

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**CURSO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**NEUROPATIA PERIFÉRICA EM INDIVÍDUOS HIV**  
**POSITIVOS**

**JOAO NATEL POLLONIO MACHADO**

**FLORIANÓPOLIS**

**2002**

**JOÃO NATEL POLLONIO MACHADO**

**NEUROPATIA PERIFÉRICA EM INDIVÍDUOS HIV  
POSITIVOS**

**Dissertação apresentada à Universidade Federal de  
Santa Catarina, para obtenção do Título de Mestre  
no Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas.**

**Coordenador do Curso: Prof. Dr. Armando José d'Acampora**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Silvia Modesto Nassar**

**Co-Orientador: Prof. Dr. Sérgio Monteiro de Almeida.**

**FLORIANÓPOLIS**

**2002**

Natel, João Pollonio Machado

Neuropatia periférica em indivíduos HIV positivos/João Natel Pollonio Machado

– Florianópolis, p. 2002

101 p.

Orientadora: Silvia Modesto Nassar.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Santa Catarina – Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

1. AIDS (Doença). 2. HIV (Vírus). 3. Neuropatia. 1. Nassar, Silvia Modesto.

II. Universidade Federal de Santa Catarina. III. Título.

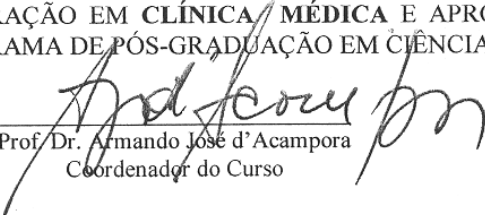


Universidade Federal de Santa Catarina  
Centro de Ciências da Saúde  
Mestrado em Ciências Médicas

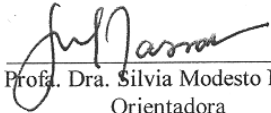
  
JOÃO NATEL POLLONIO MACHADO

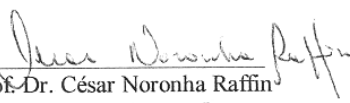
ESSA DISSERTAÇÃO FOI JULGADA ADEQUADA PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE  
MESTRE EM CIÊNCIAS MÉDICAS

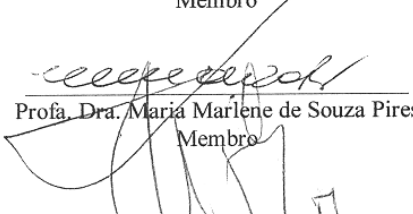
COM ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA E APROVADA EM SUA  
FORMA FINAL PELO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS.


  
Prof. Dr. Armando José d'Acampora  
Coordenador do Curso

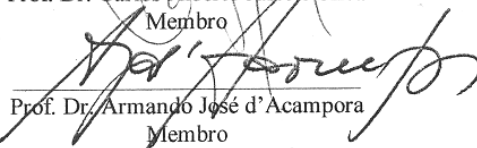
Banca Examinadora:

  
Prof. Dra. Sílvia Modesto Nassar  
Orientadora

  
Prof. Dr. César Noronha Raffin  
Membro

  
Profa. Dra. Maria Marlene de Souza Pires  
Membro

  
Prof. Dr. Carlos Alberto Justo e Silva  
Membro

  
Prof. Dr. Armando José d'Acampora  
Membro

Florianópolis, 21 de outubro de 2002.





Universidade Federal de Santa Catarina  
Centro de Ciências da Saúde  
Mestrado em Ciências Médicas

### ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

**CANDIDATO: JOÃO NATEL POLLONIO MACHADO**

A partir das nove horas do dia vinte e um de outubro do ano dois mil e dois, no Auditório do Laboratório da Técnica Operatória, localizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, a Comissão Examinadora, constituída pelos Professores Silvia Modesto Nassar, César Noronha Raffin, Maria Marlene de Souza Pires, Carlos Alberto Justo e Silva e Armando José d'Acampora, procedeu ao exame da Dissertação de Mestrado apresentada pelo aluno **JOÃO NATEL POLLONIO MACHADO**, intitulada "**NEUROPATIA PERIFÉRICA EM INDIVÍDUOS HIV-1 POSITIVOS**". Após explanação feita pelo candidato, o mesmo foi argüido pela Comissão Examinadora, sendo aprovado com os seguintes conceitos, nos termos da Resolução 010/CUn/97 e Regimento Interno do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Nada mais havendo a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrou-se a presente ata que vai assinada por todos os membros da Comissão Examinadora.

NOME:	ASSINATURA	CONCEITO
Profª. Dra. Silvia Modesto Nassar.....		A
Prof. Dr. César Noronha Raffin.....		A
Profª. Dra. Maria Marlene de Souza Pires.....		A
Prof. Dr. Carlos Alberto Justo e Silva.....		A
Prof. Dr. Armando José d'Acampora.....		A

Florianópolis, 21 de outubro de 2002.

Profª. Dra. Silvia Modesto Nassar  
Presidente da Comissão Examinadora



Dedico esta dissertação a Denise, Juan, Vítor, Ettore e Júlia.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos pacientes que permitiram a realização deste estudo, depositando esperança de que seus esforços possam mitigar os problemas associados à infecção pelo HIV.

A Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Silvia Modesto Nassar, pela orientação, emprestando toda sua capacidade para o êxito desta dissertação.

Aos meus amigos neurologistas, Walter Roque Teixeira, Fernando César Beduschi, César Guiotoku e Alessandra Zanatta, pelo constante apoio.

À Secretaria Municipal de Blumenau e em extensão ao Ambulatório de DST/AIDS, por permitir a realização deste trabalho e em especial a Dr<sup>a</sup> Mirreile Teixeira de Melo Spera, que prontamente soube entender a relevância do tema estudado, auxiliando no encaminhamento dos pacientes.

À Universidade Regional de Blumenau, especialmente ao Departamento de Medicina, pelo desafio da docência e apoio à pesquisa, e em especial ao amigo Hamilton Fogaça.

À Mônica Rodrigues Simão e Luciana Schroeder pelo inestimável auxílio.

# ÍNDICE

<b>RESUMO</b> .....	vii
<b>SUMMARY</b> .....	viii
<b>1 INTRODUÇÃO:</b> .....	9
1.1 Histórico das Neuropatias Associadas ao HIV .....	9
1.2 Tipos de Neuropatias Associadas ao HIV .....	11
1.2.1 Polineuropatia Distal Simétrica (PDS) .....	12
1.2.2 Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória .....	14
1.2.3 Mononeuropatia Múltipla .....	15
1.2.4 Polirradiculopatia Progressiva .....	16
1.2.5 Neuropatia Periférica Induzida por Análogos dos Nucleosídeos .....	17
1.2.6 Neuropatia Periférica Associada à Síndrome da Linfocitose Infiltrativa Difusa .....	19
1.2.7 Neuropatia Autonômica .....	19
1.2.8 Neuropatia Periférica Subclínica .....	20
1.2.9 Outras Neuropatias Periféricas Associadas ao HIV .....	20
1.3 Miopatia Associada ao HIV .....	20
1.4 Histórico das Neuropatias Periféricas Associadas ao HIV no Brasil .....	21
<b>2 OBJETIVO</b> .....	23
<b>3 MÉTODO</b> .....	24
3.1 Tipo de Estudo .....	24
3.2 Amostra .....	24
3.3 Critérios de Inclusão .....	24
3.4 Critérios de Exclusão .....	24
3.5 Coleta dos Dados .....	24
3.6 Métodos de Avaliação e Instrumentos .....	26
3.6.1 Estudos de Condução Nervosa Motora .....	26
3.6.2 Estudos de Condução Nervosa Sensitiva .....	27
3.6.3 Respostas Tardias .....	27
3.7 Categorias de Diagnóstico .....	27
3.7.1 Diagnóstico Eletrofisiológico .....	27
3.7.1.1 Padrão Axonal .....	28
3.7.1.2 Padrão Desmielinizante .....	28
3.8 Definição dos Tipos de Neuropatia Periférica .....	29
3.8.1 Polineuropatia Distal Simétrica .....	29
3.8.2 Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda .....	29
3.8.3 Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica .....	30
3.8.4 Polirradiculopatia Progressiva .....	30
3.8.5 Mononeuropatia Múltipla .....	30
3.9 Análise Estatística .....	30
3.10 Aspectos Éticos .....	32



<b>4 RESULTADOS</b> .....	33
4.1 Características Gerais da Amostra .....	33
4.2 Anormalidades Diagnósticas .....	34
4.3 Polineuropatia Distal Simétrica. ....	35
4.3.1 Características Clínicas .....	35
4.3.2 Anormalidades Eletroneuromiográficas .....	36
4.3.3 Associação entre a Idade e PDS .....	37
4.3.4 Associação entre Tempo de Infecção pelo HIV e PDS .....	37
4.3.5 Associação entre o Estado imunológico e PDS .....	38
4.3.5.1 Contagem de Células CD4.....	38
4.3.5.2 Categorias de Células CD4 CDC 1993 .....	38
4.3.5.3 Carga Viral.....	39
4.3.5.4 Categorias de Carga Viral.....	39
4.3.5.5 Categorias Clínicas CDC 1993 .....	40
4.4 Associação entre a Gravidade da Infecção pelo HIV e PDS .....	41
4.5 Associação entre o Uso de análogos dos Nucleosídeos e PDS.....	43
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	44
5.1 Frequência da Neuropatia Periférica.....	44
5.2 Polineuropatia Distal Simétrica .....	45
5.3 Associação entre a Gravidade da Infecção pelo HIV e PDS .....	48
5.4 Associação entre o Uso dos Análogos dos Nucleosídeos e PDS.....	50
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	55
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	56
<b>8 ANEXOS</b> .....	77

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** As neuropatias periféricas são as complicações neurológicas mais freqüentes na infecção pelo HIV e apesar de acarretarem importante morbidade são pouco diagnosticadas. O presente estudo teve como objetivos: estimar a freqüência de neuropatia periférica em indivíduos HIV e identificar possíveis associações entre neuropatia periférica e a gravidade da infecção pelo HIV, e o uso de terapia anti-retroviral.

**MÉTODO:** Estudo de corte transversal realizado em 68 indivíduos HIV, acima de 18 anos de idade, atendidos regularmente no programa DST-AIDS do município de Blumenau. Todos com estado imunológico definido, avaliados clinicamente e através de estudos de condução nervosa.

**RESULTADOS:** As anormalidades clínicas e eletrofisiológicas foram diagnosticadas em 51,5% dos indivíduos HIV. A Polineuropatia Distal Simétrica (PDS) representou 80,0% destas anormalidades, portanto presentes em 41,2% dos pacientes. Os achados clínicos mais freqüentes foram parestesias (53,6%) e diminuição da sensibilidade vibratória (57,2%) nos membros inferiores e hipo/arreflexia do aquileu (57,1%); alterações motoras ou nos membros superiores foram raras. O achado eletrofisiológico mais freqüentemente encontrado foi o de leve acometimento axonal do nervo sural (89,2%). Aplicando-se análise de correspondência multivariada, a PDS tendeu a ocorrer em indivíduos com maior gravidade da infecção pelo HIV (AIDS, CD4 menor que 200/mm<sup>3</sup> e carga viral maior que 30.000 cópias/ml) e nos pacientes cujo esquema de terapia anti-retroviral excluía a associação de zidovudina e lamivudina.

**CONCLUSÕES:** A neuropatia periférica é a complicação neurológica mais freqüente na infecção pelo HIV, sendo a PDS o tipo de neuropatia periférica mais encontrada. A PDS é caracterizada como uma axonopatia distal predominantemente sensitiva e tende a ocorrer em indivíduos com imunossupressão avançada. A associação de zidovudina e lamivudina tende um efeito protetor à ocorrência de PDS.

## SUMMARY

**INTRODUCTION:** Peripheral neuropathy frequently accompanies HIV infection. Although common, they are often overlooked and add considerable morbidity to HIV patients.

**METHODS:** A cross sectional study was conducted in a cohort of adults outpatients with HIV infection; they underwent standardized clinical and electrophysiological assessments (median and sural nerve sensory conduction and median and peroneal motor nerve conduction studies).

**RESULTS:** Of 68 patients, 28 (41.2%) had symmetric polyneuropathy (DSP). Paresthesias in lower limbs (53.6%), decreased or absent ankle jerks (57.1%) and decreased vibratory perception (57.2%) were the most common clinical features. The most sensitive electrophysiological sign was low amplitude potential of sural nerves (89.2%), which suggests affection of distal axon. DSP was more frequent in the low CD4 cohort (less than 200 cells/mm<sup>3</sup>, AIDS and viral load greater than 30.000/ml and those patients who were not zidovudine-lamivudine users.

**CONCLUSIONS:** Peripheral neuropathy is a frequent neurological complication in HIV patients. DSP is the most common type of peripheral neuropathy in these patients and there is frequently correlation with moderate to severe immunosuppression. Ziduvudine-lamivudine therapy appears to protect against DSP.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Histórico das Neuropatias Associadas ao HIV:

Uma breve publicação, em 1.981, sobre cinco casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* em indivíduos homossexuais, previamente hígidos, foi o primeiro relato sobre um novo tipo de imunodeficiência adquirida humana associada a infecções oportunistas.<sup>1</sup> Nesse mesmo ano, três outros artigos foram publicados em um mesmo número do *New England Journal of Medicine*, despertando a atenção e ampliando os casos de pneumocistose, e agregando outras infecções raras em pacientes imunodeprimidos;<sup>2</sup> em setembro de 1.982, o termo Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (AIDS) foi pela primeira vez empregado.<sup>3</sup>

Um extraordinário avanço consistiu no isolamento do agente etiológico, em 1.983, e sua identificação como um vírus RNA, da família dos *Retroviridae*, subfamília *Lentiviranae*.<sup>4</sup> Esta família de vírus engloba os denominados vírus linfotrópicos humanos do tipo I e II, responsáveis por quadros de paraparesia espástica tropical e leucemia de células T nos adultos.<sup>5</sup> O novo vírus descoberto foi denominado de HTLV III, hoje conhecido como vírus da imunodeficiência humana adquirida ou HIV.

Em 1.986, deu-se início ao uso de testes sorológicos visando à identificação de anticorpos virais, com grande impacto principalmente na triagem de doadores de sangue. Nesse mesmo ano, o *Center for Disease Control* (CDC), dos Estados Unidos, sistematizou os conhecimentos com o primeiro sistema de definição e classificação sobre a AIDS.<sup>6</sup> Os progressos no diagnóstico e tratamento e a quimioprofilaxia das infecções oportunistas do sistema nervoso central (SNC) e, principalmente, o início da terapia anti-retroviral mudaram a perspectiva sombria acerca da doença, com uma drástica redução na morbidade e mortalidade.

Apesar de todos esses avanços, a AIDS continuou dizimando vidas, estimadas em cerca de vinte e nove milhões de pessoas, com trinta e seis milhões de infectados, um terço crianças. Com esses números, O Conselho de Segurança da

Organização das Nações Unidas considerou um problema de segurança mundial, passível de levar à instabilidade política em países pobres passíveis de terem parte de sua população jovem exterminada pela AIDS.<sup>7</sup>

A identificação do HIV como lentivírus, vírus responsáveis por uma série de doenças neurológicas em animais, despertou maior atenção para seu possível neurotropismo em humanos e para doenças que poderiam ser direta ou primariamente atribuídas ao vírus HIV.<sup>5,8</sup>

Os primeiros relatos de envolvimento do sistema nervoso na AIDS foram direcionados para infecções oportunistas pouco usuais e linfoma do SNC, que afetavam cerca de 40% dos pacientes com doença avançada, e em 10% eram a manifestação inicial que definia AIDS.<sup>9,10</sup> No entanto, crescentes descrições de casos de demência não associados a neoplasias ou infecções oportunistas, culminando com uma frequência de 50% nos pacientes com AIDS antes do advento da terapia anti-retroviral,<sup>11</sup> levaram à hipótese de que o HIV pudesse, por si, ser o responsável pelos quadros demenciais. Ratificando o neurotropismo do vírus HIV, acumularam-se relatos do isolamento do vírus HIV em autópsias de casos de demência associada à AIDS, e a detecção de anticorpos anti-HIV no líquido cefalorraquidiano (LCR) em casos acometendo tanto o SNC quanto o sistema nervoso periférico (SNP).<sup>8,12,13</sup>

Uma nova condição passou a ser descrita nos pacientes com imunossupressão avançada: a presença de quadros intensamente dolorosos, simétricos e distais nos membros inferiores, muito similares às neuropatias periféricas axonais do tipo *dying-back*,<sup>14</sup> como por exemplo, na polineuropatia diabética. A ausência de agentes etiológicos específicos e a observação em poucos casos, hoje contestada, da presença do vírus HIV no nervo periférico ou no gânglio da raiz dorsal,<sup>12</sup> fizeram com que este tipo de polineuropatia predominantemente sensitiva distal (PDS) associada ao HIV fosse considerada uma manifestação direta do HIV.<sup>5</sup>

Desde a primeira observação de envolvimento do nervo periférico na AIDS, em 1983,<sup>9</sup> diferentes tipos de neuropatias periféricas têm sido crescentemente

relatadas e definidas, tornando-se as manifestações neurológicas mais comuns nos pacientes com infecção HIV, ocorrendo em quaisquer estágios desta infecção e não raramente sendo a apresentação inicial na AIDS.<sup>9,10,15,16,17,18,19, 20, 21</sup>

Nas séries iniciais, a frequência de neuropatia periférica variava de 10 a 15%. Porém, com o aumento da sobrevida dos pacientes, houve um incremento na incidência das neuropatias periféricas, com uma frequência atual oscilando de 30% a 88%.<sup>10,11,19,22,23,24</sup> Esta ampla discrepância pode ser atribuída aos seguintes fatores: o estágio da infecção HIV e ao interesse no diagnóstico da neuropatia periférica.<sup>9,25</sup>

Os exames complementares, além de confirmarem os casos de neuropatia periférica diagnosticados clinicamente, também permitem a detecção de casos subclínicos; estes exames podem ser a eletromiografia,<sup>26,27</sup> os testes quantitativos para limiares de sensibilidade vibratória<sup>28</sup> ou de temperatura,<sup>29</sup> a biópsia de pele avaliando a densidade de fibras nervosas intraepidermais,<sup>30,31</sup> e a biópsia do nervo sural, onde alterações compatíveis com degeneração axonal e/ou desmielinizante foram encontradas quase que universalmente nos pacientes HIV.<sup>13,14</sup>

Há uma reconhecida associação entre os diferentes tipos de neuropatia periférica e o estado imunológico dos pacientes HIV. Na seroconversão e nos estágios iniciais, são mais frequentes as neuropatias imunomediadas, tais como as polirradiculoneuropatias desmielinizantes inflamatórias agudas e crônicas,<sup>32,33</sup> mononeuropatias cranianas - paralisias faciais periféricas, paralisias laríngeas.<sup>17,34</sup> Nos estágios mais avançados de imunossupressão, usualmente com contagem de células CD4  $<200/\text{mm}^3$ , o acometimento do nervo periférico é mais grave, predominando lesões axonais com apresentações diversas – mononeurites múltiplas, polirradiculites progressivas associadas à infecção oportunistas, como citomegalovírus (CMV), herpesvírus ou infiltrações neoplásicas.<sup>35,36</sup>

## **1.2 Tipos de Neuropatias Associadas ao HIV:**

Qualquer parte do SNP pode ser acometida pela infecção HIV, desde o corno anterior da medula até o envolvimento primário do músculo.<sup>37</sup> Portanto, uma grande variedade de condições tem sido descrita, com características clínicas e

eletrofisiológicas bem definidas e em estreita relação com o estado imunológico.<sup>38</sup> Passaremos a descrever os principais tipos de acometimento neuromuscular na infecção pelo HIV.

### **1.2.1 Polineuropatia Distal Simétrica:**

A polineuropatia distal simétrica (PDS), é a desordem neurológica mais comum associada à infecção HIV, com uma frequência em torno de 35% em diversas séries clínicas<sup>11,21,23,25,33,34,37,39,40,41,42,43,44,45</sup> e próxima a 100 % nas séries patológicas.<sup>13,40,46</sup>

O estudo MACS (*Multicenter AIDS Cohort Study*) avaliou a incidência de seis diferentes condições neurológicas entre 1985 e 1992. A PDS foi a única condição neurológica que teve um aumento na sua frequência, especialmente nos dois últimos anos do estudo, quando houve a introdução da terapia anti-retroviral.<sup>8</sup>

Diversos estudos confirmaram que a PDS ocorre, principalmente, nos estágios avançados da doença HIV, com imunossupressão avançada, e em paralelo com o decréscimo da contagem de células CD4.<sup>40,47,48</sup>

Os sinais e sintomas são usualmente simétricos, distais, predominantemente sensitivos, que variam desde leves parestesias nas solas dos pés até intensas disestesias. Ao exame clínico, há diminuição ou até mesmo ausência dos reflexos tendinosos, notadamente os aquileus. Raramente há queixa de fraqueza dos músculos intrínsecos dos pés. Nas fases mais tardias da PDS, estas anormalidades também podem ser observadas nos membros superiores, porém menos graves do que nos membros inferiores.<sup>10,16,23,37,38,39,41</sup>

Os estudos eletrofisiológicos são compatíveis com uma neuropatia axonal distal, sensitiva e simétrica nos membros inferiores. A redução na amplitude do potencial de ação sensitiva do nervo sural é a anormalidade mais freqüente e alterações nos estudos de condução motora ou respostas tardias são raras. A eletromiografia de agulha pode demonstrar desnervação parcial, particularmente nos músculos intrínsecos dos pés. Em concordância com a clínica, achados eletrofisiológicos são raramente encontrados nos membros superiores.<sup>38,39,49,50</sup>

O LCR é usualmente normal ou pode apresentar anormalidades inespecíficas nas fases de imunossupressão avançada, tais como leve pleocitose monomorfonuclear ou hiperproteínoorraquia discreta.<sup>25,51,52</sup>

Os achados patológicos encontrados nas biópsias dos nervos surais são a degeneração axonal de fibras finas mielínicas e amielínicas de variável intensidade, afetando principalmente as regiões mais distais, a presença de infiltrado de macrófagos ativados permeando o epineuro e/ou endoneuro, o aumento da densidade de linfócitos T CD8.<sup>35,53,54</sup> Rance et al. descreveram degeneração do trato grácil e perda de neurônios no gânglio da raiz dorsal, e sugeriram que estas alterações determinariam uma degeneração axonal e distal do prolongamento do nervo periférico.<sup>54</sup>

Estudos, empregando técnicas de amplificação de DNA, falharam em demonstrar a presença do HIV nas células de Schwann, axônios e fibras musculares, concluindo que a infecção direta pelo vírus não é responsável pela PDS.<sup>29,53,55,56,57,58,59</sup> A hipótese mais aceita é a de que a ação linfotrópica do vírus HIV diminui o número de linfócitos CD4 Th2, com depleção das interleucinas 4 e 10 e conseqüente aumento de macrófagos ativados e linfócitos CD8 no gânglio da raiz dorsal e no nervo periférico. Esta proliferação celular seria a via final comum para o dano axonal observado na PDS.<sup>58,59,60</sup>

Outras condições comuns associadas à infecção HIV, que podem predispor ou agravar a PDS, são deficiências nutricionais, deficiência de vitamina B12,<sup>61,62,63</sup> ácido fólico e acetilcarnitina,<sup>64</sup> drogas neurotóxicas como isoniazida, metronidazol, alcalóides da vinca, talidomida, dapsona,<sup>37,64,65</sup> e a co-infecção pelo *Mycobacterium avis-intracellulare*.<sup>66</sup> A desnutrição e a perda de peso são comuns em pacientes com AIDS, com ou sem PDS, podem refletir apenas um marcador indicativo de doença avançada pelo HIV.<sup>8,48</sup>

Nas necropsias dos casos de PDS grave e contagem de CD4 <50/mm<sup>3</sup> foram descritas inclusões citoplasmáticas ou partículas de citomegalovírus nos nervos periféricos e gânglio da raiz dorsal, embora a presença destas partículas possa



refletir infecção sistêmica pelo citomegalovírus, comum em fase avançadas de imunossupressão.<sup>13,54,55,67</sup>

O tratamento da PDS é apenas sintomático, com a estratégia para analgesia semelhante à dor no câncer, porém com resultados modestos.<sup>68</sup> As opções terapêuticas mais empregadas são a carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, nortriptilina, amitriptilina, mexetiline, lidocaína tópica, fator de crescimento neural recombinante, peptídeo T, capsaïcina, acupuntura.<sup>61,69,70,71,72,73,74,75,76</sup>

### **1.2.2 Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória:**

Estas neuropatias apresentam duas formas de apresentação, aguda e crônica e foram descritas em todos os estágios da infecção pelo HIV, com uma frequência maior nas fases iniciais ou na seroconversão,<sup>11,17,20,77</sup> e menos comum nos estágios mais avançados de imunossupressão.<sup>33,78</sup> Por outro lado, atualmente o vírus HIV é considerado a principal condição associada à Síndrome de Guillain-Barré.<sup>11,16,33,35,79,80,81</sup>

A polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda ou Síndrome de Guillain-Barré associada ao HIV não difere dos casos idiopáticos, em relação à idade de início, sexo, apresentação clínica, evolução, prognóstico, alterações eletrofisiológicas e tratamento.<sup>34,45,82,83,84</sup>

A progressão clínica é monofásica, usualmente em dias e alcança seu nadir em quatro semanas, estabilização em até oito semanas e partir daí, melhora progressiva; o envolvimento respiratório é incomum, ocorrendo somente nos casos mais graves.<sup>33,79</sup>

As anormalidades eletromiográficas são compatíveis com desmielinização segmentar, com significativo prolongamento da latência motora e redução na velocidade de condução motora, presença de bloqueio de condução motora ou dispersão temporal, e prolongamento das latências mínimas das Ondas F.<sup>33,34,41,50</sup>

A celularidade do LCR aponta diferenças relevantes entre os casos idiopáticos e os associados ao HIV; naqueles o padrão é de dissociação albumino-citológica, com celularidade normal e nos casos associados ao HIV observa-se

pleocitose com predomínio linfocítico, usualmente entre 20-50 células/mm<sup>3</sup>.<sup>16,33,35,79,80,81</sup>

Na polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica a fraqueza muscular tende a ser simétrica, progressiva, moderada a severa, proximal e distal, discreto acometimento sensitivo e diminuição ou até mesmo abolição dos reflexos tendinosos.<sup>33</sup>

Os achados eletrofisiológicos são similares aos observados na forma aguda e o LCR geralmente é anormal com pleocitose linfocítica e hiperproteínoorraquia acentuada, sendo estas alterações menos pronunciadas nos casos não associados ao HIV.<sup>16</sup>

Na biópsia do nervo sural na polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante associada ao HIV foram descritos edema subperineural, com escasso infiltrado de células mononucleares perivenular ou endoneural, predominantemente de células CD8, aumento da expressão dos antígenos de histocompatibilidade maior do tipo II e desmielinização segmentar mediada por macrófagos. Casos mais graves cursam com degeneração axonal concomitante. Não foram observadas partículas virais semelhantes ao HIV no nervo periférico.<sup>20,35,38,81</sup>

### **1.2.3 Mononeuropatia Múltipla:**

A mononeuropatia múltipla tem como característica a presença de acometimento multifocal e assimétrico dos nervos cranianos e/ou periféricos. Nos estágios iniciais da infecção pelo HIV, com contagem celular CD4 >220/mm<sup>3</sup>, o acometimento é limitado a um ou poucos nervos, como o nervo facial e o laríngeo recorrente e com resolução espontânea dos sintomas ou melhora com o uso de imunomoduladores.<sup>38,85,86</sup> No entanto, nas fases mais avançadas da doença HIV e a conseqüente depleção de células CD4, o acometimento dos nervos periféricos é mais extenso, com rápida progressão do padrão multifocal para polineuropatia.<sup>38,87</sup>

Os achados eletromiográficos são compatíveis com degeneração axonal e na eletromiografia de agulha desnervação aguda e crônica; achados desmielinizantes podem ser encontrados nos estágios iniciais da infecção HIV.<sup>88</sup> O LCR é geralmente

anormal, porém com achados inespecíficos, como leve pleocitose mononuclear e moderada hiperproteínoorraquia.<sup>52</sup> Nos casos de mononeuropatia múltipla em pacientes com contagem de células CD4 <50/mm<sup>3</sup> a pesquisa de CMV deve ser solicitada no LCR, principalmente quando há retinite ou gastroenterite pelo CMV.<sup>89</sup>

Na AIDS, quando há acometimento de pares cranianos, outras etiologias possíveis são criptococose, toxoplasmose, *Herpes zoster*, linfoma, crioglobulinemia e CMV.<sup>21,89,90</sup>

#### **1.2.4 Polirradiculopatia Progressiva:**

As polirradiculopatias progressivas ou polirradiculopatias lombossacrais agudas são encontradas nos estágios avançados da infecção pelo HIV, e estão entre as complicações neurológicas mais devastadoras, por serem intensamente dolorosas e incapacitantes.<sup>91,92</sup>

A apresentação clínica é similar à síndrome da cauda equina, com intensas parestesias e dores irradiadas para os membros inferiores e fraqueza distal. Todas as formas de sensibilidade são acometidas e evoluem rapidamente para paraplegia flácida, arreflexica e envolvimento dos esfíncteres.<sup>35,37,91,93</sup>

Os achados eletromiográficos confirmam extenso dano axonal com desnervação aguda e em até 35% dos casos há associação entre PDS e polirradiculopatia progressiva.<sup>91,94</sup> Os achados de necropsia nas polirradiculopatias progressivas consistem de extensa inflamação das raízes lombossacras dorsais e ventrais com infiltrado de células polimorfonucleares e necrose de raízes dorsais associados à presença de inclusões citomegálicas nucleares e intracitoplasmáticas nas células endoteliais, células de Schwann e das células endimárias.<sup>94,95,96,97</sup>

Outras etiologias menos comuns da polirradiculopatia progressiva são infecções oportunistas pelo herpesvírus, toxoplasmose, *Mycobacterium avis*, neurosífilis e a disseminação leptomeníngea de linfomas sistêmico ou primário do cone medular.<sup>67,98,99</sup>

### **1.2.5 Neuropatia Periférica Induzida por Análogos dos Nucleosídeos:**

Um avanço considerável na sobrevivência dos pacientes infectados pelo vírus HIV foi a introdução dos anti-retrovirais, reduzindo as desordens neurológicas associadas ao HIV quando comparados com pacientes não tratados.<sup>100,101,102</sup> Estas medicações pertencem a três classes diferentes: os inibidores das proteases do HIV, os inibidores da transcriptase reversa análogo dos nucleosídeos e os inibidores da transcriptase reversa não análogos aos nucleosídeos.

Os análogos dos nucleosídeos inibem a replicação viral por competir com as bases nitrogenadas do DNA, impedindo sua incorporação do DNA viral pela transcriptase reversa ou por causar o término precoce da cadeia viral após a incorporação do DNA viral.<sup>103</sup>

Os análogos dos nucleosídeos didanosina, estavudina e a zalcitabina apresentam uma toxicidade seletiva para o nervo periférico, determinando um quadro clínico semelhante a PDS.<sup>104,105</sup> O início dos sintomas pode ser importante nesta diferenciação, pois na PDS os sintomas ocorrem ao longo de meses, enquanto as neuropatias induzidas pelos análogos de nucleosídeos tendem a ocorrer mais agudamente, e com a sua retirada os sintomas desaparecem em 4 a 8 semanas.<sup>105,106,107</sup>

Esta toxicidade é dose-dependente e cumulativa, quando empregadas altas doses dos análogos dos nucleosídeos.<sup>108</sup> O mecanismo desta neurotoxicidade é a inibição da DNA  $\gamma$  polimerase, responsável pela replicação do DNA mitocondrial.<sup>109,110,111,112</sup>

A idade, escores baixos na escala funcional de Karkofsky, história pregressa de neuropatia periférica e depleção do nível de acetilcarnitina são fatores de risco reconhecidos para o desenvolvimento de neuropatia periférica induzida pelos ARV.<sup>64,110,113</sup>

A azidotimidina (3'-azido-2'-deoxitimidina) ou zidovudina (AZT) foi o primeiro ARV aprovado para o tratamento da infecção pelo HIV, e seu uso em monoterapia demonstrou diminuir a frequência e retardar a progressão da AIDS,

prolongando a sobrevivência. Seu principal efeito colateral é a supressão da medula óssea, efeito dose-dependente e reversível com a sua interrupção.<sup>100,101</sup>

Em contraste com outros análogos dos nucleosídeos, não foram descritos sintomas ou sinais de neuropatia periférica nos estudos da fase 1 em pacientes com HIV assintomáticos. Inclusive, em pacientes com neuropatia periférica, o uso da zidovudina trouxe melhora dos sintomas e dos parâmetros eletrofisiológicos, que foram atribuídos à ação direta do AZT sobre a replicação viral e reconstituição do sistema imunológico.<sup>24,106,114,115,116</sup>

A pancreatite e a PDS intensamente dolorosa são efeitos adversos dose-limitante e cumulativos bem conhecidos do uso da didanosina (ddI). As disestesias são restritas às extremidades inferiores e se desenvolvem após doze semanas do início do tratamento. São relacionados ao uso em monoterapia em altas doses diárias, e após a retirada do ddI ocorre à resolução dos sintomas em quatro a oito semanas.<sup>112,116,117</sup>

A zalcitabina ou dideoxicitidina (ddC) é outro análogo nucleosídeo que inibe *in vitro* a replicação do HIV e melhora parâmetros como a contagem de células CD4 e a antigenemia p24. O seu principal efeito colateral é neuropatia periférica dose e tempo limitante, e que ocorreu em cerca da metade dos pacientes nos estudos da fase 1, com severa disestesia e parestesia acometendo predominantemente os membros inferiores, diminuição do reflexo aquileu, e em 10 % dos casos foi necessária à suspensão da zalcitabina.<sup>106,118,119,120</sup>

A estavudina ou 2'-3'dideoximidina (d4T), quando utilizada em monoterapia, apresentou, nos estudos da fase 1, uma incidência de neuropatia periférica em 55% dos pacientes; os sintomas dor, parestesias, amortecimento e câibras ocorreram entre a quinta e a quadragésima sexta semana de tratamento e estavam fortemente relacionadas com a dose total. Outros fatores que aumentam o risco do aparecimento da PDS induzida pelo d4T são a baixa contagem de células CD4, história prévia de neuropatia periférica, anemia, índice de Karnofsky <80 e estágio avançado da infecção HIV.<sup>121</sup>

A lamivudina (3TC) é igualmente neurotóxica, exacerbando neuropatia pré-existente. A ocorrência de neuropatia periférica atribuída ao seu uso é menos descrita e o 3TC *in vitro* mostrou ser menos tóxico para a mitocôndria.<sup>109</sup>

### **1.2.6 Neuropatia Periférica Associada à Síndrome da Linfocitose Infiltrativa Difusa:**

A Síndrome da Linfocitose Infiltrativa Difusa é rara, ocorrendo nos pacientes HIV com alta contagem de células CD4, e é caracterizada por hiperlinfocitose de células CD8, fenômenos seca, envolvimento multivisceral e infiltração dos nervos periféricos pelas células T CD8.<sup>122</sup>

Determina uma neuropatia dolorosa, aguda ou subaguda, simétrica, com padrão axonal. A biópsia do nervo sural revela a presença de infiltrados angiocêntricos de células CD8, sem necrose mural, abundante expressão da proteína HIV p24 em macrófagos e detecção da carga proviral HIV pela análise da PCR em homogeneizado de nervo. Esta forma de neuropatia periférica associada ao HIV responde adequadamente ao uso de zidovudina e corticosteróides orais.<sup>122,123</sup>

### **1.2.7 Neuropatia Autonômica:**

A disfunção do sistema nervoso autônomo, simpático e/ou parassimpático pode ocorrer em quaisquer fases da infecção pelo HIV, sendo mais frequentes nos pacientes com doença avançada.<sup>124,125</sup> A neuropatia autonômica foi primeiramente descrita em pacientes com AIDS e infecção pulmonar que apresentaram síncope durante a realização de biópsia por aspiração fina do pulmão e apresentaram frequentes anormalidades nos testes de variabilidade de frequência cardíaca, de controle de pressão arterial, da manobra de Valsalva e do teste do reflexo sudomotor quantitativo.<sup>125</sup>

Os sintomas comumente descritos nas neuropatias autonômicas são: taquicardia ao repouso, impotência sexual, disfunção de esfíncteres vesical e anal, hipotensão ortostática, síncope, diarreia e anidrose.<sup>125,126</sup>

### **1.2.8 Neuropatia Periférica Subclínica:**

Como o SNP pode estar envolvido em todas as fases da infecção pelo HIV, os estudos de condução nervosa ampliaram a possibilidade de diagnóstico das neuropatias periféricas mesmo em pacientes assintomáticos.<sup>26,27,127,128,129,130</sup>

Na fase de seroconversão, os achados eletrofisiológicos encontrados são preponderantemente desmielinizantes, ocasião em que as polirradiculoneuropatias desmielinizantes inflamatórias ocorrem com maior frequência. Com o avanço da imunossupressão, as alterações mais freqüentes são de uma neuropatia axonal com redução nas amplitudes dos potenciais de ação sensitiva do nervo sural.<sup>22,48,49,128,129,131,132</sup>

A redução nas amplitudes dos potenciais de ação motora, a redução das velocidades de condução e o prolongamento discreto das latências mínimas das Ondas F são achados menos frequentes. A intensidade das anormalidades eletrofisiológicas é mais pronunciada na imunossupressão avançada, na qual usualmente a contagem de células CD4 <100mm<sup>3</sup>.<sup>21,48,129,132</sup>

### **1.2.9 Outras Neuropatias Periféricas Associadas ao HIV:**

Outras apresentações incomuns de desordens neuromusculares na infecção pelo HIV foram relatadas: neurite braquial aguda, com rash exantematoso na seroconversão,<sup>133</sup> polirradiculopatia motora axonal não-dolorosa,<sup>134</sup> síndrome do túnel do carpo relacionada com uso de inibidores da protease<sup>35</sup> e meralgia parestésica,<sup>44,96</sup> casos similares à esclerose lateral amiotrófica,<sup>127,136,137</sup> mieloneuropatia sensitivas não-responsivas a cobalamina,<sup>138</sup> neuropatias atáxicas secundárias a ganglioneurites.<sup>35,139</sup>

### **1.3 Miopatia Associada ao HIV:**

O acometimento primário dos músculos estriados esqueléticos é menos comum do que o nervo periférico e pode ocorrer em qualquer estágio da infecção pelo HIV, até mesmo ser a manifestação inicial da AIDS.<sup>140,141,142</sup> Mialgias e a elevação de creatinofosfoquinase, apesar de freqüentes, são insuficientes para o diagnóstico de miopatia associada ao HIV, sendo necessária, para tanto, a presença

de fraqueza muscular proximal, a eletroneuromiografia com padrão miopático e a confirmação pela biópsia muscular.<sup>142,143</sup>

Na biópsia do músculo esquelético, o achado patológico mais comum é a degeneração esparsa de miofibrilas, com ocasionais infiltrados inflamatórios menos intensos do que os encontrados nas miopatias inflamatórias idiopáticas, como a polimiosite. Outras alterações patológicas descritas na infecção pelo HIV foram: a presença de corpos nemalínicos, a perda seletiva de filamentos grossos e a microvesiculação citoplasmática. Não há relatos de identificação do vírus HIV nos músculos.<sup>142,143</sup>

A patogênese ainda permanece desconhecida. Excepcionalmente, organismos oportunistas podem infectar os músculos em pacientes com AIDS, incluindo *Toxoplasma gondii*, CMV, microsporídeo, criptococcus, *Mycobacterium avium-intracellulare* e *Staphylococcus aureus*.<sup>40</sup>

A miopatia induzida pela zidovudina é uma manifestação tardia, ocorrendo de seis meses a dois anos após seu início; a biópsia muscular mostra a presença de *red ragged fibers*, que correspondem ao acúmulo anormal de mitocôndrias no sarcolema. A intervenção terapêutica mais importante nestes casos é a interrupção da zidovudina, com o desaparecimento gradual dos sintomas e normalização da creatinofosfoquinase.<sup>142</sup> Apesar de raros, foram descritos casos de doença da junção neuromuscular, tais como miastenia gravis.<sup>144,145</sup>

#### **1.4 Histórico das Neuropatias Periféricas Associadas ao HIV no Brasil:**

Há poucos trabalhos sobre neuropatia periférica nos pacientes HIV no Brasil. Os primeiros foram dois relatos de caso. Um deles abordou polirradiculite aguda dolorosa acompanhada de distúrbios da função superior, como apresentação inicial da AIDS,<sup>146</sup> outro consistiu do relato de seis casos de neuropatia periférica, sendo cinco PDS e um polirradiculoneuropatia desmielinizante crônica.<sup>147</sup>

Nascimento et al estudaram 40 pacientes com AIDS com avaliação clínica e neurofisiológica; 32 apresentavam clínica de neuropatia periférica; nos estudos de condução nervosa 33 apresentavam padrão axonal e 3 desmielinizante; em seis



pacientes os estudos eletromiográficos foram normais; os autores concluem afirmando que a polineuropatia é frequente na AIDS.<sup>148</sup>

Dois outros estudos remeteram à determinação da frequência de neuropatia periférica na infecção HIV. Rocha avaliou 340 indivíduos em todos os estágios de infecção relacionados ao HIV em um hospital-escola, no período de seis anos. A neuropatia periférica estavam presentes em 14,1% nos pacientes assintomáticos e em 41 % dos pacientes com AIDS.<sup>149</sup>

Araújo et al estudaram uma série de 39 crianças maiores de cinco anos, a maior parte desnutridas, no estágio AIDS e em uso de drogas neurotóxicas, treze (34,0%) apresentaram sintomas e sinais de neuropatia periférica. Os sintomas, dor e parestesias, não foram relatados espontaneamente, flutuantes no seu curso e leve em sua intensidade. A avaliação neurológica mostrou anormalidades em 19 pacientes (49,0%) como hiporreflexia tendinosa e diminuição na sensibilidade vibratória nos membros inferiores. Em seis crianças foram realizados estudos eletrofisiológicos, com padrão predominantemente axonal.<sup>150</sup>

## **2 OBJETIVO**

Investigar a presença de neuropatia periférica em indivíduos HIV tratados ambulatorialmente.

## **3 MÉTODO**

### **3.1 Tipo de Estudo:**

Observacional, descritivo, de corte transversal.

### **3.2 Amostra:**

Sessenta e oito pacientes acima de 18 anos, 51 homens e 17 mulheres, HIV positivos, determinados por dois métodos diferentes ELISA e Western Blot, que freqüentavam regularmente o Ambulatório DST/AIDS da Prefeitura Municipal de Blumenau. A seleção da amostra foi não probabilística, independente do estágio da infecção pelo HIV e a adesão ao estudo foi espontânea, e a participação dos pacientes consentidas após os mesmos serem informados sobre os objetivos do estudo e assinatura do Termo de Consentimento Informado (ANEXO II).

### **3.3 Critérios de Inclusão:**

Pacientes acima de 18 anos, HIV positivos que freqüentavam regularmente o Ambulatório DST/AIDS da Prefeitura Municipal de Blumenau.

Estado clínico definido pelos critérios do CDC 1993 e estado imunológico determinado pela contagem de células CD4 e carga viral, até seis meses da data de coleta dos dados.

### **3.4 Critérios de Exclusão:**

Foram excluídos do estudo pacientes com história de diabetes mellitus, etilismo severo, déficit cognitivo severo suficiente para colocar em dúvidas a confiabilidade das respostas do questionário, história pregressa de cirurgia lombar prévia, sintomas paroxísticos, flutuantes ou marcadamente assimétricos e o uso de drogas reconhecidamente tóxicas para o nervo periférico.

### **3.5 Coleta dos Dados:**

A coleta dos dados foi realizada em um único momento, pelo pesquisador principal, utilizando-se de um formulário (ANEXO III), com questionamentos sobre

a presença de sintomas de neuropatia periférica, parestesias, hiperestésias, fraqueza motora, atrofia e a realização de testes para avaliar as sensibilidades táteis, vibratórias e reflexos tendinosos profundos.

Os dados demográficos e os relativos a sexo, idade, grupo étnico, categoria de exposição e estágio da doença foram obtidos no momento da coleta dos dados e completados com dados do prontuário médico do Ambulatório DST/AIDS.

As informações relativas à idade, tempo da infecção do HIV, contagem de células CD4 e carga viral, início e tempo de uso dos ARV tiveram como referência o momento da coleta de dados. A categoria de exposição ao HIV foi a inicialmente descrita pelo indivíduo ou a documentada no prontuário médico.

O índice de massa corporal (IMC) foi obtido pela relação entre o peso em quilogramas e altura em metros quadrados ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ); e a classificação das categorias quanto ao IMC seguiu os padrões empregados na literatura atual.<sup>151</sup>

A capacidade funcional dos pacientes foi mensurada de acordo com a escala de Karnofsky.<sup>152</sup> (ANEXO IV)

Quanto à gravidade da infecção HIV, utilizou-se o Sistema Revisado de Classificação do CDC 1993,<sup>153</sup> que engloba parâmetros clínicos e contagem de linfócitos CD4 (ANEXO V). Nesta classificação, a infecção HIV está dividida em três categorias clínicas: A- infecção assintomática; B- sintomáticos, porém sem doença que definam AIDS e C- AIDS. Esta mesma classificação distingue três diferentes classes quanto à contagem de linfócitos CD4 1-  $>500/\text{mm}^3$ ; 2- entre 200–499/ $\text{mm}^3$ ; e 3- contagem  $<200/\text{mm}^3$ .

Ainda dentro da avaliação da gravidade da infecção pelo HIV, foi utilizada a determinação do nível do RNA viral plasmático ou carga viral, expresso em números de cópias/ml e subdividido conforme trabalhos prévios relacionando neuropatia periférica e AIDS em: 1-  $<1.000$  cópias/ml; 2- entre 1.000-30.000 cópias/ml; e 3-  $>30.000$  cópias/ml.<sup>154</sup>

### **3.6 Métodos de Avaliação e Instrumentos:**

Os estudos de condução nervosa seguiram um protocolo padronizado (ANEXO VI). Os estudos de condução nervosa foram realizados pelo pesquisador principal, utilizando um eletromiógrafo de dois canais da marca Dantec Cantata, (Copenhague, Dinamarca), empregando estimuladores bipolares com uma distância fixa de dois centímetros entre o cátodo e o ânodo, mantendo-se fixa a voltagem e variando a intensidade dos estímulos; para o registro dos potenciais de ação motor e sensitivo, empregaram-se eletrodos de superfície (13K60, Dantec<sup>®</sup>) de aço inoxidável, igualmente com uma distância fixa de dois centímetros entre o eletrodo ativo (G1) e o indiferente (G2). Foi levada em conta a preocupação de manter a temperatura do membro aquecido entre 32 e 34 C, sendo a correspondente aferição mensurada por termômetro digital (Electro-Therm, TMA 99, Boston, USA).

#### **3.6.1 Estudos de Condução Nervosa Motora:**

Os estímulos foram feitos empregando-se um estimulador bipolar, com estímulos supramáximos; os parâmetros avaliados dos potenciais de ação motora incluíram a determinação das latências distais e proximais no início da resposta negativa e expressas em milissegundos(ms); as amplitudes dos potenciais compostos de ação motora de ação em milivolts(mV), medidas pico a pico e a determinação da velocidade de condução motora foi aferida de maneira convencional, relacionando a distância entre os pontos de estímulo e a diferença de latências entre estes segmentos em metros por segundo(m/s).

Para o estudo de condução motora do nervo mediano, o eletrodo de captação foi colocado no músculo abductor curto do polegar e os estímulos distais aplicados no punho, a uma distância fixa de seis centímetros do eletrodo de captação, e os sítios proximais estimulados foram na fossa antecubital do cotovelo e na axila. Para o nervo fibular, o eletrodo de captação foi colocado no músculo extensor curto dos dedos, e os estímulos no tornozelo (distância fixa de oito centímetros do eletrodo de captação), cabeça da fíbula e cavo poplíteo.

### **3.6.2 Estudos de Condução Nervosa Sensitiva:**

Para o estudo de condução sensitiva do nervo mediano e sural foi mantida uma distância fixa de catorze centímetros entre o local do estímulo elétrico e o pólo ativo (G1) do eletrodo de captação e do modo antidrômico; os registros para o nervo mediano foram feitos no segundo dedo e para o nervo sural, abaixo do maléolo lateral; as amplitudes dos potenciais de ação sensitivos foram mensurados pico a pico em uV, sendo os valores das latências determinados no início do potencial e expressos em ms; a velocidade de condução foi calculada pela razão entre a distância e a latência de início em m/s.

### **3.6.3 Respostas Tardias:**

No estudo das Ondas F dos nervos motores, o cátodo foi direcionado proximal e aplicado no mínimo dez estímulos supramáximos. Para o nervo mediano, o eletrodo de captação foi colocado no músculo abductor curto do polegar, com os estímulos a seis centímetros do punho. Para o estudo das Ondas F do nervo fibular os eletrodos de captação foram colocados no músculo extensor curto dos dedos, e os estímulos a oito centímetros proximal do eletrodo de captação.

Não foram realizados estudos eletromiográficos com emprego de agulhas.

## **3.7 Categorias de Diagnóstico:**

### **3.7.1 Diagnóstico Eletrofisiológico:**

As anormalidades dos estudos de condução nervosa foram categorizadas como diagnóstica ou não-diagnóstica para neuropatia periférica. Quando diagnóstica, foram classificadas em axonal, desmielinizante ou mista (axonal e desmielinizante); sensitiva, motora ou sensitivomotora. Os parâmetros utilizados na literatura foram empregados para determinar os valores das latências, amplitudes dos potenciais de ação e das velocidades de condução e latências das Ondas F.<sup>155</sup>

### **3.7.1.1 Padrão Axonal:**

A neuropatia periférica foi classificada como axonal se preenchidos os seguintes critérios eletrofisiológicos.<sup>48</sup>

- 1 velocidade de condução normal ou  $>60,0\%$  do valor superior da normalidade.
- 2 latências motoras distais normais.
- 3 latências mínimas das Ondas F dentro do normal ou  $<125,0\%$  do limite superior da normalidade.
- 4 ausência de bloqueio de condução.

### **3.7.1.2 Padrão Desmielinizante:**

A neuropatia periférica foi classificada como desmielinizante se preenchidos pelo menos três critérios abaixo.<sup>83</sup>

- 1 redução na velocidade de condução motora em mais de dois nervos,  $80,0\%$  do valor inferior da normalidade se a amplitude dos potenciais de ação motora for  $>80,0\%$  ou  $70,0\%$  do valor inferior da normalidade e se amplitude dos potenciais de ação motora for  $<80,0\%$  do limite inferior da normalidade.
- 2 presença de bloqueio de condução, ou seja, redução na amplitude dos potenciais de ação proximal  $40,0\%$  em relação aos potenciais de ação distal ou a presença de dispersão temporal.
- 3 prolongamento das latências distais  $125,0\%$  do limite superior da normalidade em mais de dois nervos se a amplitude dos potenciais de ação motora for  $>80,0\%$  do limite inferior da normalidade ou  $>150,0\%$  do limite superior da normalidade se amplitude dos potenciais de ação motora for  $<80,0\%$  do limite inferior da normalidade.
- 4 ausência ou prolongamento das latências mínimas das Ondas F em mais de dois nervos motores  $>125,0\%$  do limite superior da normalidade, quando a amplitude dos potenciais de ação motora for  $>80,0\%$  e

150,0% quando a amplitude dos potenciais de ação motora for <80,0% do limite inferior da normalidade.

### **3.8 Definição dos Tipos de Neuropatia Periférica:**

#### **3.8.1 Polineuropatia Distal Simétrica:**

Inclui PDS associada ao HIV e a induzida pelo uso ARV, definidas segundo os critérios abaixo.<sup>8,48,154,156</sup>

- 1 presença de pelo menos um dos sintomas sensitivo (dor, parestesias e disestesias) predominantemente simétricas e distais nos membros inferiores.
- 2 presença de pelo menos um dos sinais: hipopalestesia (sensibilidade vibratória <10 s), hipoalgesia ou hiperalgesia dolorosa, diminuição ou ausência dos reflexos aquileus, parestesia de músculos distais predominantemente simétrica e nos membros inferiores.
- 3 alterações dos estudos de neurocondução compatível com dano axonal.
- 4 ausência de doenças sistêmicas (ex.diabetes mellitus) ou emprego de drogas neurotóxicas, como vincristina, isoniazida, metronidazol, talidomida e dapsona.

#### **3.8.2 Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda:**

Os critérios empregados para definir a Síndrome de Guillain-Barré ou polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda foram:<sup>157</sup>

- 1 critérios necessários: fraqueza progressiva de mais de um membro e diminuição ou abolição dos reflexos tendinosos.
- 2 critérios suportivos: fraqueza simétrica e progressão em até quatro meses; presença de sinais e sintomas sensitivos, envolvimento de pares cranianos, disfunção autonômica, hiperproteínoorraquia, achados eletromiográficos desmielinizantes e recuperação funcional.
- 3 achados que colocam em dúvida o diagnóstico: marcante assimetria dos sinais e envolvimento de esfíncteres.



4 critérios de exclusão: descartar porfiria intermitente aguda, difteria, botulismo.

### **3.8.3 Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica:**

Os critérios empregados para polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica foram:<sup>157</sup>

- 1 achados clínicos mandatórios: progressão da fraqueza muscular proximal e distal nas extremidades superiores e inferiores por mais de oito semanas, e abolição dos reflexos tendinosos.
- 2 achados complementares: estudos eletromiográficos compatíveis com desmielinização.

### **3.8.4 Polirradiculopatia Progressiva:**

Sintomas de fraqueza e perda sensitiva, leve ou severa. A perda sensitiva pode ser esparsa ou mais comumente nos dermatômos sacrais e presença de disfunção dos esfíncteres vesical e/ou anal. As características neurofisiológicas consistem estudos de condução normais ou discretamente alterados e redução nas amplitudes dos potenciais de ação motora.<sup>35,37,41</sup>

### **3.8.5 Mononeuropatia Múltipla:**

Acometimento assimétrico dos nervos periféricos com preservação dos reflexos tendinosos. Estudo eletromiográfico com padrão de acometimento multifocal, motor e sensitivo, axonal e/ou desmielinizante.<sup>33,37,41</sup>

## **3.9 Análise Estatística:**

Os procedimentos descritivos constituíram das seguintes medidas estatísticas: média, mediana, desvio padrão, amplitude mínima e máxima para as variáveis quantitativas, tais como idade, tempo de infecção pelo HIV, contagem de células CD4, carga viral, capacidade funcional e IMC.

Para testar a associação entre os grupos diagnósticos para neuropatia periférica e as variáveis, idade, tempo de infecção pelo HIV, contagem de células

CD4, carga viral, foram utilizados os testes de Levene e a Análise de Variância (ANOVA). O teste de Levene avaliou, entre os grupos, se os dados possuíam semelhança de variabilidade (homocedasticidade). Se homocedásticos, então o teste paramétrico ANOVA foi utilizado para avaliar a diferença entre as variáveis; caso contrário, utilizou-se o teste não-paramétrico U de Mann Whitney.

Para testar a associação entre os grupos diagnósticos para neuropatia periférica e as variáveis categoria clínica e contagem de células CD4 pelos critérios do CDC 1993, foram empregados os testes estatístico do qui-quadrado (teste  $\chi^2$ ).

Para investigar a existência de associação entre as variáveis categóricas, PDS e estado imunológico e a relação entre PDS e o uso de análogos de nucleosídeos foi empregado o procedimento de Análise de Correspondência Múltipla (ACM).

A ACM é uma técnica multivariada, descritiva e exploratória que possibilita analisar simultaneamente um conjunto de variáveis categóricas.<sup>159</sup> É análoga ao teste  $\chi^2$  usualmente empregado para analisar a associação entre duas variáveis categóricas. Os resultados oriundos da ACM é uma ampla tabela de freqüência conhecida como tabela de Burt e uma representação simplificada dos dados. Esta representação gráfica pode ser demonstrada em dois ou três eixos ou dimensões. Em duas dimensões pode ser observar o padrão de associação em plano relacional, e em três em um espaço relacional.

Da análise destes resultados é possível identificar padrões de associação existentes entre as variáveis analisadas. A intensidade do padrão de associação está relacionada ao percentual de inércia alcançado neste procedimento e que depende das características dos dados em análise. Geralmente é considerado para a exploração do padrão um grau de inércia de pelo menos 60,0%. O percentual de inércia expressa o grau da variabilidade total dos dados, explicado pelo padrão de associação identificado e representado graficamente. À medida que se inclui uma nova dimensão na ACM, aumenta-se numericamente o percentual de inércia. A primeira dimensão é a de maior inércia.

O nível de 5,0% foi utilizado para avaliar significância estatística.

### **3.10 Aspectos Éticos:**

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina (ANEXO I). A adesão ao estudo foi espontânea, casual e consentido segundo termo de Consentimento Informado. (ANEXO II)

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Características Gerais da Amostra:

A casuística foi composta de 68 pacientes HIV (51 homens e 17 mulheres), com média de idade de 38,7 anos, etnia predominantemente branca, e com bom estado nutricional e boa capacidade funcional mensurada pela escala de Karnofsky. A média do tempo de infecção pelo HIV foi de 44,7 meses e o grupo como um todo apresentou uma contagem de células CD4 de 396,29/mm<sup>3</sup> e com uma mediana de 392,5 cópias/ml para carga viral. Em relação a classificação do CDC 1993, 53,0% dos pacientes eram assintomáticos e o restante na classe C, ou seja, com doenças que definem AIDS (**Tabelas 1 e 2**).

**TABELA 1:** Características demográficas dos 68 pacientes HIV

<b>Características</b>	<b>Total da amostra n = 68</b>
Idade, anos	
Média; desvio padrão	38,7; 10,0
Sexo	
Masculino	51 (75%)
Feminino	17 (25%)
Etnia	
Branco	61 (89,7%)
Negro	7 (10,3%)
Categoria de Exposição	
Heterossexual	32(47,0%)
Homossexual	16 (23,5%)
Usuário de drogas injetáveis	6 (8,9%)
Ignorado	14 (20,6%)
CDC 1993 Diagnóstico Clínico	
A Assintomático	36 (53%)
C AIDS	32 (47%)
CDC 1993 Contagem Células CD4	
>500	22 (32,3%)
200-499	22 (32,3%)
<200	24 (35,4%)
Uso de ARV	61 (89,7%)
3TC	43 (70,5%)
AZT	32 (52,5%)
D4T	21 (34,5%)
DDI	7 (11,5%)

**TABELA 2:** Variáveis contínuas da amostra de 68 pacientes HIV

<b>Variável</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio-Padrão</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo-Máximo</b>
Idade, anos	38,7	10,1	37,0	22-66
Duração da infecção pelo HIV, meses	44,7	61,9	28,6	0-453
Contagem de células CD4, cel/mm <sup>3</sup>	396,4	275,8	392,5	3-1113
Carga viral, cópias/ml *	55377,3	275,8	392,5	80-700000
Capacidade funcional, Karnofsky	97,3	8,0	100	60-100
Índice de Massa Corporal, kg/m <sup>2</sup>	27,3	3,4	23,2	18,5-35,1

\*Em 62 pacientes

#### 4.2 Anormalidades Diagnósticas:

A avaliação clínica e neurofisiológica dos pacientes foi anormal em 51,5% (35/68). A anormalidade mais freqüente foi a PDS, que ocorreu em 80% (28/35) dos pacientes sintomáticos. Alterações restritas somente aos estudos de condução nervosa, ou seja os casos assintomáticos, ocorreram em 14,3% (5/35) e destes 11,4% (4/35) as anormalidades eletrofisiológicas foram compatíveis com PDS. A síndrome do túnel do carpo e a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica contribuíram com um caso cada. A **tabela 3** ilustra as anormalidades diagnósticas na nossa casuística.

**TABELA 3:** Categorias diagnósticas em 68 indivíduos HIV.

<b>Diagnóstico</b>	<b>Numero</b>	<b>%</b>	<b>Intervalo de confiança %</b>	
			<b>Inferior</b>	<b>Superior</b>
Normal	33/68	48,5		
Neuropatia periférica	35/68	51,5	36,7	60,4
PDS	28/35	80,0	66,7	93,3
PDIC	1/35	2,9	0,0	8,4
STC	1/35	2,9	0,0	8,4
Subclínico	5/35	14,3	0,0	25,9

PDS: Polineuropatia Distal Simétrica.

PDIC: Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica.

STC: Síndrome do Túnel do Carpo.

As anormalidades clínicas e eletrofisiológicas estavam presentes em 51,5% (35/68) dos casos, em um nível de confiança de 95,0%, possibilitando concluir que podem ocorrer de 36,7% até 60,4% dos pacientes com HIV.

Já a PDS definida ou clinicamente ou pelos estudos de condução nervosa ocorreu em 80% dos pacientes, em um nível de confiança de 95%; logo, espera-se que a PDS possa ocorrer de 66,7% a 93.3% dos pacientes.

Tanto a Síndrome do túnel do carpo quanto a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica ocorreram em 2,9% dos pacientes, respectivamente, e existe 95,0% de confiança de que possam ocorrer em até 8,4% dos indivíduos HIV.

As anormalidades subclínicas ocorreram em 14,3%, e existe 95,0 % de confiança que possam ocorrer em até 25,3% dos indivíduos HIV.

### 4.3 Polineuropatia Distal Simétrica (PDS).

#### 4.3.1 Características Clínicas:

A PDS ocorreu em 80,0% das anormalidades diagnósticas, e as principais características clínicas estão mostradas na **tabela 4**.

**TABELA 4:** Sinais e sintomas clínicos de PDS em 28 pacientes HIV.

Achados Clínicos	Número (%) N=28
Sintomas	
Formigamento	15 (53,6)
Dor	8 (28,6)
Queimação	7 (25,0)
Fraqueza	5 (17,9)
Cãibra	1 (3,6)
Sinais	
Perda sensitiva em bota	
Hipopalestesia	15 (57,1)
Hipoalgesia	3 (10,7)
Hipo ou arreflexia de aquileus	16 (57,2)
Paresia, atrofia	3 (10,7)

Os sintomas descritos pelos pacientes com PDS foram: formigamento em 53,6%, hiperestesia (dor) em 28,6%, queimação em 25,0% , fraqueza em 17,9% e

3,6% câibras. Todos os pacientes com PDS apresentavam sintomas e/ou sinais nos membros inferiores. Parestesias distais nos membros superiores foram relatadas apenas por 10,7% (3/28) dos pacientes.

#### 4.3.2 Anormalidades Eletro-neuromiográficas:

As anormalidades nos estudos de condução estão ilustradas na **tabela 5**, expressas pelo número de nervos estudados.

**TABELA 5:** Anormalidades eletromiográficas nos pacientes com PDS.

<b>Anormalidades Eletro-neuromiográficas</b>	<b>Número de nervos estudados (%)</b>
Sural	56 (100,0)
Ausência de resposta	5 (10,7)
Latência	8 (16,0)
Amplitude	50 (100,0)
Velocidade de condução	10 (5,0)
Mediano sensitivo	55 (100,0)*
Latência	0 (0,0)
Amplitude	2 (3,6)
Velocidade de condução	0 (0,0)
Fibular motor	55 (100,0)
Latência	2 (3,6)
Amplitude	10 (17,8)
Velocidade de condução	4 (7,1)
Fibular motor	53 (100,0)
Latência da Onda F	8 (15,0)

\*Um paciente apresentava uma cicatriz no punho esquerdo, o que exclui o estudo do nervo mediano sensitivo esquerdo.

Observa-se que a maior parte das alterações eletro-neuromiográficas são do nervo sural. As alterações consistiram na redução da amplitude dos potenciais de ação sensitiva em 89,30% (50/56), discreta redução na velocidade de condução sensitiva em 20,0% (10/50) e prolongamento discreto da latência distal em 16,0% (8/50) e ausência de resposta sensitiva em 8,30% (5/56) dos casos de PDS. As alterações de condução sensitiva nos membros superiores foram raras, como a redução na amplitude dos potenciais de ação sensitiva do nervo mediano observada em apenas 3,6% (2/55) dos nervos estudados.

O acometimento motor nos membros inferiores foi menos freqüente e grave, com a redução na amplitude dos potenciais compostos de ação motora em 18,2% (10/55) dos nervos estudados, seguido pela redução na velocidade de condução motora em 7,3% (4/55) e discreto prolongamento da latência distal em 3,6% (2/55). Não foram observadas alterações nos estudos de condução do nervo mediano motor.

#### 4.3.3 Associação entre a Idade e PDS

**TABELA 6:** Associação entre idade e presença de PDS

Diagnóstico	Número	Idade, anos			Teste estatístico	Resultados
		Média	Desvio-Padrão	Mediana		
Normal	33	37,2	10,0	35	Levene	F=0,2793 p=0,5991
PDS	28	40,1	9,4	39	ANOVA	F=1,3783 p=0,2451

Embora a média de idade dos indivíduos com PDS tenha sido maior do que no grupo normal, no entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa.

#### 4.3.4 Associação entre Tempo de Infecção pelo HIV e PDS

**TABELA 7:** Associação entre tempo de infecção HIV e presença de PDS

Diagnóstico	Número	Tempo de infecção HIV, meses			Teste estatístico	Resultados
		Média	Desvio-Padrão	Mediana		
Normal	33	31,4	27,4	28,2	Levene	F=6,9777 p=0,0105
PDS	28	46,3	45,8	29,1	Mann-Whitney	U=398 p=0,3543

Embora a média do tempo de infecção pelo HIV tenha sido maior do que a do grupo normal, aplicou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney e não houve diferença estatisticamente significativa.



### 4.3.5 Associação entre o estado imunológico e PDS

#### 4.3.5.1 Contagem de células CD4:

**TABELA 8:** Associação entre a contagem de células CD4 e a presença de PDS

Diagnóstico	Número	Contagem de célula CD4, cel/mm <sup>3</sup>			Teste estatístico	Resultados
		Média	Desvio- Padrão	Mediana		
Normal	33	426,8	261,1	459	Levene	F=0,1231 p=0,7268
PDS	28	323,3	286,1	210	ANOVA	F=0,2179 p=0,1451

Observando-se a **tabela 8**, a média e a mediana da contagem de células CD4 do grupo normal foi maior do que no grupo com PDS na média e o dobro na mediana; no entanto a aplicação de testes estatísticos não mostrou diferença estatisticamente significativa o que pode ser explicada pela grande variabilidade entre os valores mínimos e máximos da contagem de células CD4 (de 3 a 1.113) em ambos grupos.

#### 4.3.5.2 Categorias de células CD4 CDC 1993:

**TABELA 9:** Associação entre as categorias de células CD4 e a presença de PDS.

Categorias de células CD4	Normal	PDS	Teste estatístico	Resultados
1- >500	18	11	Qui-quadrado	X <sup>2</sup> =2,4130 p=0,2992
2- 200-499	15	17	Teste de proporções	p=0,1308
3- <200	9	13	Teste de proporções	p=0,1913
				p=0,2346

Observa-se que os indivíduos das categorias 1 e 2 da classificação do CDC 1993 para contagem de células CD4 tendem a pertencer ao grupo normal e que os pertencentes a categoria 3 podem ou não apresentar PDS. Na comparação global entre as diferentes categorias de células CD4 não houve diferença estatisticamente significativa, pois a diferença entre as frequências das variáveis foi pequena e

utilizando-se do teste de proporções para análise individual de cada categoria não houve diferença estatisticamente significativa.

#### 4.3.5.3 Carga Viral:

**TABELA 10:** Associação entre carga viral e presença de PDS em 59 pacientes HIV.

Diagnóstico	Número	Carga Viral, cópias/ml			Teste estatístico	Resultados
		Média	Desvio- Padrão	Mediana		
Normal	32	58546,6	171217,2	850	Levene	F=0,1178 P=0,7327
PDS	27	58726,4	149362,4	2000	ANOVA	F=1,8121 P=0,9966

Observa-se que no grupo de PDS a mediana foi de 2,5 vezes maior no grupo que apresentava PDS do que no grupo normal, onde foi aplicado o teste de ANOVA para a mediana, devido o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis não apresentar diferença estatisticamente significativa. (H=0,3285 e p=0,5665)

#### 4.3.5.4: Categorias de Carga Viral:

**TABELA 11:** Associação entre as categorias de carga viral e presença de PDS em 59 pacientes HIV positivos..

Diagnóstico	Número	Carga Viral, cópias/ml			Teste estatístico	Resultados
		<1000	1000-30000	>30000		
Normal	16	16	10	6	Qui-quadrado	X <sup>2</sup> =0,9697 P=0,6157
PDS	12	12	7	8		

Na análise global entre os diferentes intervalos de carga viral não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos normal ou com PDS, possivelmente devido à distribuição de frequência entre os diferentes intervalos de carga viral.

#### 4.3.5.5: Categorias Clínicas CDC 1993

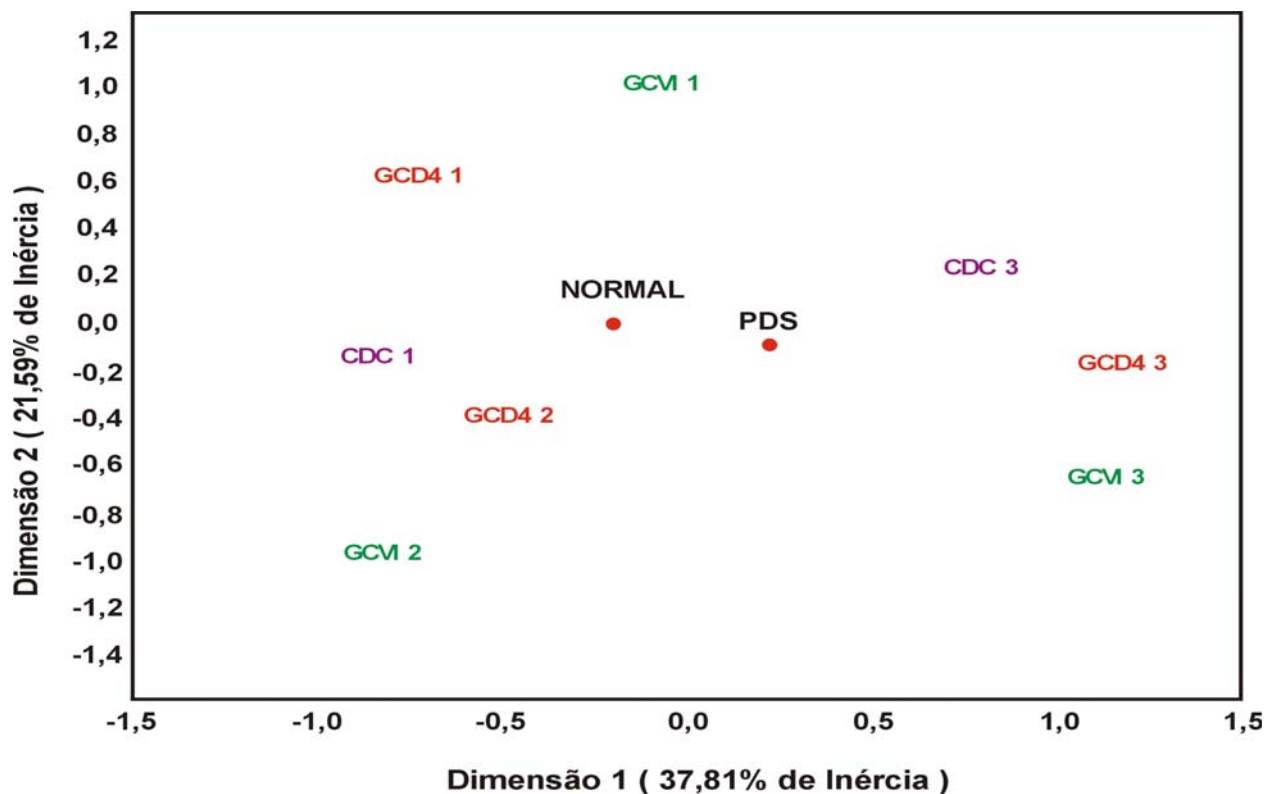
**TABELA 12:** Associação entre as categorias clínicas do CDC e a presença de PDS.

Variável Categoria CDC	Normal	PDS	Teste estatístico	Resultados
			Qui-quadrado	$X^2=1,1443$ $P=0,2343$
A-Assintomático	18	11	Teste de proporções	$p=0,0729$
C-AIDS	15	17	Teste de proporções	$p=0,6329$

Na análise global entre os grupos não houve diferença estatisticamente significativa para afirmar que a PDS ocorre mais freqüentemente na categoria C ou AIDS. Utilizando o teste de proporções, no grupo de indivíduos assintomáticos há uma tendência ( $p=0,0729$ ) de que não tenham PDS; entretanto os indivíduos da categoria C podem ou não apresentar PDS.

#### 4.4 Associação entre a gravidade da infecção pelo HIV-1 e PDS:

A **figura 1** mostra a representação gráfica da ACM em um plano com duas dimensões. Há uma clara divisão espacial em dois grupos de variáveis, a qual a é norteada pela distancia entre os pontos que representam as variáveis categóricas que refletem o estado imunológico, tais como a classificação clínica pelo CDC, contagem de células CD4 e categoria de carga viral. Desta forma o achado é sustentado por um total de inércia de 59,40%, ou seja 37,81 %e 21,59% referentes à primeira e segunda dimensão, respectivamente. No ANEXO VII estão as tabelas referentes à inércia e a tabela de Burt, que descrevem a distribuição conjunta de frequência das variáveis.

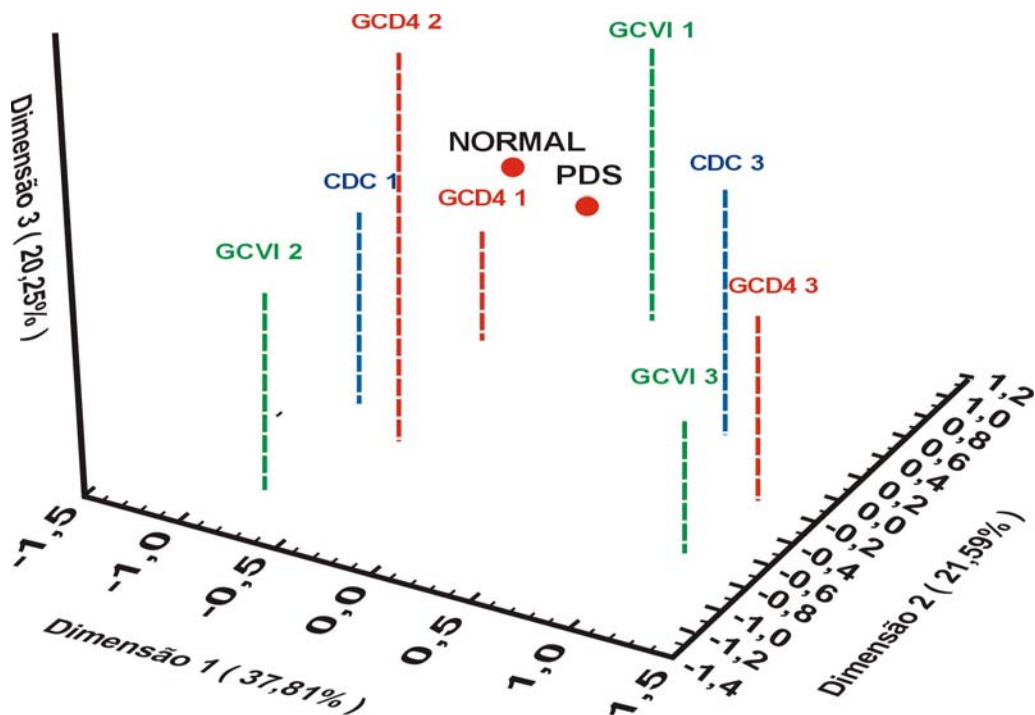


**FIGURA 1** – Representação bidimensional entre as diversas variáveis indicativas de imunossupressão e presença de PDS, total de inércia de 59,40%.

<b>LEGENDAS</b>	<b>CDC 1</b> assintomático	<b>CDC 3</b> AIDS
	<b>GCD4 1</b> maior 500/mm <sup>3</sup>	<b>GCD4 2</b> 200-499-mm <sup>3</sup>
	<b>GCD4 3</b> menor 200 mm <sup>3</sup>	<b>GCV 1</b> menor 300/ml
	<b>GCV 2</b> 3.000-30.000/ml	<b>GCV 3</b> maior 30000/ml

Nesta análise evidenciou-se a existência de associação direta entre a presença de PDS e AIDS definida clinicamente (CDC 3), contagem de células CD4  $<200/\text{mm}^3$  (GCD4 3) e a carga viral  $>30.000$  cópias/ml. No grupo normal, sem neuropatia periférica, foi observada uma associação direta entre o estágio assintomático (CDC 1), contagem alta de células CD4 (GCD4 1 e 2) e carga viral entre 1.000 e 30.000 cópias/ml (GCD4 2). Interessante notar a fraca associação entre carga viral  $<1.000$  cópias/ml entre os grupos diagnósticos.

Este padrão de associação é corroborado pela representação gráfica, **figura 2** incluindo a informação de uma terceira dimensão. Desta forma, este achado é suportado por um total de inércia de 79,66%, ou seja 37,81%, 21,60% e 20,25% referentes à primeira, segunda e terceira dimensão respectivamente.



**FIGURA 2** – Representação tridimensional entre as diversas variáveis indicativas de imunossupressão e presença de PDS, total de inércia de 79,66 %.

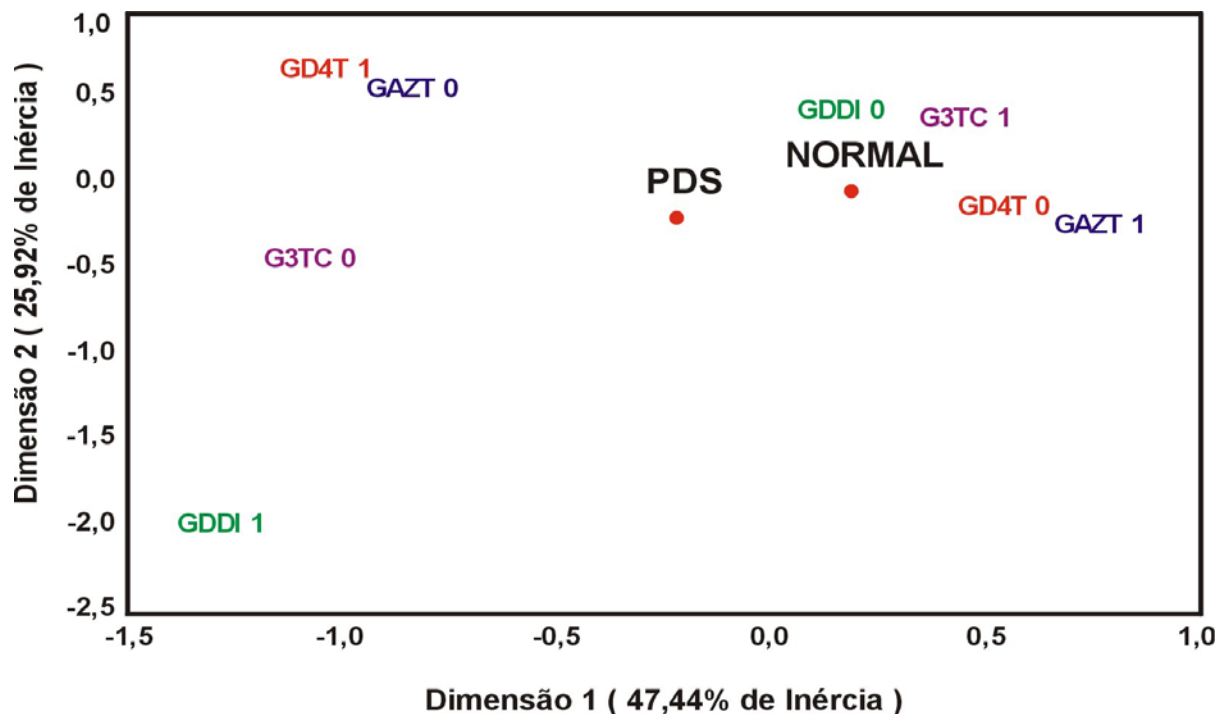
**LEGENDAS**

CDC 1 assintomático	CDC 3 AIDS
GCD4 1 maior $500/\text{mm}^3$	GCD4 2 200-499- $\text{mm}^3$
GCD4 3 menor $200 \text{ mm}^3$	GCV 1 menor 300/ml
GCV 2 3.000-30.000/ml	GCV 3 maior 30000/ml

#### 4.5: Associação entre o uso de análogos dos nucleosídeos e PDS:

A **figura 3** mostra a representação gráfica da ACM em um plano com duas dimensões. Mostra uma clara divisão espacial em dois grupos de variáveis, a qual é norteada pela distância entre os pontos que representam as variáveis categóricas entre os grupos diagnósticos e o uso de análogos dos nucleosídeos. Este padrão de associação é corroborado pela representação gráfica bidimensional, suportado por um total de inércia de 73,36%, ou seja 47,44%, 25,92% referentes a primeira e segundas divisões. No ANEXO VIII estão as tabelas referentes à inércia e a tabela de Burt, que descrevem a distribuição conjunta de frequência das variáveis.

Nesta análise evidenciou-se a existência de associação de variáveis em dois grupos. No grupo normal, foi observada uma associação direta entre a ausência de PDS e o uso de AZT e 3TC e também o não uso de ddI e D4T. De modo análogo no grupo com PDS houve uma associação entre o não uso de AZT e 3TC e o uso de ddI e d4T.



**FIGURA 3-** Associação entre a presença de PDS e o uso de análogos dos nucleosídeos

**LEGENDAS:** GAZT: zidovudina      G3TC: lamivudina      0: não uso  
 GD4T: zalcitabina      GDDI: didanosina      1: uso

## 5 DISCUSSÃO

O interesse na realização do presente trabalho, sobre a neuropatia periférica em pacientes HIV, originou-se da prática clínica, onde observamos quadros de neuropatias periféricas intensamente dolorosas e incapacitantes, em pacientes HIV e em uso de terapia anti-retrovirais.

Outro fator relevante prendeu-se ao fato de haver poucos dados na literatura sobre esta condição, especialmente sobre sua frequência e possíveis associações entre a presença da neuropatia periférica e o estado imunológico e uso de anti-retrovirais. Com estas preocupações, iniciou o presente estudo, que procura contribuir para o melhor entendimento desta condição e despertar a atenção para a importância do diagnóstico e manejo das neuropatias periféricas associadas ao HIV.

### 5.1: Frequência da Neuropatia Periférica:

Nas séries iniciais sobre as complicações neurológicas na infecção pelo HIV, a frequência de neuropatia periférica era de cerca de 5,0%, ocupando uma posição de importância secundária, pois as infecções oportunistas e as neoplasias do sistema nervoso central detinham a maior parte da atenção, visto serem condições ameaçadoras à vida.<sup>9,10,37</sup>

Atualmente, estima-se que entre 15-50% dos indivíduos com AIDS apresentam neuropatia periférica,<sup>160</sup> e em algumas séries clínicas atingindo uma frequência próxima a 90%.<sup>131</sup> O incremento na frequência dos diversos tipos de neuropatia periférica na infecção pelo HIV tem como argumento mais sólido o emprego dos ARV,<sup>8</sup> que reduziram de maneira drástica a mortalidade das doenças infecciosas na infecção HIV, permitindo uma maior sobrevida aos pacientes.

Em nosso estudo, as anormalidades clínicas e ou dos estudos de condução nervosa foram encontrados em 51,50% (36/68), sendo que a PDS representou sozinhas 80,00% (28/35) destas alterações. Dois outros tipos de neuropatia periférica foram encontrados na nossa casuística: síndrome do túnel do carpo e polirradiculopatia inflamatória desmielinizante crônica cada qual com 3,0% (1/35).

Devido à síndrome do túnel do carpo ser raramente descrita nos pacientes com HIV,<sup>135</sup> possivelmente nosso caso apenas reflita a prevalência desta afecção na população em geral.<sup>161</sup>

Por outro lado, a polirradiculopatia inflamatória desmielinizante crônica merece uma maior atenção; este tipo de neuropatia periférica pode ocorrer em qualquer fase da infecção pelo HIV, sendo mais comum nos seus estágios iniciais.<sup>11,81</sup> Apresentam em geral um curso insidioso, com fraqueza proximal e distal nos membros superiores e inferiores, redução ou abolição dos reflexos tendinosos e comprometimento sensitivo associado; a condução nervosa é compatível com desmielinização segmentar, e respondem de modo favorável à terapia imunomoduladora.<sup>34,81</sup>

Nosso único caso ocorreu em um homem de 42 anos, sem imunossupressão grave (CDC 1.993 A, CD4 388/mm<sup>3</sup>, carga viral 5.000 cópias/ml), estado nutricional normal e índice de Karnofsky de 70. Apresentava intensas disestesias e parestesias nos membros inferiores e ao exame hiporreflexia de aquileus e diminuição da sensibilidade vibratória no hálux. Fazia uso de lamivudina há um ano e mesmo com uso de diversas drogas para o tratamento da dor não havia melhora do quadro algico. O estudo de condução nervosa mostrou uma neuropatia sensitivomotora, desmielinizante, multifocal e grave.

## **5.2 Polineuropatia Distal Simétrica (PDS):**

A PDS é o tipo mais comum de neuropatia periférica na infecção pelo HIV, acometendo cerca de um terço dos pacientes com AIDS, uma vez excluídas outras causas de neuropatia periférica.<sup>23,39,128</sup>

Cornblath et al., em uma série de 26 pacientes com PDS encontraram como sintomas mais freqüentes disestesias e parestesias nos pés, respectivamente relatados por 62,0% e 38,0% dos pacientes; a ausência (50,0%) ou diminuição (46,0%) dos reflexos aquileus e diminuição da sensibilidade dolorosa e vibratória estava presente em 85,0% dos pacientes e apenas 13,0% apresentavam queixas motoras, tais como fraqueza dos músculos intrínsecos dos pés. A redução nas



amplitudes dos nervos surais foram as alterações eletrofisiológicas mais encontradas.<sup>39</sup>

So et al. estudaram 37 pacientes com AIDS e sem queixas de neuropatia periférica prévia. Treze pacientes (35,0%) tinham queixas compatíveis com PDS, formigamento em 77,0%, queimação em 46,0% e dor em 23,0% dos pacientes. Todos apresentavam abolição do reflexo aquileu e da sensibilidade vibratória; discreta fraqueza e hipotrofia estavam presentes em 65,0% dos pacientes. A redução da amplitude dos potenciais de ação do nervo sural foi o principal achado eletromiográfico.<sup>23</sup>

Shiffito et al. avaliaram 272 pacientes antes da era da terapia anti-retroviral combinada; vinte por cento apresentaram critérios clínicos para PDS assintomática, diagnosticada pela presença de arreflexia de aquileus e 35,0% com PDS sintomática, quando apresentaram parestesias e dores nos membros inferiores. Os pacientes assintomáticos foram acompanhados por trinta meses com avaliações periódicas e destes 72,0% (64/89) desenvolveram PDS.<sup>42</sup>

Leger et al estudaram pacientes com HIV em diversas fases da imunossupressão. A PDS estava presente em 64,0%, maior no grupo com AIDS. Dor nos membros inferiores e a abolição do reflexo aquileu em 82,0% foram os principais achados no exame físico e apenas 18,7% apresentavam leve fraqueza distal nos pés. Os estudos de condução nervosa indicaram uma axonopatia distal, com redução na amplitude dos potenciais de ação do nervo sural e menos comum no nervo fibular.<sup>50</sup>

Tagliati et al encontraram uma prevalência de 45,0% de neuropatia periférica em indivíduos HIV. Parestesias distais não dolorosas em 71,0%, dor distal em 38,0%, e câibras em 25,0% dos casos, foram os sintomas mais comuns. Entre os sinais, a diminuição das sensibilidades térmica e dolorosa foi observada em 71,0% (45/63), a diminuição da sensibilidade vibratória em 65,0 e a redução ou até mesmo a abolição dos reflexos aquileus em 66,0% dos pacientes.<sup>48</sup>

Simpson et al. avaliaram 221 pacientes em diferentes estágios da infecção pelo HIV. Visaram relacionar o estado imunológico, especialmente contagem de

células CD4, com anormalidades no estudo de condução nervosa. As amplitudes dos potenciais de ação sensitiva e as velocidades de condução dos nervos surais apresentaram valores significativamente mais baixos na coorte com células CD4 menores que  $100/\text{mm}^3$ .<sup>47</sup>

Nosso estudo ratifica que a PDS é uma condição comum ocorrendo em qualquer estágio da infecção pelo HIV. Dos 68 pacientes de nossa casuística, vinte e oito apresentaram sinais e ou sintomas, bem como anormalidades nos estudos de condução nervosa compatível com PDS, em uma frequência de 41,2%. De igual forma, e concordante com a literatura, a PDS representou o tipo de neuropatia periférica mais comum, respondendo por 80,0% das anormalidades encontradas.

As queixas sensitivas foram as predominantes, tais como formigamento (53,6%), seguidas de dor na sola dos pés (28,6%), queimação em bota (25,0%) e fraqueza nos pés (17,9%). No exame físico a distribuição da perda sensorial foi em bota, porém de modo objetivo a hipostesia tátil foi observada em apenas 10,7% dos casos. A modalidade de sensibilidade mais afetada foi a diminuição da sensibilidade vibratória com uma frequência de 57,1% e esta mesma frequência foi observada na diminuição ou ausência dos reflexos aquileus. Alterações no trofismo e na força dos músculos intrínsecos dos pés foi observada em 10,7% dos casos.

Estes dados permitem inferir que na nossa casuística, os casos de PDS são leves, não incapacitantes e podem refletir a natureza não selecionada de nossa casuística, demonstrando um equilíbrio na distribuição dos pacientes em relação ao estágio imunológico, representado pela contagem de células CD4. Estes dados são comparáveis aos relatados nos estudos prévios sobre neuropatia periférica em HIV, nos quais dor e fraqueza muscular distal nos membros inferiores são achados incomuns e presentes apenas nos estágios mais avançados da infecção pelo HIV.<sup>23,37,128,132</sup>

As anormalidades eletromiográficas foram predominantemente uma axonopatia distal freqüente no nervo sural, onde a redução na amplitude do potencial de ação sensitivo estava presente em 89,2% (50/56) e em seis nervos

ausentes; o acometimento axonal do nervo fibular motor foi observado em 17,8% (10/55) dos nervos avaliados.<sup>131</sup>

Gastaut et al. estudaram 56 pacientes com amplo espectro da doença pelo HIV e encontraram 89,0% de anormalidades diagnósticas para neuropatia periférica, destas 58% eram subclínicas e ocorriam nos estágios mais avançados de imunossupressão.<sup>131</sup> Chavanet et al. realizaram estudos de condução nervosa em 57 indivíduos infectados pelo HIV e encontraram duas ou mais anormalidades eletrofisiológicas em estágios mais avançados de imunossupressão.

Nos nossos casos, a frequência de anormalidades subclínicas compatíveis com PDS foi de 6,0% (4/68); estes casos apresentaram uma leve axonopatia acometendo o nervo sural e em um caso o nervo mediano sensitivo. Todos os pacientes apresentavam bom estado imunológico, com contagem de células CD4  $>200/\text{mm}^3$  e carga viral plasmática  $<1.000$  cópias/ml.

O reconhecimento precoce destas alterações pode auxiliar na escolha da terapia antiretroviral, diminuindo o risco de neurotoxicidade pelos análogos de nucleosídeos, embora permaneçam na literatura dúvidas sobre a evolução dos casos subclínicos para neuropatia sintomática.<sup>42</sup>

### **5.3 Associação entre a gravidade da infecção pelo HIV-1 e PDS:**

Os parâmetros indicativos de gravidade de infecção pelo HIV foram os definidos pelo CDC 1993 como contagem de células CD4  $<200/\text{mm}^3$ , estágio clínico AIDS<sup>153</sup> e a carga viral plasmática  $>30.000$  cópias/ml.<sup>154</sup>

Bacellar et al. avaliaram o efeito da imunossupressão na incidência de neuropatia sensitiva que ocorreu primariamente com contagem de células CD4  $<200/\text{mm}^3$ . A taxa de incidência foi de 7,34 casos por 100 pessoas/ano com contagem inferior a  $100/\text{mm}^3$ , caindo para 3,43 na contagem entre  $100-200/\text{mm}^3$  com raros casos descritos com contagem superior a  $500/\text{mm}^3$ .<sup>8</sup>

Husstedt et al. estudaram as possíveis relações entre a prevalência de neuropatia periférica com a progressão da imunossupressão em 670 pacientes HIV ambulatoriais, utilizando com parâmetro a contagem de células CD4. Os autores

chamaram a atenção, que mesmo com altas contagens de células CD4, 32,0% dos pacientes apresentaram pelo menos um sinal de neuropatia periférica e em 25,0% tinham alterações nos estudos de condução nervosa. Já nas fases mais avançadas de imunodeficiência a PDS ocorreu em 55,0% dos pacientes. Ressaltaram que a incidência de PDS estava aumentando rapidamente, incremento este atribuído ao aumento da sobrevivência dos pacientes HIV.<sup>18</sup>

Com o objetivo de determinar a associação entre a função do nervo periférico e o grau de imunossupressão, Simpson et al. analisaram 161 pacientes HIV e constataram que a prevalência da PDS na infecção pelo HIV é altamente relacionada com o grau de imunossupressão; nos pacientes com contagem inferior a 100/mm<sup>3</sup> a PDS estava presente em 66,0% dos pacientes; entre 100 e 300/mm<sup>3</sup> em 26% e naquelas com contagem superior a 300/mm<sup>3</sup> em apenas 8,0% dos casos.<sup>163</sup>

A combinação da contagem de células CD4 e a carga viral plasmática do HIV proporcionam um indicador preciso para o prognóstico dos pacientes com infecção pelo HIV-1.<sup>162</sup> Childs et al. compararam o valor preditivo positivo da carga viral plasmática e a contagem de células CD4 para a ocorrência de neuropatia periférica e demência. Seus achados indicaram que altos níveis de carga viral plasmática e baixa contagem de células CD4 apontaram para um risco aumentado de ocorrência de doenças neurológicas primariamente associadas ao HI.<sup>154</sup>

Os pacientes com carga viral alta têm um risco aumentado em 2,3 vezes de desenvolver neuropatia periférica do que naqueles com menos de 500 cópias/ml e os que apresentaram contagens de células CD4 <750/mm<sup>3</sup> tiveram um risco aumentado de 1,4 vezes ao desenvolver neuropatia periférica quando comparados com aqueles com contagem >750/mm<sup>3</sup>. Os autores afirmam que altos níveis de RNA viral plasmático refletem um alto número de monócitos infectados pelo HIV, responsáveis pela lesão neuronal e ou agressão ao nervo periférico.<sup>152</sup>

Simpson et al., em um recente estudo, visando avaliar a possível associação entre carga viral e PDS, encontraram que a carga viral plasmática estava associada com a gravidade dos sintomas, com a frequência de 48,0% de PDS nos pacientes

com AIDS e de acordo com a contagem de células CD4 ou seja 57,0% abaixo de 100/mm<sup>3</sup>; 34,0% entre 100-300/mm<sup>3</sup> e 10,0% acima de 300/mm<sup>3</sup>.<sup>163</sup>

As variáveis discutidas acima indicam que as gravidades da infecção pelo HIV, estão de algum modo inter-relacionados como demonstrado pelos nossos achados que compararam estas mesmas variáveis. Quando tomadas juntas, mostram a existência de uma associação direta entre a presença de PDS e AIDS definida clinicamente, ou seja entre o grupo C da categoria CDC 1993, contagens de células C <200/mm<sup>3</sup> e carga viral >30.000 cópias/ml. O oposto foi observado no grupo denominado normal, ou seja sem neuropatia periférica, que pertenciam ao estágio assintomático ou grupo A, naqueles com contagem de células CD4 >200/mm<sup>3</sup> e carga viral <30.000 cópias/ml.

#### **5.4 Associação entre o uso dos análogos dos nucleosídeos e PDS:**

Os análogos dos nucleosídeos, ddI, d4T e ddC, apresentam uma toxicidade dose-dependente para o nervo periférico e determinam uma PDS indistinguível clínica e eletrofisiologicamente da PDS associada ao HIV.<sup>61,73,104,105,120</sup>

Quando utilizados em monoterapia, permitiram o aparecimento da resistência viral com conseqüente perda da eficácia. A politerapia combinada entre os ARV, associação entre dois análogos dos nucleosídeos e um inibidor das proteases, e. mais efetiva na supressão viral, resultando na redução dos níveis de RNA plasmático viral abaixo dos níveis de detecção (<50 cópias/ml), redução da resistência viral e conseqüente diminuição da morbidade e mortalidade causadas pelo HIV. Em pacientes com contagem de células CD4 <100/mm<sup>3</sup> a mortalidade declinou de 29.4 por 100 pessoas/ano em 1995 para 8,8 em 1997.<sup>164</sup>

São descritos casos sobre a melhora das condições neurológicas do sistema nervoso central e da clínica de PDS com terapia anti-retroviral combinada, enfatizando a restauração da função do sistema imune relacionada à diminuição dos macrófagos e linfócitos ativados, reduzindo a produção de neurotoxinas para o nervo periférico.<sup>165</sup>

Simpson et al. avaliaram 168 pacientes com carga viral plasmática e sintomas sensitivos, que foram mensurados por escalas clinicas de dor e testes quantitativos. Os pacientes com carga viral plasmática detectável apresentavam uma correlação significativa entre a intensidade dos sintomas sensitivos e valores elevados da carga viral.<sup>163</sup>

Paradoxalmente, estudos atuais demonstram que apesar de sua reconhecida neurotoxicidade, os pacientes que usam análogos dos nucleosídeos apresentam menor frequência de neuropatia periférica e ate mesmo exercem um efeito protetor, atribuído a manutenção da função imune em detrimento de sua possível neurotoxicidade.<sup>163</sup>

Martin et al. com intuito de avaliarem os efeitos neurotóxicos dos análogos dos nucleosídeos sobre as fibras nervosas de pequeno calibre, responsáveis pela sensibilidade térmica e dolorosa, estudaram pacientes em uso de terapia anti-retroviral combinada com testes quantitativos para sensibilidade térmica. Após oito meses de tratamento, um terço dos pacientes apresentavam melhora objetiva nos testes quantitativos para sensibilidade térmica proporcional a melhora imunológica, ou seja aumento da contagem de células CD4 e diminuição da carga viral, em oposição a nenhuma melhora no grupo que não apresentavam resposta adequada ao uso dos ARV.<sup>166</sup>

Masche et al. observaram um declínio significativo na prevalência de PDS associada ao HIV no intervalo entre 1995-1996 em comparação ao período de 1997-1998, passando de 42,5% para 34,4% respectivamente. No entanto, houve um aumento nos casos de neuropatia periférica induzida pelos ARV, de 20,4% no período de 1995-1996 para 31,2% no período de 1997-1998. Os autores inferem que o declínio da PDS associada ao HIV resulta da ação efetiva da terapia anti-retroviral combinada sobre macrófagos ativados, diminuindo a produção de neurotoxinas para o nervo periférico e o aumento da PDS induzida pelos ARV, sobretudo pelo uso combinado do ddi e d4T potencialmente tóxicos para o nervo periférico.<sup>167</sup>

No estudo MACS, também foi mensurado o efeito do tratamento profilático e da terapia anti-retroviral combinada sobre a incidência da neuropatia periférica na

coorte com baixa contagem de células CD4. A incidência de neuropatia periférica mostrou-se mais alta entre os indivíduos com contagem de células CD4 abaixo de 200/mm<sup>3</sup> e foi 42,0% maior entre os que utilizaram ddI, d4T ou ddC em relação aos que não usaram estes agentes.<sup>8</sup>

A zidovudina (AZT) apresenta um efeito neuroprotetor reconhecido em vários estudos. Yarchoan et al. Relataram melhora sustentada dos sintomas de neuropatia periférica e nos parâmetros neurofisiológicos em três pacientes que iniciaram o uso de AZT em monoterapia.<sup>115</sup> Bozzete et al. não observaram o aparecimento de sintomas e sinais de neuropatia periférica em pacientes que usaram o AZT em monoterapia quando comparado com placebo, concluindo pela não neurotoxicidade pelo AZT na população estudada.<sup>114</sup> Nos pacientes com PDS induzida pelo ddC, o uso de AZT trouxe melhora significativa na clínica e nas amplitudes dos potenciais de ação sensitiva dos nervos sural e ulnar.<sup>106</sup>

Blum et al. Compararam três regimes de ARV: monoterapia com ddC e AZT e a associação de AZT com ddC em 79 pacientes. A neuropatia periférica se desenvolveu em 34,0% do grupo de ddC em monoterapia, e apenas 4,0% no grupo AZT em monoterapia, ou seja um aumento de oito vezes no risco para o desenvolvimento de neuropatia periférica.<sup>104</sup>

É reconhecida a baixa neurotoxicidade do 3TC para o nervo periférico em contraste com o ddI e d4T.<sup>109,112,116,121</sup> .Leher et al. em um estudo randomizado, controlado, compararam a monoterapia com duas doses de ddI (500 e 750 mg/dl), monoterapia com zidovudina e a terapia combinada com ddI e zidovudina ou zalcitabina e zidovudina, não encontraram diferenças significativas entre a ocorrência de neuropatia periférica entre os regimes empregados. Neste mesmo estudo, a contagem de células CD4 foi preditiva para a ocorrência de neuropatia periférica, e a cada diminuição no intervalo de 100/mm<sup>3</sup> estava associada a um aumento no risco relativo de 17,0%, levando os autores a concluir que a frequência de neuropatia periférica estava mais fortemente associada com a doença HIV-1 avançada e baixos níveis de células CD4 do que o regime de ddI nas doses recomendadas.<sup>117</sup>

Berger et al. avaliaram pacientes com estudos de condução nervosa e testes quantitativos de sensibilidade; todos os pacientes tratados com altas doses de ddC desenvolveram uma neuropatia dolorosa, predominantemente sensitiva, com uma média de início de sete semanas, que alcançaram sua máxima intensidade em poucos dias. Em doses menores de ddC, a neuropatia periférica foi leve, com início um pouco mais tardio. Os autores concluíram que nos regimes com altas doses de ddC somente a rapidez e a progressão de instalação de neuropatia periférica diferenciaram a PDS induzida pelos ARV da primariamente associada ao HIV.<sup>160</sup>

Em nossa série, aproximadamente 90,0% (61/68) dos pacientes usavam ARV, com predomínio de 3TC em 70,5% (43/61), seguidos de AZT em 52,5% (32/61) e d4T em 34,5% (21/6). Aproximadamente metade dos pacientes usava dois ou mais ARV como parte do esquema de imunossupressão devido à facilidade de seu uso e a disponibilidade no SUS. Interessante notar que nenhum dos pacientes usou ddC e apenas um paciente usou ddI.

A análise comparada múltipla entre os ARV utilizados em nossos casos, evidenciou a existência de associação de variáveis em dois grupos diagnósticos. No grupo normal, sem neuropatia periférica, foi observada uma associação direta forte entre o uso de AZT e 3TC e a não utilização de ddI e D4T. No grupo de PDS está associado entre o não uso de AZT e 3TC e o uso de ddI e D4T.

O d4T foi utilizado por 34,5% (21/61) dos pacientes e o ddI por 11,5% (7/61) e interessante nenhum paciente fez uso do ddC, considerado o análogo de nucleosídeos mais tóxico para o nervo periférico.<sup>104,121</sup>

Uma melhor conscientização sobre a importância clínica no reconhecimento da neuropatia periférica e no seguimento dos pacientes com infecção pelo HIV pode contribuir para a detecção precoce da PDS, evitando a piora da mesma com uso de análogos de nucleosídeos, devido a sua neurotoxicidade.

O paciente HIV, independente de seu estágio de imunossupressão, deve ser questionado sobre os sintomas de neuropatia periférica e ter um exame neurológico visando à pesquisa de sinais de acometimento do nervo periférico, pois o diagnóstico de PDS é simples e deve ser buscado.



Já os pacientes com imunossupressão avançada, ou seja pelo estágio AIDS, altos níveis de carga viral plasmática e baixa contagem de células CD4 devem ser avaliados clinicamente e por estudos de condução nervosa, devido uma maior tendência da ocorrência de PDS neste grupo.

## 6 CONCLUSÕES

As anormalidades clínicas e ou nos estudos de condução nervosa ocorreram em 35 dos 68 pacientes HIV, com uma frequência de 51,5%, ressaltando a importância do envolvimento do sistema nervoso periférico na doença pelo HIV.

A Polineuropatia Distal Simétrica (PDS) representou o tipo mais frequente de neuropatia periférica, ocorrendo em 41,2% (28/68) de todo o grupo estudado e responsável por 80% (28/35) das anormalidades diagnósticas.

Há uma tendência que os casos de PDS ocorram nos pacientes HIV com indicadores de imunossupressão grave, como nos pacientes com AIDS, contagem de células CD4 inferior a  $200/\text{mm}^3$  e carga viral superior a 30.000/ml.

Os pacientes HIV em terapia anti-retroviral com zidovudina (AZT) e lamivudina (3TC) tendem a apresentar uma menor incidência de PDS dos que os que não usam estes antiretrovirais como parte da terapia anti-retroviral.

Os pacientes HIV em terapia anti-retroviral com didanosina (ddI) e zalcitabina (d4TC) tendem a apresentar uma menor incidência de PDS dos que os que não usam estes anti-retrovirais como parte da terapia anti-retroviral.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Centers for Disease Control and Prevention. Pneumocystis pneumonia – Los Angeles. MMWR Morb Mort Wkly Rep 1982;30:250-2.
- 2 Gottlieb M. AIDS- past and future. N Engl J Med. 2001;344(23):1788-91.
- 3 Update on acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) – United States. MMRW Morb Mort Wkly Rep 1982;31:365-7.
- 4 Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugereyre MT, Chamaret S, Gruest J et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983;220(4599):868-71.
- 5 Araujo AQC, Araujo APQC, Novis SAP. A neuropatogenia do vírus da imunodeficiência humana. Arq Neuropsiquiatr. 1996;54(2):335-45.
- 6 Classification system for human T-lymphotropic virus type II/lymphadenopathy associated virus infections. MMRW Morb Mort Wkly Rep. 1986;35:334-9.
- 7 Sepkowitz KA. AIDS – the first 20 years. N Engl J Med. 2001;344(23):1764-72.
- 8 Bacellar H, Muñoz A, Miller EM, Cohen BA, Besley D, Selnes OA et al. Temporal trends in the incidence of HIV-1 related neurological diseases: Multicenter AIDS Cohort Study 1985-1992. Neurology 1994;44:1892-1900.
- 9 Levy RM, Bredensen DE, Roseblum ML. Neurological manifestations of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of literature. J Neurosurg. 1985;62:475-95.

- 10 Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JW, Metroka CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immunodeficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol.* 1983;14(4):403-18.
- 11 Mc Arthur JC. Neurological manifestations of AIDS. *Medicine.* 1987;(4):407-37.
- 12 Ho DD, Rota TR, Schooley RT, Kaplan JC, Allan JD, Groopman JE, et al. Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurological syndromes related to acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1985;313:1493-7.
- 13 de la Monte SM, Gabuzda DH, Ho DD, Brown RH, Tessa Hedley-White E, Scooley RT et al. Peripheral neuropathy in acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol.* 1988;23:485-92.
- 14 Griffin JW, Crawford TO, Tyor W, Glass JD, Price DL, Cornblath DR, et al. Predominantly sensory neuropathy in AIDS: distal axonal degeneration and unmyelinated fiber loss. *Neurology.* 1991;41 (Suppl 1):374.
- 15 Leport C, Chaunu MP, Sicre J, Brun-Vezinet F, Hauw JJ, Vilde JL. Peripheral neuropathy in relation to LAV/HTLV retrovirus infection. A clinical, anatomical and immunological study of 5 cases. *Presse Med.* 1987;16(2):55-8.
- 16 Sadler M, Nelson M. Peripheral neuropathy in HIV. *Int J STD AIDS.* 1997;(1):16-21.
- 17 Piette AM, Tusseau F, Vignon D, Chapman A, Parrot G, Leibowitch J, et al. Acute neuropathy coincident with seroconversion for anti-LAV/HTLV-II. *Lancet.* 1986;1:852.

- 18 Husstedt IW, Evers S, Reichet D, Grotemeyr KH, Kammer-Suhr B, Bockenholt S, et al. Screening for HIV associated distal-symmetric polyneuropathy in CDC-classification stages 1, 2 and 3. *Acta Neurol Scand.* 2000;101(3):183-7.
- 19 Winer JB. Neuropathies and HIV infection [editorial]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56:739-41.
- 20 Chaunu MP, Ratinahirana H, Raphael M, Hénien D, Leport C, Brun-Vezinet F, et al. The spectrum of changes on 20 nerve biopsies in patients with HIV infection. *Muscle Nerve.* 1989;12:452-9.
- 21 Lange DJ, Britton CB, Younger DS, Hayes AP. The neuromuscular manifestation of human immunodeficiency virus infections. *Arch Neurol.* 1988;45:1084-8.
- 22 Smith T, Jacobsen J, Gaub J, Trojaborg W. Symptomatic polyneuropathy in human immunodeficiency virus antibody seropositive men with and without immune deficiency: A comparative electrophysiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53(12):1056-9.
- 23 So YT, Holtzman DM, Abramos DI, Olney RK. Peripheral neuropathy associated with acquired immunodeficiency syndrome. Prevalence and clinical features from a population based survey. *Arch Neurol.* 1988;45(9):945-8.
- 24 Wiley C. Neuromuscular disease of AIDS. *FASEB J.* 1989;(3):2503-11.
- 25 Barohn RJ, Gronseth GS, LeForce BR, McVey AL, McGuire Sa, et al. Peripheral nervous system involvement in a large cohort of human immunodeficiency virus-infected individuals. *Arch Neurol.* 1993;50:167-71.

- 26 Cruz-Martinez A, Villoslada C. Electrophysiologic study in peripheral neuropathy associated with HIV infection. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1991;31(7):407-14.
- 27 Mehta P, Kalmijn JA, Gulevich SJ, Thal LJ, Wallace MR, Grant I. HIV-related distal sensorimotor polyneuropathy: results from the HIV neurobehavioral research center study cohort. *Ann Neurol*. 1994;36(2):286-7.
- 28 Gulevich SJ, Kalmijn J, Thal LJ, Iragui-Madoz V, McCutchan A, Kennedy C, et al. Sensory testing in human immunodeficiency virus type 1-infected men. *Arch Neurol*. 1992;49:1281-4.
- 29 Winer JB, Bang B, Clarke JR, Knox K, Cook TJ, Goompels M, et al. A study of neuropathy in HIV infection. *Q J Med*. 1992;83(302):473-88.
- 30 Polydefkis M, Yiannoutsos CT, Cohen BA, Hollander H, Shiffito G, Clifford DB, et al. Reduced intraepidermal nerve fiber density in HIV associated sensory neuropathy. *Neurology*. 2002;58(1):115-9.
- 31 Brinley FJ, Pardo CA, Verma A. Human immunodeficiency virus and peripheral nervous system workshop. *Arch Neurol*. 2001;58:1561-6.
- 32 Hagberg L, Malmvall BE, Svennerholm L, Alestig K, Norkasn G. Guillain-Barré syndrome as an early manifestation of HIV central nervous system infection. *Scand J Infect Dis*. 1986;18(6):591-2.
- 33 Cornblath DR, McArthur JC, Kennedy PGE, Witte AS, Griffin JW. Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection. *Ann Neurol*. 1987;21(1):32-40.

- 34 Miller RG, Parry GJ, Pfaeffl W, Lang W, Lippert R, Kipprov D. The spectrum of peripheral neuropathy associated with ARC and AIDS. *Muscle Nerve*. 1988;11(8):857-63.
- 35 Dalakas MC, Pezeshkpour GH. Neuromuscular diseases with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol*. 1988;23 (suppl): S38-48.
- 36 Miller RG, Storey JR, Greco CM. Ganciclovir in the treatment of progressive AIDS-related polyradiculopathy. *Neurology*. 1990;40:569-74.
- 37 Simpson DM, Olney RK. Peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection. *Neurol Clin*. 1992;10(3):685-711.
- 38 Lange DJ. AAEM Minimograph # 41: neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection. *Muscle Nerve*. 1994;17:16-30.
- 39 Cornblath DR, McArthur JC. Predominantly sensory neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex. *Neurology*. 1988;38:794-6.
- 40 Simpson DM, Tagliati M. Neurological manifestations of HIV infection. *Ann Intern Med*. 1994;121:769-85.
- 41 Simpson DM, Olney RK. Peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection. In: Dyck PJ, editors. *Peripheral Neuropathies; New Concepts and Treatments*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992:685-711.
- 42 Schiffito G, McDermott MP, McArthur JC, Marder K, Sacktor N, Epstein L, et al. Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology*. 2002;58:1764-8.

- 43 Tagliati M, Godbolg J, Hassete J, Godfrey, Grinnell J, Simpson DM. Neuromuscular disorders in HIV infection: cross sectional cohort analysis of 250 patients, *Neurology* .1994;44 (Suppl 2):367.
- 44 Fuller GN, Jacobs JM, Guilloff RJ. Nature and incidence of peripheral nerve syndromes in HIV infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:372-81.
- 45 Parry GJ. Peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol*. 1988;23 (Suppl):S49-53.
- 46 Norton G, Chaunu MP, Ratinahirana H, Raphael M. The spectrum of changes on 20 nerve biopsies in patients with HIV infection. *Muscle Nerve*. 1989;12:452-9.
- 47 Simpson DM, Tagliati M, Grinnell J, Bitner E, Hasset J, Goldbold J. Peripheral nerve function in HIV infection: clinical and electrophysiological analysis of 300 subjects. *Neurology* 1995;45 (Suppl 4):A421.
- 48 Tagliati M, Grinnell J, Godbold J, Simpson DM. Peripheral nerve function in HIV infection: clinical, electrophysiological and laboratory findings. *Arch Neurol*. 1999;56:84-9.
- 49 Chavanet P, Solary E, Giroud M, Waldner A, Beauriat P, Nordmann P. Infraclinical neuropathies related to immunodeficiency virus infection associated with higher T-helper cell count. *J AIDS*. 1989;2:564-9.
- 50 Leger JM. Involvement of the peripheral nervous system in HIV infection: electromyographic study and nerve conduction velocity. *Neurophysiol Clin* .1992;22(50):403-16.



51 McArthur JC, Cohen BA, Farzedegan H, Corblath DR, Selnes AO, Ostrow D, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in homosexual men with and without neuropsychiatric findings. *Ann Neurol.* 1988;239(Suppl):34-7.

52 Hollander H. Cerebrospinal fluid abnormalities in individuals infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis.* 1988;158:855-8.

53 Bradley WG, Shapshak P, Delgado S, Nagano I, Stewert R, Rocha B. Morphometric analysis of peripheral neuropathy of AIDS. *Muscle Nerve.* 1988;21(9):1188-95.

54 Rance NE, McArthur JC, Cornblath DR, Landstron DL, Griffin JW, Price DL. Gracile tract degeneration in patients with sensory neuropathy and AIDS. *Neurology.* 1988;38:265-71.

55 Bailey RO, Baltch AL, Benkatesch R, Singh JK, Bishop MB. Sensory motor neuropathy associated with AIDS. *Neurology.* 1988;38:866-91.

56 Mah V, Vartavarian LM, Akers M, Vinters H. Abnormalities of peripheral nerve in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol.* 1988;24:713-7.

57 Grafe MR, Wiley CA. Spinal cord and peripheral nerve pathology in AIDS: the roles of cytomegalovirus and human immunodeficiency virus. *Ann Neurol.* 1989;25:561-6.

58 Rizzuto N, Cavallaro T, Monaco M, Morbin M, Bonetti B, Ferrari S. Role of HIV in the pathogenesis of distal symmetrical peripheral neuropathy. *Acta Neuropathol. (Berl)* 1995;90(3):244-50.

59 Brannagan TH 3rd, Nuovo GJ, Hays AP, Latov N. Human immunodeficiency virus infection of dorsal root ganglion neurons detected by polimerase chain reaction in situ hybridization. *Ann Neurol*. 1997;42:368-72.

60 Tyor W, Wesselingh S, Griffin J, McArthur J, Griffin D. Unifying hypothesis for the pathogenesis of HIV-associated dementia complex, vacuolar myelopathy and sensory neuropathy. *J AIDS*. 1995;9:379-88.

61 Kieburtz KD, Giang DW, Schiffer RB, Vakil N. Abnormal vitamin B12 metabolism in human immunodeficiency virus infection. Association with neurological dysfunction. *Arch Neurol*. 1991;48:312-4.

62 Robertson KR, Stern RA, Hall CD, Perkins DO, Wilkins JW, Gortner DT, et al. Vitamin B12 deficiency and the nervous system in HIV infection. *Arch Neurol*. 1993;50:807-11.

63 Veilleux M, Paltiel O, Falautz J. Sensorimotor neuropathy and abnormal vitamin B12 metabolism in early HIV infection. *Can J Neurol Sci*. 1995;22(1):43-6.

64 Famularo G, Moretti S, Marcelinni S, Trinchieri V, Tzantzoglou S, Santini G, et al. Acetyl-carnitine deficiency in AIDS patients with neurotoxicity on treatment with antiretroviral nucleoside analogues. *AIDS*. 1997;11(2):185-90.

65 Berger AR, Shaumburg HH, Gourevitsh MN, Freeman K, Herskovitz S, Arezzo JC. Prevalence of peripheral neuropathy in injection drug users. *Neurology*. 1999;53:592-7.

66 Norton GR, Sweeney J, Marriot D, Law MG, Brew BJ. Association between HIV distal symmetric polyneuropathy and Mycobacterium avium complex infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:606-9.

67 Fuller GN, Jacobs JM, Guillof RJ. Association of painful peripheral neuropathy in AIDS with cytomegalovirus infection. *Lancet*. 1989;1:937-41.

68 World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care. WHO Tech Rep Ser. 1990;804-9.

69 Simpson DM, Olney R, McArthur JC, Khan A, Godbold J, Ebel-Frommer K, et al. A placebo controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology*. 2000;54:2115-9.

70 Weissman JD, An open-label trial of mexitiline, nortriptyline, and capsaicin in HIV neuropathy. *Neurology*. 1996;46:A463.

71 Kemper CA, Kent G, Burton S, Deresinski SC. Mexiletine for HIV-infected patients with painful peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover treatment trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;367:1-7.

72 Khan A, Dorfman D, Scarano A, Markarian Y, Simpson D. Treatment of painful peripheral neuropathy in HIV infection with a topical agent: results of a open label study using 5% lidocaine. *J Neurovirol*. 1998;4:355.

73 Schiffito G, Yiannoutsos C, Simpson DM, Adornato BT, Singer EJ, Hollander H. Long term treatment with recombinant nerve growth factor for HIV-associated sensory neuropathy. *Neurology*. 2001;57:1313-6.

74 McArthur JC, Yiannoutsos C, Simpson DM, Adornato BT, Singer EJ, Hollander H, et al. A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection. *Neurology*. 2000;54:1080-8.

- 75 Simpson DM, Dorfman D, Olney RK, McKinley G, Dobkin J, So YT, et al. Peptide T in the treatment of painful distal neuropathy associated with AIDS: results of a placebo- controlled trial. *Neurology*. 1996;47:1254-9.
- 76 Schlay JC, Chaloner K, Max MB, Flaws B, Recihferder P, Wentworth D, et al. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy. *JAMA*. 1998;280:1590-5.
- 77 Vendrell J, Heredia C, Pujol M, Vidal J, Blesa R, Graus F, et al. Guillain-Barre syndrome associated with seroconversion for anti-HTLV-III [letter]. *Neurology*. 1987;37:544.
- 78 Parry O, Mielke J, Latif AS, Ray S, Levy LF, Siziya S. Peripheral neuropathy in individuals with HIV infection in Zimbabwe. *Acta Neurol Scand*. 1997;96:218-22.
- 79 Berger JR, Difini JA, Swerdloff MA, Ram Ayyar D. HIV seropositivity in Guillain-Barré syndrome [letter]. *Ann Neurol*. 1987;22(3):393-4.
- 80 Thornton CA, Latif AS, Emmanul JC. Guillain-Barré syndrome associated with human immunodeficiency virus infection in Zimbabwe. *Neurology*. 1991;41:812-5.
- 81 Lergier JM, Bouche P, Bolgert F, Chaunu MP, Rosenhein M, Cathala HP, et al. The spectrun of polyneuropathies in patients infected with HIV. *Neurology*. 1988;38 (suppl)1:349.
- 82 Horowitz SL, Benson F, Gotlieb MS, Davos I, Bentson JR. Neurological complications of gay-related immunodeficiency disorder. *Ann Neurol*. 1982;12:80.
- 83 American Academy of Neurology. Criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 1991;41:617-8.

84 Janssen RS, Saykin A, Kaplan JE, Spira TJ, Pinsky PF, Sprehn GC, et al. Neurological complications of human immunodeficiency virus infection in patients with lymphadenopathy syndrome. *Ann Neurol*. 1988;23:49-55.

85 Lipkin WI, Parry G, Kiprov D, Abrams D. Inflammatory neuropathy in homosexual men with lymphadenopathy. *Neurology*. 1985;35:1479-83.

86 Weschler AF, Ho DD. Bilateral Bell's palsy at the time of HIV seroconversion. *Neurology*. 1989;39:747-8.

87 So YT, Olney RK. The natural history of mononeuritis multiplex and simplex in HIV infection. *Neurology*. 1991;41 (suppl 1):375.

88 Said G, Lacroix-Ciand C, Fujimura H, Blas C, Faux N. The peripheral neuropathy of necrotizing arteritis: A clinicopathological study. *Ann Neurol*. 1988;23:461-5.

89 Said G, Lacroix P, Chemouilli C, Goulon-Goeau E, Roullet E, Penaud D, et al. Cytomegalovirus neuropathy in acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and pathological study. *Ann Neurol*. 1991;29:139-46.

90 Roullet E, Assuerus V, Gozlan J, Roppert A, Said G, Baudrimont M, et al. Cytomegalovirus multifocal in AIDS: Analysis of 15 consecutive patients. *Neurology* .1994;44:2174-82.

91 So YT, Olney RK. Acute lumbosacral polyradiculopathy in acquired immunodeficiency syndrome: experience in 23 patients. *Ann Neurol*. 1994;35:53-8.

92 Fuller GN, Jacobs JM, Guiloff RJ. Axonal atrophy in the painful peripheral neuropathy in AIDS. *Acta Neuropathol. (Berl)* 1990;81(2):198-203.

- 93 Eideldberg D, Sotrel A, Vogel H, Walker P, Kleefield J, Crumpacker CS. Progressive polyradiculopathy in acquired immunodeficiency syndrome. *Neurology*. 1986;36:912-6.
- 94 Behar R, Wiley C, McCutchan JR. Cytomegalovirus polyradiculoneuropathy in acquired immune deficiency syndrome. *Neurology*. 1987;37:557-61.
- 95 de Gans J, Portegies P, Tiessens G, Troost D, Danner SA, Lange JM. Therapy for cytomegalovirus polyradiculopathy in patients with AIDS. Treatment with ganciclovir. *AIDS*. 1990;4:421-5.
- 96 Miller RF, Fox JD, Thomas P, Waite JC, Sharvel Y, Gazzard BG, et al. Acute lumbosacral polyradiculopathy due to cytomegalovirus in advanced HIV disease: CSF findings in 17 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:456-60.
- 97 Cohen BA, McArthur JC, Grohman S, Patterson B, Glass JD. Neurological prognosis of virus cytomegalovirus polyradiculomyelopathy in AIDS. *Neurology*. 1993;43:493-9.
- 98 Lanska MJ, Lanska DJ, Schmidley JW. Syphilitic polyradiculopathy in an HIV-1 positive man. *Neurology*. 1988;38:1297-301.
- 99 Kim YS, Hollander H. Polyradiculopathy due to cytomegalovirus: report of two cases in which improvement occurred after prolonged therapy and review of literature. *Clin Infect Dis*. 1993;17:32-7.
- 100 Moore RD, Hidalgo J, Sugland BW, Chaisson RE. Zidovudine and the natural history of acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med*. 1991;324:1412-6.

101 Graham NM, Zeger SL, Park LP, Vermund SH, Detels R, Rinaldo CR, et al. The effects on survival of early treatment of human immunodeficiency virus infection *N Eng J Med.* 1992;326:1037-42.

102 d'Arminio Monforte AA, Duca PG, Vago L, Grassi MP, Moroni M. Decreasing incidence of CNS AIDS-defining events associated with antiretroviral therapy. *Neurology.* 2000;54:1856-9.

103 Hurst M, Noble S. Stavudine: an update of its use in the treatment of HIV infection. *Drugs.* 1999;58(5):919-49.

104 Blum AS, Dal Pan GJ, Feinberg J, Raines C, Mayjo K, Cornblath DR, et al. Low-dose zalcitabine-related toxic neuropathy: Frequency, natural history, and risk factors. *Neurology.* 1996;46:999-1003.

105 Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995;9:153-61.

106 Dubinsky RM, Yarchoan R, Dalakas MC, Broder S. Reversible axonal neuropathy from treatment of AIDS and related disorders with 2',3'-dideoxycytidine (ddC). *Muscle Nerve.* 1989;12:856-60.

107 Dubinsky RM, Dalakas M, Yarchoan R, Broder S. Follow-up of neuropathy from 2',3'-dideoxycytidine. *Lancet* 1988;1(8589):832.

108 Pollard RB, Peterson D, Hardy D, Pottage J, Murphy RL, Gathe J. Safety and retroviral effects of combined didanoside and stavudine therapy in HIV individuals with CD4 counts of 200 to 500 cells/mm<sup>3</sup> *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;22(1):39-48.

109 Dalakas MC. Peripheral neuropathy and retroviral drugs. *J Peripher Nerv Syst.* 2002;6:14-20.

110 Simpson D, Katzenstein D, Hughes MD, Hammer S, Williamson DL, Jiang Q, et al. Neuromuscular function in HIV infection: analysis of a placebo-controlled combination antiretroviral trial. *AIDS.* 1998;12:2425-32.

111 Fichtenbaum CF, Clifford DB, Powderly WG. Risk factors for dideoxynucleoside-induced toxic neuropathy in patients with the human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Syndr Hum Retrovirol.* 1995;10(2):169-74.

112 Cooley TP, Kunches LM, Saunders CA, Ritter JK, Perkins CJ, McLaren C, et al. Once day administration of 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. *N Engl J Med.* 1990;322(19):1340-5.

113 Simpson DM, Katzenstein D, Millington D and the ACGT 291 Protocol Study Team. Plasma carnitine in HIV-associated neuropathy: Analysis of the ACGT 291 Protocol Study Team (abstract) *AIDS.* 2001;15(16):2207-8.

114 Bozzette SA, Santangelo J, Villasna D, Fraser A, Wright B, Jacobsen C. Peripheral nerve function in person with asymptomatic or minimally symptomatic HIV disease: absence of zidovudine neurotoxicity. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1991;4(9):851-5.

115 Yarchoan R, Thomas RV, Graffman J, Wichman A, Dalakas M, MalcAtee N, et al. Long term administration of 2', 3'-dideoxithymidine to patients with AIDS-related neurological disease. *Ann Neurol.* 1988: (Suppl):S82-7.



- 116 Lambert JS, Seidlin M, Reichman RC, Plank CS, Lavery M, Morse GD, et al. 2'-3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or aids-related complex. A phase I trial. *N Engl J Med.* 1990;322:1333-40.
- 117 Kelleher T, Cross A, Dunke L. Relation of peripheral neuropathy to HIV treatment in four randomized clinical trials including didanosine. *Clin Ther.* 1999;21(7):1182-92.
- 118 Fishl MA, Olson RM, Follansbee SE, Lalezari JP, Henry DH, Frame PT, et al. Zalcitabine compared with zidovudine in patients with advanced HIV-1 infection who received previous zidovudine therapy. *Ann Intern Med.* 1993;118:762-9.
- 119 Yarchoan R, Perno CF, Tomas RV, Klecker RW, Allain JP, Wills RJ, et al. Phase I studies of 2'-3'-dideoxycytidine in severe human immunodeficiency virus infection as a single agent and alternating with zidovudine (AZT). *Lancet.* 1988;1:76-81.
- 120 Berger AR, Arezzo JC, Shaumburg HH, Skowron G, Merigan T, Bozzette S, et al. 2',3'-dideoxycytidine (ddC) toxic neuropathy: A study of 52 patients. *Neurology.* 1993;43:358-62.
- 121 Browne MJ, Mayer KH, Chafee SB, Dudley MN, Posner MR, Steinberg SM, et al. 2',3'-dideoxy-3'-deoxythymidine (d4T) in patients with AIDS or AIDS-related complex: a phase I trial. *J Infect Dis.* 1993;167:21-9.
- 122 Mouligner A, Authier FJ, Baudrimont M, Pialoux G, Belec L, Polivka M, et al. Peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus-infected patients with diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Ann Neurol.* 1997;41(4):438-45.

123 Gherardi RK, Chetrien F, Delfae-Larue MH, Authier FJ, Muoligner A, Roulland-Dussoix D, et al. Neuropathy in diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: an HIV neuropathy, not a lymphoma. *Neurology*. 1988;50:1041-4.

124 Neild P, Cohen JA, Laudenslager M. Autonomic nervous system involvement in patients with human immunodeficiency virus infection. *Neurology*. 1989;39:1111-2.

125 Cohen JR, Laudenslager M. Autonomic nervous system involvement in patients with human immunodeficiency virus infection. *Neurology*. 1989;39:1111-2.

126 Freeman R, Roberts MS, Friedman LS, Braadbridge C. Autonomic function and human immunodeficiency virus infection. *Neurology*. 1990;40:575-80.

127 Marra CM, Boutin P, Robinson LR, Collier AC. Unrecognized distal sensory neuropathy (DSPN) in HIV: contribution of antiretroviral therapy. *Neurology*. 1994;44(suppl 2):A250.

128 Hall CD, Snyder CR, Messenheimer JA, Wilkins JW, Robertson WT, Whaley RA, et al. Peripheral neuropathy in a cohort of human immunodeficiency virus infected patients. Incidence and relationship to other nervous system dysfunction. *Arch Neurol*. 1991;48(12):1273-4.

129 Simpson DM. Peripheral neurophysiology of AIDS. *J Clin Neurophysiol*. 1996;13(4):347.

130 Comi G, Medaglini S, Galardi G, Comola M, Corbo M, Nemmi R, et al. Subclinical neuromuscular involvement in acquired immune deficiency syndrome. *Muscle Nerve*. 1986;665.

131 Gastaut JL, Gastaut JA, Pelissier JF, Tapko JB, Weill O. Neuropathies peripheriques au cours de l'infection par le virus de l'immunodeficiency humaine. *Rev Neurol. (Paris)* 1989;145:451-9.

132 Fuller G, Jacobs JM, Guillof RJ. Subclinical peripheral nerve involvement in AIDS: an electrophysiological and pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54(4):318-24.

133 Calabrese LH, Proffitt MR, Levin KH, Yen-Lieberman B, Starkey C. Acute infection with the human immunodeficiency virus (HIV) associated with acute brachial neuritis and exanthematous rash. *Ann Int Med.* 1987;107:849-51.

134 Goldstein JM, Azizi A, Boss J, Vollmer TL. Human immunodeficiency virus-associated motor axonal polyradiculopathy. *Arch Neurol.* 1993;50:1316-9.

135 Sclar G. Carpal tunnel syndrome in HIV-1 patients: a metabolic consequence of protease inhibitor use? *AIDS.* 2000;14(3):336-8.

136 MacGowan DJL, Scelsa SN, Waldron M. An ALS-like syndrome with new HIV infection and complete response to antiretroviral therapy. *Neurology.* 2001;57:1094-7.

137 Verma RK, Kiegler DK, Kepes JJ. HIV-related neuromuscular syndrome simulating motor neuron disease. *Neurology.* 1990;40:544-6.

138 So YT, Holtzman DM, Miller RG. Sensory myeloneuropathy in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Neurology.* 1990;40 (Suppl 1):429.

139 Elder G, Dalakas M, Pezeshkpour G, Server J. Ataxic neuropathy due to ganglioneuritis after probable acute human immunodeficiency virus infection, *Lancet.* 1986;2:1275-6.

- 140 Dalakas MC, Pezeshkpour GH, Gravell M, Server JL. Polymyositis with AIDS retrovirus. *JAMA*. 1986;256:2381-3.
- 141 Gabbai AA, Schmidt B, Castelo A, Oliveira ASB, Lima JG, Muscle biopsy in AIDS and ARC: analysis of 50 patients. *Muscle Nerve*. 1990;13:541-4.
- 142 Grau JM, Masanés F, Pedrol E, Casademont J, Fernandez-Solá J, Urbano-Márques A. Human immunodeficiency virus type 1 infection and myopathy: clinical relevance of zidovudine therapy. *Ann Neurol*. 1993;34:206-11.
- 143 Simpson DM, Bender AN. Human immunodeficiency virus-associated myopathy: analysis of 11 patients. *Ann Neurol*. 1988;24:79-84.
- 144 Nath A, Kerman RH, Novak IS, Woliski JS. Immune studies in human immunodeficiency virus infection with myasthenia gravis: a case report. *Neurology*. 1990;40(4):581-3.
- 145 Authier FJ, Grissac N, Degos JD, Gherardi RK. Transient myasthenia gravis during HIV infection. *Muscle Nerve*. 1995;18:914-6.
- 146 Scaff M, Rabello GD, Marchiori PE. Polirradiculoneurite aguda e vírus da imunodeficiência adquirida. *Arq Neuropsiquiatr*. 1989;47(1):114-8.
- 147 Puccioni M, Schechter M, Ramos C, Freitas MRG, Novis ASP. Neuropatia periférica e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. *Rev Bras Neurol*. 1990;26(6):170-2.
- 148 Nascimento OJM, Freitas MRG, Escada TM, Nevares MT, Chimelli L, Ribeiro MP, et al. Polineuropatia no curso da AIDS: estudo clínico, eletrofisiológico e histológico. *Arq Neuropsiquiatr*. 1992;50 (suppl):80.

- 149 Rocha FCG. Manifestações neurológicas na AIDS. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998;56(1) (suppl):60.
- 150 Araujo APQC, Nascimento OJM, Garcia OS. Distal sensory polyneuropathy in a cohort of HIV-infected children over years of age. *Pediatrics.* 2000;106(3):E35.
- 151 Report of a WHO Expert Committee. "Physical Status: The use and interpretation of anthropometry". WHO Technical Report Series. Geneva: Vol. 854,1995.
- 152 Karnofsky DA, Abelman WH, Carver LF. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer.* 1948;634-56.
- 153 Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded case definition for AIDS among adolescent and adults *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*1992;41(RR17):1-19.
- 154 Childs EA, Lyles RH, Selnes OA, Chen B, Miller EN, Cohen BA, et al. Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-1 associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology.* 1999;52:607-13.
- 155 Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia:FA Davis 1989;78-102.
- 156 American Academy of Neurology. Nomenclature and research case definition for neurological manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology.* 1991;41:778-85.
- 157 Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1990;27(suppl):S21-24.

- 158 Barohn RJ, Gronseth GS, LeForce BR, McVey AL, McGuire SA, Butzin CA, et al. Peripheral nervous system involvement in a large cohort of human immunodeficiency virus-infected individuals. *Arch Neurol*. 1993;50:167-71.
- 159 Johnson RA, Wichern DW. *Applied Multivariate Statistical Analysis* 4 th ed. USA:Prentice Hill;1998.
- 160 Berger JR, Nath A. Remedies for HIV-associated peripheral neuropathy. {editorial} *Neurology*. 2000;54:2037-8.
- 161 Atroshi I, Gummertson C, Johnsson R, Orstein E, Ranstam J, Rosen I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA*. 1999;14282(2)153-8.
- 162 Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margalick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+lymphocytes as prognostic marks of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*. 1997;126:946-54.
- 163 Simpson DM, Haidich AB, Schifitto G, Yiannoutsos CT, Geraci AP, McArthur JC, Katzentein DA; ACTG 291 study team. Severity of HIV-associated neuropathy is associated with plasma HIV-1 levels. *AIDS*. 2002;16(3):407-12.
- 164 Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med*. 1998;338:853-60.
- 165 Markus R, Brew BJ. HIV-1 peripheral neuropathy and combination antiretroviral therapy [research letter] *Lancet*. 1998;352(9144):1906-7.

166 Martin C, Solders G, Sönerborg A, Hanson P. Antiretroviral therapy may improve sensory function in HIV-infected patients: A pilot study. *Neurology*. 2000;54:2120-7.

167 Maschke M, Kastrup O, Esser S, Ross B, Hengge U, Hufnagel A. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:376-80.

## **8 ANEXOS**



**ANEXO I**

**PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES  
HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA.**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
 COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS  
 PARECER CONSUBSTANCIADO PROJETO Nº 123 / 2001

I- Identificação

Título do Projeto: Neuropatia periférica em Indivíduos Portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida

Pesquisador Responsável: Profª Drª Silvia Modesto Nassar

Instituição onde se realizará: Prefeitura Municipal de Blumenau  
 Policlínica Poeta Lindolfo Bell

Data de apresentação ao CEP: 30/ 07/01

II- Objetivos

Determinar a frequência de neuropatia periférica sensitiva distal possível de ocorrer em indivíduos HIV positivos; identificar as possíveis associações entre neuropatia periférica sensitiva distal e as seguintes variáveis: tempo de soropositividade ou de doença, tempo de uso, dose de anti-retrovirais, estado imunológico e estado nutricional.

III- Sumário do Projeto

A presente pesquisa constitui-se no projeto de dissertação de mestrado em Clínica Médica de João Natel Polonio Machado. Trata-se de uma pesquisa observacional, analítica, de corte transversal a ser conduzida em, no mínimo, 150 indivíduos de ambos os sexos, acima de 18 anos, com diagnóstico sorológico HIV positivo determinado por imunoenensaio enzimático (teste ELISA) e confirmado por Western Blot, com contagem de linfócitos do tipo T CD4+ e carga viral atuais (até 6 meses da data de coleta dos dados). Serão excluídos do estudo indivíduos com história de diabetes, insuficiência renal, cirurgias lombares prévias, etilismo severo e déficit cognitivo suficiente que dificulte a avaliação clínica. Os participantes serão submetidos a um questionário e exame clínico para avaliar a sensibilidade e reflexos tendinosos, em seguida, serão realizados estudos da condução nervosa, motora e sensitiva para detectar a presença de formas assintomáticas de neuropatia periférica e/ou definir o tipo de neuropatia. Estes dados serão correlacionados com o estado nutricional e imunológico, sendo anotadas as datas do diagnóstico de soropositividade e medicação antiretroviral em uso. Os dados serão analisados utilizando-se regressão logística e análise de correspondência múltipla.

IV- Comentários do relator frente à Resolução CNS 196/96 e complementares:

A pesquisa é de grande interesse e relevância social, estando o projeto bem escrito e fundamentado em literatura pertinente. O capítulo 3 - Método - no entanto, não esclarece suficientemente sobre o que será realizado, pois em nenhum momento cita a realização de um questionário, que aparece apenas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e no Requerimento para Parecer do Comitê. Solicita-se que seja anexado ao projeto um modelo do questionário. No mesmo capítulo (parágrafo 3), é citado que : "As neuropatias periféricas associadas ao uso de antiretrovirais serão definidas pela história de exposição, e a melhora dos sinais / sintomas após a retirada dos mesmos". Pergunta-se: Quem fará a substituição da medicação se o estudo é observacional e porque esta possibilidade não se encontra citada no TCLE? Salienta-se também que a declaração de ciência para a realização da pesquisa, embora assinada pela Superintendente de Assistência à Saúde da Prefeitura Municipal de Blumenau, encontra-se em papel com o timbre da UFSC e não da Instituição onde a mesma será realizada .

V- Parecer

Pelo exposto considera-se o projeto Com Pendência.

VI- Data da Reunião

Florianópolis, 27 de agosto de 2001

  
 Márcia Margaret Menezes Pizzichini  
 Presidente do Comitê de Ética da UFSC

Fonte: CONEP/ANVS-Res.196/96 e 251/97 do CNS.



**Universidade Federal de Santa Catarina**  
**Centro de Ciências da Saúde**  
**Mestrado em Ciências Médicas**

**Florianópolis , 21 de março de 2002.**

**À**  
**Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vera Lúcia Bosco**  
**Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC**  
**Florianópolis-SC**

Prezada Professora:

Solicito considerar as retificações e a reavaliação do projeto de pesquisa número 123/2001 denominado NEUROPATIA PERIFÉRICA EM INDIVÍDUOS PORTADORES DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA ADQUIRIDA , tendo como pesquisadora responsável Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Sílvia Modesto Nassar e que se encontra em pendência no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina.

Na apreciação de Agosto de 2001 , os comentários colocados no item IV, referente ao capítulo Método, necessitam das correções:

- a- quanto a inexistência de um questionário de avaliação clínica , no item coleta de dados é colocado “ a triagem de casos será feita através de um protocolo ( ANEXO I ); neste protocolo constam os itens a serem investigados, o que é o mesmo citado no Termo Livre de Consentimento Livre e Esclarecido e no Requerimento para Parecer do Comitê. Logo, solicito considerar equivalentes o Protocolo de Investigação como o termo empregado Questionário. Da mesma forma estamos anexando ao projeto um modelo de questionário aplicado para a coleta de dados da pesquisa.
- b- Será retirado no capítulo Método, a assertiva . “ as neuropatias periféricas associadas ao uso de antiretrovirais serão definidas pela história de exposição, e a melhora dos sinais/sintomas após a retirada dos mesmos”; de fato o estudo é observacional e está possibilidade de definição de neuropatia periférica atribuída ao uso de antiretroviral não pode ser aplicada neste projeto, pois o tempo de coleta de dados e exame eletromiográfico é único, não havendo um outro momento de avaliação dos indivíduos. Apenas ao término da coleta de dados de cada paciente, é informado ao

médico assistente um parecer sobre a presença ou não da neuropatia periférica e caberá ao médico assistente a decisão da troca dos medicamentos antiretrovirais.

- c- Segue uma nova declaração de ciência para a realização da pesquisa, desta feita em papel timbrado da Secretaria de Assistência à Saúde da Prefeitura Municipal de Blumenau e assinado Superintendente de Ação Integral a Saúde.

Certos de vossa consideração, atenciosamente.

**João Natel Pollonio Machado**  
**Pesquisador Principal**



*Hospital Universitário - Andar Térreo - Campus Universitário CEP 88040-970 Florianópolis - SC - Brasil*  
*Telefone: (048) 3319150 Fax: (048) 2349744 E-mail: posmed@hu.ufsc.br*



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS  
PARECER CONSUBSTANCIADO PROJETO Nº 123 / 2001

I- Identificação

Título do Projeto: Neuropatia periférica em Indivíduos Portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida

Pesquisador Responsável: Profª Drª Silvia Modesto Nassar

Instituição onde se realizará: Prefeitura Municipal de Blumenau  
Policlínica Poeta Lindolfo Bell

Data de apresentação ao CEP: 30/ 07/01

Tendo em vista o atendimento das pendências apontadas, recomenda-se a **Aprovação** do projeto.

Florianópolis, 2ª de abril de 2002

*Vera Lúcia Bosco*  
Vera Lúcia Bosco

Coordenadora do CEPESH da UFSC

**ANEXO II**

**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**  
**Centro de Ciências da Saúde/ Hospital Universitário**  
**Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas.**

**CONSENTIMENTO INFORMADO**

**ESTUDO: “Neuropatia periférica em indivíduos HIV positivos.”**

Eu, \_\_\_\_\_ confirmo que o pesquisador João Natel Pollonio Machado discutiu comigo este estudo. Eu compreendi que:

1. O questionário abaixo é parte da tese de Mestrado de João Natel Pollonio Machado, do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFSC.
2. Nos indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência adquirida humana com carga viral e contagem de células CD4 de até seis meses da data da entrevista serão coletados dados clínicos segundo um formulário aplicado diretamente com os indivíduos participantes do estudo. Serão realizados estudos de condução nervosa motora e sensitiva, sem risco para os participantes.
3. O objetivo deste estudo é determinar a frequência de neuropatia periférica em indivíduos HIV positivos que freqüentam regularmente o Ambulatório de DST/AIDS da Policlínica Lindolfo Bell da Prefeitura Municipal de Blumenau. Além disto, este estudo pretende relacionar a presença de neuropatia periférica com algumas características da população estudada, tais como estado imunológico, tempo da seropositividade ou da doença (AIDS) e sua relação com medicações anti-retrovirais usados pelos pacientes para imunossupressão viral.
4. Minha participação respondendo a este questionário é muito importante porque permitirá estimar a frequência de neuropatia periférica em pacientes portadores do vírus HIV, permitindo seu diagnóstico precoce e tratamento específico.
5. Eu posso escolher participar ou não deste estudo. Minha decisão em participar desta pesquisa não implicará em quaisquer benefícios pessoais bem como não resultará em prejuízos pessoais.
6. Eu também sou livre para não participar desta pesquisa. Isto não implicará em quaisquer prejuízos pessoais. Respondendo ao questionário, eu estarei concordando em participar da pesquisa.
7. Todos os dados contidos no meu questionário serão sigilosos e somente serão utilizados para esta pesquisa.
8. Se eu tiver alguma dúvida a respeito, eu posso contatar o pesquisador João Natel Pollonio Machado pelos telefones ( 047 ) 326-2525 ou ( 047 ) 326-0330.
9. Eu concordo em participar deste estudo.

Participante: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Pesquisador: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Testemunha: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

**ANEXO III**

**FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS**



**ANEXO III**  
**FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS**

**FORMULÁRIO PARA A COLETA DE DADOS CLÍNICOS**  
**NEUROPATIA PERIFÉRICA EM INDIVÍDUOS HIV POSITIVOS.**

<b>Identificação :</b>	<b>Data:</b>
<b>1- Infecção pelo HIV</b> (data aproximada da primeira sorologia),	----/----/-----
<b>2- Sexo</b>	
Masculino	1
Feminino	2
<b>3-Etnia</b>	
Branco	1
Negro	2
Amarelo	3
<b>4- Idade</b>	----/----/-----
<b>5- Categoria de exposição</b>	
Homossexual	1
Heterossexual	2
Usuário de Droga Injetável	3
Outro/Não informado	4
<b>6- Sintomas apresentados pelo paciente :</b>	
Dor distal bilateral nos membros inferiores	1
Queimação distal bilateral nos membros inferiores	2
Formigamento distal bilateral nos membros inferiores	3
Fraqueza distal bilateral nos membros inferiores	4
<b>7- Sinais presentes :</b>	
Sensibilidade vibratória menos do que 10 segundos no hálux	1
Hipoalgesia nas extremidades inferiores	2
Hipo(a)rreflexia aquileu comparados com o reflexo patelar	3
<b>8 - Sintomas/sinais estão associados com medicações neurotóxicas ?</b>	
Zidovudina	1
Didanosida (ddI)	2
Estavudina (d4T)	3
Zalcitabina (ddC)	4
<b>9- Eletromiografia – acometimento de fibras</b>	
Normal	0
Sensitiva	1
Motora	2
Sensitivomotora	3

**10- Eletromiografia - padrão patológico**

Não realizada	0
Axonal	1
Desmielinizante	2
Normal	3

**11- Categoria de célula CD4**

> 500/mm <sup>3</sup>	1
200-499/mm <sup>3</sup>	2
< 200/mm <sup>3</sup>	3

**12- Categoria clínica – infecção HIV CDC 1993**

A	1
B	2
C	3

**13 - Carga viral****Estado nutricional ( Índice de Massa Corpórea) kg/m<sup>2</sup>**

Desnutrição leve (17.0-18.4)	1
Desnutrição moderada (16.0-16.9)	2
Desnutrição grave (13.0-15.0)	3
Normal (18.5-24.0)	4
Sobrepeso (25.5-29.9)	5
Obeso (30.0-39.9)	6
Informação não disponível	9

**14- Capacidade funcional - Escala de Karnofsky**

----

**ANEXO IV**  
**ESCALA DA CAPACIDADE FUNCIONAL DE KARNOFSKY**

## CAPACIDADE FUNCIONAL – ESCALA DE KARNOFSKI

<b>Critérios de capacidade funcional</b>		
Capaz de realizar a atividade normal, não sendo requerido nenhum, cuidado especial	100	Normal, sem sintomas, sem evidências de doença.
	90	Capaz de realizar atividade normal, sintomas e sinais leves de doença
	80	Atividade normal com esforço; alguns sinais e sintomas de doença
Incapaz de trabalhar; pode viver em casa e realizar a maioria de seus cuidados pessoais; requer ajuda variável.	70	Cuida de si próprio; incapaz de realizar atividades normais ou trabalho ativo.
	60	Requer ajuda ocasional, mas pode realizar a maioria de suas necessidades
Incapaz de cuidar de si mesmo; requer o equivalente da atenção institucional e hospitalar; a doença pode estar progredindo rapidamente.	50	Requer ajuda considerável e atenção médica freqüente
	40	Incapacitado; requer cuidados e ajudas especiais.
	30	Gravemente incapacitado, está indicado hospitalização embora a morte não seja iminente
	20	Muito doente; hospitalização necessária, embora a morte não seja iminente.
	10	Moribundo, transtornos fatais que progridem rapidamente
	0	Óbito

Karnofsky DA, Abelman WH, Carver LF. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. Cancer 1948;1:634-56

**ANEXO V**  
**SISTEMA REVISADO DE CLASSIFICAÇÃO DO CDC 1993**

## ANEXO V

## SISTEMA REVISADO DE CLASSIFICAÇÃO DO CDC 1993

Quadro 1: Definição dos casos de AIDS em adolescentes e adultos para fins de vigilância epidemiológica, 1993

Categorias de células CD4	Categorias clínicas		
	A Assintomática ou infecção aguda pelo HIV	B Sintomática * (exceto A e C)	C* Doença Indicadora de AIDS
1) >500/mm <sup>3</sup>	A1	B1	C1
2) 200-499/mm <sup>3</sup>	A2	B2	C2
3) <200/mm <sup>3</sup>	A3	B3	C3

Todos os pacientes nas categorias A3, B3 e C1-3 são notificados como tendo AIDS, com base nas doenças indicadoras de AIDS (Quadro 2) e/ou na contagem de células CD4 <200/mm<sup>3</sup>.

As afecções sintomáticas não incluídas nas categorias C são:

- a) atribuídas à infecção pelo HIV ou indicadoras de deficiência da imunidade celular, ou
- b) consideradas como tendo uma evolução clínica ou tratamento complicados pela infecção pelo HIV. Exemplos de doenças B compreendem, entre outras, angiomatose bacilar, candidíase oral, candidíase vulvovaginal persistente, freqüente ou que responde mal ao tratamento; displasia cervical (moderada ou grave); carcinoma cervical *in situ*, sintomas constitucionais tais como febre (38,5C) ou diarreia por mais de um mês; leucoplasia pilosa oral, herpes zoster com mais de dois episódios em mais de um dermatomo, púrpura trombocitopênica idiopática, listeriose, doença inflamatória pélvica (especialmente se complicada por abscesso tubo-ovariano) e neuropatia periférica.

**SISTEMA REVISADO DE CLASSIFICAÇÃO DO CDC 1993**

Quadro 2: Doenças indicadoras na definição de casos de AIDS\*.

Câncer cervical invasivo
Candidíase de esôfago, traquéia, brônquios ou pulmão
CMV exceto em fígado, baço, linfonodos, retinite
Coccidioideomicose extrapulmonar
Criptococose extrapulmonar
Criptosporíase com diarreia por mais de um mês
Demência associada ao HIV
Herpes simples com úlcera mucocutânea por mais de um mês ou bronquite, pneumonite, esofagite
Histoplasmose pulmonar
Infecção disseminada por <i>Mycobacterium avium</i>
Isosporíase com diarreia por mais de um mês
Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Linfoma de Burkitt – imunoblástico – primário do SNC
Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>
Sarcoma de Kaposi em paciente abaixo de 60 anos ou acima de 60 anos em HIV
Septicemia consuntiva associada ao HIV; perda ponderal involuntária superior a 10% do peso e diarreia crônica (duas evacuações diárias por no mínimo 30 dias) ou fraqueza crônica e febre de origem obscura documentada por mais de 30 dias.
Toxoplasmose de órgão interno
Tuberculose pulmonar e extrapulmonar.

Center for Disease Control 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded case definition for AIDS among adolescent and adults MMWR1992:41(RR17);1-16

**ANEXO VI**  
**FORMULÁRIO PARA ESTUDOS DE NEUROCONDUÇÃO NERVOSA**



## ANEXO VI

### FORMULÁRIO PARA ESTUDOS DE NEUROCONDUÇÃO NERVOSA

NERVO	TRAJETO		LATÊNCIA (ms)			AMPLITUDE ( $\mu$ V)			VELOCIDADE DE CONDUÇÃO (m/s)			ONDA F latência (ms) **	
			Direito	Esquerdo	Normal	Direito	Esquerdo	Normal	Direito	Esquerdo	Normal	Direito	Esquerdo
Mediano(s)	punho	II dedo			<3,5			>19,0			>44,0		
Sural (s)	terço distal perna	maléolo lateral			<3,1			>12,9			>45,2		
Mediano (m)	punho	abdutor curto do polegar			<4,2			>3500			>48,0		
					8,8			3500			>51,0		
					11,6			3500					
Fibular (m)	tornozelo	extensor curto dos dedos			<5,5			>2500			>40,0		
					12,9			2500			>40,0		
					14,9			2500					
	cabeça da fíbula												
	cavo poplíteo												

(s) = sensitivo, (m) = motor;

AR = ausência de resposta; dados em negrito são anormais

\*\* Os valores das latências mínimas das Ondas F são variáveis conforme a altura do indivíduo

Kimura J. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia:FA Davis; 1989:78-102.

**ANEXO VII**  
**TABELA DE BURT E CALCULO DA INÉRCIA RELATIVA A**  
**GRAVIDADE DA INFECÇÃO HIV E PDS**

Cálculo da Inércia entre a Gravidade da Infecção pelo HIV e PDS					
Dimensão	Valor Singular	Auto Valor	Percentual de Inércia	Percentual Acumulado	Qui Quadrado
1	0,8	0,63	37,81	37,81	141,3
2	0,6	0,36	21,6	59,41	80,7
3	0,6	0,34	20,25	79,66	75,68
4	0,48	0,22	13,36	93,01	49,91
5	0,34	0,11	7	100	26,1

Tabela de Burt Relativa a Associação entre o Uso dos Análogos de Nucleosídeos e PDS											
	GAZT	GAZT	G3TC	G3TC	GD4T	GD4T	GDDI	GDDI	G	G	Total
	1	1	0	1	1	1	0	1	2	2	
GAZT:0	29	0	14	15	11	18	25	4	14	15	145
GAZT:1	0	32	4	28	29	3	29	3	19	13	160
G3TC:0	14	4	18	0	9	9	13	5	8	10	90
G3TC:1	15	28	0	43	31	12	41	2	25	18	215
GD4T:0	11	29	9	31	40	0	37	3	24	16	200
GD4T:1	18	3	9	12	0	21	17	4	9	12	105
GDDI:0	25	29	13	41	37	17	54	0	31	23	270
GDDI:1	4	3	5	2	3	4	0	7	2	5	35
G:1	14	19	8	25	24	9	31	2	33	0	165
G:2	15	13	10	18	16	12	23	5	0	28	140
Total	145	160	90	215	200	105	270	35	165	140	1525

**ANEXO VIII**  
**TABELA DE BURT E CALCULO DA INÉRCIA RELATIVA AO USO DE**  
**ANÁLOGOS DOS NUCLEOSÍDEOS E PDS**

Inércia de Associação entre o Uso de Análogos de Nucleosídeos e PDS					
Dimensão	Valor Singular	Auto Valor	Percentual de Inércia	Percentual Acumulado	Qui-Quadrado
1	0,69	0,47	47,44	47,44	153,31
2	0,51	0,26	25,92	73,35	83,76
3	0,42	0,17	17,47	90,83	56,47
4	0,30	0,09	9,17	100,00	29,65

Tabela de Burt Relativa à Associação entre o Uso dos Análogos dos Nucleosídeos e PDS											
	GAZT	GAZT	G3TC	G3TC	GD4T	GD4T	GDDI	GDDI	GRUPO	GRUPO	
	0	1	0	1	0	1	0	1	1	2	Total
GAZT:0	29	0	14	15	11	18	25	4	14	15	145
GAZT:1	0	33	4	29	30	3	30	3	20	13	165
G3TC:0	14	4	18	0	9	9	13	5	8	10	90
G3TC:1	15	29	0	44	32	12	42	2	26	18	220
GD4T:0	11	30	9	32	41	0	38	3	25	16	205
GD4T:1	18	3	9	12	0	21	17	4	9	12	105
GDDI:0	25	30	13	42	38	17	55	0	32	23	275
GDDI:1	4	3	5	2	3	4	0	7	2	5	35
GRUPO:1	14	20	8	26	25	9	32	2	34	0	170
GRUPO:2	15	13	10	18	16	12	23	5	0	28	140
Total	145	165	90	220	205	105	275	35	170	140	1550

**ANEXO IX**  
**PLANILHA DE DADOS DOS 68 INDIVÍDUOS HIV ESTUDADOS**

PLANILHA DE DADOS DOS 68 INDIVÍDUOS HIV-1 ESTUDADOS

paciente	lat-suralD	lat-suralE	amp-suralD	amp-suralE	vel-suralD	vel-suralE	lat-medD	lat-medE	amp-medD	amp-medE	vel-medD	vel-medE	lat-medD	lat-medE	amp-medD	amp-medE	vel-medD	vel-medE	FmedD	FmedE	latfibD	latfibE	amp-fibD	amp-fibE	vel-fibD	vel-fibE	FfibD	FfibE
1	2,0	2,8	16,0	20,0	70,0	50,0	3,2	2,4	24,8	48,0	45,0	58,3	4,0	3,6	13600	9600	52,7	69,4	27,6	26,4	3,8	4,2	12600	20000	51,3	50,0	42,0	46,8
2	3,4	3,8	3,0	3,2	41,1	39,4	3,1	3,0	28,0	32,0	45,1	46,6	4,2	4,0	11800	10800	50,0	52,2	29,2	28,8	5,2	4,6	4600	3000	38,7	39,7	56,0	56,2
3	3,0	3,0	5,2	8,0	46,6	46,6	2,4	2,4	59,2	69,6	58,3	58,3	3,0	3,4	12600	7400	50,0	59,6	27,6	27,6	4,4	4,2	3600	10000	45,4	40,5	56,0	55,2
4	2,4	2,6	20,8	17,6	58,3	53,8	2,8	2,8	35,2	36,0	50,0	50,0	3,6	4,0	17500	9600	58,3	65,6	25,2	25,2	4,8	4,2	6800	9400	64,5	67,7	45,6	45,6
5	3,3	3,3	10,4	10,0	42,8	42,4	2,5	2,5	16,0	15,0	56,0	55,0	3,4	3,2	12200	10200	61,3	62,0	28,0	26,8	4,6	5,5	11600	7800	50,0	51,7	49,6	52,0
6	2,1	2,6	12,0	8,4	66,6	53,8	2,8	2,8	28,4	28,4	50,0	50,0	3,6	3,8	9000	7700	66,6	60,0	27,2	27,6	4,0	4,2	11800	7400	48,8	50,0	49,2	50,4
7	3,0	3,0	18,4	16,8	46,6	46,6	3,0	2,6	24,0	62,4	45,0	62,4	4,2	3,6	8200	7600	66,6	63,8	27,6	27,6	5,0	4,6	6000	19800	62,5	57,1	46,4	46,4
8	3,1	2,7	6,0	10,4	45,1	51,8	2,8	3,0	25,6	26,4	50,0	45,0	4,0	4,2	7000	7200	56,5	56,5	29,2	29,2	5,2	4,6	2120	2640	56,6	51,3	58,0	54,8
9	3,0	3,0	14,4	15,0	46,6	45,5	2,6	2,5	43,2	41,6	53,8	56,0	3,8	3,6	21600	12400	60,8	60,8	30,4	29,6	5,4	5,2	6200	4400	47,9	47,1	54,8	53,6
10	2,7	2,5	14,4	15,2	51,8	56,0	2,3	2,2	28,0	39,2	60,8	63,3	3,6	3,4	13500	5200	70,5	55,2	25,2	25,2	3,8	4,4	6200	5000	56,2	64,2	41,2	41,2
11	3,1	2,7	7,6	10,4	45,6	51,8	2,8	2,7	22,4	24,0	50,0	51,8	3,8	4,2	6400	4200	55,0	71,8	27,6	27,6	4,0	4,8	4200	3600	48,3	51,7	46,4	45,6
12	2,9	2,7	17,6	18,4	48,2	51,8	2,6	2,6	28,0	42,4	50,0	53,8	4,0	4,0	9200	12200	65,0	65,7	27,2	26,8	4,2	4,2	3440	11200	62,5	53,5	45,6	43,4
13	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,2	3,2	19,2	20,0	43,7	43,7	4,2	4,2	6600	6600	59,0	61,9	33,6	31,5	10,4	0,0	49	0	28,9	0,0	0,0	0,0
14	2,8	2,8	12,0	12,5	50,0	50,0	2,9	2,7	33,6	42,4	48,2	51,8	3,6	3,4	15800	16200	57,8	54,7	27,6	27,6	3,8	4,8	8200	7000	45,7	50,0	51,2	48,2
15	3,0	3,0	20,8	20,0	46,6	46,6	2,6	2,4	30,4	22,4	63,8	58,2	3,6	3,4	17200	11800	55,5	64,8	26,4	26,4	5,4	5,5	8600	3400	53,5	56,7	44,4	45,0
16	3,2	2,7	7,4	8,0	46,0	51,8	2,8	2,6	28,0	30,4	50,0	53,8	4,0	3,8	18400	11600	59,6	59,5	28,0	26,8	4,6	5,4	5200	8800	55,3	67,3	46,8	46,8
17	2,9	2,5	15,2	13,7	48,2	56,0	2,4	2,4	37,6	54,4	58,7	58,7	3,0	3,0	5600	4600	55,5	50,0	24,0	24,0	4,2	4,6	4000	3200	59,5	48,0	39,2	43,2
18	2,6	3,0	20,0	15,2	53,8	46,6	2,7	2,8	27,2	30,4	51,8	50,0	3,6	3,4	15600	13800	54,1	63,1	27,6	27,6	4,4	4,6	8400	11400	53,4	50,0	48,8	48,8
19	2,7	2,8	6,4	9,2	51,8	50,0	2,7	2,5	47,2	54,4	51,8	56,0	3,6	3,8	15600	10800	61,7	64,7	26,0	26,0	4,4	4,2	9200	14200	63,0	51,7	46,6	42,8
20	3,1	3,1	9,6	8,0	45,1	45,1	3,0	3,0	46,6	66,4	57,6	46,6	3,6	3,6	17200	8200	57,1	52,1	27,6	27,6	5,6	5,0	1680	920	48,3	41,1	48,8	54,8
21	3,6	3,6	5,6	6,0	38,8	38,8	2,8	2,9	48,4	44,4	50,0	48,2	4,2	3,6	10800	12000	61,9	54,5	28,8	28,8	4,6	4,8	6600	6800	48,5	47,2	50,4	52,2
22	2,6	2,6	15,2	28,8	53,8	53,8	2,6	2,8	43,2	51,2	53,8	50,0	4,2	3,4	14200	12400	64,7	50,0	25,6	25,6	4,6	5,2	11200	12600	55,0	48,2	44,8	49,0
23	3,1	3,1	14,4	15,2	45,0	45,0	2,6	3,0	45,6	46,4	53,8	46,6	4,0	4,0	6800	7600	70,3	62,5	26,0	26,0	5,0	5,2	8200	12400	55,3	48,2	49,6	47,6
24	3,6	3,0	4,2	8,0	41,6	51,8	2,9	2,9	21,0	21,6	48,2	48,3	4,0	4,2	7200	11200	56,5	55,0	30,0	30,0	5,4	5,4	3400	4600	53,4	51,7	56,8	58,4
25	2,8	2,8	18,4	18,4	50,0	50,0	2,4	2,5	45,6	68,8	58,3	56,0	3,2	3,0	18200	16400	52,3	52,3	28,5	25,5	4,2	4,2	6200	6400	61,5	57,1	43,7	42,0
26	3,0	2,8	5,2	10,4	46,6	50,0	2,5	2,2	36,8	51,2	56,0	63,6	3,2	3,0	19800	18600	57,5	60,5	27,6	25,5	4,2	4,2	6000	3400	58,9	57,1	48,4	46,0
27	2,5	2,2	36,8	26,4	56,0	63,6	2,6	2,4	26,4	70,0	53,8	58,3	3,2	3,2	9600	9200	66,6	60,0	23,6	23,6	3,4	4,2	4200	4600	54,1	59,0	38,8	38,8
28	2,8	2,9	14,4	14,0	50,0	48,2	3,0	3,0	30,4	31,0	52,0	52,0	4,2	3,8	16400	4600	63,1	54,7	30,8	29,6	4,8	4,4	5800	9200	46,8	45,4	54,8	54,8
29	3,0	3,0	16,0	16,0	46,0	46,0	2,6	2,6	34,4	30,0	53,8	53,8	3,4	3,4	11200	5400	57,1	66,6	27,2	28,0	4,4	4,0	5200	5800	51,6	57,1	48,0	48,4
30	2,9	2,8	16,8	16,8	48,2	50,0	2,6	2,8	28,8	27,2	53,8	50,0	3,8	3,8	11600	17200	61,2	61,2	28,0	28,8	4,4	5,0	9800	3800	50,0	59,6	49,6	54,4
31	2,2	3,0	20,0	15,2	63,6	46,6	2,6	2,6	29,6	29,6	53,8	53,8	4,2	4,0	11600	8000	60,5	63,8	26,0	26,0	5,6	4,8	5600	6800	48,3	53,8	48,0	48,0
32	2,5	2,5	10,4	4,0	56,0	56,0	2,3	2,2	26,4	36,0	60,8	63,6	3,0	3,0	18600	10400	70,5	63,8	24,8	23,4	4,2	3,6	8600	4200	46,6	58,3	39,6	42,0
33	2,7	2,7	6,8	6,8	51,8	51,8	2,6	2,6	20,0	30,4	53,8	53,8	3,8	3,2	10800	4200	61,1	61,7	26,0	24,4	4,2	4,0	5800	4660	57,2	58,3	44,4	43,6
34	2,6	2,8	23,2	16,8	53,8	50,0	2,2	2,4	25,2	84,0	63,6	58,3	3,4	3,4	10600	18400	67,6	55,2	26,8	29,6	3,4	4,2	3760	5000	45,5	55,3	48,0	47,2
35	3,2	3,0	21,6	20,8	43,7	46,6	2,5	3,2	32,8	56,0	56,0	4,2	4,2	9600		65,7	60,5	28,8	28,8	5,4	4,2	5600	7400	48,5	54,6	52,8	52,8	
36	3,3	2,9	10,4	8,0	42,4	48,1	2,9	2,7	31,2	22,4	48,2	51,8	4,2	4,2	13800	14600	59,5	61,9	29,6	29,6	5,4	4,8	328	3040	46,5	46,5	0,0	55,6
37	2,8	2,8	16,0	17,0	50,0	50,0	2,7	2,6	20,8	20,0	57,1	50,0	3,6	4,0	12600	9600	65,7	66,6	27,6	28,4	4,2	4,8	14000	7800	59,6	62,0	45,6	45,6
38	3,2	3,2	16,0	18,4	43,7	43,7	2,6	2,6	32,0	36,0	53,8	53,8	3,8	3,8	6200	6400	55,0	61,1	28,8	28,0	5,0	6,0	5000	4000	57,1	47,0	52,0	50,4
39	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,8	2,7	30,4	24,8	50,0	51,8	3,4	3,8	15000	11200	57,1	52,1	28,0	28,0	5,5	5,0	9000	7000	45,8	45,0	52,0	51,2
40	3,0	3,2	7,4	8,0	48,3	45,6	2,7	2,4	47,2	38,4	51,8	58,3	3,4	3,6	6200	7600	54,5	66,6	28,0	27,6	4,2	3,8	11000	7200	51,6	50,0	49,6	50,8
41	3,0	2,5	20,0	13,7	46,6	56,0	2,5	2,4	22,8	64,8	56,0	58,3	3,0	3,4	16800	9800	54,7	66,6	25,6	27,2	4,2	5,6	3400	3000	69,5	57,1	43,6	42,0
42	3,2	3,5	12,8	8,8	43,7	42,8	3,0	2,9	27,2	29,6	46,6	48,2	4,2	4,2	11200	6800	71,0	58,8	25,6	28,0	4,8	4,2	5200	6000	55,0	46,6	48,0	48,4
43	2,6	2,9	15,2	18,4	53,8	48,2	2,6	2,6	23,2	40,0	53,8	53,8	4,2	4,0	9200	13600	67,6	63,8	27,6	27,6	3,4	3,4	9000	11000	57,0	57,0	42,4	43,6
44	3,2	3,2	9,6	7,6	43,7	43,7	2,8	3,0	36,8	36,8	50,0	46,6	4,2	3,8	6600	8000	61,9	61,9	30,0	31,0	4,8	5,8	10000	2800	48,6	45,6	58,0	58,4
45	3,0	3,0	11,6	12,2	46,6	46,6	2,7	2,7	32,8	32,0	51,8	51,8	4,2	4,0	12600	11200	57,1	56,0	30,8	28,8	5,4	5,6	7400	6000	55,1	56,8	53,6	52,8
46	3,1	3,0	6,4	6,4	45,1	46,6	2,6	2,6	21,6	26,4	53,8	53,3	4,2	4,0	10800	6000	59,0	59,0	30,0	31,0	5,2	4,4	5200	4400	53,0	46,0	55,6	55,6
47	3,6	3,6	8,0	9,6	38,8	38,8	2,9	2,9	42,4	54,4	48,2	48,2	4,0	4,0	10600	9800	59,5	65,7	30,8	28,4	4,8	4						

PLANILHA DE DADOS DOS 68 INDIVÍDUOS HIV-1 ESTUDADOS

paciente	data exame	data nascimento	idade	sexo	etnia	exposição	CDC	CD4	carga-viral	HIV	T doença meses	KARNOF	IMC	dor	quei-maçõ	formiga-mento	fraqueza	cilibras	sinais	vibratória	hipo-algiesia	reflexos	parezia	ARV	AZT	ddl	3TC	d4T	IP	emg	emgfb	emgpat				
1	12/19/01	04/16/52	49	1	1	9	1	421	3200	07/01/99	30	100	27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0				
2	09/05/01	09/16/51	50	1	1	1	1	526	18000	10/22/00	11	90	22	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1				
3	03/26/02	12/30/72	30	1	1	3	3	23	33000	08/01/98	44	100	25,5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1				
4	03/26/02	03/03/78	24	2	1	2	1	486	2700	10/01/98	42	100	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0				
5	04/24/02	04/27/48	54	1	1	9	1	786		11/15/96	66	100	24,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1				
6	01/04/02	06/29/67	35	1	1	2	3	197	80	07/01/00	18	100	26	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0				
7	04/05/02	01/07/77	25	1	1	9	1	681	80	08/15/99	32	100	29,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	3	1				
8	03/21/02	04/08/61	41	1	2	1	1	216	2000	09/09/96	67	100	20,5	0	0	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	3	1				
9	09/19/01	03/29/78	37	1	1	1	1	500	488	03/03/01	7	100	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0				
10	03/05/02	08/15/64	38	1	1	2	1	459	63000	08/12/01	7	100	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
11	03/14/02	07/08/62	40	1	1	2	1	402	780	07/10/01	8	100	20,5	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1				
12	03/12/02	08/08/75	27	1	2	1	3	120	630000	04/01/97	60	100	21,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
13	01/21/02	02/01/57	45	1	1	2	1	388	5000	07/26/00	18	70	23,5	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3				
14	01/17/02	09/28/66	36	1	1	9	3	204	80	09/25/98	40	100	21	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1			
15	03/21/02	05/03/68	34	1	1	1	3	194	44000	01/15/02	2	100	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
16	04/24/02	10/15/79	23	1	1	2	1	397	80	09/15/01	7	100	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0			
17	03/26/02	02/20/62	40	2	1	2	3	26	3400	03/15/98	49	100	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0			
18	02/25/02	09/01/66	36	1	1	2	1	71	600	04/15/01	11	100	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0			
19	02/26/02	08/01/68	34	2	1	2	3	190	297	10/29/95	77	100	21,5	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1			
20	01/24/02	11/27/59	43	1	1	2	1	576	45000	08/01/00	18	90	34	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	3	1	1			
21	01/04/02	12/14/50	52	1	1	9	3	97	180592	12/07/01	1	60	27	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1		
22	09/15/01	02/21/64	37	1	1	1	3	489	80	03/16/00	18	100	27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0		
23	03/21/02	07/12/71	31	2	1	2	1	642	370	10/15/99	30	100	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0			
24	03/18/02	01/08/58	44	1	1	2	3	298	80	08/18/00	19	100	24	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
25	04/01/02	01/28/75	27	2	1	2	3	66	350000	10/01/98	43	100	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0		
26	04/16/02	02/13/64	38	1	1	9	1	632	200	04/15/00	24	100	20	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
27	02/18/02	02/02/67	35	2	1	2	1	408	1100	02/08/95	86	100	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0		
28	04/05/02	05/21/39	63	1	1	2	1	525	200	05/20/01	11	100	26,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0		
29	01/14/02	03/15/63	39	1	1	1	3	311	1800	02/13/00	23	100	24	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0		
30	01/15/02	04/22/72	30	1	1	9	3	819	80	08/10/95	78	100	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0		
31	03/26/02	04/07/75	27	2	1	3	3	29		10/01/01	6	100	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0		
32	04/08/02	04/11/59	43	1	2	9	1	611	140	06/10/99	34	100	22,5	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
33	01/14/02	07/30/36	66	2	1	2	1	568	6900	02/20/98	47	100	26,1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1		
34	04/24/02	09/25/68	34	2	2	2	1	180	80	08/15/01	8	100	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0		
35	01/15/02	12/16/53	49	1	1	3	1	319	80	01/15/99	37	100	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
36	01/21/02	06/30/72	30	1	1	3	3	156	9400	07/24/91	128	100	23	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1		
37	04/05/02	04/10/72	30	1	1	9	3	643	360	12/21/98	40	100	27,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0		
38	02/26/02	06/11/51	51	1	1	2	1	371	200	09/06/00	18	100	22,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0		
39	09/04/01	01/06/59	42	1	1	2	3	310	80	06/01/00	15	100	27	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
40	02/25/02	03/10/59	43	1	1	1	1	1113	2244	04/13/94	96	100	35,1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
41	04/01/02	12/12/79	23	1	1	1	1	878	2500	12/06/99	28	100	25,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
42	03/29/02	12/12/66	36	1	1	1	1	524	960	06/15/00	22	100	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
43	02/26/02	10/12/54	48	1	1	2	1	603	1144	09/08/96	67	100	24,5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
44	03/06/02	06/14/61	41	1	1	1	1	3	99	340	12/14/01	3	90	18,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
45	02/19/02	06/17/65	37	1	1	9	1	529	340	05/30/93	106	100	29,5	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
46	01/11/02	07/19/40	62	1	1	1	1	993	380	03/24/97	58	100	27,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	09/05/01	01/17/79	22	1	1	2	3	11		08/14/01	1	90	21,5	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
48	02/14/02	06/14/46	56	2	2	9	3	860	370	05/23/01	9	100	19,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	
49	04/10/02	09/01/72	30	2	1	2	3	125	200	04/06/00	24	100	20,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	
50	0																																			