

Francisco Tomaz Meneses de Oliveira

**Doença do neurônio motor no contexto da infecção
pelo HIV: perfil clínico, pesquisa de HERV-K e impacto da
terapia antirretroviral (estudo preliminar).**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Coordenadoria de Controle de Doenças da
Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Infectologia em Saúde Pública

Orientador: Prof. Dr. Augusto César Penalva de Oliveira

São Paulo

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Centro de Documentação – Coordenadoria de Controle de Doenças/SES-SP

©reprodução autorizada pelo autor, desde que citada a fonte

Oliveira, Francisco Tomaz Meneses de.

Doença do neurônio motor no contexto da infecção pelo HIV: perfil clínico, pesquisa de HERV-K e impacto da terapia antirretroviral (estudo preliminar) / Francisco Tomaz Meneses de Oliveira - 2019.

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças, São Paulo, 2019.

Área de concentração: Infectologia em Saúde Pública.

Orientação: Prof. Dr. Augusto César Penalva de Oliveira

1. HIV 2. Retrovirus endógenos. 3. Esclerose amiotrófica lateral. 4. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade. 5. Doença dos Neurônios Motores.

SES/CCD/CD-404/2019

Agradecimentos

A Deus, por estar sempre ao meu lado e acima de tudo e de todos.

Ao meu orientador Prof. Dr. Augusto César Penalva de Oliveira, por estar sempre disposto a ensinar e pelo incentivo diário.

Aos professores da banca de qualificação e defesa do mestrado, Profa. Dra. Maria de Fátima e Prof. Dr. Nilton, pelos ensinamentos que levarei para sempre. Ao Prof. Dr. Wilson Luiz Sanvito, pela contribuição essencial na minha formação e novamente por estar presente com toda sua experiência e lições de sabedoria e humildade na minha vida.

Aos colegas da pós-graduação pela amizade durante os anos de convívio, sempre com muita troca de informações e aprendizagem.

Ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Secretaria do Estado da Saúde pelo apoio nos momentos difíceis, e à CAPES pelo apoio financeiro.

RESUMO

OBJETIVO: Descrever a forma clínica e evolução de pacientes com doença do neurônio motor (DNM) no contexto da infecção pelo HIV, avaliando fatores clínicos, imunológicos, virológicos e expressão de Herv-K (retrovírus endógeno humano da família k) na casuística estudada. Avaliar a mudança no curso clínico da doença do neurônio motor nos casos com necessidade de intervenção padrão, buscando uma TARV (terapia antirretroviral) com alta penetrância em sistema nervoso central e baixa toxicidade.

MÉTODOS: Estudo de série de casos, numa coorte de indivíduos soropositivos, em acompanhamento no Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER) - São Paulo/SP, no período de julho de 2018 a julho de 2019. Identificou-se seis pessoas portadoras do HIV e diagnosticadas com doença do neurônio motor, com idade de dezoito anos ou mais, em acompanhamento ambulatorial. As variáveis sociodemográficas, clínicas e resultados de exames laboratoriais e complementares foram obtidos por meio de questionários próprios padronizados preenchidos com informações do prontuário do paciente. A pesquisa de Herv-K no soro foi realizada após extração do RNA com Trizol. A avaliação cognitiva foi realizada através da bateria de avaliação neuropsicológica padronizada do serviço para investigação de HAND (Distúrbios neurocognitivos associados ao HIV) e a avaliação da funcionalidade foi realizado através da *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS)*.

RESULTADOS: Foram identificados inicialmente seis pacientes. Três evoluíram a óbito em menos de três meses de acompanhamento. Três pacientes conseguiram realizar o protocolo de um ano de seguimento completo. Dentre os pacientes que completaram o protocolo, um deles apresentava a forma clássica da ELA (Esclerose Lateral Amiotrófica) e dois apresentavam a forma localizada (Flail arm e Flail Leg). Em todos os casos pesquisados, a carga viral plasmática do Herv-K foi indetectável. Em relação aos outros três casos que evoluíram a óbito rapidamente, todos apresentavam a forma clássica da ELA. Nos dois pacientes com a forma localizada houve estabilização do quadro neurológico após modificação da TARV. No caso com Flail arm, foi possível a intervenção terapêutica, com otimização do esquema da TARV para melhor penetração no SNC, e neste caso observou-se uma estabilização da doença neurológica desde a modificação da terapia. No caso com Flail leg, houve estabilização do quadro neurológico após a boa adesão à terapia antirretroviral e a terapia guiada pela

genotipagem viral. Ambos os pacientes com as formas localizadas apresentavam a forma leve da demência do HIV e depressão menor.

CONCLUSÕES: Observou-se na amostra estudada que completou o protocolo de seguimento que houve uma maior prevalência de casos com a forma localizada, pesquisa do Herv-k negativa, com mudança na evolução clínica com o uso da TARV, e com avaliação neuropsicológica evidenciando sintomas cognitivos de demência pelo HIV e depressão menor, além da não adesão ao tratamento logo após o diagnóstico da infecção pelo HIV.

Palavras-chave: HIV, RETROVÍRUS ENDÓGENOS, ESCLEROSE AMIOTRÓFICA LATERAL, TERAPIA ANTIRRETROVIRAL, DOENÇA DOS NEURÔNIOS MOTORES.

SUMMARY

OBJECTIVE: To describe the clinical form and evolution of patients with motor neuron disease (MND) in the context of HIV infection, evaluating clinical, immunological, virological factors and Herv-K (human endogenous retrovirus of family k) expression. To evaluate the change in the clinical course of motor neuron disease in cases requiring standard intervention, seeking antiretroviral therapy (ART) with high central nervous system penetration and low toxicity.

METHODS: Case series study in a cohort of seropositive individuals under follow-up at the Emílio Ribas Institute of Infectious Diseases (ERIID) - São Paulo / SP, from July 2018 to July 2019. Six people with HIV were identified and diagnosed with motor neuron disease. The sociodemographic, clinical and laboratory and complementary exam results were obtained through standardized own questionnaires filled with information from the patient's medical record. Serum Herv-K screening was performed after RNA extraction with Trizol. Cognitive assessment was performed using the standardized neuropsychological assessment battery of the HAND (HIV-associated neurocognitive disorders) investigation service and functionality assessment was performed using the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS).

RESULTS: Six patients were initially identified. Three died after less than three months of follow-up. Three patients were able to complete the one-year follow-up protocol. Among the patients who completed the protocol, one had the classic form of ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis) and two had the localized form (Flail arm and Flail Leg). In all cases investigated, Herv-K plasma viral load was undetectable. In relation to the other three cases that died rapidly, all had the classic form of ALS. In both patients with localized form, the neurological condition stabilized after ART modification. In the case of Flail arm, therapeutic intervention was possible, with optimization of the ART scheme for better CNS penetration, in which case a stabilization of neurological disease was observed since the modification of therapy. In the case with Flail leg, neurological status stabilized after good adherence to antiretroviral therapy and therapy guided by viral genotyping. Both patients with localized forms had mild form of HIV dementia and minor depression.

CONCLUSIONS: It was observed in the sample that completed the follow-up protocol that there was a higher prevalence of cases with localized form, negative Herv-k research, change in clinical evolution with the use of ART, and neuropsychological

evaluation showing symptoms. HIV dementia and minor depression, and non-adherence to treatment soon after diagnosis of HIV infection.

Key words: HIV, ENDOGEN RETROVIRUS, AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS, HERVS, ANTIRETROVIRAL THERAPY, MOTOR NEURON DISEASE.

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS E SIGLAS

μ : média

χ^2 : teste Qui-Quadrado

\leq : menor ou igual

$>$: maior

ARV: antirretrovirais

AVC: acidente Vascular Cerebral

AVD: atividades da vida diária

AZT: Zidovudina

CMV: Citomegalovírus

CPE: escore da efetividade de penetração

DFT: demência frontotemporal

DNA: ácido desoxirribonucleico

DNM: doença do neurônio motor

DP: desvio padrão

ELA: Esclerose Lateral Amiotrófica

ELAH: Esclerose Lateral Amiotrófica associado à infecção pelo HIV

ENMG: eletroneuromiografia

FA: Flail Arm (variante da ELA com acometimento predominante em membros superiores)

FL: Flail Leg (variante da ELA com acometimento predominante em membros inferiores)

HAART: terapia antirretroviral de alta eficácia

HAD: demência associada ao HIV

HAND: desordens neurocognitivas associadas ao HIV

HBsAg: antígeno de superfície da HBV

HBV: vírus da hepatite B

HCV: vírus da hepatite C

HERV: retrovírus endógeno humano

HERV-K: retrovírus endógeno humano da família K

HIV: vírus da imunodeficiência humana

HTLV-1/2: vírus T-linfotrópico humano tipos 1 e 2

IF: inibidores de fusão

IIER: Instituto de Infectologia Emílio Ribas

INI: inibidores da integrase

IP: inibidores da protease

ITRN: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos

ITRNN: inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos

LEMP: leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

LTRs: sequências repetitivas terminadoras

NMI: neurônio Motor Inferior

NMS: neurônio Motor Superior

RNA: ácido ribonucleico

TARV: terapia antirretroviral

VPP: valor preditivo positivo

WB: western blot

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

- Tabela 01 – Classificação dos critérios diagnósticos modificados para Esclerose Lateral Amiotrófica de El Escorial, 2000..... página 15
- Tabela 02 - Escore da eficácia de penetração (CPE) dos antirretrovirais no sistema nervoso central..... página 34
- Tabela 03. Características clínicas dos pacientes com Doença do Neurônio Motor associada ao HIV página 42
- Tabela 04. Avaliação imunológica e cognitiva dos pacientes com Doença do Neurônio Motor associada ao HIV página 43
- Figura 01: O Herv-K ativado acelera a perda neuronal página 24
- Figura 02: Protocolo de tratamento dos pacientes com HIV, Doença do neurônio motor e positividade nos exames complementares para Herv-K página 35

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Doença do Neurônio Motor.....	12
1.1.1. Síndromes ELA-símile em pacientes infectados com retrovírus exógenos.....	17
1.1.2. Fluxo para o diagnóstico do HIV.....	19
1.2 Os retrovírus endógenos	20
1.3 A relação entre DNM e HERV	22
2 OBJETIVOS	29
3 METODOLOGIA.....	30
3.1. Casuística.....	30
3.2. Definição de infecção pelo HIV, formas clínicas da DNM, estágios da doença e escalas de avaliação utilizadas.....	30
3.3. Metodologia para detecção da expressão do Herv-k.....	31
3.4. Avaliação Neuropsicológica.....	32
3.5. Comorbidades clínicas	32
3.6. Intervenção Terapêutica	33
3.7. Análise estatística e banco de dados.....	36
3.8. Aspectos éticos.....	36
4 RESULTADOS	37
5 DISCUSSÃO	44
6 CONCLUSÕES	57
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
8 ANEXOS	67

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença do Neurônio Motor- DNM

Descrita inicialmente no século XIX por Charcot, a Esclerose Lateral Amiotrófica, considerada a mais prevalente das doenças do neurônio motor, permanece ainda como uma doença de etiologia obscura e fonte de diversas pesquisas para um melhor entendimento da sua fisiopatologia, quadro clínico e tratamentos disponíveis. (Charcot, 1865 e 1869).

O neurônio motor caracteriza-se pela sua localização no córtex da área motora cerebral, região anterior da medula espinhal e tronco cerebral. Nestes locais, ele desempenha uma função de integração dos impulsos de origem do sistema nervoso central conectando-se com estruturas que produzirão a atividade muscular. Para exercer sua atividade, ele necessita de uma estrutura altamente especializada, devido à alta atividade metabólica. É constituído de um corpo celular e um axônio extenso com ramificações dendríticas, sustentadas por um citoesqueleto, com uma porção terminal integrada à junção neuromuscular e músculo esquelético (Chieia, 2005).

As doenças que afetam o neurônio motor caracterizam-se por causarem apoptose neuronal. Essas alterações podem ocorrer de diversas maneiras, seja por alterações do DNA, por estresse funcional, dano oxidativo com alterações no transporte de moléculas dentro do axônio, formação de agregados proteicos intracelulares tóxicos, excitotoxicidade via mediadores inflamatórios e neurotransmissores como o glutamato, necrose com agressão direta ao neurônio motor, dentre outros. Além disso, nota-se que as doenças são diferentes no acometimento anatômico, com seletividade por locais e organelas específicas, reforçando a teoria de que são, na verdade, um grupo de doenças com a mesma denominação, porém com várias etiologias (Cleveland, 1999).

A doença do neurônio motor é um termo que se aplica a síndromes clínicas com características próprias como a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), Atrofia Muscular Progressiva (AMP), Esclerose Lateral Primária (ELP). Essa classificação engloba as formas clínicas mais comuns e aceitas, pois diversos subtipos são descritos, diversas propostas de classificação, refletindo a heterogeneidade da doença e a dificuldade na sua comprovação histopatológica *in vivo* (Brooks *et al*, 1994; Brooks *et al*, 2000; Ganesalingam, 2009; Rowland, 2011; Statland, 2015; Jawdat 2015).

A ELA é a forma mais conhecida das doenças do neurônio motor, representando cerca de 70% dos casos, é uma doença neurodegenerativa fatal caracterizada pela perda progressiva de neurônios motores corticais e espinhais de causa desconhecida. Cerca de 90-95% dos casos são esporádicos, enquanto cinco a dez por cento apresentam a forma familiar. Cerca de 45% dos casos familiares e até dez por cento dos casos esporádicos são decorrentes de mutações no gene C9orf72, enquanto vinte por cento das formas familiares estão associadas com mutações no gene SOD1, porém a maioria dos casos são esporádicos e um fator causal claramente identificável não é possível (Chou, 2005; Tuner, 2013).

O quadro clínico da ELA caracteriza-se pela presença de sinais de acometimento simultâneo dos neurônios motores inferior (manifestando-se por sinais de paresia, atrofia e fasciculações) e superior (hiperreflexia, espasticidade, câibras e sinal de Babinski – extensão do hálux e abertura em leque dos artelhos na manobra de estimulação cutânea da região plantar). O acometimento bulbar caracteriza-se por disфонia, disfagia, com paresia da musculatura de língua com atrofia e fasciculações, associados a sintomas como labilidade emocional e depressão. Com a progressão da doença, há envolvimento da musculatura respiratória levando a um distúrbio ventilatório restritivo grave (Charcot, 1865; Duchenne, 1860; Stark, 1945).

O diagnóstico é estabelecido por critérios clínicos e eletrofisiológicos, associados à história clínica, utilizando exames de imagem como ressonância magnética e exames sorológicos para exclusão de patologias como possíveis diagnósticos diferenciais. Não há um biomarcador fidedigno, por isso muitas vezes o diagnóstico torna-se desafiador. Para facilitar a classificação foram estabelecidas síndromes clínicas caracterizando a doença como suspeita, possível, provável e clinicamente definida de acordo com o número de regiões (espinhais e bulbares) acometidas com envolvimento do neurônio motor inferior e/ou superior.

Os critérios diagnósticos para a DNM/ELA são aqueles estabelecidos pelo El Escorial World Federation of Neurology e suas revisões (Brooks *et al*, 1994; Brooks *et al*, 2000; Carvalho, 2008).

Eles são basicamente apoiados nas seguintes premissas:

1) Presença de:

- Envolvimento clínico, eletroneuromiográfico ou anatomopatológico do neurônio motor inferior (alterações do tipo neurogênicas na ENMG) e do neurônio motor superior.

- Evolução com piora progressiva da doença.

2) Ausência de:

- Comprometimento sensitivo, autonômico, visual.

- Síndrome Parkinsoniana.

- Alterações em exames de neuroimagem, de outras doenças, que poderiam explicar os achados neurogênicos na ENMG.

3) Apoiado por:

- Fasciculações em uma ou mais regiões.

- ENMG (eletroneuromiografia): evidência de comprometimento do neurônio motor em regiões clinicamente comprometidas e não comprometidas; achados de desnervação e reinervação (fasciculações, fibrilações, potenciais polifásicos com amplitude aumentada de unidades motoras); alterações neurogênicas; velocidade de condução normal; ausência de bloqueio de condução (Carvalho, 2008).

Baseado nos achados descritos acima, na prática clínica, utiliza-se a referida classificação baseada nos critérios diagnósticos de El Escorial e suas revisões:

- 1) ELA clinicamente definida: envolvimento do neurônio motor inferior (NMI) e do neurônio motor superior (NMS) em três ou mais regiões (dentre as seguintes: bulbar, cervical, torácica, lombar);
- 2) ELA clinicamente provável: acometimento dos NMI e NMS em duas regiões; com sinais de NMS necessariamente rostrais (acima) aos sinais de NMI.
- 3) ELA clinicamente possível: acometimento do NMI e NMS em uma região; ou acometimento do NMS em duas ou três regiões; ou acometimento dos NMI e NMS em duas regiões, mas sem sinais de acometimento do NMS rostral (acima) dos sinais de NMI.
- 4) ELA suspeita: acometimento do NMI em duas ou três regiões;

É possível dizer que de uma maneira geral, os passos essenciais para a realização do diagnóstico da doença do neurônio motor começam por uma boa anamnese e exame físico, buscando certificar-se de que os achados clínicos são indicativos do diagnóstico de DNM/ELA. O segundo passo seria a realização de um bom exame de eletroneuromiografia (ENMG) para confirmação da presença de

comprometimento do NMI em regiões clinicamente comprometidas e identificação do envolvimento do NMI em regiões clinicamente não comprometidas, ou aparentemente não comprometidas. É cada vez mais fundamental a realização da neuroimagem, buscando-se excluir outras doenças que poderiam mimetizar a DNM/ELA, além de exames laboratoriais sorológicos, para exclusão de outras doenças, dentre as quais incluímos a infecção pelo vírus HIV (Tranchant, 2006).

Tabela 01: Classificação dos critérios diagnósticos modificados para Esclerose Lateral Amiotrófica de El Escorial (Brooks *et al*, 2000).

SUSPEITO	POSSÍVEL	PROVÁVEL (com auxílio laboratorial)	PROVÁVEL	DEFINIDO
Sinais de comprometimento NMI > duas regiões	NMS e NMI uma região	NMS e NMI uma região	NMS e NMI duas regiões	NMS e NMI três regiões
ou	NMS ou NMI duas regiões	Pré-clínico: NMI somente	NMS ou NMI > duas regiões	NMS ou NMI > três regiões
Sinais de comprometimento NMS em > uma região		Acometimento do NMI definido por EMG: desnervação aguda em pelo menos dois músculos de raízes diferentes		

Legenda:

Regiões – bulbar, cervical, torácica, lombar;
EMG: eletromiografia; NMS: neurônio motor superior;
NMI: neurônio motor inferior

As principais formas clínicas de apresentação da doença do neurônio motor são: Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), Esclerose Lateral Primária, Amiotrofia Muscular Progressiva.

Podemos avaliar a progressão da ELA conforme a classificação do curso natural da doença dividida em seis estágios distintos, avaliados de acordo com a perda função muscular dos membros e do tronco (Sinaki, Mulder, 1978). São eles:

- Estágio I: o paciente apresenta discreta perda de força em grupos musculares específicos, que pode se manifestar apenas como uma limitação na realização ou

resistência a algumas atividades. O paciente não apresenta restrições de mobilidade e é independente em suas atividades de vida diária (AVDs).

- Estágio II: o paciente apresenta fraqueza moderada em alguns músculos intrínsecos, que podem, por exemplo, causar pé caído em um ou em ambos os membros inferiores ou atrapalhar as atividades motoras mais finas das mãos.

- Estágio III: a fraqueza se torna mais evidente em certos grupos musculares, o paciente pode não ser capaz de se levantar sozinho de uma cadeira e pode exibir moderadas limitações da função motora.

- Estágio IV: os membros inferiores estão bastante acometidos, com fraqueza severa e médio acometimento de membros superiores. O paciente faz uso de cadeira de rodas e pode ter ainda certo grau de habilidade nas funções diárias.

- Estágio V: é caracterizada por uma progressiva fraqueza e deterioração da mobilidade e resistência do paciente. Quando no leito, este pode não ser capaz de mudar o decúbito sozinho, quando fora dele, faz uso de cadeira de rodas e apresenta fraqueza de moderada a severa em membros superiores, torna-se cada vez menos independente nas AVDs.

- Estágio VI: o paciente está acamado no leito, necessita de máxima assistência nas AVDs e de suporte respiratório.

Em todas as etapas pode existir comprometimento da musculatura de tronco e da musculatura respiratória, que pioram de acordo com a evolução da doença.

Muitas escalas e métodos de avaliação têm sido propostos para acompanhar a evolução da doença em pacientes com ELA, a grande dificuldade refere-se ao fato de o profissional conseguir escolher um único instrumento capaz de abordar, com objetividade, o déficit neurológico e o nível de independência funcional do paciente (Orsini, 2008).

A escolha de cada instrumento é dependente dos objetivos clínicos e das terapias utilizadas. Os instrumentos precisam ser apropriados para o que se pretende medir, ser confiáveis e reproduzíveis, e sensíveis às mudanças do paciente (Orsini, 2008).

Entre algumas escalas de avaliação não específicas para a ELA podemos citar: a Medida de Independência Funcional (MIF) (Keith, 1987) e o Índice de Barthel (Mahoney, 1965) que avaliam a funcionalidade do paciente; a escala de Borg (Borg,

1990) que avalia a função respiratória; o Teste muscular manual (*Medical Research Council*, 1943) que avalia o grau de força muscular; e a *Fatigue Severity Scale* (Miller, 1999) que avalia a fadiga.

Entre algumas das escalas específicas para a ELA resolvemos utilizar a *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale* (ALSFRS) (Stambler, 1996), devido ao fato de ter validação nacional e internacional, e ser extremamente importante por avaliar tanto a funcionalidade quanto a função respiratória, fatores importantes do ponto de vista neurológico para quantificarmos a resposta obtida no seguimento clínico (anexo 2).

O diagnóstico diferencial para as doenças do neurônio motor deve ser realizado principalmente com mielopatia/radiculopatia cervical, Neuropatia Motora Multifocal (um distúrbio imunomediado) e a doença de Kennedy, que apesar do caráter degenerativo, apresenta o curso mais arrastado. Os avanços terapêuticos se baseiam no uso de drogas que previnam a apoptose neuronal inibindo o acúmulo de glutamato e a consequente excitotoxicidade (Riluzol), além de drogas antioxidantes (vitamina E). Como suporte, pode-se realizar gastrostomia, ventilação não invasiva, controle da salivação, fisioterapia, fonoterapia e utilização de antiespasmódicos. (Quadros, 2016).

Ainda como diagnóstico diferencial, podemos citar também os casos de síndromes “ELA-like” ou “ELA-símile”, que são formas reversíveis associadas à infecção pelo HIV e HTLV, dois retrovírus exógenos.

1.1.1. Síndromes ELA-símile em pacientes infectados com retrovírus exógenos

Após o desenvolvimento do teste sorológico para o diagnóstico do HIV-1 em 1985, Hoffman et al. (1985) relataram o primeiro caso de ELA associada ao HIV (ELAH). Moulignier et al. (2001) identificaram retrospectivamente no seu centro de estudos seis casos de ELAH entre 1700 pacientes infectados pelo vírus HIV no período de um ano, sugerindo uma frequência de ELA de 3,5 por 1000 pessoas infectadas pelo HIV.

ELAH ocorreu nestes casos em uma faixa etária de 22-61 anos, com média de 40 anos. Em cerca de 75% dos casos ocorreram em pacientes com mais de 55 anos. Todos os pacientes com ELAH que melhoraram ou estabilizaram (52% dos casos) foram tratados com TARV, exceto em um caso que ocorreu antes da era do tratamento com

antirretrovirais. A resposta à TARV coincidiu com a redução da carga viral e normalização da contagem do CD4. No entanto, apesar de TARV continuada, a contagem normal de CD4 e carga viral indetectável, três pacientes tiveram recaída após um período de melhora inicial - 15 meses em um e 24 meses em dois (Moullignier et al, 2001)

A ELA esporádica que ocorre em pacientes infectados pelo HIV pode ser secundária a infecção pelo HIV ou uma mera coincidência. Embora a patogênese de nenhuma das duas seja totalmente esclarecida, a probabilidade de uma fisiopatologia compartilhada é sugerida pela apresentação idêntica em muitos casos. Um retrovírus, como nestes casos citados, o HIV, e em outros casos que mostraremos, o HTLV, como causa de um subconjunto de casos de ELA esporádica, é embasado pela resposta à TARV observada em 52% dos casos de ELA associada ao HIV (Alfahad T, Nath A, 2013). Isso, no entanto, não é totalmente aceito, pois o HIV não infecta neurônios, mas surge predominantemente em micróglia e macrófagos no SNC (Cosenza et al., 2002). Deste modo, danos seletivos ao neurônio motor podem ocorrer por fatores neurotóxicos, proteínas ou citocinas virais e quimiocinas produzidas como consequência da infecção viral (Jubelt et al, 2001).

Desde a descrição da paraparesia espástica tropical ou mielopatia associada ao HTLV (TSP/HAM) em meados da década de 1980, pelo menos trinta e cinco casos de síndrome ELA-símile foram relatados. Onze desses casos cumpriam os critérios de El Escorial para ELA clinicamente definida e todos os casos foram soropositivos para o HTLV-1, porém estes casos apresentavam características atípicas para a evolução da ELA, como: uma longa sobrevida, de 10,6 anos em média e resposta ao uso de corticosteroides em alguns casos (resposta essa mais esperada provavelmente pelo acometimento do HTLV). O diagnóstico final realizado foi HAM / TSP nestes casos devido à presença de outros sintomas atípicos da ELA. No entanto, a Federação Mundial de Neurologia reconheceu que algumas vezes a ELA clássica está presente em associação com anormalidades definidas em laboratório (como a positividade para a sorologia para o HTLV-1) e com significado incerto na fisiopatologia da doença (Brooks et al, 2000). Quando a terapia antiviral para o HTLV-1 estiver disponível, é possível que se possa realmente determinar se o HTLV-1 desempenha um papel causador na síndrome ELA-símile em alguns desses pacientes infectados.

É possível que a coinfeção HIV/HTLV acarrete um aumento nos números das doenças associadas ao HTLV-1, que passaria de menos de um por cento entre

indivíduos não coinfetados para 20% a 25% naqueles coinfetados ao longo da vida. O HTLV-1 infecta preferencialmente células linfoides T periféricas, sobretudo linfócitos T-CD4+ de memória e linfócitos T-CD8+, que são transformadas e imortalizadas pelo vírus *in vitro*. Portadores do HTLV-1 apresentam risco de cerca de um por cento para desenvolvimento de uma mielopatia ao longo da vida, assim como de Leucemia/Linfoma de Células T do adulto; porém, estudos indicam que indivíduos coinfetados HIV/HTLV têm um risco maior de doença neurológica ou talvez um curto período de incubação do HTLV (Guia de manejo clínico da infecção pelo HTLV; Ministério da Saúde do Brasil, 2013).

Os estudos de autópsia falharam ao tentar associar o HIV ou qualquer outro retrovírus exógeno diretamente à perda de neurônios motores e fibras musculares (Galassi et al, 1998; Hoffman et al, 1985; Simpson et al, 1994), embora exista a possibilidade de que, nesses casos raros de ELA associado à infecção pelo HIV, o vírus possa transativar os retrovírus endógenos e estes infectarem os neurônios motores, o que explicaria a dramática resposta à TARV nesses pacientes. Corticosteróides e Imunoglobulina humana intravenosa foram usadas em alguns pacientes com ELA sem nenhum benefício. A TARV é a única classe de medicamentos que obteve casos de ELA melhorados, estabilizados ou até curados (Alfahad T, Nath A, 2013).

1.1.2. Fluxo para diagnóstico do HIV

Desde o início da epidemia do HIV, o diagnóstico sorológico da infecção é realizado com pelo menos dois testes, um para triagem e um segundo, mais específico, para confirmar o resultado da triagem. A combinação mais utilizada, habitualmente denominada de padrão-ouro, é realizada por meio de um imunoensaio de triagem seguido pelo Western blot (WB), como teste confirmatório. Dois ou mais testes combinados, formando um fluxograma, têm o objetivo de aumentar o valor preditivo positivo (VPP) de um resultado reagente no teste inicial. Na maioria das situações, o fluxograma mais comumente utilizado inclui o emprego de testes em série ou sequenciais (Manual Técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. Ministério da Saúde, 2016).

O resultado não reagente é liberado com base em um único teste - entretanto, caso persista a suspeita de infecção pelo HIV, uma nova amostra deverá ser coletada trinta dias após a data da coleta da primeira amostra. O resultado reagente sempre é confirmado com um segundo teste diferente. Com base na especificidade dos testes de

triagem, dois resultados reagentes são utilizados para o diagnóstico da infecção. É importante ressaltar que todos os indivíduos recém-diagnosticados são indicados a realizar o exame de quantificação da Carga Viral - CV que, na realidade, compõe um terceiro teste e cujo resultado ratifica a presença da infecção no indivíduo (Manual Técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. Ministério da Saúde, 2016).

O fluxograma em série é lógico e custo-efetivo. O primeiro teste deve ser sempre o mais sensível, seguido por um segundo teste mais específico, a fim de eliminar resultados falso-positivos. No caso de resultados discordantes, os testes são repetidos e, permanecendo a discordância, o indivíduo deve ser testado em uma data posterior - para confirmar ou descartar a soroconversão recente (Manual Técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. Ministério da Saúde, 2016).

1.2. Os retrovírus endógenos (ERVs)

A família *Retroviridae* compreende vírus que utilizam a DNA polimerase RNA-dependente, ou seja, uma transcriptase reversa (TR) como particularidade de sua estratégia replicativa no organismo hospedeiro. Os retrovírus normalmente infectam células somáticas e apresentam uma fase denominada “provírus”, representada pela integração do genoma viral no genoma do hospedeiro (Baltimore, 1970; Temin, 1970; Coffin, 1997).

ERVs, do inglês endogenous retroviruses, representam a fase proviral dos respectivos retrovírus exógenos que, em algum momento, se integraram em células germinativas do seu hospedeiro. Verticalmente transmitidos aos descendentes, os provírus colonizaram definitivamente seus genomas (Coffin, 1997). O genoma humano, por exemplo, apresenta mais de 98.000 sequências (completas ou parciais) de retrovírus endógenos de diversas famílias (Lander, 2001).

Os ERVs são agrupados em três grandes classes, de acordo com a similaridade aos retrovírus exógenos. Os ERVs da classe I são relacionados aos gamarretrovírus, como o Murine leukemia vírus (MLV) e inclui, entre outras, as famílias ERV-W e ERV-H. ERVs da classe II estão relacionados aos betarretrovírus, como mouse mammary tumor vírus (MMTV) e inclui a família ERV-K. A classe III é relacionada aos spuma retrovírus e inclui as famílias ERV-L e ERV-S. O nome das famílias de ERVs é dado de acordo com o tipo de RNA transportador utilizado pelo

PBS - primer binding site: região iniciadora da transcrição reversa. (Mayer e Meese, 2002).

Após a endogenização, os ERVs retêm a capacidade de replicação dentro do genoma hospedeiro por algum tempo. A velocidade de proliferação de um ERV tende a ser muito maior no período após a infecção inicial, declinando com o tempo. Isso acontece principalmente em razão dos mecanismos supressores da patogenicidade exercidos pelo organismo hospedeiro, que acaba levando ao acúmulo de substituições deletérias ao longo do genoma proviral. Atualmente, embora a maioria dos ERVs sejam inativos, muitos deles possuem importante papel na biologia do hospedeiro, participando do controle de transcrição e regulação gênica, bem como outras diversas funções descritas mais adiante. (Coffin, 1997; Medstrand, 2005; Li, 2015).

Os retrovírus endógenos humanos (HERVs)

Durante a evolução da espécie humana, os retrovírus exógenos foram aos poucos integrados ao genoma das células germinativas e posteriormente transmitidos para as gerações seguintes e espécies novas recém-surgidas, passando a fazer parte do genoma humano. Hoje o genoma humano compreende até oito por cento de sequências de origem retroviral (Lower, 1996, International Human Genome Sequencing Consortium, 2001).

O retrovírus endógeno humano surgiu durante a evolução dos primatas e hoje sabe-se que cerca de cem famílias HERVs já foram identificadas no genoma humano. Embora não exista uma nomenclatura bem definida para as famílias HERV, estas são frequentemente classificadas de acordo com o tRNA (RNA transportador) que inicia o processo de transcrição reversa retroviral. Assim, o código de uma letra do aminoácido que codifica o RNA transportador é adicionado à denominação HERV (Coffin, 1997).

A família HERV-K

Devido ao fato de ser a família de retrovírus endógenos humanos mais ativa biologicamente e ser geneticamente conservada, a família HERV-K sempre foi alvo de estudos em relação às suas implicações clínicas, já que é demonstrado *in vivo* que a transcrição de diversos retrovírus membros da família gera níveis de RNA em quantidades pequenas mas constantes em diversos tecidos e células neoplásicas no

ser humano, além de expressões aumentadas em determinados grupos com doenças infecciosas e imunomediadas, porém ainda sem uma implicação fisiopatológica totalmente elucidada (Lower, 1996).

A família HERV-K se divide em dez subgrupos, denominados de HML-1 a HML-10. A maioria dos genomas de provírus completos encontrados no genoma humano são pertencentes a família K, subfamília HML-2, e dentro dela, o elemento mais conservado é o HERV-K10 (Ono, 1986; Medstrand e Blomberg, 1993; Anderson, 1999).

Doenças relacionadas a expressão anormal de ERVs

Os ERVs fazem parte do transcriptoma humano, e embora apresentem variações quanto ao número de transcritos e a família da qual fazem parte, em geral eles são expressos em baixos níveis na grande maioria dos tecidos já testados. No entanto, devido a capacidade de replicação e reintegração em regiões não específicas do genoma hospedeiro, os ERVs podem ao se integrar, causar ruptura em algum gene, ou ainda, alterar o padrão de expressão de genes vizinhos devido a atividade das regiões promotoras contidas nas LTRs (sequência repetitiva terminadora). Justamente por essa razão, os efeitos deletérios dos ERVs nos genomas hospedeiros têm sido amplamente discutidos. Ademais, devido ao caráter polimórfico de certos provírus, a presença de alguns deles é considerada como um provável fator de risco para determinadas doenças (Margerat, 2004; Magistrelli, 2004; Moyes, 2005).

Transcritos de HERV-K foram detectados em diferentes tipos de células tumorais (Herbst, 1996), em doenças neurológicas, como a doença do neurônio motor, em doenças psiquiátricas como esquizofrenia e transtorno bipolar (Frank, 2005), diabetes tipo um, doenças autoimunes (Magistrelli, 2004) e em infecções por vírus exógenos. Porém, uma real associação entre expressão de ERV com o desenvolvimento ou progressão dessas doenças nunca foi robustamente estabelecida, permanecendo a questão se a superexpressão de ERVs é causativa, ou simplesmente consequência da alteração da malha gênica celular, que ocorre diante do estresse causado por essas patologias. Diante disso, Garrison e colaboradores (2007), discutem sobre o possível papel biológico da atividade de vírus endógenos em infecções por HIV, onde sua expressão diferencial teria um papel evolutivamente selecionado por trazer consequências benéficas ao hospedeiro. Foi observado que em uma infecção por HIV-1, a superexpressão de

ERVs estimula a produção e recrutamento de células T CD8+ ERV-específicas, que conseguem atacar as células infectadas que estejam expressando esses epítomos.

1.3. A relação entre DNM e HERV

Como mencionado anteriormente, os retrovírus endógenos humanos (HERVs) constituem cerca de oito por cento do genoma humano. Eles são remanescentes de infecções que ocorreram ao longo de vários anos, resultando na integração de genomas de provírus no DNA das células germinativas (Hughes, 2002).

A maioria dos HERVs provavelmente acumularam mutações *nonsense* que os tornaram defeituosos. No entanto, apesar dessa situação de mau funcionamento, torna-se cada vez mais evidente que determinadas sequências de HERVs podem ser expressas sob determinadas circunstâncias patológicas selecionadas em diversos organismos.

Múltiplas sequências completas dos mais recentes HERV-K estão presentes no genoma humano. Os HERV-K podem ser expressos no cérebro de pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e a atividade da transcriptase reversa pode ser encontrada no sangue e tecido cerebral desses pacientes, mas o papel do HERV-K na fisiopatologia desta doença permanece desconhecida (MacGowan, 2007; McCormick, 2008; Steele, 2005; Andrews, 2000).

A ELA é uma doença conhecidamente neurodegenerativa e universalmente fatal, exceto em alguns pacientes com infecção pelo HIV, onde uma síndrome do tipo ELA pode ser revertida por fármacos antirretrovirais. No entanto, uma robusta relação entre os retrovírus endógenos na ELA e infecção pelo HIV ainda não foi bem estabelecida, talvez pela heterogeneidade dos casos de doenças do neurônio motor em suas diversas formas clínicas, ou talvez pela ampla variedade de apresentações dos casos de infecção pelo vírus HIV e as infecções oportunistas concomitantes, dificultando uma melhor seleção de pacientes que teriam resposta com o uso da terapia antirretroviral (Li, 2015).

A possibilidade que uma infecção viral possa contribuir para a patogênese da ELA tem sido considerada por diversos motivos, entre eles:

- o fato de ter sido encontrada no soro de pacientes com ELA uma quantidade alta de atividade de transcriptase reversa (TR) em níveis semelhantes ao de pacientes infectados pelo HIV (MacGowan, 2007; McCormick, 2008; Steele 2005; Andrews 2000).

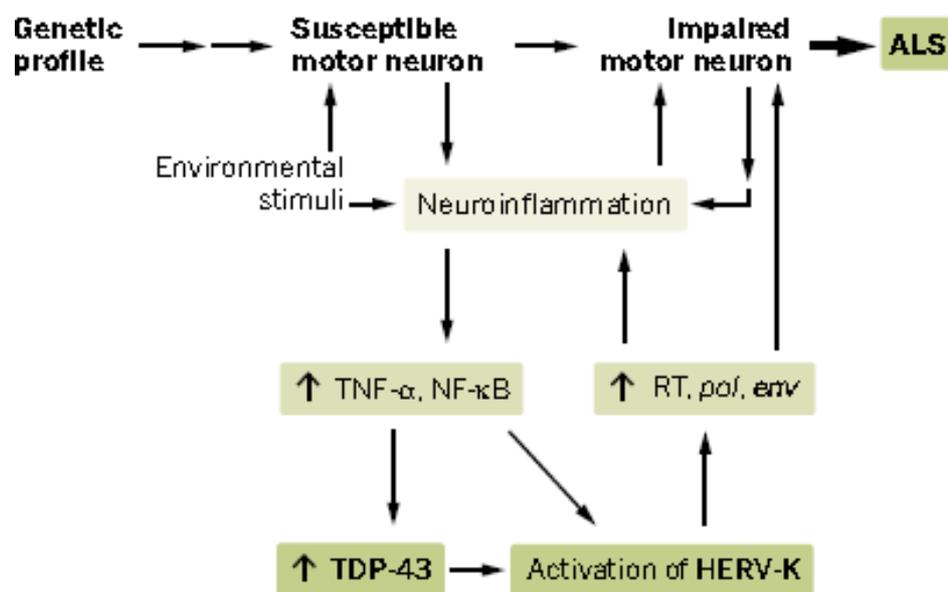
- trabalhos mostrando que alguns retrovírus como o HIV e o HTLV produzem um quadro de ELA-símile que pode ser revertido com a terapia antirretroviral como no caso do HIV;

- modelos experimentais de infecção pelo retrovírus murino (MuLV) provocam uma lesão neuronal semelhante a ELA;

- atividade de TR aumentada foi encontrada no soro de parentes de primeiro grau de pacientes com ELA, levando à especulação que esse resultado poderia ser devido à ativação transmitida hereditariamente de HERVs (Alfahad, 2013).

Alguns trabalhos têm mostrado que há uma maior expressão do HERV-K (retrovírus endógeno humano) tanto nos pacientes com ELA, como nas outras formas de doença do neurônio motor (MacGowan, 2007; McCormick, 2008).

Figura 01: O Herv-K ativado acelera a perda neuronal (Brown Jr; Al-Chalabi, 2015)



Legenda: ALS: Esclerose lateral amiotrófica, RT: Transcriptase reversa.

Conforme mostrado na figura um, a patogênese da ELA envolve vários passos, começando com uma predisposição genética que estabelece a suscetibilidade dos neurônios motores. Os estímulos ambientais desencadeiam diversas respostas que incluem a ativação de astrócitos e microglia e a toxicidade direta dos neurônios motores.

Essa neuroinflamação é diretamente tóxica e aumenta a expressão do fator de transcrição NF- κ B (fator nuclear kappa B) e de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), que por sua vez ativa diretamente o HERV-K, resultando na produção de transcriptase reversa e expressão dos genes pol e env. A neuroinflamação também ativa indiretamente o HERV-K que aumenta a expressão da proteína TDP-43, que se liga à repetição terminal longa deste retrovírus. Os genes env e pol expressos e a transcriptase reversa do HERV-K estimulam ainda mais a resposta neuroinflamatória. Além disso, a proteína env do HERV-K é diretamente neurotóxica. Por isso, a combinação dessas diversas atividades tóxicas sobre os neurônios motores além de reduzir a sua viabilidade sustentada, resulta em perda neuronal e os sintomas da ELA (Brown; Al-Chalabi, 2015).

Em relação a estes sintomas, é importante saber que o vírus da imunodeficiência humana entra no sistema nervoso central (SNC) logo após a infecção inicial. Se o HIV impulsiona a neurodegeneração por alterações patológicas lentas e progressivas ou súbitas causadas pela imunossupressão sistêmica, isso ainda não é claro. No SNC, a infecção produzida pelo HIV é apoiada por tipos celulares como astrócitos, micróglia e macrófagos, que vão posteriormente provocando a perpetuação das respostas pró-inflamatórias crônicas (Kraft-Terry et al. (2010).

A infecção pelo HIV e a atividade inflamatória mediada por citocinas como a Interleucina 6, Interleucina 1b, Fator de necrose tumoral alfa e Interferon gama podem levar à expressão de ERVs (Serra et al.,2003; Contreras-Galindo et al., 2007), em especial do HERV-K (Manghera et al., 2016), promovendo sua expressão em células mononucleares do sangue periférico em proliferação.

A expressão do HERV-K é precedida por picos de replicação do HIV em alguns indivíduos (Contreras-Galindo et al., 2007). Foi observado altos níveis de HERV-K em pacientes que falharam em responder às TARV (Contreras-Galindo et al., 2006, 2007). Evidências de uma relação dinamicamente entrelaçada entre HERV-K e a replicação do HIV são evidenciadas nos controladores de elite do HIV, pois estes têm respostas celulares e de anticorpos robustas contra a proteína do capsídeo do HERV-K (de Mulder et al., 2017).

Outro fato importante, é lembrar dos casos raros, já citados, onde uma síndrome ELA-símile, doença do neurônio motor associada ao HIV é tratada com terapia antirretroviral e há a reversão dos sintomas de início recente ou curso prolongado da

doença após o tratamento (Bowen et al., 2016). Nestes pacientes, a melhora clínica foi paralela à redução da carga viral de HERV-K no plasma (Bowen et al., 2016).

Pesquisas futuras sobre déficits motores associados ao HIV devem considerar o potencial do HERV-K no comprometimento motor. Alguns resultados apoiam o conceito de que uma falha no controle da infecção pelo HIV, devido à falta de resposta à TARV, seja por um regime com controle parcial ou a incapacidade de determinados antirretrovirais para penetrar adequadamente no SNC, pode ser associado ao HERV-K em replicação no cérebro. O uso de antirretrovirais para suprimir a replicação do HIV no SNC pode ter um efeito neuroprotetor indireto (ou potencialmente direto) limitando a doença mediada pelo HERV-K. Existe atualmente poucos dados sobre o uso de antirretrovirais direcionados para uso contra HERV-K (Tyagi et al., 2017). Portanto, nos resta observar como a otimização do uso de medicamentos mais adaptados à inibição das proteínas do HERV-K poderiam melhorar nossos resultados clínicos, baseado nos estudos *in vitro*. As descobertas mais recentes apontam para uma sobreposição de contribuição patológica da desregulação da TDP-43 e da reativação do HERV-K nos casos de HAND (distúrbios neurocognitivos associados ao HIV) e na ELA. Uma melhor compreensão do papel da TDP-43 na patogênese da infecção pelo HERV-K e HIV também pode ter benefícios para a ELA ou HAND, além de outros distúrbios associados ao TDP-43, como a doença de Alzheimer (Davis et al., 2017) e demência frontotemporal (Lomen-Hoerth et al., 2003; Merrilees et al., 2010).

Portanto, a caracterização do perfil dos pacientes com a associação HIV e DNM, assim como a evolução destes com ou sem TARV, com ou sem a expressão de HERV-K, poderá nos fornecer dados primorosos para definirmos uma melhor condução de casos, buscando uma melhora da funcionalidade dos pacientes com um diagnóstico e tratamento precoce, bem como poderá nos levar a um eventual melhor entendimento na patogênese da Doença do Neurônio Motor. Esta abordagem possibilitará assim abrir perspectivas de intervenção terapêutica, que hoje encontram-se bastante reduzidas.

Experiência anterior do serviço:

Durante o seguimento dos pacientes com HIV, um caso clínico trouxe reflexões importantes acerca do tema em estudo, apesar de tratar-se de um paciente soronegativo para HIV.

L.P., 60 anos, procedente de São Paulo, natural de Vargem Grande do Sul-SP, cabelereiro. Iniciou há cerca de dez anos (2008), fraqueza em membro superior direito,

no início proximal, que prontamente foi identificado devido ao fato desta alteração dificultar o seu trabalho de cabelereiro. Após um ano, houve piora do quadro motor, com acometimento contralateral, com as mesmas características, associada a uma importante atrofia da musculatura proximal nos membros superiores e dificuldade de sustentação cefálica. De antecedente pessoal, o paciente foi diagnosticado com hepatite C, HCV genótipo 3, e tratado com interferon e ribavirina, sem melhora, e com recidiva após tratamento. Apresentou perda ponderal de 14kgs em oito anos, foi realizado rastreio metabólico e infeccioso para descartar causas carenciais e outras infecções associadas, porém nenhum outro fator foi identificado como causa da piora neurológica evidente.

Realizou RM de encéfalo e colunas cervical, torácica e lombar: sem alterações importantes que justificassem as alterações clínicas. Posteriormente realizou ENMG de 4 membros, que evidenciou importantes sinais crônicos de deservação nos segmentos C5-C6-C7-C8, L4-L5-S1, associado a condução sensitiva normal, que localiza a lesão nos segmentos pré-ganglionares dos neurônios motores inferiores, que associado aos achados do exame neurológico e exames de imagem estruturais, reforçam a hipótese de lesão pré-ganglionar situada em células intramedulares da ponta anterior da medula, sugerindo deste modo uma Doença do Neurônio Motor. Concomitante à investigação neurológica, o paciente iniciou o tratamento da hepatite C novamente, desta vez com sofosbuvir e daclastavir. Após dois meses do tratamento, o paciente começou a apresentar melhora evidente da motricidade em membros superiores, sem progressão dos déficits para membros inferiores e com melhora importante da sustentação cefálica.

Realizou uma nova ENMG dos quatro membros que confirmou os achados do exame físico. Hoje paciente segue acompanhamento neurológico regular, com estabilidade e melhora lentamente progressiva, porém com uma evidente mudança na história natural da doença (não houve progressão de déficits neurológicos ao exame físico e nem no estudo eletroneurofisiológico, em dois anos de seguimento pós tratamento para o vírus da hepatite C - HCV).

Há somente um relato na literatura de um paciente com hepatite C crônica desenvolvendo um quadro de doença do neurônio motor, mas nenhum com melhora clínica após o tratamento. Neste caso apresentado podemos perceber o importante papel do vírus HCV na doença do neurônio motor, principalmente pela melhora evidenciada clinicamente e através de estudos neurofisiológicos sequenciados antes e após o tratamento.

A importância de relatarmos este caso está no fato de observarmos o quanto os vírus que se apresentam como infecções crônicas (como o HIV e o HCV) e com tropismo pelo sistema nervoso central podem adquirir papéis semelhantes, como triggers para o desenvolvimento de doenças do neurônio motor e o quanto tratar precocemente essas infecções podem nos ajudar a entender melhor a história evolutiva da ELA e, deste modo, nos ajudar na busca de biomarcadores e se possível de um tratamento eficaz para esta doença, até o momento sem uma cura. É evidente que não podemos extrapolar os resultados dessa série de casos para a prática clínica terapêutica, mais estudos são necessários, mas podemos sim pelo menos tentar traçar um caminho mais próximo do ideal com pesquisas mais direcionadas com foco na terapêutica, talvez em poucos anos.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral:

- Descrever a forma clínica de pacientes com Doença do Neurônio Motor (DNM) no contexto da infecção pelo HIV.

2.2. Objetivos específicos:

- Avaliar fatores associados: clínicos, imunológicos, e virológicos na casuística estudada;

- Avaliar expressão de Herv-K no soro dos pacientes;

- Avaliar a evolução/corso clínico através de escalas funcionais para DNM (anexo 1).

- Avaliar a mudança do curso clínico da doença do neurônio motor na casuística após uma intervenção padrão (TARV com alta penetrância em SNC e baixa toxicidade) quando houver indicação clínica.

3. METODOLOGIA

3.1. CASUÍSTICA

O estudo foi realizado através de análise prospectiva dos pacientes com diagnóstico de HIV e Doença do Neurônio Motor que realizam acompanhamento no Ambulatório de Neurologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER).

Foram inicialmente selecionados seis pacientes, porém devido à perda de seguimento por três óbitos ocorridos antes de três meses de seguimento, foram incluídos no protocolo completo somente três pacientes que conseguiram completar todo o protocolo de um ano.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Ser portador do vírus HIV;
- Idade maior que dezoito anos
- Possuir diagnóstico clínico confirmado de DNM e/ou ELA definida ou provável;
- Aceitar participar do estudo. Assinar termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE);

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Não completar protocolo de seguimento de um ano;
- Possuir laudo de Ressonância Magnética da medula e/ ou cauda equina compatível com compressão;
- Ter história prévia de outras doenças neurológicas que justifiquem as alterações ao exame neurológico.

Foram programadas coletas de dados conforme ficha padronizada (Anexo 1) em quatro tempos (zero, três, seis e doze meses), avaliação da expressão de Herv-K no soro (no momento do diagnóstico de doença do neurônio motor) e avaliação neuropsicológica (no momento do diagnóstico de doença do neurônio motor).

3.2. DEFINIÇÃO DE INFECÇÃO PELO HIV, FORMAS CLÍNICAS DA DNM, ESTÁGIOS DA DOENÇA E ESCALAS DE AVALIAÇÃO UTILIZADAS

O diagnóstico de infecção pelo HIV foi confirmado por técnicas sorológicas, conforme as orientações do Ministério da Saúde do Brasil (Manual Técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. Ministério da Saúde, 2016).

Os critérios diagnósticos para a DNM/ELA adotados foram aqueles estabelecidos pelo El Escorial World Federation of Neurology (1994) e revisados em 2000. (Brooks, 1994 e 2000).

As formas clínicas de classificação utilizadas foram: Esclerose Lateral Amiotrófica, Esclerose Lateral Primária, Amiotrofia Muscular Progressiva e variantes Flail Arm e Flail Leg (van de Berg LH, 2017).

A evolução da doença foi considerada em seis estágios conforme avaliação dos estágios da doença por Sinaki et al, 1978.

Dentre as escalas específicas para a ELA resolvemos utilizar a *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS)* (Stambler, 1996), devido ao fato de ter validação nacional e internacional, e ser extremamente importante por avaliar tanto a funcionalidade quanto a função respiratória, fatores importantes do ponto de vista neurológico para quantificarmos a resposta obtida no seguimento clínico (anexo 2).

3.3. . METODOLOGIA PARA DETECÇÃO DA EXPRESSÃO DO HERV-K

O testes para detecção da expressão de HERV-K, foram realizados no laboratório de virologia do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo – LIM52, e seguiram o seguinte protocolo (coleta realizada na primeira avaliação): o RNA é extraído de amostras sanguíneas utilizando Trizol (Invitrogen). Um protocolo rigoroso para a descontaminação do DNA genômico, a partir do RNA extraído, foi adotado. Resumidamente, o DNA genômico foi removido com três ciclos de tratamento com Turbo DNA-Free (Ambion), seguindo instruções do fabricante. A ausência de DNA é confirmada por PCR em tempo real na ausência de transcriptase reversa utilizando primers (iniciadores) para HERV-K (os mesmos primers utilizados para análise de expressão). O cDNA (complementar) é sintetizado com um kit de transcrição reversa de cDNA de alta capacidade(Thermo Fisher, EUA) utilizando, à entrada, 500 ng do total do RNA. A mistura de RT-PCR inclui 0,1 IM de cada Primer e 12,5 litros de Power Sybr Green Master Mix (Thermo Fisher) até um volume final de 25 litros. Todas as amostras foram testadas em duplicada, incluindo a descontaminação do DNA. A atividade do

HERV é avaliada qualitativamente como a frequência de expressão (presença / ausência) e quantitativamente (nível de expressão). Os ensaios de PCR foram realizados para cada HERV para determinar seu limite de detecção, quando indicados. Os resultados tem um limite de 117 cópias / ml (IC 95%). O nível de expressão é determinado pelo cálculo de 2-DDCt, onde $DCt = (Herv\ Ct-RPL27\ Controle\ Endógeno\ Ct) - (Média\ de\ DCt\ de\ todos\ os\ controles)$. (Nali et al, 2016).

Foi realizado a entrega do termo de anuência das instituições coparticipantes do projeto – LIM52 do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo e a Universidade de São Paulo.

3.4. AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Foi realizada uma bateria reduzida, baseada na experiência do grupo de estudos da equipe de Neurologia e Neuropsicologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, adquirida com o seguimento de pacientes em tratamento e acompanhamento por HAND (HIV associated neurocognitive disorders).

O perfil neuropsicológico dos pacientes foi determinado pela avaliação neuropsicológica formal, composta pelos seguintes instrumentos: (1) Funções intelectuais: vocabulário e raciocínio utilizando a escala WAIS-III; (2) Velocidade de processamento da informação e atenção: Testes de rastreamento A e B20; (3) Memória de curto prazo ou operacional: testes de span digit ordem direta e indireta; (4) Capacidade de audição imediata e atrasada: teste de aprendizagem auditivo-verbal; (5) Funções executivas: Teste Trail Making B20; Teste de Fluência verbal fonêmica e Fluência verbal categórica (nomeação animal); (6) Funções visuoespaciais e visuoespaciais: Teste da figura complexa de Rey; (6) Habilidades motoras: Teste Finger Tapping. A Escala Internacional de Demência da HIV (IHDS) foi utilizada para o rastreio cognitivo (Anexo 4).

3.5. COMORBIDADES CLINICAS

Foram avaliadas as comorbidades clínicas dos pacientes do estudo, que poderiam contribuir ou influenciar no processo neurodegenerativo: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, doenças da tireóide, infecções oportunistas no sistema nervoso central (SNC), insuficiência cardíaca, doença pulmonar, insuficiência renal, infecção pelo HTLV, hepática, sífilis.

Foram também avaliadas a data do diagnóstico do HIV, tempo de doença pelo HIV até o início dos sintomas da doença do neurônio motor, sexo, raça, dosagens de CD4 e carga viral, nadir do CD4, curso da doença do neurônio motor (progressivo, estável, piora lenta ou rápida, mudança com tratamento antirretroviral) – anexo 01.

As comorbidades clínicas foram avaliadas através de revisão de prontuários, conforme a avaliação das equipes clínicas em seguimento conjunto do paciente (Infectologia, Cardiologia, Endocrinologia, entre outras) e registradas na ficha padronizada de investigação.

3.6. INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA

Foi considerada como intervenção padronizada a utilização do esquema de terapia antirretroviral com maior penetração no SNC adotado pelo Ministério da Saúde nas suas diretrizes mais atuais, baseado no conceito de fármacos neuroativos. Portanto, primeiramente foi realizada a avaliação neurológica para confirmação do diagnóstico de doença do neurônio motor e do status do paciente em relação ao HERV-K. Caso esse paciente apresentasse piora neurológica mesmo com bom controle da carga viral e CD4, seria realizado um contato com o infectologista que o segue e discutido o caso em relação à possibilidade de utilização de terapia antirretroviral (TARV) com fármacos neuroativos, conforme as comorbidades clínicas do paciente permitam (Ministério da Saúde, Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV no adulto, 2017).

A mudança no curso da doença e na expressão do HERV-K foram avaliados através de dados coletados após a intervenção padrão. Foram obtidos e analisados através das escalas de avaliação funcional quantitativa (levando-se em conta a história natural da doença em cada uma das suas formas clínicas de apresentação) e a expressão viral do HERV-K em doze meses da avaliação inicial sorológica quando indicado.

Para avaliação do esquema de TARV utilizado pelo paciente, utilizou-se a escala de eficácia da penetração no SNC do esquema antirretroviral (CPE). Esta escala atribui os seguintes valores:

- 1: para medicamentos considerados com baixa penetração;
- 2 para boa penetração;

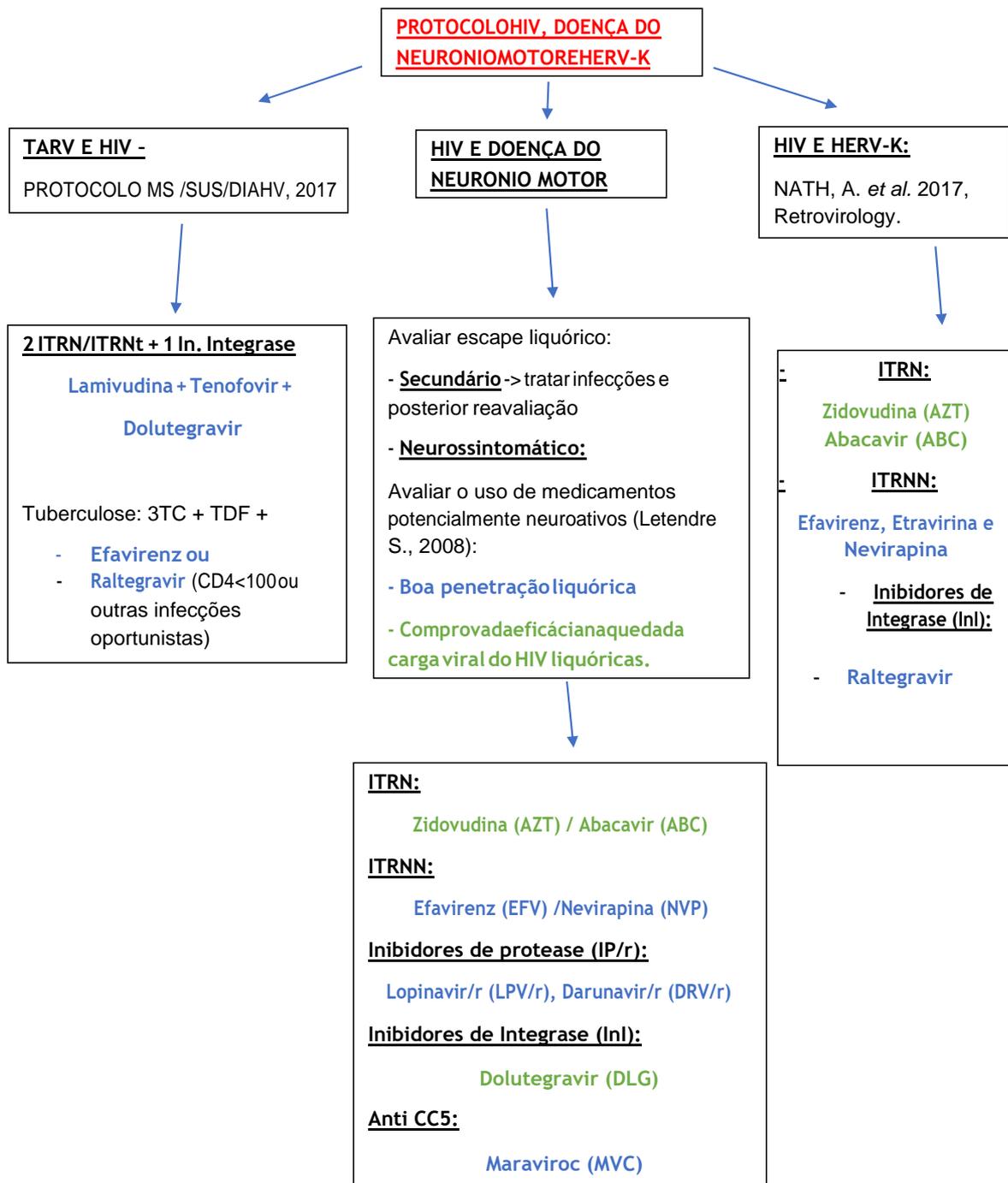
- 3 para muito boa penetração;
- 4 para ótima penetração de cada agente.

O CPE de um medicamento reflete deste modo sua eficácia estimada de penetração no SNC.

Tabela 2. Escore de efetividade de penetração (CPE) dos antirretrovirais no sistema nervoso central. Adaptado de: Letendre et al., 2011.

	4 (Melhor penetração)	3	2	1 (Pior penetração)
ITRN	Zidovudina	Abacavir	Didanosina Lamivudina	Tenofovir
ITRNN IP	Nevirapina	Efavirenz Darunavir/r Fosamprenavir/r Indinavir Lopinavir/r	Etravirina Atazanavir Atazanavir/r Tipranavir/r	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r Tipranavir
IF INI		Maraviroque Raltegravir Dalutegravir		

Figura 02: Protocolo de tratamento dos pacientes com HIV, Doença do neurônio motor e positividade nos exames complementares para HerV-K, 2018.



Legenda:

ITRN: Inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo ; ITRNN: Inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo

3TC: Lamivudina; TDF: Tenofovir

3.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA E BANCO DE DADOS

Os dados foram armazenados e tabulados em planilha do Excel (Microsoft Office 2016 – Excel, Windows). Os dados coletados foram exportados para o programa SPSS Statistics 22.0, e tratados por meio de estatísticas descritivas.

3.8. ASPECTOS ÉTICOS

Em relação aos aspectos éticos o projeto de pesquisa do presente estudo foi submetido à apreciação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Infectologia Emílio Ribas de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), todos os preceitos éticos estabelecidos foram respeitados no que se refere à zelar pela legitimidade das informações, privacidade e sigilo das informações.

4. RESULTADOS

Foram identificados no total seis pacientes, mas somente três pacientes completaram o protocolo de investigação completo.

Os outros três pacientes que apresentaram seguimento incompleto, evoluíram a óbito em menos de três meses, apresentavam a forma clássica da ELA, eram do sexo masculino, e não haviam realizado uma boa adesão à TARV nos dois primeiros anos de doença.

Devido aos poucos detalhes da evolução clínica, tanto pelo pouco tempo de seguimento, quanto pela carência de dados fidedignos, eles foram excluídos da análise dos dados, porém considerou-se importante citar a presença deles no seguimento ambulatorial pois a presença de tantos casos avaliados (tratando-se a ELA de uma doença rara) auxiliam na percepção de uma possível relação entre a infecção pelo HIV e o desenvolvimento da doença do neurônio motor, assim como posteriormente nos ajudarão na avaliação da influência da TARV na evolução clínica dos pacientes.

Caso 01. Paciente do sexo masculino, WS, 56 anos, nascido e procedente de São Paulo - SP, com diagnóstico de infecção pelo HIV em 2003 (aos 41 anos) após a suspeita clínica devido ao quadro de diarreia crônica.

Após o diagnóstico da infecção pelo HIV, tratou alguns quadros infecciosos (Pneumocistose e tuberculose disseminada em 2003), sofreu um Infarto Agudo do Miocárdio em 2005, e desde o diagnóstico iniciou terapia antirretroviral (TARV) com Tenofovir, Lamivudina e Atazanavir/Ritonavir (CPE = cinco).

Após o tratamento das complicações infecciosas no princípio do diagnóstico da imunossupressão, o paciente permaneceu durante alguns meses estável do ponto de vista clínico e neurológico, porém com mal controle da viremia plasmática, só atingindo um bom controle com supressão sustentada da carga viral plasmática do HIV e mantendo um CD4 acima de 250 a partir de 2006 (portanto, ficou cerca de três anos e meio com mau controle devido à má aderência à terapia instituída).

Descartadas outras infecções associadas, o paciente manteve o seguimento neurológico regular no serviço, porém em 2011 (aos 49 anos e após oito anos do diagnóstico do HIV e tratamento com TARV) começou a referir fraqueza em mão direita, com piora posterior da força no ombro ipsilateral, e proximal no mesmo membro.

Em 2012 começou a apresentar evolução semelhante no membro superior esquerdo, e vem apresentando uma piora progressiva bilateral da força em membros superiores proximal e distal, com atrofia tenar e interósseas nas mãos, mesmo com bom controle clínico. Durante investigação do quadro neurológico, o paciente realizou uma Ressonância Magnética (RM) de encéfalo sem alterações, RM de coluna cervical com protusões discais em C4-C7 e pequena hérnia discal em C3-C4 que não justificavam as alterações ao exame físico.

Realizou ENMG dos quatro membros, sem alterações em membros inferiores e apresentando exame eletroneuromiográfico compatível com diagnóstico de lesão axonal grave de evolução crônica, afetando a inervação motora bilateral nos segmentos C5, C6, C7, C8, conferindo lesão pré-ganglionar, compatível deste modo com o exame neurológico que revelava uma DNM – Diplegia amiotrófica Braquial (Síndrome Arm Flail), umas das formas clínicas de apresentação descritas nos pacientes com HIV.

Devido a queixas de dificuldade cotidiana de memória e lentificação psicomotora, realizou-se primeiramente um rastreio laboratorial para alterações que pudessem justificar as alterações cognitivas, que se mostrou sem alterações.

O paciente apresentou uma pontuação no International HIV Dementia Scale (IHDS) 9,5 em 12, perfazendo um rastreio positivo para alterações cognitivas associadas ao HIV. Realizou-se então uma avaliação neuropsicológica com funcionamento preservado na inteligência fluida e cristalizada, memória de trabalho e operacional, memória visual de evocação tardia, visuoconstrução, velocidade de processamento, função executiva e fluência verbal categórica.

Apresentou desempenho deficitário, dificuldade grave, na memória episódica auditiva de reconhecimento, atenção sustentada, velocidade motora. Deste modo, ficou com a hipótese diagnóstica de uma alteração neurocognitiva associado ao HIV (HAND) na forma de desordem neurocognitiva leve/moderada (MND), com um desempenho flutuante comum em pacientes com sintomas de depressão e ansiedade. Iniciou-se o uso de Paroxetina até a dose de 60mg e paciente referiu melhora dos sintomas psiquiátricos e estabilização do quadro cognitivo por alguns meses.

Em 2018, paciente iniciou uso de Riluzol 50mg, de 12 em 12hrs, via oral, e realizou a pesquisa para Herv-k no soro que se mostrou negativa. Devido à persistência das queixas cognitivas, e os resultados da nova avaliação neuropsicológica mostrarem uma piora na fluência verbal, memória auditiva e inteligência cristalizada, associados à

evidente piora motora progressiva em membros superiores e funcionalidade geral, que foi avaliada pela escala de avaliação funcional da ELA – ALSFRS-R/BR, optou-se pela troca do esquema da TARV por Tenofovir, Lamivudina e Dolutegravir (CPE = seis), baseado principalmente no conceito de fármaco neuroativo atribuído ao Dolutegravir.

Na avaliação funcional anterior, os escores foram sequencialmente: 40 / 33 / 31 (com piora progressiva na independência para as atividades básicas e instrumentais cotidianas, porém sem alterações respiratórias importantes).

Após a modificação da TARV, o paciente manteve-se estável da progressão dos déficits pelo menos nos quatro meses seguintes, com a mesma pontuação na escala funcional de avaliação. Persiste em seguimento neurológico (sete anos de doença, com curso lentamente progressivo), com estabilidade do quadro cognitivo e motor.

Caso 02. Paciente do sexo masculino, EGR, 38 anos, com diagnóstico de infecção pelo HIV em 2010 (aos 30 anos) após exames de rotina por acidente de trabalho, como técnico de enfermagem. Nasceu em Ipatinga-MG, procedente de São Paulo-SP. Fazia uso de Zidovudina, lamivudina, efavirenz (CPE = nove) desde o diagnóstico. Paciente avaliado em março de 2017 devido quadro de fraqueza em mão esquerda inicialmente há cerca de seis meses, inicialmente distal, evoluindo para porção proximal ipsilateral, e posteriormente rapidamente progrediu com mesmo quadro em membro superior direito.

Durante investigação complementar apresentou RM de encéfalo com alteração de sinal – hipersinal em T1 acometendo os tractos corticoespinhais bilateralmente, desde os giros pré-centrais até a coroa radiada, achados compatíveis com DNM. RM de coluna cervical com calibre e sinais normais, sem alterações dignas de nota.

ENMG dos quatro membros evidenciou afecção pré-ganglionar motora afetando múltiplos miótomos cervicais C6-C7-C8-T1 bilateralmente mais pronunciado nos miótomos distais (C8-T1). Presença de fasciculações esparsas proximalmente nos membros inferiores e na musculatura paravertebral torácica. Exame do líquido cefalorraquidiano sem alterações e rastreio infeccioso evidenciou a detecção de sífilis, que foi tratada com Penicilina Benzatina.

Foi realizada a pesquisa de Herv-k plasmático que foi indetectável. Demais exames do rastreio metabólico e infeccioso sem alterações significativas. Avaliação funcional com a escala ALSFRS-R no início do quadro - 36, após um ano – 24, com comprometimento importante da funcionalidade dos membros superiores.

Fora entrado em contato com o médico Infectologista que seguia o paciente desde o seu diagnóstico da infecção pelo HIV, e fora optado por manutenção do esquema antirretroviral e referido pelo mesmo que no início do quadro o paciente apresentava má adesão à terapia, com difícil supressão da carga viral plasmática no início do tratamento.

O paciente durante acompanhamento queixava-se de esquecimentos frequentes e fora encaminhado para avaliação neuropsicológica. Os resultados da avaliação indicaram que o paciente apresentava um funcionamento preservado nas seguintes funções: inteligência cristalizada, memória de trabalho, memória episódica auditiva de evocação imediata e fluência verbal categórica. No entanto, apresentava desempenho deficitário, dificuldade grave, nos testes de memória episódica verbal tardia e de reconhecimento, visuoconstrução e atenção.

Assim, o paciente mostrava alterações compatíveis com sintomas de depressão e ansiedade, associados a sinais de HAND, sem alterações compatíveis com os achados de demência frontotemporal (DFT), que podem ser encontradas em alguns casos de DNM. Deste modo, ficou com a hipótese diagnóstica de uma alteração neurocognitiva associado ao HIV (HAND) na forma desordem neurocognitiva leve/moderada (MND).

Iniciou-se o uso de Riluzol 50mg 12-12hrs, porém o paciente manteve uma evolução neurológica com piora progressiva motora (em três meses da primeira avaliação havia acometimento motor dos membros superiores proximal e distal, em 6 meses iniciou acometimento de membro inferior direito e ao final de um ano de seguimento já apresentava acometimento dos quatro membros, com total dependência para realização das atividades básicas do dia a dia).

Portanto, com acometimento total da sua independência funcional, evoluindo com a forma clássica da ELA, o paciente necessitou retornar à sua cidade de origem em Minas Gerais, para auxílio dos familiares nos cuidados das atividades básicas do cotidiano (ainda não havia um acometimento bulbar importante e o quadro cognitivo não era compatível com Demência Frontotemporal até a última avaliação ambulatorial).

Caso 03. Paciente do sexo feminino, AJP, 46 anos, com diagnóstico de infecção pelo HIV em 2004 (aos 33 anos), após ter realizado doação de sangue, durante investigação complementar descobriu que o parceiro também era portador do HIV (vírus da imunodeficiência humana) e do HCV (vírus da hepatite C).

Paciente iniciou o tratamento com TARV somente após cinco anos do diagnóstico em serviço externo, porém não sabia informar as medicações que utilizou neste período. Afirmou que foi necessário realizar a genotipagem do vírus e então em 2012 trocou o esquema de tratamento, iniciou uso de Zidovudina, lamivudina, atazanavir/ritonavir (CPE = 8). Os exames iniciais da paciente revelaram em:

- 2006 – carga viral (CV): 1.700;

CD4 (contagem de linfócitos T CD4+): 349

- 2007 – carga viral (CV): 1.510;

CD4 (contagem de linfócitos T CD4+): 319

- 2009 – carga viral (CV): 5.928;

CD4 (contagem de linfócitos T CD4+): 265

Exames desde 2013 revelaram sempre uma CV abaixo do limite de detecção e CD4 maior que 250.

Paciente queixava-se de fraqueza e atrofia progressiva de membro inferior esquerdo, que inicialmente havia atribuído a uma queda que havia sofrido há 15 anos. Realizou RM de colunas torácica e lombar sem alterações significativas.

Realizou ENMG dos quatro membros com sinais de acometimento motor e axonal em raízes lombossacras bilateralmente, mais acentuado em L5-S1, principalmente à esquerda. Achados compatíveis com Doença do Neurônio motor, forma clínica Flail Leg.

A paciente persistiu durante todo seguimento sem queixas cognitivas. Não foi realizado a pesquisa do HERV-K plasmático por dificuldades logísticas de transporte da paciente.

Observou-se que o quadro atual da paciente, limitação da funcionalidade de membro inferior esquerdo havia iniciado há cerca de dez anos, que a paciente vinha apresentando uma limitação motora lentamente progressiva e que havia estabilizado o quadro após início do último esquema de TARV (que se manteve até o final do seguimento no nosso protocolo), o qual levou ao controle também da carga viral plasmática.

Podemos observar, portanto, que o controle viral levou a uma estabilização do quadro neurológico, quando a terapia foi guiada pelo genotipagem viral.

Após a decisão de manutenção do tratamento vigente visto estabilidade do quadro infeccioso e neurológico a paciente decidiu por manter seu tratamento no município de origem e perdeu seguimento após mais de 01 ano de seguimento.

Tabela 03. Características clínicas dos pacientes com Doença do Neurônio Motor associada ao HIV, Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Julho/2018 a Julho/2019, São Paulo-SP.

Caso	Sexo	Idade da infecção pelo HIV	Idade de início dos sintomas motores	Sintomas clínicos iniciais	TARV	Resposta dos sintomas ao tratamento/ evolução clínica	Herv-k (níveis no plasma)	Tempo do diagnóstico do HIV ao início de TARV
01	Masculino	41 anos	49 anos	Fraqueza de predomínio proximal em membros superiores, Diparesia Braquial amiotrófica da (Flail arm syndrome)	Tenofovir, Lamivudina, Atazanavir/Ritonavir que o distal. Após modificação (CPE = 5)	Piora lentamente progressiva, com acometimento proximal pior Após modificação TARV, houve estabilização.	Indetectável ¹	2 anos
02	Masculino	30 anos	37 anos	fraqueza em braço esquerda, evoluindo para braço direito rapidamente.	Zidovudina, Lamivudina, Efavirenz (CPE = 9)	fraqueza em mão esquerda inicialmente distal, evoluindo para porção proximal ipsilateral, e posteriormente rapidamente progrediu com mesmo quadro em membro superior direito, associado a fraqueza em membros inferiores. (forma clássica da ELA)	Indetectável ¹	Início imediato
03	Feminino	33 anos	38 anos	fraqueza e atrofia progressiva de membro inferior esquerdo	Zidovudina, Lamivudina, Atazanavir/ritonavir (CPE = 8).	Piora progressiva lentamente da força em membros inferiores (esquerda maior que à direita)	Não realizado	5 anos

Legenda:

1: Os resultados têm um limite de 117 cópias / ml (IC 95%).

CPE: Escore de efetividade de penetração da terapia antirretroviral no sistema nervoso central.

TARV: Terapia antirretroviral / ELA: Esclerose Lateral Amiotrófica

Tabela 04. Avaliação imunológica e cognitiva dos pacientes com Doença do Neurônio Motor associada ao HIV, Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Janeiro/2018 a Dezembro/2018, São Paulo-SP.

Caso	Sexo, idade	CD4 no diagnóstico do HIV	Cargaviral (CV) no diagnóstico do HIV	Fatores de risco ateroscleróticos	Coinfecções tratadas	CD4 e CV no início dos sintomas motores	Pontuação da escala funcional no início e após 01 ano	Avaliação neuropsicológica
01	Masculino, 41 anos	120	32.156	-Tabagista 40 anos-maço - HAS, DM, DLP	Pneumocistose, tuberculose disseminada	332 / negativa	40 / 31	IHDS 9,5. HAND: Desordem neurocognitiva leve/moderada, com um desempenho flutuante comum em pacientes com sintomas de depressão e ansiedade
02	Masculino, 30 anos	280	2.345	-Tabagista 10 anos-maço	Sífilis primária	410/negativa	36/24	IHDS: 10 dificuldade grave, nos testes de memória episódica verbal tardia e de reconhecimento, visuoconstrução e atenção. Deste modo, mostrava alterações compatíveis com sintomas de depressão e ansiedade, sinais de HAND, sem alterações compatíveis com os achados de DFT, que podem ser encontradas em alguns casos de DNM. HAND: Desordem neurocognitiva leve/moderada
03	Feminino, 33 anos	349	1.700	ausentes	ausentes	319/1.510	46/46	IHDS: 11 Sem queixas cognitivas. Não realizou a bateria de avaliação neuropsicológica.

Legenda:

* ALSFRS-r: ALS Functional Rating Scale - revised - Escala de Avaliação Funcional em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica. Pontuação: 0-48.* IHDS: International HIV Dementia scale - Escala internacional de avaliação da demência no HIV. Pontuação 0 -12 (pontuação menor ou igual a 10 deve ser avaliado para um possível quadro de demência) - Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. AIDS. 2005;19:1367-74.

5. DISCUSSÃO

Os estudos epidemiológicos sobre a Doença do Neurônio Motor mais robustos são de registros europeus e da América do Norte (Rooney, 2017).

Os registros populacionais europeus fazem parte do Consórcio Europeu de Epidemiologia da ELA (EURALS), enquanto os ensaios clínicos de coorte, realizados nos EUA, fazem parte do Banco de Dados de Ensaios Clínicos de Acesso Aberto da ELA-PRO-ACT. Essas fontes de dados são muito importantes, pois muitas vezes nos fornecem dados de pacientes com ELA que nem sempre seriam possíveis através dos clássicos estudos retrospectivos. A sobrevivência média dentro dessas coortes é de aproximadamente doze meses, bem maior do que a sobrevivência em coortes de base populacional. (Hardiman, 2017; Logroscino, 2010).

A doença do neurônio motor é considerada uma doença rara, com cerca de um caso para 100.000 pessoas/ano, e apresenta uma alta taxa de mortalidade e agressividade da doença (cerca de 90% de mortalidade em cinco anos). Todos os estudos realizados nesta área apresentam dificuldades para um maior recrutamento de pacientes. Realizando uma análise comparativa com os estudos similares recentes e com maior relevância na literatura, cuja maior casuística foi constituída de cinco pacientes, foi considerado que a apresentada neste estudo possui relevância do ponto de vista científico (Bowen et al, 2016).

Na Europa, a incidência varia de dois a três casos por 100.000 indivíduos, enquanto em outros locais se torna menor, como no leste da Ásia (aproximadamente 0,8 casos por 100.000 indivíduos) e Sul da Ásia (aproximadamente 0,7 casos por 100.000 indivíduos). Em algumas regiões, como na ilha de Guam e a península Kii do Japão, a incidência relatada foi muito alta, mas reduziu substancialmente nos últimos trinta anos por razões que permanecem ainda não esclarecidas. Em áreas onde diferentes populações ancestrais viveram em estreita proximidade (como na América do Norte), a incidência de ELA em populações indígenas é baixa (0,63 casos por 100.000 indivíduos), enquanto que incidências em regiões de populações relativamente homogêneas (como a Irlanda, a Escócia e as Ilhas Faroé) são maiores - 2,6 casos por 100.000 indivíduos. (Logroscino, 2010).

Tomando o presente estudo para realização de uma análise comparativa, observa-se que, considerando o IIER um local de referência no estudo das doenças infecciosas, especialmente naqueles pacientes portadores de HIV (em média 10.000 pacientes matriculados, cuja periodicidade de atendimento ambulatorial depende da situação de cada caso), e que o ambulatório de neurologia é a referência dos casos de ELA, podemos estimar uma média de 60 casos por 100.000 indivíduos, o que mostraria uma prevalência bem acima de todos os estudos populacionais (considerando que esses números nos fornecem apenas uma estimativa). Portanto, não seria por demais, supor que possa existir uma relação direta ou indireta da ação do HIV no desenvolvimento ou na progressão da Doença do Neurônio motor.

Baseado na verificação destes achados na rotina do serviço, foi elaborada uma revisão mais aprofundada do tema e verificado que dentre as diversas hipóteses da fisiopatologia da ELA, encontra-se uma que relaciona o dano secundário ao neurônio motor pela cascata inflamatória secundária às múltiplas disfunções das vias de proteção neuronal devido à transativação de um retrovírus endógeno (HERV-K) pelo HIV. (Douville, 2011; Bhat, 2014; Li, 2015; Manghera, 2016).

A extensão relativa que esse fator contribui para a fisiopatologia global da doença humana não pode ser totalmente avaliada, e seria errado assumir que esse fator sozinho, assim como todos os outros fatores envolvidos isoladamente nos demais casos de ELA, assumam um papel único, pois na verdade não estamos diante propriamente de uma única doença comprovadamente, estamos, sim, diante de uma síndrome (conjunto de sinais e sintomas), com características heterogêneas, com uma provável via final comum. Portanto, cada uma das áreas envolvidas na fisiopatologia da doença deve ser considerada em análise isolada e em conjunto com as demais, pois elas representam nossa base de conhecimento atual da fisiopatologia da ELA e podem se tornar em breve impulsionadoras das futuras iniciativas terapêuticas. Terapêuticas essas, cujo raciocínio de aplicação pode ser um dia baseado, nos casos descritos na literatura de síndromes ELA-símile, que tiveram mudança na história natural da doença (estabilização, melhora ou reversão do quadro) com o tratamento da doença de base viral, ou da terapia guiada pela presença dos retrovírus endógenos, seja como biomarcador, seja como provável etiologia. (Li, 2015; Manghera, 2016).

Apesar da associação de retrovírus endógenos (ERVs) com doenças neurológicas serem bem exploradas, como nos casos da Esclerose Lateral Amiotrófica, Esclerose Múltipla e Esquizofrenia, os reais mecanismos por trás de suas contribuições

patológicas permanecem obscuros. Evidências acumuladas nos estudos sugerem que a expressão do HERV-K possui um aspecto patológico distinto das demais doenças neurológicas atribuídas ao HIV como agente etiológico. Isso se explica devido aos achados da expressão aumentada de transcriptase reversa (TR) do HERV-K (enzima responsável pela replicação do material genético viral) em adultos HIV positivos ser restrita aos neurônios, e a maioria deles dentro do tecido cerebral, mostrando replicação concomitante do HIV. Sendo que este é um padrão similar da neuropatologia vista na ELA, onde neurônios corticais - incluindo neurônios motores – expressam proteínas virais do HERV-K, TR e proteínas do envelope (Douville, 2011; Bhat, 2014; Li, 2015; Manghera, 2016).

Considerando essa notável associação com a Doença do neurônio motor, é importante ressaltar a prevalência de distúrbios motores na infecção pelo HIV. O HIV adquirido no período perinatal está associado a alterações do desenvolvimento neurológico, incluindo déficits neurocognitivos, motor grosseiro e psicomotor (Blanchette, 2001; McGrath, 2006). Um número elevado de crianças com comprometimento motor e atraso no desenvolvimento é amplamente descrito em bebês e crianças com HIV, com taxas reportadas atingindo 66,7% (Ferguson e Jelsma, 2009; Govender, 2011; Le Doare, 2012). Mesmo crianças com HIV aparentemente assintomáticas exibem déficits motores mensuráveis em testes direcionados e padronizados (Boivin, 1995). Em populações adultas com HIV, os déficits motores foram frequentemente encontrados naqueles pacientes com HAND (Distúrbios Neurocognitivos Associados ao HIV), mas na era pós-HAART (terapia antirretroviral de alta eficácia) esses sintomas são menos comuns, observando-se clinicamente mais déficits nas habilidades motoras e na velocidade psicomotora (Heaton, 2011; Saylor, 2016).

Observando a história do quadro infeccioso dos pacientes avaliados na nossa série, um fator é comum a dois deles, no início do quadro clínico da infecção pelo HIV houve bastante dificuldade de aceitação da doença e, provavelmente devido à estabilidade clínica naquele momento inicial, de aceitar iniciar a tomada das medicações da TARV (terapia antirretroviral). No caso um, verificamos cerca de dois anos de atraso no início do tratamento após a indicação médica, e no caso três, cerca de cinco anos, o que levou a uma maior dificuldade para ser obtido um bom controle da carga viral plasmática e melhora nos níveis de linfócitos T-CD4+. Avaliando os dados clínicos destes dois casos, podemos supor que o retardo no início da terapia antirretroviral e o mau controle da carga viral, facilitando assim a disseminação sistêmica do HIV,

principalmente nos primeiros anos de doença, poderiam configurar um fator de risco para o desenvolvimento da doença do neurônio motor.

Sabe-se que o HIV é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica durante a infecção aguda humana, mas o tempo e a variabilidade precisos desta infecção do sistema nervoso central, assim como os preditores desse momento e o grau de inflamação ou lesão do SNC são mal compreendidos, devido a falta de dados obtidos durante este período muito precoce antes da soroconversão. Uma compreensão mais clara das primeiras respostas imunológicas do hospedeiro neste momento auxiliaria na compreensão sobre a lesão precoce do SNC e forneceria informações sobre a neuropatogênese do HIV a longo prazo, assim como a melhor abordagem terapêutica (Resnick , 1988; Davis, 1992).

Em nenhum dos casos avaliados no serviço, o paciente com DNM possuía coinfeção pelo HIV e HTLV, sendo todos avaliados com exames sorológicos. Essa condição foi avaliada em todos os pacientes, pois em raros casos, uma síndrome semelhante à ELA pode ocasionalmente ser causada pelo retrovírus HTLV-1, assim como pelo próprio HIV (Matsuzaki, 2000; Verma e Berger, 2006).

A terapia antirretroviral pode reverter os sintomas desta síndrome ELA-símile em indivíduos infectados pelo HIV (Moulinier, 2001; Von Giesen, 2002). Nesses pacientes, a melhora clínica era acompanhada de uma redução da carga viral do HERV-K no plasma (Bowen, 2016). O uso de medicamentos antirretrovirais para suprimir a replicação do HIV no SNC pode assim ter um efeito neuroprotetor indireto (ou potencialmente direto) limitando a doença mediada pelo HERV-K. Por isso, devemos raciocinar como a otimização dos regimes de drogas utilizados atualmente podem ser adaptados à inibição das proteínas do HERV-K, agindo simultaneamente contra a infecção do HIV no SNC.

Baseado nesta ideia, passou-se a utilizar um protocolo com proposta de TARV com fármacos a serem priorizados conforme a presença de doença neurológica (utilizando o conceito de fármacos neuroativos) e outras opções para o tratamento nos pacientes com doença do neurônio motor e com marcadores positivos para HERV-K. Deste modo é possível avaliar se há melhora nos resultados clínicos em pacientes com quadro motor associado, utilizando-se da experiência já obtida com os pacientes em seguimento com HAND (Figura 02).

Os estudos mostram que a forma clínica mais frequente entre as doenças do neurônio motor é a ELA (70-90% dos casos), clinicamente afetando mais o sexo masculino (2:1), brancos, de instalação na sexta ou sétima década de vida, com evolução progressiva e incurável, com óbito em torno de trinta e seis meses, após o início dos sintomas, geralmente por falência respiratória. Apesar do grande esforço da comunidade médica para categorizar e definir melhor esta doença, a ELA afeta cada indivíduo de uma forma diferente. Progredir mais rapidamente em alguns pacientes que em outros. Alguns apresentam comprometimento generalizado enquanto outros mais localizado, vindo muitas vezes a falecer antes de desenvolverem todos os sinais e sintomas da doença (Bowen et al, 2016).

Diante de tais fatos optou-se por este seguimento inicialmente trimestral e posteriormente semestral do acometimento clínico, e avaliação no momento do diagnóstico das funções cognitivas, com programação de reavaliação anual conforme evolução clínica (visto que as funções autonômicas, sensitivas, visuais, sexuais, sentidos, são geralmente preservadas, e a função cognitiva vem tendo um enfoque especial nos últimos anos, com alterações cognitivas-comportamentais do tipo do espectro da demência frontotemporal, porém de uma maneira mais insidiosa). A avaliação da expressão do Herv-K também foi realizada no momento do diagnóstico e com programação anual conforme houvesse necessidade, visto que os trabalhos relacionados a este retrovírus endógeno mostram naqueles pacientes respondedores à TARV, uma queda lenta e progressiva durante vários meses (Bowen et al, 2016).

Conforme podemos observar na descrição dos casos clínicos, os pacientes com Doença do Neurônio Motor e infecção pelo HIV acompanhados no serviço, de uma maneira geral ao longo de toda experiência do serviço, apresentam em sua maioria a forma clássica de Esclerose Lateral Amiotrófica, com início de fraqueza apendicular (considerando os relatos de prontuário), porém naqueles casos seguidos conforme o nosso protocolo de investigação, dois casos apresentaram as formas clínicas variantes, um caso de Flail Arm (FA) e um caso de Flail Leg (FL), chamando a atenção de um fato já apresentado na literatura (desta associação). Talvez a criação de um protocolo para avaliação dos casos com doenças neuromusculares associadas à infecção pelo HIV possa ter chamado a atenção com maior destaque para esses pacientes. Não observamos na nossa casuística formas de início bulbar e nem casos de Atrofia Muscular Progressiva. A sobrevida se mostrou maior naqueles com variantes Flail Arm

e Flail Leg, corroborando com os dados observados na revisão da literatura (Wijesekera, 2009).

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) compreende diversos fenótipos clínicos. As três principais categorias clínicas definidas por Aran, Charcot, Duchenne, e outros estudiosos no século 19 foram: Paralisia bulbar progressiva (ELA de início bulbar); ELA clássica de início nos membros (Charcot); e uma forma de acometimento do neurônio motor inferior, denominada Atrofia Muscular Progressiva (Charcot, 1865 e 1869).

Os pacientes avaliados foram classificados de acordo com os critérios diagnósticos de El Escorial e categorizados de acordo com o início de acometimento clínico (ELA de início bulbar ou nos membros). As definições operacionais de síndromes FA e FL foram utilizadas para podermos diferenciar estas condições da ELA clássica ou AMP, visto que nestes casos há a especificidade que o envolvimento funcional deve ser limitado ao membro acometido por pelo menos doze meses após o início dos sintomas (apesar de todas estas formas serem de início nos membros). Pacientes que apresentam uma síndrome do neurônio motor inferior sem o padrão característico dos fenótipos FA ou FL são classificados dentro da AMP ou na categoria de início nos membros tipo ELA clássica, dependendo do quadro clínico subsequente de envolvimento clínico (Wijesekera, 2009).

Fatores prognósticos nessas formas de ELA foram delineados por meio de estudos de base populacional. O início bulbar tende a ter um pior prognóstico do que a forma com o início nos membros, e ambas as formas têm pior prognóstico que a AMP. Entretanto, essas três categorias fenotípicas não capturam totalmente o espectro da heterogeneidade clínica na ELA, como observamos na avaliação dos pacientes do nosso estudo. Esta heterogeneidade pode contribuir para o erro e atraso diagnóstico. Talvez com o advento da avaliação do genoma em larga escala, os estudos possam identificar as variantes genéticas que influenciam tanto o risco de desenvolvimento da doença quanto o seu fenótipo (Wijesekera, 2009).

O fenótipo FA foi descrito inicialmente por Vulpian em 1886 como uma síndrome de fraqueza proximal e atrofia de membros superiores, denominada de Síndrome de Vulpian-Bernhardt, síndrome do braço pendente, síndrome do homem-barril, diplegia amiotrófica braquial, ou síndrome Flail Arm. A síndrome geralmente apresenta-se com fraqueza progressiva dos membros superiores, frequentemente simétrica e proximal, sem o envolvimento funcional significativo de membros inferiores ou músculos bulbares. A maioria dos pacientes com síndrome FA mais tardiamente desenvolve evidências

eletroneuromiográficas de acometimento de membros inferiores e bulbar em 27-77% dos pacientes (Wijesekera, 2009).

Estudos eletrofisiológicos indicam que a hiperexcitabilidade cortical e periférica estão presentes na síndrome de FA como na ELA clássica. A síndrome FL foi reconhecida pela primeira vez por Pierre Marie e descrita pela primeira vez por seu aluno Patrikios e era conhecida como a variante pseudopolineurítica da ELA, a forma de Marie-Patrikios, ou a forma peroneal da ELA. Marie e Patrikios descreveram uma síndrome de fraqueza de início distal e atrofia de membros inferiores que era assimétrica no início, com reflexo aquileu abolido, progredindo com sinais sutis ou tardios de acometimento do neurônio motor superior. Estudos clínicos mostraram que a FL tinha as maiores taxas de sobrevida (mediana de cinco anos). Os tempos de condução motora central são marcadamente prolongados apesar da ausência de sinais piramidais. A fisiopatologia desta condição é semelhante à da ELA, com extensa perda de fibras mielinizadas na região dos tratos corticoespinhais laterais nos segmentos da medula espinhal torácica e lombar (Wijesekera, 2009).

Conforme alguns estudos publicados, neste estudo podemos verificar que a história natural das síndromes FA e FL difere das demais formas típicas da doença do neurônio motor. As síndromes FA e FL tem um prognóstico significativamente melhor em termos de mediana e taxas de sobrevida em relação às formas clássicas de início bulbar e início nos membros. Observa-se que quanto mais tempo a síndrome FA estiver confinada aos braços, e a síndrome FL estiver confinada às pernas, maior tempo de sobrevivência e melhor qualidade de vida (pela independência funcional) o paciente apresentará (Wijesekera, 2009).

Avaliando o perfil clínico e imunológico dos pacientes que seguiram o protocolo de avaliação proposto, não foi possível identificar um perfil de mau controle das comorbidades clínicas, ou de infecções oportunistas de repetição ou graves acometendo o SNC e/ou periférico, não foi possível também observar um histórico familiar de doenças neuromusculares, nem tampouco identificar a presença de outras infecções virais ou de positividade na pesquisa de HERV-K.

Estudos de coorte alemães que avaliaram comorbidades clínicas antes do diagnóstico de ELA descobriram que, embora os fatores de risco cardiovasculares fossem as comorbidades mais comuns (31,5% vs. 40%), eles ainda tiveram uma incidência significativamente maior na população geral do que em sua coorte avaliada.

A diferença na incidência poderia sugerir que a ELA causasse um mecanismo protetor para distúrbios cardíacos ou que existem benefícios genéticos para aqueles predispostos ao distúrbio. Pacientes com ELA tiveram incidência significativamente menor de hipertensão arterial (31,5% vs. 47,2%), doença coronariana (8,6% vs. 9,3%), infarto do miocárdio (6,4% vs. 7,0%), diabetes mellitus (7,2% vs. 10,6 %) e hipercolesterolemia (17,9% vs. 65,6%) (Zarei S. et al., 2015).

Das doenças mais prováveis de serem encontradas em pacientes com ELA antes de seu diagnóstico, uma incidência mais alta de distúrbios neuropsiquiátricos foi observada quando comparada à população geral. Histórico de depressão (22,8% vs. 11,6%), demência (5,8% vs. 1,3%), Parkinson (1,8% versus 0,1-0,2%) e epilepsia (1,6% versus 0,45–1%) foi encontrado mais frequentemente na coorte de um estudo do que com o resto da população. Os resultados foram repetidos em outros estudos que indicaram uma maior probabilidade de desenvolvimento e progressão da ELA ao examinar pacientes com uma alta taxa de distúrbios psicológicos. (Zarei S. et al., 2015)

Dentre os três casos avaliados no nosso estudo, em dois observamos um quadro de depressão leve e insônia que ocorreu após o desenvolvimento da doença do neurônio motor, porém todos os pacientes negavam tais sintomas neuropsiquiátricos antes do desenvolvimento do quadro neurológico. O desenvolvimento da depressão é um dos sintomas secundários mais comuns associados à ELA. Estudos prévios relataram uma prevalência de depressão de 4-56%. A depressão tem um efeito negativo na qualidade de vida de pacientes com ELA. Em um estudo recente, 131 pacientes com ELA foram avaliados para estimar a prevalência de depressão. Os resultados mostraram 29% de prevalência de depressão leve e 6% de prevalência de depressão grave. Neste estudo, mais de um terço dos pacientes com ELA estavam recebendo antidepressivos para tratar sialorreia, sintomas pseudobulbares e insônia, o que pode explicar as taxas mais baixas de depressão grave em pacientes com ELA em comparação com a prevalência de depressão na população geral. O comprometimento funcional e a duração da doença não tiveram relação com a presença de depressão na coorte, o que sugere que a depressão não está relacionada à ELA avançada ou ao fim da vida. Os sintomas relacionados à ELA, incluindo câibras, rigidez, falta de ar, dificuldade de deglutição, insônia, perda de apetite, sialorreia, riso ou choro descontrolado, fasciculações, ansiedade, fadiga e dor, não parecem contribuir para a depressão. Outros estudos também mostraram que, mesmo nos estágios finais da ELA, a depressão maior é rara. (Zarei S. et al., 2015)

A análise da expressão do retrovírus endógeno humano da família k nos pacientes seguidos no protocolo do estudo (HERV-K) teve por objetivo avaliar a influência da sua presença no desenvolvimento e progressão da doença do neurônio motor, assim como avaliar se as drogas antirretrovirais com ação contra o HIV e contra o Herv-k poderiam mudar o curso natural da doença, e com qual magnitude. Essa atitude foi fundamentada nos achados da literatura que descrevem um aumento da expressão desse retrovírus endógeno nos pacientes com esta doença neurológica. Nos nossos pacientes avaliados no protocolo nenhum apresentou valores detectáveis nos testes sorológicos para Herv-k.

Como mencionado no início, tivemos um paciente no grupo de seguimento das doenças do neurônio motor, porém este sem infecção pelo HIV, mas com infecção pelo vírus da hepatite C que obteve uma estabilização e posterior melhora clínica com o tratamento antiviral (sofosbuvir).

Este paciente também realizou a pesquisa no soro para o HERV-K e esta apresentou resultado indetectável. No entanto, tais achados são importantes, pois nos mostram que pode sim haver uma relação entre o processo infeccioso e o desenvolvimento de uma síndrome ELA-símile, assim como futuramente, com o seguimento do protocolo ou de outros estudos, podemos determinar melhor a relação entre o desenvolvimento das diferentes formas clínicas da ELA em relação ao quadro infeccioso (a subcompartmentalização do HIV no SNC geraria algumas das formas clínicas variantes da ELA? A expressão do HERV-K poderia acelerar o desenvolvimento e gravidade da doença?), assim como se a terapêutica antiviral pode beneficiar alguns pacientes (principalmente no início da doença, antes que haja uma compartimentalização do HIV no SNC).

O fato de as amostras séricas avaliadas nos nossos pacientes serem todas indetectáveis pode nos levar a duas possíveis reflexões para explicar os achados. A primeira seria sobre a sensibilidade do teste ser menor que a dos outros testes realizados em outros serviços, ou poderíamos ter resultados falso-negativos devido ao fato de todos os nossos pacientes já estarem tratando com terapia antirretroviral, e que possivelmente poderiam ter ação sobre o Herv-K.

Para o melhor entendimento desta relação entre HIV, retrovírus endógeno e ELA é importante entendermos o contexto histórico e fisiopatológico das descobertas.

Uma característica definidora de todos os retrovírus é que eles possuem uma enzima transcriptase que tem a capacidade de converter RNA em DNA complementar (Temin e Mizutani, 1970). Portanto, a detecção da enzima transcriptase reversa (TR) tem sido usada como uma triagem de atividade retroviral. A demonstração do envolvimento retroviral na ELA data de 1975, quando Viola e *cols* detectaram a atividade de TR citoplasmática de dois pacientes com ELA, sem correspondência no cérebro de dois indivíduos de grupo controle.

Nos anos 80, com a descoberta do HTLV-1 e do HIV, síndromes “ELA-like” em pacientes com estes vírus foram descritas e, portanto, creditou-se a estes vírus a fonte da TR anteriormente já descrita. No entanto, em um outro estudo, um grupo de pacientes com ELA, que eram soronegativos tanto para o HTLV-1 quanto para o HIV, foram avaliados e verificou-se que possuíam também a atividade da TR (Andrew, 2000). Neste estudo, foi utilizado um kit altamente sensível para detectar a atividade de TR (Yamamoto, 1996).

Posteriormente, nova pesquisa mostrou uma proporção muito maior de pacientes com ELA que apresentava atividade de TR no soro (59%) em comparação com controles saudáveis (5%), levantando então a questão sobre a origem desta atividade de TR. Esse achado foi confirmado em três estudos independentes. Inesperadamente, a prevalência de positividade do teste no soro foi semelhante naqueles com ELA e seus parentes de sangue saudáveis, 47% vs. 43%, respectivamente (Steele, 2005).

Os autores neste estudo argumentaram que se esta atividade de TR associada à ELA fosse causada por um retrovírus exógeno, era esperado que se encontrasse um aumento da prevalência de atividade da TR nos cônjuges de pacientes com ELA, porque a transmissão sexual é uma das características de infecções por retrovírus exógenos em humanos. No entanto, os cônjuges neste estudo não exibiram uma prevalência aumentada da atividade de TR sérica e, portanto, estes dados não fornecem suporte para a existência de uma associação exógena de retrovírus. A quantidade de atividade de TR observada nos pacientes com ELA correspondeu àquela medida em soro de pacientes infectados pelo HIV. Portanto, mais estudos são necessários para uma melhor elucidação desta relação obtida nos estudos citados (Steele, 2005).

A ELA esporádica que ocorre em pacientes infectados pelo HIV pode ser secundária à infecção pelo HIV ou uma mera coincidência. Embora a fisiopatologia de

nenhum deles seja compreendida, a probabilidade da patogênese compartilhada é sugerida pela apresentação idêntica em muitos casos. Um retrovírus, provável HIV, como causa de um subconjunto de casos da ELA é apoiado pela resposta à TARV observada em 52% dos casos de ELA associada ao HIV (Moullignier et al, 2001).

O HIV não infecta neurônios, mas emerge predominantemente na micróglia e nos macrófagos no SNC (Cosenza, 2002). Assim, o dano seletivo ao neurônio motor pode ocorrer por efeito neurotóxico, pelas proteínas virais ou citocinas e quimiocinas produzidas como consequência da infecção viral (Jubelt, 2001). Estudos independentes demonstraram aumento da expressão de HERV-K sérico e no tecido cerebral em pacientes com ELA. Permanece desconhecido se o HERV-K é a expressão de um epifenômeno ou desempenha um papel fisiopatológico direto na doença (Li W et al, 2015)

O aumento da expressão dos HERVs tem sido associado a vários outros distúrbios, como a esquizofrenia (Karlsson, 2004), distúrbios autoimunes (Balada, 2010) e malignidades (Romanish, 2010). Além das várias famílias de HERVs existentes, vários subtipos de HERV-K podem ser encontrados localizados em vários cromossomos diferentes. Talvez por isso seja difícil até o momento, definir se esses retrovírus endógenos possam desempenhar um papel importante nessas doenças. É possível, também, que esses retrovírus possam provocar uma desregulação mais ampla de elementos retrotransponíveis na ELA, semelhante ao relatado na degeneração lobar frontotemporal. Portanto, como esses retrovírus possuem atividade de transcriptase reversa e atividade de endonuclease, uma maneira de estabelecer o seu papel, seria desenvolvermos intervenções para reprimir sua expressão e determinar se há modificação no curso da doença.

Em dois pacientes avaliados verificou-se queixa cognitiva, com o padrão da avaliação neuropsicológica encontrado verificando um acometimento leve/moderado, além das alterações encontradas virem associadas com um quadro depressivo menor, provavelmente influenciado pelas limitações funcionais decorrentes da doença de base neurológica. A avaliação neuropsicológica é uma ferramenta de avaliação importante nestes pacientes tanto pela alta prevalência de HAND, quanto pela associação da Demência Frontotemporal (DFT) com a ELA. A demência frontotemporal destaca-se pelas alterações comportamentais na sua apresentação inicial, sendo o paciente encaminhado geralmente primeiro ao psiquiatra e posteriormente ao neurologista.

Em relação ao espectro das manifestações neurocognitivas na ELA, os pacientes podem apresentar um fenótipo motor puro da ELA e ter cognição e comportamento normais, mas alguns pacientes podem apresentar-se com um fenótipo puramente cognitivo ou comportamental consistente com DFT ou com um fenótipo misto com pequenas alterações no comprometimento executivo que progride com piora ao longo do tempo. DFT é uma das características de apresentação em 13% dos casos. Em aproximadamente 30% de todos os casos recém diagnosticados há alguma evidência de disfunção executiva na apresentação clínica (Saylor et al., 2016).

Alterações comportamentais são comuns em pacientes com ELA, sendo a apatia o sintoma mais prevalente. Importante citar que avaliações de mudanças comportamentais em pacientes com ELA utilizando uma escala comportamental específica da doença (isto é, o Inventário Comportamental de Beaumont) sugeriram que até 40% dos pacientes com ELA recém diagnosticada tem mudanças comportamentais, que podem ser agrupadas em pelo menos cinco grupos diferentes, conforme as redes e vias neuroanatômicas acometidas (Saylor, 2016).

Como percebido nos pacientes avaliados neste estudo, um substancial comprometimento autonômico (como doença cardiovascular, gastrointestinal, disfunção da bexiga) não ocorre na maioria dos pacientes com ELA.

Os sintomas cognitivos e psicomotores no HIV são associados a mudanças estruturais no cérebro após a infecção pelo HIV, secundários ao aumento da inflamação e ativação imunológica, bem como dos distúrbios metabólicos. Recentes descobertas apontam para uma sobreposição na contribuição patológica da desregulação da proteína TDP-43 e da reativação do HERV-K em ambas as manifestações neurológicas, na HAND e na ELA (Scotter, 2015).

A exploração dos efeitos patogênicos da proteinopatia da TDP-43 na ELA têm ampliado potenciais opções terapêuticas para esta síndrome neurológica, incluindo pequenas moléculas ativadoras da autofagia, do sistema ubiquitina-proteassoma e proteínas chaperonas. Além disso, a terapêutica direcionada à mediação da patologia da TDP-43 também pode ser clinicamente útil contra o retrovírus provocando a doença neurológica (Scotter, 2015).

Uma melhor compreensão do papel da TDP-43 na patogênese da infecção pelo HERV-K e HIV pode trazer benefícios para a abordagem terapêutica da ELA ou HAND,

além de outros distúrbios associados à TDP-43, como a doença de Alzheimer (Davis, 2017) e demência pré-frontal (Lomen-Hoerth, 2003; Merrilees, 2010).

O melhor entendimento dos retrovírus endógenos poderá provavelmente nos proporcionar uma melhor compreensão das doenças humanas, e poderá possivelmente nos aproximar do desenvolvimento de opções terapêuticas mais eficazes para algumas das condições clínicas mais desafiadoras atualmente, como dos distúrbios neurológicos pelo HIV e da ELA.

6. CONCLUSÃO

O seguimento dos pacientes da nossa casuística, conforme o protocolo estabelecido no estudo, nos permite concluir que foram identificados três pacientes com Doença do Neurônio Motor, com um número importante de formas clínicas variantes localizadas (um caso de síndrome Flail Arm e um caso de síndrome Flail Leg), totalizando dois de três casos.

Na avaliação clínica, imunológica, e virológica, podemos concluir que, além do HIV, não foi possível identificar uma outra comorbidade clínica significativamente mais prevalente, que não houve um controle adequado da carga viral do HIV plasmática e da contagem de linfócitos T CD4+ no início da doença (em dois de três casos), que não foi possível identificar a presença do Herv-k como fator de risco nos nossos pacientes (dois resultados indetectáveis em dois pacientes testados).

Avaliando o curso clínico através de escalas funcionais para DNM verificou-se que estes pacientes com formas localizadas da doença no contexto da infecção pelo HIV possuem uma forma mais lentamente progressiva.

Avaliando o perfil neuropsicológico verificou-se um maior número de casos com comprometimento cognitivo (HAND) e depressão menor (dois de três casos avaliados).

Na avaliação do curso clínico dos pacientes, observamos um caso com piora progressivamente rápida em um paciente com a forma clínica clássica da ELA e observamos a mudança do curso clínico da doença em dois pacientes após a modificação da terapia antirretroviral (estabilização do quadro neurológico no período avaliado). Nestes dois casos não houve relação entre o resultado clínico obtido e a expressão do Herv-K. Os dois casos com modificação do curso clínico foram aqueles com a forma clínica de variante localizada da Doença do neurônio motor.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anand KS, Wadhwa A, Garg J, Mahajan RK. Amyotrophic lateral sclerosis-like presentation in a HIV-positive patient. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2014;13(6):515-8.

Anderson ML, Lindeskog M, Medstrand P, Westley B, May F, Blomberg J. Diversity of human endogenous retrovirus class II-like sequences. *J Gen Virol*. 1999; 80:255–60.

Andrews WD, Tuke PW, Al-Chalabi A, Gaudin P, Ijaz S, Parton MJ, Garson JA. Detection of reverse transcriptase activity in the serum of patients with motor neurone disease. *J. Med. Virol*. 2000; 61, 527–532.

Alfahad T, Nath A. Retroviruses and amyotrophic lateral sclerosis. *Antiviral Res*. 2013; 99(2):180-7.

Baltimore D. Viral RNA-dependent DNA Polymerase: RNA-dependent DNA Polymerase in Virions of RNA Tumour Viruses. *Nature*. 1970; 226:1209–11.

Borg G. Psychological scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scand J Work Environ Health*. 1990; 16(1): 55-8.

Bowen, LN; Tyagi, R; Li W; Alfahad T; Smith B; Wright M. et al. HIV associated motor neuron disease. *Neurology*, 2016; 87: 1-7.

Brooks BR et al. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/ Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial “Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis” workshop contributors. *J Neurol Sci*. 1994; 124: 96-107.

Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, and the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 293–99.

Brown Jr RH, Al-Chalabi A. Endogenous retroviruses in ALS: A reawakening? *Sci. Transl. Med*. 7, 307fs40 (2015).

Brütting C, Emmer A, Kornhuber ME, Staege MS. Cooccurrences of Putative Endogenous Retrovirus-Associated Diseases. *BioMed Research International*. 2017; 1-11.

Burke, T. et al. A cross-sectional population-based investigation into behavioral change in amyotrophic lateral sclerosis: subphenotypes, staging, cognitive predictors, and survival. *Ann. Clin. Transl Neurol*. 2017; 4, 305–317.

Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 497–503.

Charcot JM. Sclérose des cordons latéraux de la moelle épinière chez une femme hystérique, atteinte de contracture permanente des quatre membres. *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1865; Second series, 2, 24-42.

Charcot JM, Joffroy A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et des faisceaux antéro-latéraux de la moelle épinière. *Archives de Physiologie Normale et Pathologique*, 1869; 2, 354-367, 629-649, 744-760.

Chieia MAT. Doenças do neurônio motor. *Revista Neurociências*. 2005; 13, 26-30.

Chou CM, Huang CJ, Shih CM, Chen YP, Liu TP, Chen CT. Identification of three mutations in the Cu,Zn-superoxide dismutase (Cu,Zn-SOD) gene with familial amyotrophic lateral sclerosis: transduction of human Cu,Zn-SOD into PC12 cells by HIV-1 TAT protein basic domain. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1042:303-13.

Cleveland DW. From Charcot to SOD1. *Neuron* 1999, 24, 515 – 520.

Coffin JM, Hughes SH, Varmus EH, editors. *Retroviruses*. Plainview (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1997.

Contreras-Galindo, R., Almodovar-Camacho, S., Gonzalez-Ramirez, S., Lorenzo, E., and Yamamura, Y. Comparative longitudinal studies of HERV-K and HIV-1 RNA titers in HIV-1-infected patients receiving successful versus unsuccessful highly active antiretroviral therapy. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2007; 23, 1083–1086.

Contreras-Galindo, R., Gonzalez, M., Almodovar-Camacho, S., Gonzalez-Ramirez, S., Lorenzo, E., and Yamamura, Y. A new Real-Time-RT-PCR for quantitation of human endogenous retroviruses type K (HERV-K) RNA load in plasma samples:

increased HERV-K RNA titers in HIV-1 patients with HAART non-suppressive regimens. *J. Virol. Methods.* 2006; 136, 51–57.

Cosenza MA, Zhao M, Si Q, Lee SC. Human Brain Parenchymal Microglia Express CD14 and CD45 and are Productively Infected by HIV-1 in HIV-1 Encephalitis. *Bra Pathol.* 2002; 12(4):442–455.

Davis LE, Hjelle BL, Miller VE, et al. Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 1992; 42:1736–9.

Davis SA, Gan KA, Dowell JA, Cairns NJ, and Gitcho MA. TDP-43 expression influences amyloid beta plaque deposition and tau aggregation. *Neurobiol. Dis.* 2017; 103, 154–162.

de Mulder M, SenGupta D, Deeks SG, Martin JN, Pilcher CD, Hecht FM., et al. Anti-HERV-K (HML-2) capsid antibody responses in HIV elite controllers. *Retrovirology.* 2017; 14, 41.

Diekstra, F. P. et al. C9orf72 and UNC13A are shared risk loci for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a genome-wide meta-analysis. *Ann. Neurol.* 2014; 76, 120–133.

Duchenne De Boulogne, G. Paralyse musculaire progressive de la langue, du voile du palais et des levres [French]. 1860; *Arch. Gen. Med.* 2, 283–296.

Elamin, M. et al. Cognitive changes predict functional decline in ALS: a population-based longitudinal study. *Neurology.* 2013; 80, 1590–1597.

Frank O, Giehl M, Zheng C, Heilmann R, Leib-Mösch C, Seifarth W. Human Endogenous Retrovirus Expression Profiles in Samples from Brains of Patients with Schizophrenia and Bipolar Disorders. *J Virol.* 2005;79(17):10890–901.

Galassi G, Gentilini M, Ferrari S, Ficarra G, Zonari P, Mongiardo N et al. Motor neuron disease and HIV-1 infection in a 30-year-old HIV-positive heroin abuser: a causal relationship? *Clin Neuropathol.* 1998; 17(3):131.

Ganesalingam J, Stahl D, Wijesekera L, et al. Latent cluster analysis of ALS phenotypes identifies prognostically differing groups. *PLoS ONE* 2009; 4: e7107.

Garrison KE, Jones RB, Meiklejohn DA, Anwar N, Ndhlovu LC, Chapman JM, et al. T Cell Responses to Human Endogenous Retroviruses in HIV-1 Infection. *PLoS Path.* 2007;3: 1617- 27.

- Hardiman, O. et al. The changing picture of amyotrophic lateral sclerosis: lessons from European registers. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2017; 88: 557–563.
- Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17071.
- Herbst H, Sauter M, Mueller-Lantzsch N. Expression of human endogenous retrovirus K elements in germ cell and trophoblastic tumors. *Am J Pathol*. 1996; 149:1727–35.
- Hoffman PM, Festoff BW, Giron Jr. LT, Hollenbeck LC, Garruto RM, and Ruscetti FW. Isolation of LAV/HTLV-III from a patient with amyotrophic lateral sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 1985; 313: 324–325.
- International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001; 409: 860–921.
- Jawdat O, Statland JM, Barohn RJ, Katz JS, Dimachkie MM. Amyotrophic lateral sclerosis regional variants (brachial amyotrophic diplegia, leg amyotrophic diplegia, and isolated bulbar amyotrophic lateral sclerosis). *Neurol Clin* 2015; 33: 775–85.
- Jubelt B, Berger JR. Does viral disease underlie ALS? Lessons from the AIDS pandemic. *Neurology*. 2001; 57(6):945–946.
- Keith RA, Granger CV, Hamilton BB, Sherwin FS. The functional independence measure: a new tool for rehabilitation. *Adv Clin Rehabil*. 1987; 1: 6-18.
- Kraft-Terry, S. D., Stothert, A. R., Buch, S., and Gendelman, H. E. HIV-1 neuroimmunity in the era of antiretroviral therapy. *Neurobiol. Dis*. 2010; 37: 542–548.
- Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409 (6822):860-921.
- Letendre, S.; Marquie-Beck, J.; Caparelli, E. et al. Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch. Neurol*. 2008; 65, 65-70.
- Letendre, S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top. Antivir. Med*. 2011; 19: 137-42.
- Li W, Lee MH, Henderson L, Tyagi R, Bachani M, Steiner J and cols. Human endogenous retrovirus-K contributes to motor neuron disease. *Sci Transl Med*. 2015;7(307):307ra153.

Logroscino, G. et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2010; 81, 385–390.

Lomen-Hoerth, C., Murphy, J., Langmore, S., Kramer, J. H., Olney, R. K., and Miller, B. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology* 2003; 60: 1094–1097.

Lower, R., Lower, J., and Kurth, R. The viruses in all of us: characteristics and biological significance of human endogenous retrovirus sequences. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1996; 93: 5177–5184.

MacGowan DJL, Scelsa SN, Waldron M. An ALS-like syndrome with new HIV infection and complete response to antiretroviral therapy. *Neurology*. 2001; 57(6):1094–1097.

MacGowan DJL, Scelsa SN, Imperato TE, Liu KN, Baron P, Polsky B. A controlled study of reverse transcriptase in serum and CSF of HIV-negative patients with ALS. *Neurology* 2007; 68: 1944–1946.

Magistrelli C, Samoiloa E, Agarwal RK, Banki K, Ferrante P, Vladutiu A, Phillips PE, Perl A. Polymorphic genotypes of the HRES-1 human endogenous retrovirus locus correlate with systemic lupus erythematosus and autoreactivity. *Immunogenetics*. 1999; 49(10): 829–34.

Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: Barthel index. *Md State Med J*. 1965; 14: 61-5.

Manghera, M., Ferguson-Parry, J., and Douville, R. N. TDP-43 regulates endogenous retrovirus-K viral protein accumulation. *Neurobiol. Dis.* 2016^a; 94: 226–236.

Manual Técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. Ministério da Saúde, Secretaria de vigilância em saúde. Brasília: 2016.

Manual - Guia de manejo clínico da infecção pelo HTLV; Ministério da Saúde do Brasil; Secretaria de vigilância em Saúde. Brasília: 2013.

Manual – Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV no adulto. Ministério da Saúde, Secretaria de vigilância em saúde. Brasília: 2017.

Mayer J, Meese EU. The human endogenous retrovirus family HERV-K(HML-3). *Genomics*. 2002; 80:331-43.

McCormick AL, Brown RH, Cudkowicz ME, Al-Chalabi A, Garson JA. Quantification of reverse transcriptase in ALS and elimination of a novel retroviral candidate. *Neurology*. 2008; 70(4):278–283.

Medical Research Council. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. War Memorandum. 1943; 11-46.

Medstrand P, Blomberg J. Characterization of novel reverse transcriptase encoding human endogenous retroviral sequences similar to type A and type B retroviruses: differential transcription in normal human tissues. *J Virol*. 1993; 67:6778–87.

Medstrand P, van de Lagemaat L, Dunn C, Landry J, Svenback D, Mager D. Impact of transposable elements on the evolution of mammalian gene regulation. *Cytogenet Genome Res*. 2005;110(1-4):342–52.

Merrilees, J., Klapper, J., Murphy, J., Lomen-Hoerth, C., and Miller, B. L. Cognitive and behavioral challenges in caring for patients with frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler*. 2010; 11, 298–302.

Miller RG, Munsat TL, Swash M, Brooks BR. Consensus guideline for the design and implementation of clinical trials in ALS. *Journal of the Neurological Science*. 1999; 169: 2- 12.

Moulinier A, Moulouquet A, Pialoux G, Rozenbaum W. Reversible ALS-like disorder in HIV infection. *Neurology*, 2001; 57: 995–1001.

Nali LHS, Oliveira ACS, Alves DO, Caleiro GS, Nunes CF, Gerhardt D, et al. Expression of human endogenous retrovirus K and W in babies. *Arch Virol*. 2016: 24.

Nath A, Tyagi R, Li W, Parades D, Bianchet, MA. Inhibition of human endogenous retrovirus-K by antiretroviral drugs. *Retrovirology*. 2017; 14, 21.

Neumann, M. et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2006; 314: 130–133.

Oliveira AS, Pereira RD. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): three letters that change the people's life. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009; 67(3A):750-82.

Ono M, Yasunaga T, Miyata T, Ushikubo H. Nucleotide sequence of human endogenous retrovirus genome related to the mouse mammary tumor virus genome. *JVirol.* 1986; 60:589– 98.

Orsini M, Freitas MRG, Mello MP, Botelho JP, Cardoso FM, Nascimento OJM, et al. Medidas de Avaliação na Esclerose Lateral Amiotrófica. *Rev. Neurociencia.* 2008; 16 (2): 144-151.

Orsini M, de Freitas MR, Silva JG, Sohler MP, Reis CH, da Silva Catharino AM et al. Motor neuron disease and acquired axonal neuropathy association in HIV infection: case report and update. *Curr HIV Res.* 2012;10(8): 694-9.

Phukan, J. et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2012; 83: 102–108.

Quadros AAJ, Oliveira ASB, Fernandes E, Silva HCA, Chiéia MAT, Stanich P e cols. Livro informativo ELA. Atualização 2016. São Paulo: PR Artes Gráficas, 2016. 64p.

Resnick L, Berger JR, Shapshak P, Tourtellotte WW. Early penetration of the blood-brain-barrier by HIV. *Neurology* 1988; 38:9–14

Rocha AJ, Nunes RH, Jr ACMM. Dementia in motor neuron disease: Reviewing the role of MRI in diagnosis. *Dement. Neuropsychol.* 2015; 9(4): 369-379.

Rooney, J. P. K. et al. Benefits, pitfalls, and future design of population-based registers in neurodegenerative disease. *Neurology.* 2017; 88: 2321–2329.

Rowland LP. HIV-related neuromuscular diseases: nemaline myopathy, amyotrophic lateral sclerosis and bibrachial amyotrophic diplegia. *Acta Myol.* 2011;30(1): 29-31.

Serra, C., Mameli, G., Arru, G., Sotgiu, S., Rosati, G., and Dolei, A. In vitro modulation of the multiple sclerosis (MS)-associated retrovirus by cytokines: implications for MS pathogenesis. *J. Neurovirol.* 2003; 9: 637–643.

Simpson DM, Morgello S, Citak K, Corbo M, Latov N. Motor neuron disease associated with HIV-1 and anti-asialo GM1 antibody. *Muscle Nerve.* 1994; 17:1091.

Sinaki M, Mulder DW. Rehabilitation techniques for patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Mayo Clin Proc.* 1978; 53(3):173-8.

Stark FM, Moersch FP. Primary lateral sclerosis: a distinct clinical entity. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1945; 102: 332-337.

Statland JM, Barohn RJ, McVey AL, Katz JS, Dimachkie MM. Patterns of weakness, classification of motor neuron disease, and clinical diagnosis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 2015; 33: 735–48.

Steele AJ, Al-Chalabi A, Ferrante K, Cudkovic ME, Brown Jr. RH, Garson, JA. Detection of serum reverse transcriptase activity in patients with ALS and unaffected blood relatives. *Neurology* 2005; 64, 454–458.

Strong, M. J. et al. Amyotrophic lateral sclerosis — frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): revised diagnostic criteria. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* 2017; 18: 153–174.

Temin HM. Viral RNA-dependent DNA Polymerase: RNA-dependent DNA Polymerase in Virions of RNA Tumour Viruses. *Nature.* 1970; 226:1211-13.

Tranchant C. What is the role of other complementary examination in amyotrophic lateral sclerosis? *Rev Neurol (Paris).* 2006;162: 4S50-4S56.

Tuner MR et al. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2013; 12(3): 310–322.

Tyagi, R., Li, W., Parades, D., Bianchet, M. A., and Nath, A. Inhibition of human endogenous retrovirus-K by antiretroviral drugs. *Retrovirology* 2017; 14, 21.

Verma A, Berger JR. ALS syndrome in patients with HIV-1 infection. *J Neurol Sci.* 2006; 240(1):59– 64.

Verma A, Mishra S. Spectrum of motor neuron diseases with HIV-1 infection. *Annals of Indian Academy of Neurology.* 2006; 9(2):103–109.

Von Giesen HJ, Kaiser R, Koller H, Wetzel K, Arendt G. Reversible ALS-like disorder in HIV infection. An ALS-like syndrome with new HIV infection and complete response to antiretroviral therapy. *Neurology.* 2002; 59:474.

Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson MH, Ganesalingam J, Willey E, Among MA, Ellis CM, Shaw CE, Al-Chalabi A, Leigh PN. Natural history clinical features the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology.* 2009; 72(12):1087-94.

Zarei S, Carr K, Reiley L, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surgical Neurology International*. 2015; 6: 171.

Zoccolella S, Carbonara S, Minerva D, Palagano G, Bruno F, Ferrannini E, Lamberti P. A case of concomitant amyotrophic lateral sclerosis and HIV infection. *Eur J Neurol*. 2002; 9(2):180–182.

8. ANEXOS

ANEXO 01

FICHA PADRONIZADA DE INVESTIGAÇÃO

PERFIL DE PACIENTES COM HIV E DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR

OBJETIVO: Traçar o perfil de pacientes com infecção pelo vírus HIV e com diagnóstico de ELA (critérios de El Escorial).

DATA DA AVALIAÇÃO: ___ / ___ / ___ Telefone: _____

NOME _____ IDADE _____ DN ___ / ___ / ___

Diagnóstico do HIV (métodos laboratoriais): _____

Data do diagnóstico: _____

(tempo de doença HIV _____)

(tempo de doença – sintomas neurológicos iniciais _____)

- Últimos valores (mais atuais de CD4 e CV):

CD4 _____ CARGA VIRAL _____ DATA ___ / ___ / ___

SEXO M () F () Raça _____

-No diagnóstico HIV: CD4 _____ CV _____

-Nadir CD4 _____ CV _____

-No diagnóstico de DNM:

CD4 _____ CV _____, Tempo de doença _____

-Atual CD4 _____ CV _____

HTLV – (+) (-) ELISA/WB _____

SIDA – Sim () Não ()

Tempo de diagnóstico de HIV ao início dos sintomas Neurol. _____

Sobrevida _____

Curso da doença (progressivo/estável/piora lenta/piora rápida/infecção oportunista/morte/estabilidade/ mudança com tratamento TARV)

- Doenças oportunistas e data do diagnóstico

_____/_____/_____
_____/

_____/_____/_____
_____/

_____/_____/_____
_____/

_____/_____/_____
_____/

- Fatores de risco ateroscleróticos (avaliados através de revisão de prontuários)

- TARV

INICIO: _____/_____/_____
_____/

Escore CPE (de penetração no SNC)

EXPRESSÃO DE HERV-K (coleta será realizada na primeira avaliação e após 12 meses):

SANGUE _____/_____/_____

DOENÇA DO NEURONIO MOTOR

(___) ELP (___) ELA (___) AMP (___) PBP (___)

ENMG – DATA ___/___/___

ELA:

- Clinicamente definida Clinicamente provável Clinicamente possível
 Clinicamente Suspeitada (Critérios de El Escorial – Brooks et al, 2000).

Sintomas iniciais:

Resposta dos sintomas ao tratamento com TARV

Avaliação Neuropsicológica

Escala Funcional de Avaliação de Esclerose Lateral Amiotrófica: *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale* (ALSFRS)

LIQUOR – DATA ____ / ____ / ____ (UTILIZADO PARA DIAGNÓSTICOS
DIFERENCIAIS DA ROTINA DE INVESTIGAÇÃO DE DOENÇA DO NEURÔNIO
MOTOR , NÃO SERÁ REALIZADA PESQUISA DE HERV-K)

TESTE GENÉTICO:

NEUROIMAGEM

- Anexo 2: ALSFRS-R.

Domínio	Achados	Pon tuação
1- Fala	Processo de fala normal.	4
	Alguns distúrbios detectáveis.	3
	Compreensível com repetição.	2
	Fala combinada com comunicação não verbal.	1
	Perda ou fala ineficaz.	0
2.Salivação	Normal.	4
	Leve excesso de salivação na boca; talvez apresente escorrimento da saliva durante o sono.	3
	Moderado excesso de saliva na boca; mínimo escorrimento diurno.	2
	Marcante excesso de saliva na boca; algum escorrimento diurno.	1
	Marcante escorrimento de saliva diurno; requer uso de lenço constante.	0
3- Ato de engolir	Hábitos alimentares normais.	4
	Problemas alimentares recentes; ocasionais engasgos.	3
	Alterações na consistência dos alimentos.	2
	Necessita de suplementação alimentar por sonda.	1
	Alimentação exclusivamente parental ou enteral.	0
4- Caligrafia	Normal.	4
	Devagar ou mal feito; todas as letras são legíveis.	3
	Nem todas as palavras são legíveis.	2
	Capaz de segurar a caneta, mas incapaz de escrever.	1
	Incapaz de segurar a caneta.	0

5- a) Cortar comida e manipular utensílios (pacientes sem gastrostomia)	Normal.	4
	Um pouco devagar e desajeitado, mas não necessita de auxílio.	3
	Consegue cortar a maioria dos alimentos embora devagar e desajeitado; necessita de pouca	2
	A comida deve ser cortada por outra pessoa, mas consegue se alimentar sozinho vagarosamente.	1
	Necessita ser alimentado.	0
5- b) Cortar comida e manipular utensílios (pacientes com gastrostomia)	Normal.	4
	Desajeitadomas capaz de realizar todas as	3
	Necessita de auxílio com fechos e prendedores.	2
	Fornece a mínima ajuda ao cuidador.	1
	Incapaz de realizar qualquer aspecto da tarefa.	0
6- Ato de vestir e higiene	Normal.	4
	Independente no auto cuidado com esforço ou redução da eficiência.	3
	Assistência ocasional ou métodos adaptados.	2
	Necessita de ajuda para o auto cuidado.	1
	Total dependência.	0

7- Mudança de decúbito na cama e ajustar o lençol.	Normal.	4
	Lento e desajeitado, mas não necessita de auxílio.	3
	Consegue mudar de posição ou ajustar o lençol sozinho com muita dificuldade.	2
	Capaz de iniciar o movimento, mas não consegue se virar ou ajustar o lençol.	1
	Necessita de auxílio.	0
8- Caminhar	Normal.	4
	Dificuldade para deambular recente.	3
	Caminha com ajuda.	2
	Deambulação não funcional, apenas realiza os movimentos.	1
	Sem movimentação voluntária das pernas.	0
9- Subir escadas	Normal.	4
	Devagar.	3
	Moderada falta de firmeza ou fadiga.	2
	Necessita de auxílio.	1
	Não consegue realizar.	0

10- Dispnéia	Nenhuma.	4
	Ocorre quando caminha.	3
	Ocorre em uma ou mais situações: enquanto come, toma banho ou se veste.	2
	Ocorre ao repouso, mesmo quando a pessoa está sentada ou deitada.	1
	Significante dificuldade, considerando o suporte mecânico.	0
11- Ortopnéia	Nenhuma.	4
	Alguma dificuldade em dormir, respiração curta, não usa rotineiramente mais do que 2 travesseiros.	3
	Necessita de travesseiros extras para dormir (mais do que 2).	2
	Apenas consegue dormir na postura sentada.	1
	Incapaz de dormir.	0
12- Insuficiência respiratória	Nenhuma.	4
	Uso intermitente do BiPAP	3
	Uso contínuo do BiPAP durante a noite.	2
	Uso contínuo do BiPAP durante o dia e a noite.	1
	Invasivo suporte respiratório (intubação/traqueostomia).	0

Anexo 3- Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE)

Convidamos o (a) Sr (a) _____ a participar da Pesquisa **HIV e Doença do Neurônio Motor (DNM) no contexto da infecção pelo HIV: perfil clínico, associação com Herv-K e resposta à terapia antirretroviral**, sob a responsabilidade dos pesquisadores, orientador do Instituto de Infectologia Emílio Ribas Prof. Dr. Augusto César Penalva de Oliveira (End: Av. Dr Arnaldo, 165 – Pacaembu – São Paulo - fone: 11-3896-1198), e aluno Francisco Tomaz Meneses de Oliveira (End: Rua Dr Cesário Mota Jr, 112, email: ftomaz53@gmail.com, fone: (11)21767000), a qual pretende estudar a relação entre HIV e Doença do Neurônio Motor (DNM) em pacientes acompanhados nos ambulatório de Neurologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

Sua participação é voluntária e se dará por meio do seguimento clínico ambulatorial para coleta de dados pessoais e referentes ao diagnóstico de HIV e DNM.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são referentes aos procedimentos invasivos a serem realizados (coleta de amostra sanguínea e líquórica) e ajuste medicamentoso de terapia antirretroviral com maior potência para sistema nervoso central. Se o Sr. (a) aceitar participar, estará contribuindo para o conhecimento da frequência dessa doença no nosso meio e se beneficiará do diagnóstico e seguimento clínico dessa doença.

Se, depois de consentir em participar, o Sr (a) desistir de continuar na pesquisa, terá o direito e a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. O (a) Sr (a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo.

Eu, _____, fui informado sobre o que o pesquisador quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar do projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

_____ Data: _____ / _____ / _____

Assinatura do participante / Assinatura do Pesquisador Responsável / Impressão do dedo polegar caso não saiba assinar

_____ Testemunha 1 – Nome e assinatura

_____ Testemunha 2 – Nome e assinatura

International HIV Dementia Scale. Adaptado de: Sackor e colaboradores, 2005.

Registro de memória: Mencionar 4 palavras que o pacientes deverá recordar (cão, chapéu, feijão, vermelho). Apresentar cada palavra em 1 segundo. Depois, peça para o paciente repetir as 4 palavras que você acabou de mencionar. Repita as palavras que o paciente não lembrou imediatamente. Explique ao paciente que você perguntará por essas palavras alguns minutos depois.

<p>1. Rapidez motora: Solicite que o paciente bata os dois primeiros dedos da mão não dominante tão ampla e rapidamente como seja possível.</p>	<p>Pontuação: 4 = 15 em 5 segundos 3 = 11-14 em 5 segundos 2 = 7-10 em 5 segundos 1 = 3-6 em 5 segundos 0 = 0-2 em 5 segundos</p>	
<p>2. Rapidez psicomotora: O paciente deverá realizar os seguintes movimentos com a mão não dominante tão rápido como seja possível:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Apertar a mão em punho sobre uma superfície plana, 2) Colocar a mão sobre uma superfície plana com a palma para baixo, e 3) Colocar a mão perpendicular à superfície plana sobre o lado do quinto dedo. Demonstrar e solicitar que o paciente pratique duas vezes esses movimentos. 	<p>Pontuação: 4 = 4 sequências em 10 segundos 3 = 3 sequências em 10 segundos 2 = 2 sequências em 10 segundos 1 = 1 sequência em 10 segundos 0 = incapaz de realizar</p>	
<p>3. Memória: perguntar ao paciente pelas 4 palavras mencionadas ao início desta parte da avaliação. Para as palavras não recordadas, mencionar uma pista semântica, por exemplo: animal (cão), peça de roupa (chapéu), alimento (feijão), cor (vermelho).</p>	<p>Pontuação: 1 ponto para cada palavra lembrada espontaneamente. 0.5 ponto para cada palavra lembrada após a pista semântica. (Máximo = 4 pontos)</p>	
<p>Pontuação Total:</p>		

Nota. Interpretação da *International HIV Dementia Scale*: O escore final consiste na somatória dos itens 1-3. O máximo escore possível é de 12 pontos. Pacientes com pontuações ≤ 11 podem sugerir HAD ou MND.



INSTITUTO DE INFECTOLOGIA
EMÍLIO RIBAS - IIER



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Doença do neurônio motor no contexto da infecção pelo HIV: perfil clínico, associação com HERV-k e impacto da terapia antirretroviral

Pesquisador: Augusto César Penalva de Oliveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 86800618.9.0000.0061

Instituição Proponente: Instituto de Infectologia Emílio Ribas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.694.645

Apresentação do Projeto:

A ELA (Esclerose lateral amiotrófica) se caracteriza por uma paralisia progressiva, marcada por sinais de comprometimento do Neurônio motor superior (NMS) com clônus e sinal de Babinski, e do Neurônio motor inferior (NMI) com atrofia e fasciculações. Por ser a mais frequente das Doenças do Neurônio Motor (DNM), muitas vezes o termo ELA e doença do neurônio motor (DNM) são utilizados como sinônimos. Ainda não foi possível ser identificado um único fator etiológico bem definido, e alguns casos são relatados de sua ocorrência simultânea com a infecção pelo HIV, da associação com a presença do Herv-K, um retrovírus endógeno humano, e da melhora do quadro clínico com a terapia antirretroviral. O objetivo deste trabalho é verificar a influência do vírus HIV e do Herv-K na forma e evolução clínica dos pacientes com DNM, tratando

-se, assim, de estudo relevante, pois busca fornecer dados para um melhor entendimento da fisiopatologia da doença. O estudo será realizado com os pacientes em acompanhamento no ambulatório de Neurologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Será avaliada a mudança no curso clínico da doença e expressão do Herv-K de maneira individualizada, conforme a necessidade de intervenção, buscando-se uma TARV (terapia antirretroviral) com alta penetrância em sistema nervoso central e baixa toxicidade.

I. LOCAL E NÚMERO DE PACIENTE: O estudo será realizado através de análise prospectiva dos pacientes com diagnóstico de HIV e Doença do Neurônio Motor que realizam acompanhamento no Ambulatório de Neurologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER), com base no

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

Continuação do Parecer: 2.694.645

seguimento já realizado pelo autor e orientador, utilizaremos um número de 10 pacientes. II. TEMPO DE SEGUIMENTO: Serão realizadas coletas de dados conforme ficha padronizada (Anexo 1) em 4 tempos (0, 3, 6 e 12 meses), avaliação da expressão de Herv-K no soro (0, 12 meses) e avaliação neuropsicológica (0, 12 meses). III. DIAGNÓSTICO - Diagnóstico de DNM: O diagnóstico é estabelecido pela história clínica, associada a confirmação com dados eletrofisiológicos através da eletroneuromiografia, utilizando exames de imagem como ressonância magnética e exames laboratoriais para exclusão de patologias como possíveis diagnósticos diferenciais. IV. ESCALAS- Escalas de avaliação funcional: entre algumas das escalas específicas para a ELA resolvemos utilizar a Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) (Stamler, 1996), devido ao fato de ter validação nacional e internacional, e ser extremamente importante por avaliar tanto a funcionalidade quanto a função respiratória, fatores importantes do ponto de vista neurológico para quantificarmos a resposta obtida no seguimento clínico (anexo 2). V. METODOLOGIA PARA DETECÇÃO DA EXPRESSÃO DO HERV-K: será realizado no laboratório de virologia do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo – LIM52. Todas as amostras são testadas em duplicado, incluindo a descontaminação do DNA. A atividade do HERV é avaliada qualitativamente como a frequência de expressão (presença / ausência) e quantitativamente (nível de expressão), avaliado. Os ensaios de PCR são realizados para cada HERV para determinar seu limite de detecção. Os resultados tem um limite de 117 cópias / ml (IC 95%). O nível de expressão é determinado pelo cálculo de 2^{-DDCt} , onde $Dct = (Herv\ CtrPL27\ Controllo\ Endógeno\ Ct) - (Média\ de\ Dct\ de\ todos\ os\ controles)$. VI. GENÉTICA: será realizada a análise genética através de acordo firmado com o Prof. Dr. José Luiz Pedroso da Universidade Federal de São Paulo. Será analisado de maneira individualizada as alterações genéticas que serão buscadas, conforme o meio de transmissão genética mais provável. VII. AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA: será realizada uma bateria mais reduzida, baseada na experiência do grupo de estudos da equipe de Neurologia e Neuropsicologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, adquirida com o seguimento de pacientes em tratamento e acompanhamento por HAND (HIV associated neurocognitive disorders). O perfil neuropsicológico dos pacientes será determinado pela avaliação neuropsicológica formal, composta pelos seguintes instrumentos: (1) Funções intelectuais: vocabulário e raciocínio utilizando a escala WAIS-III; (2) Velocidade de processamento da informação e atenção: Testes de rastreamento A e B20 e WAIS- III; (3) Memória de curto prazo ou operacional: testes de span digit ordem direta e indireta; (4) Capacidade de audição imediata e atrasada: teste de aprendizagem auditivo-verbal; (5) Funções executivas: Teste Trail Making B20; Teste de Fluência verbal fonêmica e Fluência verbal categórica (nomeação animal); (6) Funções visuoespaciais e visuoespaciais: Teste da figura complexa de

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

Continuação do Parecer: 2.694.645

Rey; (6) Habilidades motoras: Teste Finger Tapping. A Escala Internacional de Demência da HIV (IHDS) será utilizada para o rastreio cognitivo.

Critério de Inclusão:

Aceitar participar do estudo. Assinar termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE); - Idade maior que 18 anos- Ser portador do vírus HIV;-

Possuir diagnóstico clínico confirmado de Doença do Neurônio motor e/ou ELA definida ou provável;

Critério de Exclusão:

- Não ser portador do vírus HIV, não possuir o diagnóstico de DNM e/ou ELA. Não aceitar participar da pesquisa. Não assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.- Possuir laudo de RM da medula e/ ou cauda equina compatível com compressão;- Ter história prévia de outras doenças neurológicas que justifiquem as alterações ao exame neurológico.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Descrever a forma clínica de pacientes com Doença do Neurônio Motor (DNM) no contexto da infecção pelo HIV.

Objetivo Secundário:

- Avaliar fatores associados: clínicos, imunológicos, genético e virológicos;

- Avaliar expressão de Herv-K no soro e líquido dos pacientes; - Avaliar a evolução/corso clínico através de escalas funcionais para DNM;

- Avaliar a mudança do curso clínico da doença e expressão do Herv-K após uma intervenção padrão (TARV com alta penetrância em SNC e baixa toxicidade).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Com relação:- à coleta de um tubo com aproximadamente 5 mL de sangue, podendo provocar um pequeno desconforto e hematomas no local da coleta (manchas roxas).

- à quebra da confidencialidade.

Benefícios:

Nenhum benefício direto ao participar deste projeto de Pesquisa, mas esta pesquisa pode ajudar futuros pacientes na mesma condição.

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

Continuação do Parecer: 2.694.645

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante, pois pode permitir a caracterização do perfil dos pacientes com a associação HIV e DNM, assim como a evolução destes com ou sem a Terapia Antirretroviral, com ou sem a expressão de retrovírus endógenos (HERV-K).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Faz uso de Termo de Confidencialidade.
- Apresentada Carta de Anuência do responsável pelo Laboratório de virologia do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo – LIM52, onde as amostras serão encaminhadas.

Recomendações:

Vide conclusões ou pendências.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Em informações básicas do projeto:

- Em "Detalhamento" está descrito "O estudo será realizado através de análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes". Porém, a proposta do estudo é prospectiva. Corrigir.- PENDÊNCIA ATENDIDA.

Em projeto Completo:

- Ajustar cronograma de acordo com data de aprovação por este CEP.- PENDÊNCIA ATENDIDA.
- Acrescentar orçamento.- PENDÊNCIA ATENDIDA.

Em TCLE:

- Explicar sucintamente e em linguagem acessível ao participante do que se trata o projeto e a patologia estudada.- PENDÊNCIA ATENDIDA.
- Além de "coletar algumas amostras de sangue, bem como dados do seu prontuário", como está descrito,descrever os demais procedimentos, como número de consultas, aplicação de testes (descrevendo de forma simplificada como o teste é realizado e o tempo gasto para realização do mesmo) etc.- PENDÊNCIA ATENDIDA.
- Incluir nome e endereço completo do Laboratório onde serão realizados os testes para pesquisa do retrovírus.- PENDÊNCIA ATENDIDA.

Incluir Carta de Anuência do Prof. Dr. José Luiz Pedroso da Universidade Federal de São Paulo, onde será realizada a análise genética.- PENDÊNCIA ATENDIDA.

O CEP toma ciência e aprova o TCLE e projeto em epígrafe.

Endereço: Avenida Dr. Amaldo 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

Continuação do Parecer: 2.694.645

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_1046101.pdf	27/05/2018 09:49:26		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_DNM.pdf	27/05/2018 09:48:41	Rosa Maria Nascimento Marcusso	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_DNM.doc	27/05/2018 09:48:24	Rosa Maria Nascimento Marcusso	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	DNM_ELA.pdf	26/05/2018 18:37:44	Rosa Maria Nascimento Marcusso	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	DNM_ELA.docx	26/05/2018 18:37:30	Rosa Maria Nascimento Marcusso	Aceito
Outros	Anuencia.pdf	26/05/2018 18:37:00	Rosa Maria Nascimento Marcusso	Aceito
Folha de Rosto	FOLHAROSTO_DNM.pdf	18/03/2018 18:07:07	Rosa Maria Nascimento Marcusso	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

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



INSTITUTO DE INFECTOLOGIA
EMÍLIO RIBAS - IIER



Continuação do Parecer: 2.694.645

SAO PAULO, 06 de Junho de 2018

Assinado por:
TÂMARA NEWMAN LOBATO SOUZA
(Coordenador)

Endereço: Avenida Dr. Amaldo 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