2 NA AMÉRICA LATINA.....15

3.3 NO BRASIL.....15

3.4 EM SÃO PAULO.....16

4. CITOMEGALOVÍRUS E INFECÇÃO PELOHIV 16

4.1 CONCEITOS DE VIROLOGIA NO CITOMEGALOVÍRUS.....17

4.2 EPIDEMIOLOGIA DO CITOMEGALOVÍRUS.....18

4.3 SÍNDROMES CLÍNICAS DA INFECÇÃO PELO CITOMEGALOVÍRUS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS.....

4.4 PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS NEUROLÓGICAS CAUSADAS PELO CITOMEGALOVÍRUS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS.....18

4.4.1 RETINITE.....19

4.4.2 ENCEFALITE.....20

4.4.3 VENTRICULOENCEFALITE.....21

4.4.4 POLIRRADICULOPATIA.....23

4.4.5 NEUROPATIA PERIFÉRICA.....23

4.5 TRATAMENTO DAS DOENÇAS NEUROLÓGICAS CAUSADAS PELO CITOMEGALOVÍRUS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS.....25

4.5.1 RETINITE.....25

4.5.2 ENCEFALITE,VENTRICULOENCEFALITE, POLIRRADICULOPATIA 25

4.5.3 NEUROPATIA PERIFÉRICA 25

4.6 PROFILAXIA SECUNDÁRIA DAS DOENÇAS NEUROLÓGICAS CAUSADAS PELO CITOMEGALOVÍRUS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS....26
5. MIELITE TRANSVERSA....26
5.1 DEFINIÇÃO....26
5.2 ETIOLOGIA....27
5.3 DIAGNÓSTICO....28
5.4 TRATAMENTO....29
6. JUSTIFICATIVA....30
7. OBJETIVOS....31
8. METODOLOGIA....32
8.1 DESENHO DO ESTUDO....32
8.2 LOCAL DO ESTUDO....32
8.3 PACIENTE....32
8.4 ASPECTOS ÉTICOS....32
9. RESULTADOS....33
10. DISCUSSÃO....35
11. CONCLUSÃO....44
REFERÊNCIAS....45
APÊNDICES....51

PAULA, IS. *Mielite transversa por citomegalovírus em pessoa vivendo com hiv/aids: relato de caso e revisão de literatura.* [Monografia]. São Paulo: Instituto de Infectologia Emilio Ribas, 2020.

RESUMO

Pessoas que vivem com HIV/AIDS (PVHA) têm tido maior sobrevida na era das terapias antirretrovirais altamente eficazes, porém ainda há diagnósticos tardios no contexto de imunossupressão avançada ou em pessoas com falência de tratamento, o que pode culminar em desenvolvimento de doenças oportunistas, tais como as causadas pelo citomegalovírus (CMV). As principais síndromes neurológicas pelo CMV em aids são relativamente incomuns, incluindo: encefalite difusa, ventriculoencefalite, polirradiculopatia, e neuropatia periférica. Excepcionalmente, mielite transversa pode ser observada. Objetivou-se descrever um relato de caso de homem que faz sexo com homem de 26 anos de idade, que deu entrada hospitalar referindo fraqueza e formigamentos nos membros inferiores e incapacidade para urinar nos últimos dois dias associados à perda de peso e disfagia, com evidências de candidíase orofaríngea. Ao exame físico, evidenciou-se importante emagrecimento, e foi constatada paraparesia flácida com nível sensitivo em T12. Realizado estudo do líquido cefalorraquidiano, o qual mostrou 17 células (100% linfo-mononuclear), proteínas de 218 mg/dl, glicose de 18 mg/dl e PCR-DNA CMV com 1076 cópias/ml. Adicionalmente, na ressonância magnética, foi observado hipersinal em T2 e FLAIR em coluna torácica (T11-T12). Colocada a hipótese diagnóstica de mielite transversa por CMV, foi iniciado ganciclovir 5 mg 12/12h por 4 semanas e, após, mantida profilaxia secundária por três meses. Durante a internação, foi confirmada infecção pelo HIV e imunossupressão grave (contagem de células T-CD4 = 23 células/mm^3; carga viral-HIV = 98.410 cópias/ml). Após duas semanas do início do ganciclovir, foi introduzida terapia antirretroviral (zidovudina, lamivudina e lopinavir/ritonavir). Evolui com melhora do *status* geral e controle imunológico e virológico, mas persistiu com paraparesia flácida, restrito à cadeira de rodas. Na revisão da literatura, existem 10 casos bem documentados de mielite transversa em imunocompetentes, porém o presente relato de caso é o primeiro descrito em PVHA. Mielite transversa faz parte do espectro de síndromes neurológicas causadas pelo CMV e deve ser incluída no diagnóstico diferencial de PVHA que apresentam paraparesia flácida e nível sensitivo. O tratamento antiviral deve ser instituído o mais rápido possível, visando reduzir a letalidade, mas sequela neurológica é a regra.

PAULA, IS. *Cytomegalovirustransversemyelitis in a person living with HIV / AIDS: case reportandliterature review*. [Monography]. São Paulo:Institute of Infectology Emilio Ribas, 2020.

ABSTRACT

People living with HIV / AIDS havehadlongersurvivalafterthehigh active antirretroviral therapy (HAART) era, butthere are still late diagnoses in thecontextofadvancedimmunosuppressionor in treatmentfailure, whichmayculminate in thedevelopmentofopportunisticdiseasessuch as cytomegalovirus. (CMV). Major CMV neurologicalsyndromes in AIDS are relativelyuncommon, including: diffuseencephalitis, ventriculoencephalitis, polyradiculopathy, andperipheralneuropathy. Exceptionally, transversemyelitismaybeobserved. Thisstudyaimedtodescribe a case reportof a 26-year-old,manwhohas sex with a man,whowasadmittedtothe hospital reportingweaknessandtingling in thelowerlimbsandinabilitytourinate in thelasttwodaysassociatedwithweightlossanddysphagia. oforopharyngealcandidiasis. Physicalexaminationrevealedsignificantweightlossandflaccidparaparesiswithsensorylevelat T12. Cerebrospinal fluidstudyshowed 17 cells (100% lympho-mononuclear), 218 mg / dl proteins, 18 mg / dl glucose and PCR-DNA CMV with 1076 copies / ml. Additionally, onmagneticresonanceimaging, hypersignalon T2 and FLAIR wasobserved in thethoracicspine (T11-T12). Giventhediagnostichypothesisoftransversemyelitisdueto CMV, ganciclovir 5 mg 12 / 12h wasstarted for 4 weeksandthenmaintainedsecondaryprophylaxis for threemonths. Duringhospitalization, HIV infectionandsevereimmunosuppressionwereconfirmed (CD4 T-cellcount = 23 cells / mm3; HIV-viral load = 98,410 copies / ml). Twoweeksafterganciclovirinitiation, antiretroviraltherapy (zidovudine, lamivudineandlopinavir / ritonavir) wasintroduced. It evolves withimprovement in general status andimmunologicalandvirologicalcontrol, butpersistedwithflaccidparaparesisrestrictedtothewheelchair. In theliterature review, there are 10 well-documented cases oftransversemyelitis in immunocompetents, butthepresent case reportisthefirstdescribed in PLWHA. Transversemyelitisispartofthespectrumofneurologicalsyndromescausedby CMV andshouldbeincluded in thedifferentialdiagnosisof PLWHA withflaccidparaparesisandsensorylevel. Antiviral treatmentshouldbeinstituted as soon as possibletoreducelethality, butneurologicalsequelae are therule.

1. INTRODUÇÃO

O citomegalovírus (CMV) é um vírus que geralmente causa infecções assintomáticas em pessoas imunocompetentes, entretanto no contexto de imunossupressão, em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) ou transplantados ou em uso de imunossupressores, pode causar síndromes clínicas que são resultado da reativação desse vírus em diversos órgãos como olhos, trato gastrointestinal e sistema nervoso central ou periférico. A encefalite, ventrículo-encefalite, polirradiculopatia e neuropatia periférica, são exemplos clássicos de acometimento neurológico, ocorrendo principalmente no contexto de aidse contagens de células T-CD4 <100 células/mm³, sendoa heterogeneidade clínica, um elemento diagnóstico desafiador. Neste cenário, a presença de mielite transversa causada pelo CMV é extremamente infrequente em PVHA, mas deve ser considerada devido à disponibilidade de tratamento etiológico[1-3].

A mielite transversa aguda por definição deve ser reconhecida quando há déficit motor bilateral, com um nível sensitivo medular claro, e início da progressão dos sintomas entre poucas horas até 3 semanas, além de excluir causas compressivas ou traumáticas na abordagem inicial. Dentre as etiologias possíveis, a mais comum acontece após resposta autoimune, 60% acontecem após episódio infeccioso ou vacinação, na população infantil. Dentre as causas infecciosas, bactérias, fungos, parasitas, herpes vírus, do qual o CMV faz parte, podem causar MT, entretanto até 15-30% dos casos permanecem como idiopáticos. A MT causada pelo CMV tem sido descrita principalmente em imunocompetentescom confirmação através da realização de ressonância magnética cuja alteração se configura no aparecimento de realce com o uso de gadolínio na medula espinhal, geralmente na coluna cervical e torácica, além de métodos moleculares e sorológicos séricos e liquóricos para detectar o CMV. Por ser uma doença que geralmente deixa sequelas neurológicas, o tratamento de ser prontamente, iniciado. Estudos publicados são divergentes sobre tratamento dessa doença, admitindo-se a utilização de ganciclovir associado ao foscarnet por pelo menos 21 dias a possibilidade de resultadosmais favoráveis de tratamentos direcionados a encefalite difusa pelo CMV. No contexto da aids, preconiza-se a profilaxia secundária para o CMV até obter contagem de células T-CD4 > 100 células/mm³ por pelo menos 6 meses para evitar a reativação desse vírus[3-6].

O presente estudo é a descrição de um relato de caso sobre um paciente tendo

como primeira manifestação da aids um quadro raro de mielite transversa por CMV com desfecho favorável após tratamento específico e início de TARV.

2. BREVE HISTÓRICO DA EPIDEMIA DA INFECÇÃO PELO HIV

Durante a década de 80, observou-se uma nova epidemia devastadora, hoje conhecida como síndrome da imunodeficiência humana adquirida (*acquiredimmunodeficiencysyndrome*, aids), nomeada pelo CDC*(Centers for Disease Control and Prevention*) em 1982, que consista em acometerinicialmente homens que faziam sexo com homens, doadores de sangue e usuários de drogas ilícitas, porém logo também se manifestou na população em geral. Em 1983, o vírus da imunodeficiência humana (VIH, ou em inglês *HIV – Humanimunnodefficiency vírus)* foi isolado, seguido do sequenciamento genômico e reconhecimento do papel do receptor da célula T-CD4, molécula que se expressa na superfície das células de defesa, com função de reconhecimento dos patógenos e organização da resposta imune contra vírus, bactérias e fungos, presente principalmente nos linfócitos T, mas também em macrófagos, monócitos e células dendríticas[7]. Em 1985, o vírus do HIV pode ser detectado através de teste sanguíneo, sendo um ótimo meio para diagnóstico e implementação de políticas de segurança em bancos de sangue[8].

Em 1987, a primeira medicação para combater a doença foi aprovada, a zidovudina (AZT), que inibe a transcriptase reversa,enzima essencial na patogênese do vírus no ser humano, apesar dessa monoterapia ter se deparado com o aparecimento da resistência do vírus e, portanto, diminuição da eficácia terapêutica, ainda apresenta papel significativo na redução da transmissão vertical do HIV.[7,8]

Em 1996, a era HAART (*high activeantiretroviraltherapy*), ou seja a terapia antirretroviral de alta potência, foi implementada com bons resultados clínicos, pois consiste no uso de outros fármacos que atuam na inibição da transcriptase reversa nucleotídeo e não nucleotídeo além de inibidores de protease, que possuem alta barreira genética, sendo então uma combinação de antirretrovirais que atuam na prevenção mais eficaz de aparecimento de resistências e aumento da adesão à terapia pelos indivíduos infectados pelo HIV.[8] Neste ano o Brasil formalizou através do SUS o acesso universal e gratuito a distribuição de TARV.[9,10]

A infecção pelo HIV tem um curso que pode abranger desde a fase aguda,

caracterizada por sintomas de uma infecção viral que inclui cefaleia, mal-estar, febre, adenite, faringite, exantema e mialgia, até uma fase avançada, denominada de aids. Esta é diagnosticada quando indivíduos não são diagnosticados ou não aderem ao tratamento, culminando em aparecimento de infecções oportunistas ou neoplasias, ou quando a contagem de células T-CD4 é inferior a 350 células/mm³.[11]

Após o advento da HAART, infecções oportunistas como o citomegalovírus (CMV) diminuíram sua morbidade e mortalidade nas pessoas vivendo com HIV/AIDS, ainda acontecendo síndromes neurológicas graves devido à falta de adesão ou falta de acesso, bem como resistência viral à TARV e diagnóstico tardio.[3]

3. EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO HIV

Este tópico será destinado para discussão da epidemiologia do HIV ao redor do mundo, com enfoque na América Latina e no Brasil, objeto espacial do estudo em questão. Os dados aqui apresentados demonstram o antigo retrato epidêmico da doença no país e a sua evolução na instituição do tratamento e redução de complicação da AIDS (*AcquiredImmuneDeficiencySyndrome*).

3.1 NO MUNDO

Em termos mundiais, existecerca de 37,9 milhões de pessoas vivendo com HIV atualmente, segundo dados da UNAIDS*(Joint United NationsProgramon HIV/AIDS* - programa criado em 1996 com o qualo Brasil estabelece parceria desde então). Destas, 23,3 milhões têm acesso a terapia antirretroviral, registrando aumento de 15,6 milhões de pessoas beneficiadas em relação à 2010. No tocante a novas infecções, a incidência tem diminuído desde o pico em 1997 em aproximadamente 40%, assim como a mortalidade devido ao HIV, com cerca de 770.000 mortes em 2018, sendo a principal causa a coinfecção com a tuberculose.[12]

Fatores como violência contra a mulher e outras injustiças socioculturais contribuem para maior vulnerabilidade de adolescentes e mulheres ao HIV. As novas infecções acometem de forma mais pronunciada a população em geral (75%), seguida de

clientes de profissionais do sexo e parcerias de pessoas infectadas (10%), pessoas que injetam drogas ilícitas (8%), homens que fazem sexo com homens (HSH) (4%), trabalhadores do sexo (3%).[12]

O número anual de infectados globalmente têm diminuído de forma gradual desde 1997cujo pico correspondeu de 2,9 milhões, alcançando em 2018 1,7 milhões, ainda distante do alvo de 2020 que seria 500.000 infectados anualmente. A Europa oriental e Ásia Central, Oriente Médio e Norte da África, bem como a América Latina apresentaram aumento dos infectados de 29%, 10% e 7% respectivamente. Na América Latina, o Brasil apresentou aumento de novas infecções em 2018 somente de 5%, destoando dos demais países latinos.[12]As principais populações-chave correspondem a HSH,quem apresentam vinte e duas vezes maior o risco de infecção pelo HIV, pessoas que usam drogas injetáveis (vinte e duas vezes maior) , trabalhadores do sexo (vinte e uma vezes maior) e pessoas transgênero (doze vezes mais), representando,globalmente, 54% das novas infecções pelo HIV. [12]

3.2NA AMÉRICA LATINA

Segundo o relatório anual da UNAIDS em 2019, observa-se que a América Latina tem 1,9 milhõesde pessoas infectadas pelo vírus, destes, 1,2 milhões têm acesso ao tratamento antirretroviral. Houve 30 0000 mortes relacionadas a SIDA em 2018. Analisando a distribuição da infecção pelo HIV por grupo populacional de 15-49 anos em 2018, verifica-se que homens que fazem sexo com homens correspondem a 40% dos infectados, seguidos de população em geral 35%, clientes de profissionais do sexo ou que têm parcerias com populações de risco 15%, pessoas transgêneros 4%, trabalhadores do sexo 3%.[12]

De acordo com a distribuição dos países, observa-se que a Argentina apresentou 6500 novas infecções pelo HIV em 2018, com uma incidência de 0,15 por 1000 pessoas. Cerca de 1700 pessoas tiveram óbitos relacionados à aids e atualmente 140 mil pessoas vivem com HIV neste país. Quanto ao tratamento, levando em consideração todas as idades, 61% estão em uso de antirretrovirais, com mais de 95% das mulheres grávidas infectadas em uso de TARV, diminuindo assim a transmissão vertical do HIV.[12]

3.3 NO BRASIL

Desde 1980, quando foi reportado o primeiro caso, a epidemia no Brasil tem passado por diversos perfis de distribuição não só etário, como de populações de risco e conforme região do País. O número de casos aumentou até 1992 e teve uma tendência global de estabilização até a década de 2000, em grande parte do Sudeste - Sul, porém com registro de casos crescentes nas demais regiões, Nordeste, Norte e Centro-Oeste [13].No que concerne ao Brasil, a aids e a infecção pelo HIV se tornaram de notificação compulsória desde 1986 e 2014, respectivamente, porém ainda se observa subnotificações em todo território brasileiro, principalmente nas regiões do Norte e Nordeste, que podem, por sua vez, influenciar na escassez de informações sobre a vulnerabilidade dessa população. [14]

Apesar da possível subnotificação dos dados de infectados por HUV, entre os anos de 2007 a 2018 foram registrados247.495 casos, com maior representatividade da região do Sudeste com 20,5% e em menor escala no Centro-Oeste com 7,1% dos casos, sendo a maioria das pessoas entre 20-34 anos, com percentual de 52,6% dos infectados. [14]

No que diz respeito aos infectados pelo HIV, de 2007 a junho de 2018, foram notificados 247.495 casos, com maior representatividade da região do Sudeste com 20,5% e em menor escala no Centro-Oeste com 7,1% dos casos, sendo a maioria das pessoas entre 20-34 anos, com percentual de 52,6% dos infectados.[14]

No tocante à distribuição de casos de aids notificados no País, observa-se que de 1980 a junho de 2018 foram computados 926.742 casos, com uma média de 40 mil casos nos últimos 5 anos, com queda progressiva, sendo em 2017 notificados 37.791 casos de AIDS.[14]

Nos grupos de riscos citados anteriormente são os mais acometidos pela infecção pelo HIV no Brasil sendo a prevalência observada nos trabalhadores do sexo de 5,3%, HSH 18,3% e nos transgêneros 30%, fazendo-se necessária políticas públicas que possam abranger essas populações específicas, tais como prevenção combinada, por exemplo [12].

3.4 SÃO PAULO

Em 2018 foram notificados 1.925 novos casos de aids, sendo 1.543 casos do sexo masculino, estabelecendo uma razão de quatro para um em relação ao sexo feminino. Quanto à raça, neste mesmo ano citado, as pessoas que se identificaram na cor branca corresponderam a 866 casos enquanto os pardos e negros tiveram 689 e 251 casos de aids respectivamente. Além disso, a via de transmissão sexual ainda corresponde a mais de 95%, sendo os outros 5% do uso de drogas injetáveis. Dos casos notificados de maiores de 13 anos, cerca de 40% se declaram homossexuais e 35% heterossexuais. Em relação às PVHA, nota-se maior taxa de detecção de 96 x 100 mil habitantes relativo a faixa etária de 20-24 anos, principalmente em homens com 2.578 casos em uma razão de 5:1 para casos em mulheres.[15]

4 CITOMEGALOVÍRUS E INFECÇÃO PELO HIV

A presente seção do trabalho é destinada para discussão sobre oCMV, na qual serão abordados os eixos: conceitos de virologia no CMV; epidemiologia do CMV; síndromes clínicas da infecção pelo CMV em pacientes com AIDS; manifestações clínicas das doenças neurológicas causadas pelo CMVem pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA), diagnóstico das doenças neurológicas causadas pelo CMV em PVHA, tratamento das doenças neurológicas causadas pelo CMV em PVHA.; e profilaxia secundária das doenças neurológicas pelo CMV.

4.1 CONCEITOS DE VIROLOGIA DO CITOMEGALOVÍRUS

O citomegalovírus humano é um vírus ubíquo, pertencente ao grupo betaherpesvírus, também conhecido como Herpes vírus tipo 5 (HHV-5). Sua estrutura consiste em uma membrana revestida de glicoproteína B, com presença interna de um tegumento com proteínas que auxiliam na estrutura do vírus bem como na entrada deste na célula alvo, além disso desempenham papel modulatório na interação com a resposta imune do hospedeiro (16). Internamente, há o nucleocapsídeo onde há a dupla fita de DNA linear, com maior genoma da família *herpesvirus*, envelopado pelo tegumento proteico. A transmissão desse vírus pode ocorrer por via sexual, placentária, saliva, aleitamento, transfusão sanguínea, transplante de órgãos sólidos e de células hematopoiéticas. [16]

Apesar da diversidade de proteínas presentes na membrana do CMV, dois

complexos de proteínas têm papel fundamental na patogênese do vírus no ser humano. A glicoproteína B é importante na fusão celular com o desempenho adjuvante da glicoproteínaH- glicoproteínaL na adesão a membrana plasmática.[17]Uma das características marcantes do CMV é a capacidade de permanecer latente no organismo, através de mecanismos não muito conhecidos. Algumas teorias são aventadas para que isso ocorra, tais como o vírus entrar na célula em forma latente, ou ao entrar na célula na forma infectante ter seu ciclo interrompido sendo levado a um estado de latência, ou ainda possuir genes virais associados à latência após expressão. [17,18]

Acredita-se que há um equilíbrio com o sistema imune no contexto de pessoas sem imunossupressão primária ou secundária, com predominância da interação com o complexo de histocompatibilidade molecular (MHC), resposta de células *natural killer* e células TCD4 e TCD8 citotóxica. Porém, em vigência de quadro de imunossupressão o citomegalovírus pode reativar e provocar diversas síndromes clínicas. [16-18]

4.2 EPIDEMIOLOGIA DO CMV

A soroprevalência do CMV mundialmente é variável, com indicadores mais expressivos na população de mulheres em idade fértil de 45-100%, sendo maior na América do Sul, Ásia e África, bem como em algumas regiões da Europa e Oriente Médio.Sabe-se que mulheres têm discretamente maior soroprevalência que homens, além de pessoas com baixo poder socioeconômico e não brancas.[19] Para pessoas vivendo com HIV, em países africanos, a prevalência de CMV através da sorologia varia de 55-85%, enquanto a carga viral de CMV pode ser detectável em 1.8%-22.6% em adultos, sendo mais frequente em pessoas vivendo com HIV do que soronegativas. A positividade de ambos os exames não significam necessariamente que há síndrome clínica, pois é possível existir viremia sem doença pelo CMV.[20]

4.3 SÍNDROMES CLÍNICAS DA INFECÇÃO PELO CITOMEGALOVÍRUS EMPESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS (PVHA)

Asprincipais manifestaçõesclínicas do CMV consistem nassíndromes neurológicas,oftalmológicase gastrointestinais (tais como esofagite, gastrite, enterite e colite). Dentre estas, as mais comuns são colite e esofagite, ambas podem causar febre

nesse contexto de doença pelo CMV.Dessa forma, sabe-se que a colite ocorre em 5-10% nos pacientes com aids e com doença de órgão-alvo pelo CMV, com sintomas de emagrecimento, dor abdominal, diarreia profusa e, em casos graves, pode causar perfuração através de ulcerações feitas no cólon.Esofagite, por sua vez, ocorre emmenor quantidade de pacientes com sintomas referentes à odinofagia,dor retroesternal e náusea.[21]

4.4 PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS NEUROLÓGICAS CAUSADAS PELO CITOMEGALOVÍRUS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS (PVHA)

4.4.1 RETINITE

A retinite por CMV é a retinopatia mais comum do HIV bem como um dos marcadores de imunossupressão, tendo em vista que foi a primeira complicação ocular descrita em 1982 no contexto daAIDS. Ocorre principalmente em pacientes comcélulas T-CD4< 50 céls/mm³, apresentando menor incidência após o início da era terapia antirretroviral de alta potência a partir de 1996[22,23], notando-se maior sobrevivência e menor risco de recidiva.(24, 25), porém em pacientes que ficaram mais de seis meses sem tratamento adequado para a retinite ficaram com graves sequelas visuais.[24]

Ainda, a despeito do aumento de células T-CD4 > 100 células/mm³, há descrição de casos com retinite por CMV, corroborando que em algumas situações pode ser que a reconstituição imune precoce para o CMV pode ser incompleta, ou seja, mesmo elevando a contagem imunológica de células T-CD4, a hipótese diagnostica de retinite não pode ser descartada somente baseada nessa contagem se há sinais clínicos compatíveis.[26,27]

Inicialmente começa na periferia da retina, com sintomas como moscas volantes e zonas escurecidas na visão, sendo quadros mais graves identificados quanto maior for a extensão da infecção na fóvea até descolamento da retina.[28]Quantos aos sintomas mais comuns, verificou-se em um estudo com 138 pacientes que ocorreu visão turva em 67%, moscas volantes em 49%, fotopsia 16%, dor ocular 7% e escotoma em 3%.[29]Quantos aos fatores preditores de retinite observa-se que sintomas visuais como moscas volantes ou luzes intermitentes, bem como número de infecções oportunistas prévias, infecção prévia por Mycobacterium e infecção não-ocular prévia pelo CMV.[30]

Geralmente pode acontecer unilateralmente em ⅔ dos pacientes,podendo ser bilateral se relacionado ao início recente de TARV ou mesmo evoluindo se na ausência desta, associada à ocorrência da síndrome inflamatória de reconstituição imune.[5,21]Em um estudo de autopsia nove de doze pacientes demonstraram além de retinite por CMV, quadro de encefalite, podendo apontar para concomitância de síndromes neurológicas.[31]Acometimento de nervo óptico é incomum, entretanto quando acontece leva a perda visão rápida e progressivamente podendo ser revertida com bom prognóstico se precocemente tratada.[23] Em um estudo com 648 pacientes com AIDS, dos que haviam iniciado a terapia antirretroviral, estes tiveram 75% menor risco aproximadamente de déficit visual, com maior benefício entre os que apresentaram recuperação imunológica.[32]

O diagnóstico baseia-se no exame de fundo de olho realizado por oftalmologista (fundoscopia indireta). Por meio do biomicroscopio ocular, o profissional especializado pode detectar sinais leves inflamatórios na câmara anterior. Foram descritas 3 formas de lesão de coriorretinite por CMV, sendo elas: hemorrágica (podendo ter necrose retiniana com hemorragia); acometimento em arcadas vasculares (“brushfires”) com uma margem amarelada em expansão em direção à retina necrótica e granular, caracterizada pela ausência de hemorragias retinianas, porém com área central atrófica circundada por lesões puntiformes granulares.[43]

Os testes sorológicos, reação de cadeia de polimerase (PCR) sérico, ensaios de antígenos ou hemocultura não são úteis para o diagnóstico de retinite por CMV. Conforme visto em um estudo, em que pacientes com viremia pelo CMV e aids em estágio avançado, desenvolveram alguma doença de órgão-alvo pelo CMV em menos da metade dos casos, sendo o diagnóstico eminentemente clínico.[44] Mesmo quando realizada em vigência de retinite ativa por CMV, a viremia é identificada em menos de 50% dos pacientes.[42]

4.4.2 ENCEFALITE

Encefalite difusa é uma das manifestações neurológicas mais comum do CMV no SNC, caracterizada por início subagudo, com duração média de três semanas. Esta patologia pode se apresentar como síndrome demencial ou encefalopatia progressiva, evoluindo de forma subaguda, com comprometimento mais difuso associado a letargia,

confusão mental, alteração de marcha, hemiparesia e cefaleia, principalmente em pacientes com célulasT-CD4<50 células/mm³; sendo dificilmente distinguida da síndrome demencial pelo HIV – esta tem um curso mais insidioso. Além disso, frequentemente pacientes com encefalite têm história prévia de infecção pelo CMV no trato gastrointestinal, olhos e pulmonar.[2,33,34]

Com relação a patologia, observa-se pequenos nódulos microgliais e células com inclusões citomegálicas localizadas mais na substância cinzenta do que na substância branca e amplamente distribuídos no córtex, nos gânglios da base, no tronco cerebral, e cerebelo. Essa distribuição corrobora com a hipótese de que o CMV atinge essas regiões através da disseminação hematogênica, diferentemente da ventriculoencefalite.[28]

Em uma série de autópsia com30 casos de encefalite (definido pela presença de informações nucleares ou citoplasmáticas) portadoras de nódulos microgliais no parênquima cerebral), 23 (76%) dos pacientes apresentavam nódulos microgliais os que contêm células portadoras de inclusão de CMV e 7 (24%) tinham inclusões de CMV apenas em células fora dos nódulos. Achados adicionais incluíram necrose parenquimatosa focal em quatro (13%) dos 30 pacientes e ventriculoencefalite ou radiculomielite em três pacientes (10%) cada.[35]

Além do quadro clínico descrito anteriormente, há de se considerar avaliação liquórica e de imagem através, principalmente, da ressonância magnética. No que concerne à coleta do líquor cefalorraquidiano (LCR), as alterações mais comuns são pleocitose, com predomínio de polimorfonucleares com proteinorraquia discretamente alterada assim como a glicorraquia.[2, 34]Na encefalite difusa é observado lesões hiperintensas em hipocampo, cerebelo, tronco encefálico e gânglios da base com lesões nodulares visualizadas em T2. Lesões hiperintensas em T1 podem ser referentes a transformações hemorrágicas principalmente em pacientes transplantados órgãos sólidos e células hematopoiéticas.[2]

Em relação aos marcadores virológicos, o método de escolha é a detecção do DNA do CMV, entretanto não diferencia de infecção ativa ou latente. No LCR, a sensibilidadevaria em torno de 86- 93,3% e a especificidade entre 87-93,7% dependendo do kit de PCR-CMV utilizado.[36] Por sua vez, a cultura de LCR tem baixa sensibilidade e com 100% de especificidade quando positiva.[28] Sorologias com identificação de anticorpos

IgM e IgG têm baixa utilidade no diagnóstico pois quase a totalidade das PVHA já tiveram contato com o vírus, estando com soropositividade de anticorpos IgG para o CMV sem que isso signifique doença ativa. [37]

4.4.3 VENTRICULOENCEFALITE

Aventrículoencefalite acometem principalmente pessoas com aids, que têm em média contagem de células T-CD4< 50 células/mm³, porém há algumas características que a diferem da encefalite difusa por CMV (forma multinodular) tais como: início mais rápido de sintomas, de aproximadamente 2 semanas, e evolução em menor grau no tocante à confusão mental.Sintomas mais presentes são letargia, desorientação, em especial a radiculopatia, paralisia de nervos cranianos e nistagmo. Alguns relatos de casos demonstram a similaridade destes sintomas com a Síndrome de Wernicke-Korsakoff, envolvendo confabulações, déficit de memória, nistagmo, oftamoplegiae ataxia.[28,38]

Por evoluir menos com confusão mental, a doença pode ter péssimo prognostico devido à baixa suspeição clínica e forma insidiosa de evolução, não somente em pacientes com aids, mas também transplantados de células hematopoiéticas ou pessoas em uso de altas doses de imunossupressores.[2]

A invasão do cérebro periventricular ocorre através das celulasependimárias células que revestem os ventrículos. A necrose dos nervos cranianos e do parênquima periventricular produz uma rápida síndrome fatal de delirium, déficits do nervo craniano, nistagmo, e aumento progressivo dos ventrículos.[28]Estas manifestações são encontradas em 3,4% dos pacientes com aids em autópsias, principalmente naqueles com células T-CD4<50 células/mm³.[39]

Observa-se também alterações na ressonância magnética de ventriculomegalia além de alterações liquóricas compatíveis com pleocitose, porém não sendo suficiente para discernir de outras patologias subagudas de infecciosas do SNC.[40]Em relação à patogênese, observa-se necrose da região ependimária e subependimária, podendo estar ou não associada a forma encefalítica. Com início mais insidioso associado à radiculopatia, nistagmo e paralisia de nervo craniano.[33,34]

A análise do líquido cefalorraquidiano é uma importante ferramenta diagnóstica

nesta apresentação clínica, pois além de alterações gerais como pleocitose, por vezes linfomonocitária diferentemente da forma encefalítica, hipoglicorraquia e proteinorraquia levemente aumentada, observa-se altos níveis de carga viral no líquor aponta para uma doença de origem ependimária.[45]Tomografia computadorizada mostra achados inespecíficos, exceto quando há aumento ventricular sugestivo de ventriculite. Ressonância magnética é o método deimagem de escolha, apesar de não ter sensibilidade e especificidade alta.Ventriculoencefalite apresenta na ressonância magnética (RM) realce na região periventricular/subependimária, atrofia da substância branca periventricular ou realce progressivo nessas regiões quando repetido imagens no seguimento.[38,40]

4.4.4 POLIRRADICULOPATIA

Por sua vez, a polirradiculopatia pelo CMV é uma das apresentações que se assemelhaclinicamente da síndrome de Guillain-Barré, comdiminuição da força motora em membros inferiores, sem nível sensitivo denso, associada a arreflexia dos reflexos osteotendíneos.[5,21]A fraqueza nosmembros inferiores, pode ter evolução subaguda, e associar-se a dor lombar/radicular, parestesias e perda de sensibilidade. Neste caso, o paciente também tem história de doença pelo CMV em outros órgãos fora do Sistema Nervoso Central (SNC).[34]

Em pacientes com polirradiculopatia, a análise liquórica pode demonstrar também pleocitose com predominância de polimorfonucleares, entretanto pode resultar sem anormalidades. Assim, o PCR-CMV positivo no LCR pode favorecer o diagnóstico.[34] Os recursos de ressonância magnética nesta patologia consistem em cauda equina espessada em imagens sem contraste, porém com realce das leptomeninges e raízes dorsais além de realce difuso da cauda equina e ao longo da superfície do cone medular no exame pós contraste.[2]

4.4.5. NEUROPATIA PERIFÉRICA

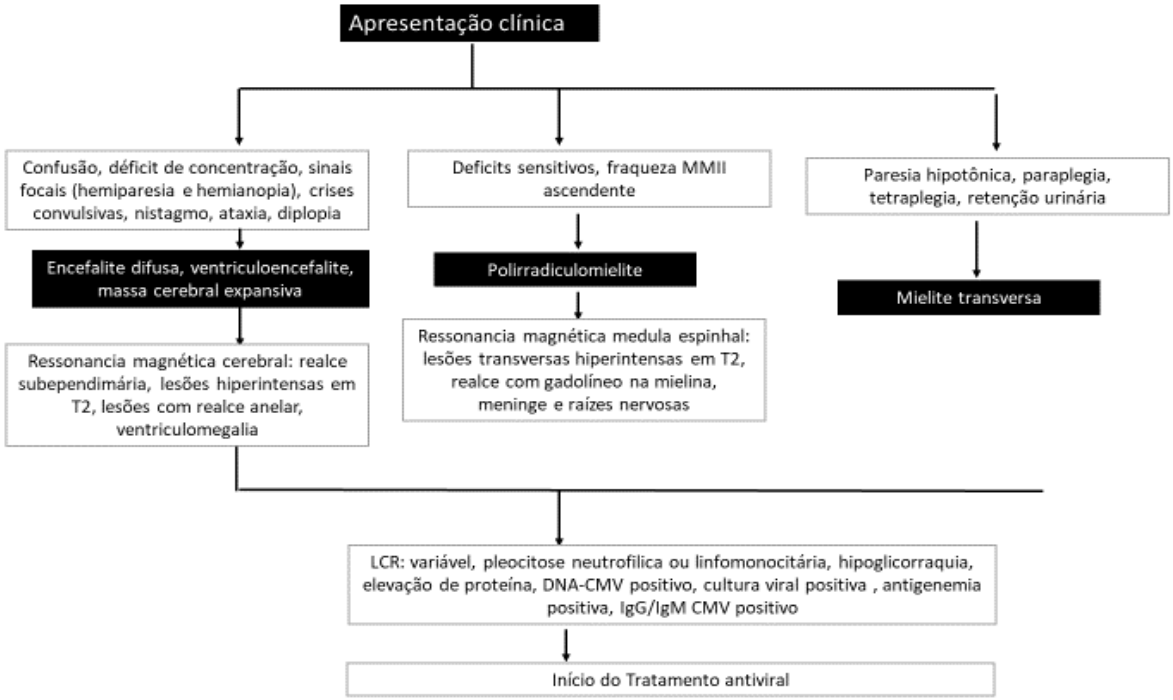
A neuropatia periférica em geral pode acometer múltiplos membros e nervos cranianos[41] sendo uma apresentação rara do CMV em pessoas vivendo com HIV/AIDS. É caracterizada pela vasculite com necrose polimorfo nuclear e focal em artérias epineuraise, diferentemente de outras neuropatias inflamatórias que ocorrem com contagem de células T-CD4 alta, acontece na fase da aidsavançada[28,46], pode se manifestar com sintomas

motores e sensitivos, como déficits multifocais associado a dor de evolução progressiva, com padrão assimétrico, e envolver dois ou mais nervos periféricos.[46,47]Nesse contexto, quando há imunossupressão avançada, a neuropatia pode se desenvolver de forma mais rápida e confluente.[46]

O diagnóstico é feito através daeletroneuromiografia (ENMG) que evidência denervação, ou seja, degeneração axonal, com diminuição de potenciais motores e sensoriais, confirmando os achados clínicos.[41,46] Biópsia do nervo não é mandatória, mas, se eventualmente feita, pode auxiliar no tratamento a ser implementado.[48] Se houver PCR-CMV no líquor positivo, ou biopsia de nervo periférico positiva para CMV ou evidências de doença pelo CMV em outros órgãos como no trato gastrointestinal, pulmonar ou neurológico, estas podem auxiliar no diagnóstico da neuropatia periférica.[46]

Na figura 1 a seguir, há uma proposta de abordagem das síndromes clínicas principais causada pelo CMV e principais achados radiológicos que auxiliam no diagnóstico diferencial.

Figura 1 – Algoritmo de abordagem clínica e radiológica de síndromes neurológicas pelo CMV



Fonte: Adaptado de MASCHKE et al, 2002.

4.5 TRATAMENTO DAS DOENÇAS NEUROLÓGICAS CAUSADAS PELO CITOMEGALOVÍRUS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS

4.5.1 RETINITE

O tratamento é baseado na instituição do ganciclovir 5mg/kg/dose a cada 12 horas por 14-21 dias, chamada de fase de indução, seguido de uma fase de manutenção de 5mg/kg/dia por 5 dias por semana.[43]Observa-se em um estudo feito com 648 pacientes com aids que a perda de acuidade visual não foi relacionada de forma significativa entre os tratamentos anti-CMV sistêmico, com implante de ganciclovir ou terapia sistêmica associada com implante ocular.[32]

4.5.2 ENCEFALITE, VENTRICULOENCEFALITE, POLIRRADICULOPATIA

Apesar da evidência limitada, considera-se a terapia de eleição, o uso concomitante de ganciclovir e foscarnet, visto que essa combinação em um estudo aumentou a sobrevida dos pacientes.[52,53] De forma semelhante, os dois fármacos penetram no SNC, com ação estática sobre o vírus, diminuindo sua viremia sem, entretanto, eliminá-lo do organismo.[2] Aciclovir é um antiviral com baixa ação in vitro no CMV, portanto não utilizado no tratamento e profilaxia em pessoas vivendo com HIV/AIDS. [2]

No que concerne ao efeito colateral dos medicamentos, o ganciclovir causa neutropenia, além de interagir com alguns fármacos da TARV como a didanosina, já em desuso, e a zidovudina, aumentando a concentração sérica desta. Por sua vez, o foscarnet tem como principal efeito colateral a insuficiência renal, aumentando a creatinina, geralmente de maneira reversível. [2]

4.5.3 NEUROPATIA PERIFÉRICA

O tratamento é feito com ganciclovir para todas as pessoas com quadro clínico e CMV positivo, excluindo outros diagnósticos diferenciais como outras etiologias virais (hepatite c, por exemplo). Nesse contexto, é prudente avaliar os casos que têm poucos nervos acometidos, sintomas mais leves ou com contagem de células T-CD4 alta, pois podem ser referentes a um quadro imunomediado com melhora espontânea e, em quadros refratários, pode ser realizado imunoglobulina, plasmaférese ou corticoide. [46-48]

4.6 PROFILAXIA SECUNDÁRIA DAS DOENÇAS NEUROLÓGICAS PELO CMV

A profilaxia secundária está bem estabelecida segundo estudos randomizados para pacientes com retinite por CMV até a reconstituição imune resultar da TARV instituída em geral 1-2 semanas após o tratamento inicial antiviral. Essa profilaxia deve ser mantida até obter contagem de células T-CD4 >100 células/mm³ por seis meses, em uso regular de antirretrovirais eficazes. Para doenças do SNC, após o tratamento da síndrome clínica aguda, não é recomendado,rotineiramente, profilaxia secundária, assim na pneumonia ou colite por CMV.[21]

5 MIELITE TRANSVERSA

Nesta seção tratar-se-á das características da MT, quais as principais causas infecciosas e como se deve proceder para o diagnóstico, bem como o tratamento desta desafiante síndrome clínica.

5.1 DEFINIÇÃO

Mielopatiaé um termo genérico que define uma disfunção da medula espinhal cuja etiologia não é uma doença com predomínio de processo inflamatório (ex. compressão extrínseca, deficiência de vitamina B12.[49,50]Mielite transversa (MT), por sua vez, é definida por uma afecção inflamatória da medula espinhal, com múltiplas etiologias desde autoimunes a infecciosas que evoluem com sintomas agudos ou subagudos que envolvem

déficit motor e sensitivo a partir de um nível medular, bem como disfunção vesical, intestinal e autonômica. Isso ocorre pois há interrupção dos tratos ascendentes e descendentes em um determinado plano transversal medular, resultando em um nível sensitivo medular característico.[50]

Quadro 1 –Classificação da Mielite Transversa.

Classificação da Mielite Transversa.
Mielopatia: um termo amplo e genérico que se refere a uma lesão que afeta a medula espinhal na ausência de processo inflamatório demonstrado.
Mielite: refere-se a uma doença inflamatória da medula espinhal
Mielite transversa (MT): classicamente descreve uma síndrome patobiologicamente heterogênea caracterizado por disfunção medular aguda ou subaguda, resultando em paresia, um nível sensorial, e comprometimento autonômico abaixo do nível da lesão.
MT Aguda Completa (MTAC): MT causando paresia das extremidades inferior e / ou superior, sensorial disfunção (caracterizada por um nível sensorial) e comprometimento autonômico abaixo do nível de a lesão. Na ressonância magnética (RM), normalmente há uma única lesão que abrange 1 ou 2 segmentos vertebrais; nas seções axiais, há envolvimento de espessura total ou o centro porção da medula espinhal é afetada ao máximo.
MT Parcial Aguda (MTPA): MT causando comprometimento neurológico assimétrico (localizável à medula espinhal) ou déficits atribuíveis a um trato anatômico específico. Na ressonância magnética, abrange 1 ou 2 segmentos vertebrais; há envolvimento de uma pequena porção da medula espinhal em cortes axiais.
MT longitudinalmente extensa (TMLE): lesão medular que se estende por mais de 3 segmentos na ressonância magnética. Em seções axiais, normalmente envolve o centro da medula por mais de dois terços da área.
MT secundária: MT relacionada a um distúrbio inflamatório autoimune sistêmico (por exemplo, lúpus, Síndrome de Sjögren, sarcoidose). Geralmente é uma MTAC.
MT Idiopática: MT sem etiologia clara, apesar de uma investigação completa.

Fonte: Adaptado de Beh et al, 2013.

5.2 ETIOLOGIA

De forma geral, dentre as etiologias infecciosas das mielopatias, destacam-se as retroviroses como as infecções pelo HIV e o vírus T-linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1). Há duas formas de acometimento medular desses vírus, de substância branca ou poliomielite culminando em paralisia flácida.[51]

Os demais vírus implicados na MT em pacientes infectados pelo HIV são CMV, HSV-1 e 2, VZV, arbovírus e demais descritos em imunocompetentes.[51,54] Demais causas também se destacam como sífilis, abscesso epidural, tuberculose, criptococose, toxoplasmose além de tumores da medula tais como plasmacitoma e astrocitoma.[51] Na investigação inicial, a análise liquorica na suspeita de uma mielopatia viral pode ter celularidade normal ou discreta pleocitose, com predomínio linfomonocitário.[54]

5.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico se baseia na apresentação clínica de déficit motor, sensitivo e autonômico, caracterizado por fraqueza muscular bilateral, podendo ser assimétrica, associada com alteração de sensibilidade em um nível medular definido, com disfunção vesical ou intestinal. Alguns critérios diagnósticos podem ser considerados no contexto de investigação de uma mielopatia, mais precisamente com suspeita de mielite transversa, tal como Frohman e Wingerchuck[4] apontam na tabela a seguir:

Quadro 2 - Critérios diagnósticos para Mielite Transversa

Critérios diagnósticos para Mielite Transversa
Disfunção de funções da medula espinhal tais como motora, sensitiva e autonômica bilateralmente (não necessariamente de forma simétrica)
Nível sensitivo definido de maneira clara
Progressão dos déficits clínicos mais pronunciados entre 4 horas e 21 dias após início dossintomas
Inflamação na medula espinhal demonstrada através de: Pleocitose no LCR ou índice IgG

elevado* ou RM** com realce com gadolínio na medula espinhal
Exclusão de causas vasculares, neoplásicas, pós radiação e compressivas

Fonte: Adaptado de Frohman EM; Wingerchuck DM, 2010.

*Índice de IgG: Avalia quantitativamente a síntese de imunoglobulina intratecal através da formula: IgG LCR / IgG sérico) / (albumina LCR/ albumina sérica)
**Ressonância Magnética

Além da abordagem sindrômica clínica, faz-se necessário a realização de um exame de imagem, sendo indispensável a ressonância magnética que usualmente nas lesões da medula espinhal apresenta realce com a administração do gadolínio. Nesse momento, é importante realizar a ressonância do segmento medular onde existe o nível sensitivo. Posteriormente a investigação de todoneuroeixo com exame de RM, pode auxiliar no diagnóstico etiológico.[4]Nesse sentido, a realização de RM do crânio se faz importante para identificação de lesão concomitantes ou mesmo prévias que possam ser correlacionadas ao quadro de MT.

Ademais, deve ser adicionado na investigação clínica a função tireoidiana, nível de B12, sorologias para IST's (infecções sexualmente transmissíveis) tais como sífilis e HIV, e autoanticorpos específicos para aquaporina-4 que auxilia no diagnostico da neuromielite óptica. Adicionalmente, a realização do LCR é essencial para avaliar celularidade, proteína, glicose bandas oligoclonais e índice de IgG. O exame oftamologico torna-se importante para investigação de doenças desmielinizantes que podem acometer o cerebelo e demais regiões cerebrais, causando distúrbios oculares específicos. Estudos eletrofisiológicos auxiliam na caracterização do potencial de condução dos nervos periféricos, atuando de forma complementar nas doenças periféricas e centrais do sistema nervoso.[55]

5.4 TRATAMENTO

Em muitas situações, a causa da MT pode ser tardiamente identificada e, em alguns casos, essa demora pode chegar a 6 dias após o primeiro atendimento no hospital. O alvo da terapia consiste principalmente em diminuir a inflamação na medula espinhal. Por ter sequelas significativas, faz-se necessário avaliar terapia empírica como corticoterapia

com metilprednisona 1g por 5 dias, observando que pode mascarar possível linfoma associado ao vírus Epstein Barr (EBV), apesar desta ser uma causa rara de MT.[55,56] Além disso, sindromicamente é sempre necessário descartar imunossupressões primárias e secundárias na vigência de MT para poder guiar a terapia.

A maioria dos estudos que indicam a corticoterapia foram baseados em estudos com pacientes com esclerose múltipla, sendo extrapolado sua utilização por vezes para demais etiologias de MT.[4] Outra possibilidade empírica se refere ao uso de aciclovir para HSV-2 que mesmo sem lesões genitais pode se manifestar com MT.[56] Ademais, cada etiologia pode ter seu tratamento específico, a exemplo do CMV tratado com ganciclovir endovenoso.

6 JUSTIFICATIVA

A infecção pelo CMV tem sido bem descrita em sua forma gastrointestinal (colite, esofagite) e neurológica, principalmente em suas formas mais comuns, como encefalite e polirradiculopatia. Porém, há poucos relatos sobre o acometimento medular na forma de mielite transversa em PVHA ou imunocompetentes, manifestação neurológica que usualmente causa sequelas significativas. Portanto, consideramos importante relatar um caso de mielite transversa causada pelo CMV em PVHA e revisar a literatura sobre o tema,salientando o manejo diagnóstico e terapêutico.

7 OBJETIVO

Relatar um caso de mielite transversa por CMV em PVHA e revisar casos similares na literatura.

8 METODOLOGIA

8.1 DESENHO DO ESTUDO

Relato de caso.

8.2 LOCAL DE PROCEDÊNCIA DO CASO

O caso relatado é acompanhado,ambulatorialmente, na Policlínica Centro de São Bernardo do Campo - São Paulo.

8.3 COLETA DE DADOS

A coleta de dados do paciente foi baseada em revisão de prontuário físico do caso estudado, assim como das bases de dados para informação laboratorial.

8.4 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Emílio Ribas. O termo de anuência foi assinado pela diretoria da Policlínica de São Bernardo, e o paciente assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido/ termo de autorização (Apêndice 3).

9 RESULTADOS (RELATO DE CASO)

Paciente LCCS, sexo masculino, 26 anos de idade, natural do Piauí e procedente de São Paulo, homem que faz sexo com homem, dançarino, sem antecedentes patológicos. Deu entrada no Pronto Socorro do Hospital Mário Covas (T0) referindo fraqueza e formigamentos nos membros inferiores e incapacidade para urinar nos últimos dois dias. Adicionalmente, referiu perda de peso de aproximadamente 6 kg nos últimos 3 meses e dor para engolir alimentos e água nas últimas 2 semanas. Foi internado para investigação diagnóstica. Ao exame físico, apresentou-se emagrecido, descorado +/4+,vigil e orientado. Tinha placas esbranquiçadas na língua e palato mole e duro. Apresentava força muscular grau I nos membros inferiores, reflexos osteotendíneos ausentese nível sensitivo em T12. O fundo de olho foi normal. No abdômen foi palpado globo vesical. Sem outras alterações. Os exames laboratoriais mostraram: hemoglobina = 11.2 mg/dl, leucócitos = 2.005 células/mm^3, plaquetas = 155.000/mm^3, creatinina = 0.7 mg/dl, ureia = 41 mg/dl, glicemia = 84 mg/dl, TGO = 35 UI, TGP=33 UI, albumina 3.2 mg/dl. As sorologias foram não reagentes para os vírus das hepatites A, B e C, assim como para sífilis, HTLV e toxoplasmose, mas foi confirmada a infecção pelo HIV-1 (ELISA e Western Blot reagentes).

A contagem de células T-CD4 foi de 23 células/mm^3 e a carga viral foi de 98.410 cópias/ml. Foi realizada tomografia computadorizada de crânio que não mostrou alterações significativas, sendo realizada punção lombar, que mostrou: 17 células/mm^3 (100% linfomonocitário), 218 mg/dl de proteínas e 18 mg/dl de glicose; a PCR-DNA quantitativa para CMV mostrou 1076 cópias/ml. A ressonância magnética (RM) de encéfalo mostrou discreto hipersinalperiventricular difuso, inespecífico, e a RM de coluna mostrou hipersinal em T2 e FLAIR nos segmentos T11-T12.

Adicionalmente, a endoscopia digestiva alta, confirmou a presença de candidíase esofágica moderada. Diante os diagnósticos de mielite transversa causada pelo CMV e candidíase esofágica, foram introduzidos ganciclovir EV, 5 mg/kg, 12/12 horas e fluconazol 400 mg/dia. Também introduzido TMP-SMX profilático (160/800 mg/dia). Devido à bexiga neurogênica, foi realizada sondagem vesical intermitente. Uma semana após o início do ganciclovir, o paciente estava inalterado do ponto de vista neurológico com melhora expressiva das queixas esofágicas. Um novo LCR mostrou 12 células/mm^3

(100% linfomonocitário), 107 mg/dl de proteínas e 39 mg/dl de glicose; a PCR quantitativa para CMV mostrou 268 cópias/mL. Duas semanas após o início de ganciclovir o paciente mantinha-se com paraplegia flácida, em uso de sonda vesical intermitente e sem queixas esofágicas. Um novo LCR mostrou 13 células/mm^3 (100% linfomonocitário), 55 mg/dL de proteínas e 43 mg/dL de glicose; a PCR quantitativa para CMV foi indetectável. Nesse momento, foi iniciado zidovudina,lamivudina e lopinavir/ritonavir.

O paciente permaneceu internado até completar 4 semanas de ganciclovir, período no qual, apresentou hipomagnesemia e hipocalemia, com reposição endovenosa e oral desses eletrólitos. Recebeu alta hospitalar, para realizar ganciclovir EV, 5 mg/kg/dose três vezes por semana, esquema que fez durante 3 meses após alta. Quando completou esse período, realizando também fisioterapia motora, o paciente mantinha-se com paraplegia flácida, mas com melhora das queixas sensitivas nos membros inferiores, em uso de sonda vesical de alívio, e apresentando contagem de células T-CD4 = 68 células/mm^3 e carga viral = 51 cópias/mL.

Seis meses após alta, o paciente mantinha-se com paraplegia flácida e em uso de sonda vesical de alívio, apresentando contagem de células T-CD4 = 188 células/mm^3 e carga viral < 50 cópias/mL. Um ano após alta, o paciente mantinha-se com paraplegia flácida e em uso de sonda vesical de alívio, apresentando contagem de células T-CD4 = 508 células/mm^3 e carga viral < 50 cópias/mL, sendo suspenso o TMP/SMX. Nove anos após a alta, o paciente mantém seguimento ambulatorial regular. Nesse período, apresentou como intercorrências infecções urinárias de repetição, o que levou à prescrição de nitrofurantoína profilática assim como trauma uretral e escara no calcâneo, atualmente resolvidas. O paciente mantém-se com paraplegia flácida e importante atrofia muscular em membros inferiores e em uso de sonda vesical de alívio, apresentando contagem de células T-CD4 = 758 células/mm^3 e carga viral não detectada. Faz dois anos recebe tenofovir, lamivudina e darunavir/ritonavir, esquema prescrito por melhor tolerabilidade e comodidade posológica em comparação ao esquema prévio.

10 DISCUSSÃO

Neste estudo, relatamos um caso confirmado de mielite transversa causada pelo CMV em PVHA.

A infecção pelo HIV apesar de ter desacelerado globalmente, ainda tem maior incidência em algumas populações-chave, a exemplo de homens que fazem sexo com homens, principalmente na faixa etária jovem entre 20-40 anos, assim como o paciente avaliado no presente estudo. Segundo o boletim epidemiológico, há um predomínio de casos em homens apesar das diferenças regionais do Brasil. Em 2017, a proporção entre os sexos nas regiões Sudeste e Centro-Oeste foi de 26 casos de homens para cada 10 casos entre mulheres. As maiores variações com tendência de aumento de casos têm sido verificadas nas faixas etárias de 13-29 anos principalmente, sendo a maior concentração de casos aids entre pessoas com 25-39 anos de ambos os sexos.[14]

No que concerne à exposição sexual, em todas as regiões, entre homens e mulheres, a via de transmissão sexual foi a principal, naqueles acima de 13 anos, tendo no Sudeste maior predominância de exposições homossexuais/bissexuais (55,8% dos casos).[14] Sem o diagnóstico precoce, pessoas com infecção pelo HIV progridem para aids, aumentando as possibilidades de manifestarem doenças oportunistas, sendo uma delas reativação pelo citomegalovírus, como no presente caso relatado neste trabalho.

O CMV geralmente causa infecções assintomáticas, nos Estados Unidos (EUA) estima-se que 50-85% da população é infectada por esse vírus. Em contexto de imunossupressão primária ou secundária, há a possibilidade de reativação deste vírus provocando doença do trato gastrointestinal, ocular, neurológica, sendo esta última forma menos incidente.[2,34] Sabidamente, paciente com aids têm maior predisposição às síndromes neurológicas causadas pelo CMV, porém, ainda assim, atualmente, encefalite, ventriculoencefalite,polirradiculopatia e neuropatia periférica são incomuns. Nesta população, a retinite constitui o acometimento neurológico oportunista mais proeminente.[2,3,28]Mielite transversa não costuma fazer parte da lista de manifestações neurológicas causadas pelo CMV em PVHA. Após a introdução da HAART houve diminuição das manifestações oportunistas do CMV.[34]

No que diz respeito à imunopatogênese por CMV causando mielite, aventa-se a

hipótese que seja resultante da disseminação hematogênica do vírus que infecta SNC e medula, causando citotoxicidade e necrose imunomediada.[2,28,57]Esse dano imunológico pode ser resultante da reativação do CMV, já que a soroprevalência pode atingir 90% em HSH, o que provavelmente aconteceu no relato descrito.

A MT é composta por uma ampla gama de etiologias que variam desde autoimunes, infecciosas, neoplásicas, desmielinizantes adquiridas ou induzidas por drogas, resultando muitas vezes na primeira manifestação de várias doenças conhecidas, tais como da neuromielite óptica ou esclerose múltipla, tornando verdadeiramente um desafio diagnóstico, quando os sintomas se resumem somente à MT. Ainda, a MT pode ser a primeira manifestação da aids, conforme foi o nosso caso descrito.[50,55]

A mielite causada pelo HIVfoi responsável por 8-10% nas necrópsias de adultos com aids,na era pré-HAART. Se destaca a mielite após infecção primária do HIV, sendo encontrado, nesse cenário, contagens altas de linfócitos TCD4 e elevada carga viral do HIV no LCR com evolução crônica dos sintomas.[51,57]Nas fases mais tardias da doença é mais comum a mielopatia vacuolar, descrita em 7-55% das necropsias de adultos, na era pré-HAART, sendo um diagnóstico de exclusão.[51]O paciente do presente relato já apresentava sinais de imunossupressão grave e contagem de células T-CD4<350céls/mm³, configurando a estádio deaids, levando em contaa história natural da infecção pelo HIV. Adicionalmente, mielopatiasresultantes da tuberculose, dos abscessos bacterianos e da sífilis podem acontecer com qualquer contagem de células TCD4, tendo em vista o valor <50 células/mm³ do presente relato, acriptococose e oCMV se tornam importantes diagnósticos diferenciais, apesar da ocorrência rara desta última.[51,56]

Na literatura, tem sido descritos 11 casos de pacientes com MT por CMV, no presente estudo um caso excluído por não preencher critérios clínicosentre a pesquisa bibliográfica realizada entre1940-2018. Todos os casos não tinham infecção pelo HIV, porém somente 9 casos preenchem os critérios referentes diagnósticos como análise detalhada do LCR, positividade da sorologia sérica CMV ou PCR para CMV no LCR ou índice IgG sérico/LCR para CMV, alterações radiológicas compatíveis com MT e história clínica detalhada.[59] Portanto, o presente caso descrito constitui o primeiro relato bem documentado de paciente com HIV e MT por CMV.

Em um serie de casos, 170 pacientes foram seguidos por 2 anos com mielopatias não traumáticas ou compressivas; verificou-se que cerca de 59% foram de causas desconhecidas na abordagem inicial. Adicionalmente, um terço dos pacientes diferiram no diagnóstico inicial e final, demonstrando o quão desafiante é definir a etiologia do quadro de mielite transversa.[60] Na abordagem inicial, na maioria das vezes é necessário fazer RM para excluir causas compressivas antes de admitir que seja mielopatias de origem inflamatórias ou infecciosas.[55]

No que concerneàs manifestações clínicas, a MT caracteriza-se em uma síndrome heterogênea caracterizada por disfunção da medula espinhal com repercussão no sistema autonômico urinário, intestinal e sexual, paresia de membros inferiores em geral, com nível medular determinando culminando em déficit motor, sensitivo e autonômico abaixo desse nível.[4,50]

Clinicamente, a MT por CMV não se diferencia das demais causas de MT observa-se predomínio de início agudo, em média 3-7 dias, associado com quadro febril na maior parte dos casos relatados em indivíduos imunocompetentes.[58,59,62,63,66]

Porém, em nosso caso observa-se início agudo sem febre, que pode ser explicado pelo estágio avançado de imunossupressão da aids, assim como sintomas adicionais como disfagia e perda de peso.[21]Assim, no presente caso, o déficit motor, autonômico e sensitivo apareceram em dois dias de evolução dos começo dos sintomas, observa-se o cumprimento dos critérios diagnósticos que incluem o início dos sintomas com o nadir de piora dos déficits, podendo ter evolução aguda ou subaguda, com variação entre 4 horas e 21 dias[4,50], conforme descrito também na tabela 3.

Em estudos de autopsia, dentre os adultos com aids, 3-8% apresentam sinais patológicos de mielite, verificada como necrose e vasculite de pequenos e médios vasos, causando clinicamente uma radiculomielite, ocorrendo nos que possuem células T-CD4<100 células/mm³.[57]Radiculomielite e a polirradiculopatia têm sido mais bem descritas do que a mielite transversa na literatura.[3,64]

Em pacientes com aids podem ser observadas, concomitantemente, manifestações de mielopatia e polirradiculopatia, caracterizando as mielopolirradiculopatias, no contexto da doença citomegálica.

Quanto à análise liquórica, observa-se que pode ou não ter celularidade aumentada, porém, assim como o paciente relatado,proteinorraquia elevada parece muito frequente associado com glicorraquia diminuída, aparentemente difere das demais etiologias virais cujas alterações de proteinorraquia são mais discretas.[54] Diferentemente da apresentação característica da polirradiculopatia por CMV, que demonstrapleocitose com predomínio de polimorfonucleares, a MT apresenta, na maior parte dos casos predomínio, linfomonocitário.[58,59,61] O presente caso demonstrou alterações liquóricascaracterizadas por pleocitoselinfomonocitária, proteinorraquia e hipoglicorraquiamais, inespecíficas no contexto de outras doenças oportunistas,sendo necessária a complementação com métodos moleculares para a confirmação diagnóstica.

Por isso, para estudo do LCR nas síndromes neurológicas, pode ser feita a reação imunológica para CMV (IgG e IgM), porém tem baixa sensibilidade e especificidade, sendo de pouco valor diagnóstico. O exame mais preciso é a identificação de DNA de CMV, mediante PCR,apresentando, aproximadamente, sensibilidade de 80% e especificidade superior à 90%. Esses resultados correspondem, maioritariamente, de pacientes com polirradiculopatiacitomegálica em PVHA.[28,33,56,58,59,61] Outro método diagnóstico é a cultura viral, a qual apresenta especificidade de 100%, mas sensibilidade de apenas 18%. Adicionalmente, a identificação de um gene de transcrição, pp65, que verifica replicação viral, apresenta sensibilidade de 84% e especificidade de 100%.[56] Na Tabela4, se apresentam informações sobre as principais alterações liquóricas dos casos publicados.

No que concerne aos exames de imagem, a RM é o método de escolha.Os achados do nosso caso de hipersinal em T2 foram condizentes com a literatura, tendo em vista que os segmentos mais acometidos descritos são da coluna cervical e torácica.[59,61,62,65]

Exames adicionais que sugerem etiologia citomegálica, em pacientes com manifestações neurológicas compatíveis, incluem: (i) o index que avalia quantitativamente a síntese de imunoglobulina intratecal, calculada com a fórmula: (IgG LCR / IgG sérico) / (albumina LCR/ albumina sérica);[4]e (ii) a identificação de DNA do CMV, mediante PCR, em sangue periférico, mas salientando que não existe valor de corte que possa predizer doença de órgão alvo.[51]

Em relação ao tratamento da doença neurológica citomegálica, principalmente em

casos de encefalite difusa e polirradiculopatia, não existem ensaios clínicos randomizados que definam o tratamento ideal. Contudo, a melhor evidência disponível (estudo de coorte retrospectiva) mostrou que, a associação de foscarnet 90mg/kg/dose e ganciclovir 5mg/kg/dose,ambas duas vezes por dia, resultou em que 74% das PVHA apresentassem estabilização ou melhora clínica, antes da era HAART.[53] De maneira geral, é necessário considerar as condições hematológicas e renais para a decisão de iniciar tratamento combinado ou escolha de um dos dois antivirais. Adicionalmente, em casos de monoterapia com antiviral e presença de piora progressiva da doença, recomenda-se a associação de ganciclovir e foscarnet nas doses mencionadas.[2]

Considerando os casos publicados de MT por CMV, o tratamento relatado, usualmente, consistiu em ganciclovir 5mg/kg/dose de 12/12horas por três semanas;[59,62,65,67,68] diferentemente, o presente caso, recebeu ganciclovir durante 4 semanas, sendo guiado pela PCR quantitativa, a qual demonstrou que pode ser útiltanto para diagnóstico, como para o monitoramento terapêutico. Adicionalmente, em alguns casos relatados, foi utilizado corticoterapia,[58,59,61-63,66,69]mas nãofoiprescritono presentecaso, semperceberaparentesdiferenças entre essascondutas.

Finalmente, um ponto importante é o início oportuno da terapia antirretroviral. Considerando que as terapias atualmente disponíveis apresentam eficácia moderada e que o risco de síndromes de reconstituição imunológica é muito baixa na doença citomegálica neurológica (exceto nas retinites), o início do terapia antirretroviral deve ser precoce, usualmente dentro das duas primeiras semanas de tratamento antiviral. [21]

Tabela3 -Características clínicas e demográficas de relatos de caso com mielite transversa por citomegalovírus.

Autor	Idade (anos)/ gênero	HIV	Síndrome clínica	Sintomas	Tratamento	Desfecho
Nosso paciente	26/M	Sim	Perda de peso e disfagia há 3 meses	Fraqueza e formigamento nos membros inferiores, além de retenção urinária há 2 dias.	Ganciclovir 5mg/kg/ dia por 4 semanas	Paraplegia flácida e retenção vesical
Hooi et al	38/M	Não	Febre por 2 semanas, mialgia, cefaleia.	Fraqueza e dormência bilateral de MMII e incontinência urinária	Metilprednisolona 1g por 3 dias + Ganciclovir 3 semanas e Valganciclovir 3 meses	Leve fraqueza de flexão do quadril bilateral
Merchan-del Hierro et al	56/M	Não	Diabetes melitus, hipertensão e obesidade. Há 5 meses com fraqueza em MMII.	Há 5 meses com fraqueza em MMII ascendente associada a dormência, retenção urinária, incontinência fecal e episódios de náuseas e vômitos. Há um dia com paraparesia em MMII.	Metilprednisolona 1g/dia por 5 dias	Paraplegia, disfunção esfincteriana vesical e intestinal
Arslan et al	62/M	Não	Síndrome febril aguda 1 semana antes da admissão	Paraparesia assimétrica, sinal bilateral de Babinski, ausência de reflexos de tendões profundos nos membros inferiores, retenção urinária aguda e perda visual bilateral (retina necrose)	Ganciclovir 21 dias + Metilprenisolona 1g/dia por 5 dias	Perda visual e paraparesia de membros inferiores
Karunarathne et al.	40/M	Não	Síndrome febril por 3 dias	Paralisia respiratória, fraqueza bilateral das pernas, paralisia flácida de membros superiores e músculos do pescoço	Aciclovir 21 dias	Paraparesia de membros inferiores
Abdelhafidh et al.	64/F	Não	Sem informações	Tetraparesia, parestesias, retenção urinária	Ganciclovir 21 dias	Paraparesia de membros inferiores e superiores
Rigamonti et al.	73/M	Não	Sem informações	Parestesia súbita e hipoestesia subjetiva no pé com disestesia em queimação nas solas, distúrbio sensitivo abaixo da região umbilical, parestesia em região torácica baixa, hipoestesia abaixo de T9 na direita e	Ganciclovir 10 mg / kg ev cada 8 h por dia durante 5 dias, seguido por valganciclovir 900 mg / lance por 15 dias	Hipoestesia tátil em pinça dos dedos dos pés, e sensibilidade vibratória distal reduzida

				abaixo de T3 na esquerda	juntamente com dexametasona 8 mg / dia por 6 dias; prednisolona oral 25 mg / dia para 7 dias	persistente bilateral
Fux et al.	31/M	Não	Febre alta e tosse seca 2 semanas antes da admissão	Dormência nos pés, fraqueza proximal da perna, força muscular reduzida, parestesia entre T6 e T12, hiperestesia abaixo de T12	Ganciclovir 5 mg / kg duas vezes por dia por 14 dias associado com metilprednisolona 500 mg / dia por 7 dias	Ligeira fraqueza de perna proximal e disestesia abaixo joelhos.
Karacostas et al.	16/M	Não	Febre alta, odinofagia e mal estar 1 semana antes da admissão	Dormência nos pés, paraplegia na parte inferior membros, ausência de reflexos na pele abdominal, dor e luz reduzidas toque reflexões abaixo quarto nível torácico bilateralmente, retenção urinária e incontinência fecal	Aciclovir 5 mg / kg por 5 dias com Imunoglobulina humana IV 0,4 g / kg, seguido de um curso de 5 dias de metilprednisolona ev 1 g / dia	Anda sem apoio e houve retorno total da função vesical.
Giobbia et al.	54/M	Não	Síndrome febril aguda 1 semana antes da admissão	Paraplegia, presença do sinal de Babinski bilateralmente, ausência de reflexos profundos do tendão nos membros inferiores, anestesia tátil e dolorosa em T5 e um episódio de retenção urinária agudo	Ganciclovir IV por 3 semanas	Paraparésia de membros inferiores, leve retenção urinária e dor e hipestesia em T5
Baig& Khan	24/M	Não	Febre alta, cefaleia e náusea	Rigidez de nuca leve, incontinência fecal, paraparesia na parte inferior membros, ausência de posicional e sentido vibracional em membros inferiores e dificuldades respiratórias	Dexametasona 6mg 4 vezes por dia	Retenção urinária, ritmo intestinal alterado, e sinal Babinsky bilateral

Gorsane et al.	57/M	Não	Transplante renal, paraplegia aguda, colite isquêmica	Paraplegia e disfunção vesical	Ganciclovir 21 dias; seguido de infusão de imunoglobulina humana iv 0,5 g / kg / dia, 3 dias por semana, Por 3 semanas	Paraparesia de membros inferiores e retenção urinária leve

Fonte: Adaptado de Arslan et al, 2015.

ATabela 4 apresenta detalhes dos estudos de MT por CMV com detalhes de resultados liquóricos e radiológicos em relatos de casos de pacientes imunocompetentes, em sua maioria.

Tabela4 – Achados laboratoriais e radiológicos de pacientes com mielite transversa associada ao citomegalovírus

Referência	Ano	HIV	LCR p*	LCR c**	Sorologia sérica †	Sorologia LCR††	LCR PCR§	PCR sérico¶	Achados na RM
Nosso paciente	2019	Sim	218	18	NR	NR	+	+	Hipersinal periventricular difuso, inespecífico, e a RM de coluna mostrou hipersinal em T2 e FLAIR nos segmentos T11-T12
Hooi et al	2017	Não	Normal	600	+	-	-	+	Hipersinal em T1-T10
Merchan-del Hierro	2017	Não	573	149 (PMN 85%)	+	+	Sem informações	-	T2, FLAIR: edema e múltiplos sinais hiperintenso em C2-C5 e T1-T3 com realce ao contraste

Arslan et al	2015	Não	740	200	+	NR	-	+	T2: hipersinal em coluna T8-T10
Karunarathne et al.	2012	Não	300	350 (L 92%)	-	-	+	NR	T1: leve edema (c2-C5); T1 leve edema (C2-C5)
Abdelhafidh et al.	2006	Não	430	15 (L 80%)	+	NR	-	+	Normal
Rigamonti et al.	2005	Não	370	11 (L 85%)	+	+	-	+	T1: sinal anormal; T2: hiperintensidade; realce ao contraste
Fux et al.	2003	Não	480	29 (M 95%)	+	-	-	Antigenemia CMV positiva	Normal
Karacostas et al.	2002	Não	150	0	+	+	-	+	T1: Normal; T2: hiperintensidade; Sem realce de contraste
Giobbia et al.	1999	Não	1240	3 (L-100%)	+	-	-	+	T2: hiperintensidade
Baig & Khan	1995	Não	1650	230 (L – 95%	+	NR	NR	NR	Normal
Gorsane et al.	1993	Não	1700	200 (PMN – 62%)	+	NR	NR	NR	Normal
Miles C	1993	Não	1020	104	+	+	NR	NR	T2: hiperintensidade

* LCR proteína(mg/dl); ** LCR celularidade (células/mm³); † Sorologia sérica CMV; †† Sorologia LCR CMV; §:PCR-CMV LCR (cópias/ml);
¶ PCR-CMV sérico (cópias/ml) NR: Não realizado;

Fonte: Adaptado de Arslan et al, 2015.

11. CONCLUSÃO

No presente estudo foi descrito o primeiro caso de MT por CMVem PVHA. Portanto, MT faz parte do espectro das síndromes neurológicas causadas pelo CMV e deve ser incluída no diagnóstico diferencial de PVHA que apresentam evolução aguda ou subaguda de paraparesia flácida e nível sensitivo definido. Adjuvante aos sintomas clínicos, observa-se positividade de métodos de biologia molecular no LCR e alterações na ressonância magnética de coluna principalmente cervical e torácica. O tratamento antiviral deve ser instituído o mais rápido possível, visando reduzir a letalidade, mas sequela neurológica é comum.

REFERÊNCIAS

1. Anders HJ, Goebel FD.Neurologicalmanifestationsofcytomegalovirusinfection in theacquiredimmunodeciencysyndrome. InternationalJournalof STD & AIDS. 1999; 10:151-161.
2. Maschke M, Kastrup O, Diener HC. CNS manifestations of cytomegalovirus infections. CNS drugs. 2002; 16(5):303-15. doi: 10.2165/00023210-200216050-00003
3. Silva, CA, Oliveira, AP, Vilas-boas L, Fink MCDS, Pannuti CS, Vidal JE. Neurologic cytomegalovirus complications in patients with aids: retrospective review of 13 cases and review of the literature. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 2010; 52(6): 305-310.
4. Frohman EM, Wingerchuck DM. Transverse myelitis. N Engl J Med. 2010; 363:564-72.
5. Bowen LN, Smith B,Reich D, Quezado M, Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. Nature Reviews Neurology. 2016; 12(11): 662-2016. doi: 10.1038/nrneurol.2016.149.
6. Bhat A, Naguwa S, Cheema G, Gershwin ME. The epidemiology of transverse myelitis. Autoimmunity Reviews. 2010; A395–A399doi:10.1016/j.autrev.2009.12.007
7. Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF. Past, present and future: 30 years of HIV research. Nature Reviews Microbiology. 2013; 11(12):877-83. doi: 10.1038/nrmicro3132.
8. Greene WC. A history of AIDS: Looking back to see ahead. Eur J Immunol. 2007; 37 (Suppl1):S94-102. doi: 10.1002/eji.200737441
9. Ramos Jr NA, Matida LH, Hearst N, Heukelbach J. AIDS in BrazilianChildren: History, Surveillance,AntiretroviralTherapy, andEpidemiologicTransition, 1984–2008. AIDSpatientcareandSTDs. 2011; 25(4): 245-255. doi: 10.1089/apc.2010.0378
10. Dourado I, Veras MASM, Barreira D, Brito AM. Tendências da epidemia de AIDS no Brasilapós a terapia anti-retroviral. Rev SaúdePública 2006; 40 Suppl:9-17.
11. Ministério da Saúde (BR). Protocoloclínico e diretrizesterapêuticas para manejo da infecçãopelo HIV emcrianças e adolescentes. Brasília (DF); 2019
12. Joint United NationsProgrammeon HIV/AIDS (UNAIDS) (2019). Global Report: UNAIDS Reportonthe Global AIDS Epidemic, 2019. Geneva: UNAIDS. Availablefrom: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf
13. Fonseca MGP, Bastos FI. Twenty-five years of the AIDS epidemic in Brazil: principal epidemiological findings, 1980-2005. Cadernos de SaúdePública .2007; 23(Suppl 3):S333-43. doi.org/10.1590/S0102-311X2007001500002.

14. AIDS. Boletimepidemiológico, Brasilia, número especial, 2019. Disponívelem: http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hivaids-2019
15. AIDS. Boletimepidemiológico, São Paulo, 2019. Disponívelem: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/boletim_epidemiologico_HIV_Aids_SP_2019.pdf
16. Crough T, Khanna R. Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside. Clin Microbiol Rev. 2009; 22(1): 76–98. doi: 10.1128/CMR.00034-08
17. Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. J Pathol. 2015; 235(2):288-97. doi: 10.1002/path.4437.
18. Berry R, Watson GM, Jonjic S, Degli-Esposti MA, Rossjohn J. Modulation of innate and adaptive immunity by cytomegaloviruses. Nat Rev Immunol. 2019 doi:10.1038/s41577-019-0225-5
19. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. Rev. Med. Virol. 2010; 20: 202-213. doi: doi: 10.1002/rmv.655.
20. Grønborg HL, Jespersen S, Hønge BL, Jensen-Fangel S, Wejse C. Review of cytomegalovirus coinfection in HIV- infected individuals in Africa
21. AIDSINFO, Access. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. 2019.
22. Gallant JE, Moore RD, Richman DD, Keruly J, Chaisson RE. Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group J Infect Dis. 1992;166(6):1223. doi: 10.1093/infdis/166.6.1223
23. Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH, Reed Pavan P, Lim JI, Murphy RL, Hubbard LD. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. Am J Ophthalmol. 2002;133(1):48. doi: 10.1016/s0002-9394(01)01322-8
24. Goldberg DE, Smithen LM, Angelilli A, Freeman WR. HIV-associated retinopathy in the HAART era. Retina. 2005;25(5):633. doi: 10.1097/00006982-200507000-00015
25. Holland GN. AIDS and ophthalmology: the first quarter century. Am J Ophthalmol. 2008;145(3):397. doi: 10.1016/j.ajo.2007.12.001
26. Komanduri KV, et al. Loss of cytomegalovirus-specific CD4+ T cell responses in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with high CD4+ T cell counts and recurrent retinitis. J Infect Dis. 2001;183(8):1285-9. doi: 10.1086/319683

27. Jacobson MA, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. Lancet. 1997;349(9063):1443-5. doi: 10.1016/S0140-6736(96)11431-8
28. McCutchan JA. Clinical impact of cytomegalovirus infections of the nervous system in patients with AIDS. Clin Infect Dis.1995; 21: S196-201. doi:10.1093/clinids/21.supplement_2.s196
29. Wei LL, Park SS, Skiest DJ. Prevalence of visual symptoms among patients with newly diagnosed cytomegalovirus retinitis. Retina. 2002;22(3):278-82.
30. Hodge WG, et al. Clinical risk factors for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Ophthalmology. 2004;111(7):1326–33. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.03.001
31. Bylsma S, et al. The predictive value of cytomegalovirus retinitis for cytomegalovirus encephalitis in acquired immuno-deficiency syndrome. Arch Ophthalmology. 1995; 113 (1):89-95. doi: 10.1001/archopht.1995.01100010091026
32. Kempen JH, Jabs DA, Wilson LA, Dunn JP, West SK, Tonascia JA. Risk of vision loss in patients with cytomegalovirus retinitis and the acquired immunodeficiency syndrome. Arch Ophthalmol. 2003;121:466–76. doi: 10.1001/archopht.121.4.466
33. Collazos J. Opportunistic infections of the CNS in patients with AIDS. CNS drugs. 2003; 17(12):869-87. doi: 10.2165/00023210-200317120-00002
34. Marra CM. Other central nervous system infections: cytomegalovirus, Mycobacterium tuberculosis, and Treponema pallidum. Handbook of clinical neurology. 2018; 152:151-66. doi: 10.1016/B978-0-444-63849-6.00012-8.
35. Holland NR, Power C, Mathews V, Glass J, Forman M, McArthur JC. Cytomegalovirus encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Neurology 1994;44:507-14. doi: 10.1212/wnl.44.3_part_1.507
36. Besetti A, Pierotti C, Terreni M, et al. Comparison of three nucleic acid amplification assays of cerebrospinal fluid for diagnosis of cytomegalovirus encephalitis. J Clin Microbiol. 2001; 39(3):1148-51. doi: 10.1128/JCM.39.3.1148-1151.2001
37. Mathiesen T, Sonnerborg A, von Sydow M, Gaines H, Wahren B. IgG subclassreactivity against human immunodeficiency virus (HIV) and cytomegalovirus in cerebrospinal fluid and serum from HIV-infected patients. J Med Virol. 1988; 25(1):17-26. doi: 10.1002/jmv.1890250104
38. Torgovnick J, Arsura EL, Lala D. Cytomegalovirus ventrículo encephalitis presenting as a Wernicke's encephalopathy-like syndrome. Neurology 2000; 55(12):1910-3. doi: 10.1212/wnl.55.12.1910

39. Baril L. Impact of highly active antiretroviral therapy on onset of Mycobacterium avium complex infection and cytomegalovirus disease in patients with AIDS.AIDS. 2000; 14(16):2593-6. doi: 10.1097/00002030-200011100-00023
40. Kalayjian RC, Cohen ML, Bonomo RA, Flanigan TP. Cytomegalovirus ventriculoencephalitis in AIDS: a syndrome with distinct clinical and pathologic features. Medicine (Baltimore). 1993;72(2):67-77.
41. Palma P, Costa A, Duro R, Neves N, Abreu C, Sarmento A. Mononeuritis multiplex: an uncommon neurological manifestation of cytomegalovirus reactivation in na HIV-infected patient. BMC Infectious Diseases. 2018;18:554. doi: 10.1186/s12879-018-3501-2
42. Jabs DA, et al. HIV and cytomegalovirus viral load and clinical outcomes in AIDS and cytomegalovirus retinitis patients: Monoclonal Antibody Cytomegalovirus Retinitis Trial. AIDS. 2002;16(6):877-87. doi: 10.1097/00002030-200204120-00007
43. Wiegand TW, Young LHY. Cytomegalovirus retinitis.Int Ophthalmol Clin. 2006;46:91–110. Doi 10.1097/00004397-200604620-00010
44. Spector SA, Wong R, Hsia K, Pilcher M, Stempien MJ. Plasma cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts CMV disease and survival in AIDS patients. J Clin Invest. 1998;101(2):497-502. doi: 10.1172/JCI1101
45. Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, Commins DL, Powderly WG, Storch GA. Level of cytomegalovirus (CMV) DNA in cerebrospinal fluid of subjects with AIDS and CMV infection of the central nervous system. J Infect Dis. 1995;172(2):527–31. doi: 10.1093/infdis/172.2.527
46. Robinson-Papp J, Simpson DM. Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection. Muscle Nerve. 2009;40(6):1043–53. doi: 10.1002/mus.21465.
47. Kaku M, Simpson DM. HIV neuropathy. CurrOpin HIV AIDS. 2014;9:521–6.
48. Prior DE, Song N, Cohen JA. Neuromuscular diseases associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. Journal of the Neurological Sciences 2018;387:27–36. doi: 10.1016/j.jns.2018.01.016
49. Jacob A, Weinshenker BG. An approach to the diagnosis of acute transversemyelitis. SeminNeurol. 2008(1);28:105–20. doi: 10.1055/s-2007-1019132
50. Beh SC, Greenberg BM, Frohman T, Frohman EM. Transverse myelitis. Neurol Clin. 2013; 31:79-138.
51. Berger JR. Infectious Myelophaties. Continuum Lifelong Learning Neurol. 2011; 17(4):761-775.
52. Tselis AC. Cytomegalovirus infections of the adult human nervous system. Handbook of clinical neurology. 2014;123:307-18. doi: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00014-6.

53. Anduze-Faris B, et al. Induction and maintenance therapy of CMV central nervous system infection in HIV infected patients. AIDS. 2000;14(5):517–24. doi: 10.1097/00002030-200003310-00007
54. Grill MF. Infectious Myelophaties.Continuum (minneapminn) 2018;24 (2, spinalcord disorders):441–473.
55. Schmalstieg WF, Weinshenker BG. Approach toacuteorsubacutemyelopathy. NeurologyClinicalPractice. 2010; 75 (Suppl 1):52-58
56. Richie MB, Pruitt AA. Spinal Cord Infections. Neurol Clin 2013; 31:19-53. http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2012.09.006.
57. Levin SN, Lyons J. HIV and spinal cord disease. Handbook of clinical neurology. Elsevier. 2018; 152: 213-27. doi: 10.1016/B978-0-444-63849-6.00017-7.
58. Fux CA, Pfister S, Nohl F, Zimmerli S. Cytomegalovirus-associated acute transverse myelitis in immunocompetent adults. Clin Microbiol Infect. 2003; 9:1187-1190.
59. Arslan F, Yilmaz M, Parsoy Y, KaragözE ,Mert A. Cytomegalovirus-associated transverse myelitis: a review of nine well-documented cases.
60. Debette S,Sèze J, Pruvo JP, Zephir H,Pasquier E, Leys D, Vermersch P. Long-termoutcomeofacuteandsubacutemyelopathies. J Neurol 2009. 256: 980-988.doi 10.1007/s00415-009-5058-x.
61. Rigamonti A, Usai S, Ciusani E, Bussone G. Atypical transverse myelitis due to cytomegalovirus in an immunocompetent patient. Neurol Sci 2005;26:351-354. doi 10.1007/s10072-005-0506-6.
62. Giobbia, M., Carniato, A., Scotton, P.G. et al. Cytomegalovirus-associated transverse myelitis in a non-immunocompromised patient. Infection. 1999; 27: 228–230 doi:10.1007/BF02561538
63. Karacostas, D., Christodoulou, C., Drevelengas, A. et al. Cytomegalovirus-associated transverse myelitis in a non-immunocompromised patient. Spinal Cord. 2002; 40: 145–149 doi:10.1038/sj.sc.3101265
64. Mahieux F, Gray F, Fenelon G, Gherardi R, Adams D, Guillard A, Poirier J. Acute myeloradiculitis due to cytomegalovirus as the initial manifestation of AIDS. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1989; 52(2):270-4. doi: 10.1136/jnnp.52.2.270.
65. Ben AbdelhafiN, Battikh R, Laabidi J, M'Sadek F, Ajili F,Ben Moussa M,Amor A, Ben Abdallah N, Louzir B, Othmani S. Cytomegalovirus myelitis in immunocompetent adult. Rev Med Intern 2006; 27:883-5 (emFrancês).doi:10.1016/j.revmed.2006.04.020.

66. Baig SM, K han MA. Cytomegalovirus-associated transverse myelitis in a non-immunocompromised patient. J Neurol Sci 1995; 134: 210-11.
67. Karunarathne S, Govindapala D, Udayakumara Y, Fernando H. Cytomegalovirus associated transverse myelitis in an immunocompetent host with DNA detection in cerebrospinal fluid; a case report. BMC Res Notes 2012; 5: 364.doi:10.1186/1756-0500-5-364.
68. Gorsane I, Aloui S, Letaif A, Hadhri R, Haouala F, FrihA. Cytomegalovirus ischemic colitis and transversemyelitis in a renal transplant recipient. Saudi J Kidney DisTransplant 2013;24 :309-14
69. Merchan-Del Hierro X, Halalau A. Cytomegalovirus-related transverse myelitis in an immunocompetent host: a subacute onset of an immune-mediated disease? BMJ Case Rep. 2017; 2017: bcr2017220563. doi: 10.1136/bcr-2017-220563.
70. Miles C, Hoffman W, Lai CW, Freeman JW: Cytomegalovirus-associatedtransverse myelitis. Neurology 1993, 43(10):2143–2145.

APÊNDICE A – TERMO DE ANUÊNCIA

SÃO PAULO
GOVERNO DO ESTADO

TERMO DE ANUÊNCIA

Na qualidade de Diretor da Policlínica Centro de São Bernardo do Campo, declaro conhecer e concordar com a realização do Projeto de Pesquisa que será registrado na Divisão Científica do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, intitulado "MIELITE TRANSVERSA POR CITOMEGALOVÍRUS EM PACIENTE COM AIDS: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA", cuja Pesquisadora Principal é Isadora Souza Paula – médica residente do 3º ano de infectologia com orientação do Dr. José Ernesto Vidal Bermúdez e do Dr. Michel Elyas Jung Haziot – médicos do IIER. Trata-se de relato de caso do paciente Luis Carlos Cardoso da Silva, Hy 6758401, quem é acompanhado no ambulatório de infectologia do Dr. José Ernesto Vidal Bermúdez, na Policlínica Centro de São Bernardo do Campo. Declaramos que a identidade e privacidade do paciente será mantida em sigilo durante todo o processo de elaboração desta monografia e também depois de finalizada.

Vale ressaltar que o início da pesquisa somente estará autorizada após a devida aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e pela seção de Pesquisas e Trabalhos Científicos da Divisão Científica do IIER, assim como da autorização do próprio paciente.

São Paulo, 23 de Setembro de 2019

CARLOS ALBERTO SANCHES
Chefe de Divisão de Serviços
Especializados

Dr Carlos Alberto Sanches
Direto Policlínica Centro
São Bernardo do Campo

APÊNDICE B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMÍLIO RIBAS - IIER

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MIELITE TRANSVERSA POR CITOMEGALOVÍRUS EM PACIENTE COM AIDS: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Pesquisador: ISADORA SOUZA PAULA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 23762719.0.0000.0061

Instituição Proponente: Instituto de Infectologia Emílio Ribas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.687.117

Apresentação do Projeto:

Projeto de Relato de caso a ser apresentado à Instituição de Infectologia Emílio Ribas como monografia para conclusão do curso de Residência Médica em Doenças Infecciosas do Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

Relatar um caso de mielite transversa por CMV em paciente com aids e revisar casos similares previamente publicados na literatura.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador informa riscos e benefícios como:Benefícios: Este estudo trará maior conhecimento sobre o tema estudado, sem benefício direto para você.

Riscos: A quebra da confidencialidade desses dados é possível, se pessoas não envolvidas nesta pesquisa tiverem acesso aos prontuários. Os pesquisadores tomarão todas as medidas necessárias para manter a privacidade das informações sobre a sua saúde e prevenir o mau uso dessas informações. Os participantes do estudo não serão identificados em nenhum momento, mesmo quando os resultados deste estudo forem divulgados em qualquer forma.E notificar ao CEP.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto relevante para ilustrar um caso de mielite transversa por CMV.

Endereço: Avenida Dr. Arnaldo 165
Bairro: Cerqueira César **CEP:** 01.246-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3896-1406 **Fax:** (11)3896-1406 **E-mail:** comiteetica@emilioribas.sp.gov.br

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termo de Anuência da Instituição onde serão colhidos os dados do participante e TCLE de Relato de Caso adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O cep toma ciência e aprova o projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá entregar uma cópia do Parecer de Aprovação do CEP à Seção de Pesquisa e Trabalhos Científicos da Divisão Científica e aguardar o documento denominado "Autorização Para o Início do Estudo". O pesquisador principal deverá enviar a este CEP os relatórios parciais e do final do estudo, conforme prevê a Resolução CNS nº 466/2012.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1420477.pdf	17/10/2019 13:00:01		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_RELATO_DE_CASO_Rev_14_10_2019.pdf	17/10/2019 12:59:37	ISADORA SOUZA PAULA	Aceito
Orçamento	orcamento_pesquisa2.pdf	14/10/2019 19:52:29	ISADORA SOUZA PAULA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_pesquisa2.pdf	14/10/2019 19:47:13	ISADORA SOUZA PAULA	Aceito
Cronograma	cronograma_pesquisa2.pdf	02/10/2019 01:26:25	ISADORA SOUZA PAULA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Protocolo_N_3619.pdf	02/10/2019 01:24:39	ISADORA SOUZA PAULA	Aceito
Outros	termo_de_anuencia.pdf	26/09/2019 15:04:16	ISADORA SOUZA PAULA	Aceito
Outros	Apendices_pesquisa.pdf	22/08/2019 20:12:02	ISADORA SOUZA PAULA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 06 de Novembro de 2019

Assinado por:
Vilma Borba Leandro Ferreira Jardim
(Coordenador(a))

APÊNDICE C – TERMO DE AUTORIZAÇÃO

SÃO PAULO
GOVERNO DO ESTADO

TERMO DE AUTORIZAÇÃO

Eu, Luis Carlos Cardoso da Silva, Hy 6758401, CPF Nº 010548873-90, AUTORIZO ao Dr. José Ernesto Vidal Bermúdez, médico infectologista da Policlínica Centro de São Bernardo do Campo, a utilizar os dados do meu prontuário médico, para a realização do Projeto de Pesquisa que será registrado na Divisão Científica do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, intitulado "MIELITE TRANSVERSA POR CITOMEGALOVÍRUS EM PACIENTE COM AIDS: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA". A Pesquisadora Principal desse estudo é Isadora Souza Paula, médica residente do 3º ano de infectologia, com orientação Dr. Michel Elyas Jung Haziot – e co-orientação de Dr. José Ernesto Vidal Bermúdez, médicos do IIER. Minha identidade e privacidade serão mantidas em sigilo durante todo o processo de elaboração desta monografia e também depois de finalizada, inclusive numa eventual publicação em revista científica. Vale ressaltar que o início da revisão do prontuário somente estará autorizada após a devida aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e pela seção de Pesquisas e Trabalhos Científicos da Divisão Científica do IIER, assim como da minha autorização.

Luis Carlos Cardoso da Silva

São Bernardo do Campo, 30 de setembro de 2019