



Universidade Federal do Amazonas
Faculdade de Medicina
Departamento de Clínica Médica
PIBIC 2010/11



**Coinfecção viral como elemento imunomodulatório na
tuberculose pulmonar, extrapulmonar e no lúpus eritematoso
sistêmico**

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando de Souza Passos

Bolsista: Acadêmico Daniel Viana Carlos Cardoso

Manaus – 2011



Universidade Federal do Amazonas
Faculdade de Medicina
Departamento de Clínica Médica
PIBIC 2010/11



RELATÓRIO FINAL

PIB-S/0019/2010

**Coinfecção viral como elemento imunomodulatório na
tuberculose pulmonar, extrapulmonar e no lúpus eritematoso
sistêmico**

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando de Souza Passos

Bolsista: Acadêmico Daniel Viana Carlos Cardoso

Manaus – 2011

SUMÁRIO

1. Resumo	4
2. Introdução	5
3. Justificativa	8
4. Objetivo	10
4.1. Objetivo geral	10
4.2. Objetivos específicos	11
5. Metodologia	11
5.1. Local de realização das várias etapas; infra-estatura necessária	11
5.2. Critérios para o recrutamento de pacientes com tuberculose	13
5.3. Critérios para o recrutamento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico	13
5.4. Controle dos contactantes com tuberculose	14
5.5. Critérios para o recrutamento de pacientes sadios (grupo controle)	15
5.6. Número de indivíduos a serem incluídos na pesquisa	15
5.7. Desenho do estudo	16
5.8. Etapas do estudo	17
5.9. Análise estatística	18
5.10. Resultados esperados	18
6. Resultados parciais e discussão	19
7. Referências	22
8. Cronograma de atividades 2011	25
9. Cronograma de atividades 2012	26
10. Anexos	27

1. Resumo

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional, de corte transversal, para verificar a hipótese de que a coinfeção viral modifique a resposta imunológica do hospedeiro ao bacilo da tuberculose e ao lúpus eritematoso sistêmico.

O papel do HIV no ressurgimento da tuberculose é consenso universal, mas a influência de outros vírus latentes/persistentes, como o HTLV-1/2, o vírus Epstein-Barr, o citomegalovírus e o parvovírus-B19 é pouco estudada. A capacidade imunomodulatória desses vírus é bem documentada, seja no sentido de suscetibilizar a infecção ou de deflagrar processos autoimunes.

O presente Projeto visa detectar, por PCR em tempo real, a presença e a carga viral das quatro espécies citadas (HTLV-1/2, EBV, CMV, B19) em pacientes com tuberculose pulmonar, extrapulmonar e no lúpus eritematoso sistêmico, comparando-as com contactantes sadios e controles normais. Pacientes soropositivos para o HIV e sob tratamento imunossupressor configuram critério de exclusão.

Os resultados das cargas virais serão relacionados com dados clínicos, epidemiológicos e terapêuticos através de análise de regressão logística. Caso se confirme a hipótese do efeito patogénico da coinfeção viral na tuberculose e no lúpus eritematoso sistêmico, ter-se-á elementos para melhor compreensão das doenças e formulação de melhores estratégias de controle.

2. Introdução

A tuberculose (TB) reveste-se, na atualidade, de grande importância sanitária, devido a sua alta prevalência, letalidade, resistência antimicrobiana e acometimento de grupos populacionais especiais (GONÇALVES & PENNA, 2007).

Essa afecção tem elevada incidência no Brasil, constituindo-se em carga social e econômica para saúde por danos individuais e coletivos. São notificados de 80.000 a 90.000 casos por ano, no Brasil, desde 1980, correspondendo à taxa de incidência média de 45,2 casos por 100.000 habitantes em 2003 (GONÇALVES & PENNA, 2007). Não há perspectiva de eliminação da TB devido ao impacto causado pela pandemia da Aids (LILLEBAEK et al, 2002), que já se manifesta no Brasil como importante preditora da TB.

No combate à doença é importante que se conheçam fatores de risco envolvidos na transmissão do patógeno e na susceptibilidade do hospedeiro. A reação imune engendrada contra a micobactéria é componente essencial no equilíbrio entre resistência e susceptibilidade (ELSTON & THAKER, 2008).

A par de fatores genéticos, fatores ambientais são fundamentais na modulação da resposta imune e no desenlace clínico da doença. Incluem-se aí o estado nutricional, condições sócio-econômicas, comorbidades, uso de medicações imunossupressoras e a coinfeção por patógenos que tendem a diminuir a resposta imune do hospedeiro (ELSTON & THAKER, 2008).

O destaque mais notório no caso é o vírus da imunodeficiência humana (HIV), que fez a tuberculose reemergir como sério agravo mundial à saúde pública. Outros vírus, porém, são capazes de significativa ação imunomodulatória, como descrito para o vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1/2), para alguns elementos da família herpesviridae como o vírus Epstein-Barr (EBV) e o citomegalovírus (CMV) e da

família parvoviridae, como o parvovírus-B19 (PAPAGEORGIOU et al; 1973, SAHA & SEHGAL & SHARMA, 1982, YEWDELL & HILL, 2002; NILLER & WOLF & MINAROVITS, 2008). São vírus que estabelecem latência prolongada no organismo, com persistência perene após a aquisição inicial, e provocam efeitos imprevisíveis no sistema imune do hospedeiro, seja diminuindo a resposta imune e favorecendo infecção e câncer, seja precipitando quadros de autoimunidade.

Apesar das evidências de imunomodulação, a coinfeção por esses vírus é pouco estudada na tuberculose humana, sobretudo com ferramentas atuais como a PCR em tempo real que permite verificar, além da presença do genoma, a carga viral imediata e correlacioná-la com dados clínicos e epidemiológicos. Caso se confirme a influência da coinfeção viral no aparecimento e no curso da tuberculose, ter-se-á novos elementos para a compreensão da patogenia da doença, para a formulação de estratégias de controle e para a diminuição de seu impacto social.

Já o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória sistêmica, considerada como o protótipo de doença auto-imune. É definida por suas características clínicas e pela presença quase invariável, no sangue, de anticorpos direcionados contra componentes celulares (MILLS, 1994).

Em várias séries da literatura, a prevalência do LES na população varia de 14,6 a 50,8 casos por 100.000 habitantes, acometendo principalmente mulheres jovens (APPEL et al, 1994). Em norte-americanos e europeus, a prevalência é de aproximadamente 40 por 100.000 habitantes. Nesta população há uma maior tendência à ocorrência de doença em negros e hispânicos (LIANG et al, 1991). No Brasil, um estudo realizado por Vilar et al. envolvendo a população brasileira, constatou-se uma incidência de 8,7 casos novos/100 mil habitantes/ano. No total de casos, 38 eram do sexo feminino com taxa de 14,1 casos/100 mil/ano e cinco do sexo masculino com taxa

de 2,2 casos/100 mil/ano. Sabe-se também que há uma maior frequência entre os caucasóides, principalmente na região sudeste do país (CHAHADE et al., 1995).

A característica básica da doença é o desenvolvimento da autoimunidade, que tem sido atribuída à perda da “auto-tolerância”, devido a uma inadequada reatividade linfocitária, que conduz à produção de anticorpos específicos (WEENING et al, 2004). Outros fatores associados a esta alteração de imunidade incluem a apoptose irregular e uma depuração inadequada dos remanescentes celulares, promovendo a exposição prolongada dos componentes celulares ao sistema imune. Esta possibilidade se mantém suportada pelo desenvolvimento, característico, de anticorpos contra o DNA, outros antígenos nucleares, assim como componentes da membrana celular (WEENING et al, 2004). Esta alteração da imunidade pode ser responsável pela variedade de formas de apresentação.

Muitas manifestações clínicas do LES são conseqüências de dano tecidual por vasculopatia inflamatória mediada por complexos imunes (STEINBERG et al, 1991) e anticorpos citotóxicos, especialmente as alterações de sistema nervoso central, sinoviais, serosas, hematológicas e renais.

O diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico é determinado pelo preenchimento de no mínimo quatro de onze critérios clínicos e laboratoriais estabelecidos pela American Rheumatism Association (ARA) não necessariamente de forma simultânea, sendo a última revisão desses critérios realizada pelo American College of Rheumatology em 1997 (HOCHBERG, 1997). Estes 11 critérios, que englobam diferentes sistemas, conferem 96% de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico (TAN et al, 1982), permitindo sua distinção de outras doenças do tecido conjuntivo.

Qualquer sinal ou sintoma da doença pode ser sua primeira manifestação, inicialmente única, como artrite, trombocitopenia ou pericardite, podendo persistir ou recorrer por meses ou anos, antes que o diagnóstico possa ser confirmado pelo aparecimento de outras características. Fadiga crônica e distúrbios psíquicos, incluindo transtornos da ansiedade e quadros depressivos são freqüentemente descritos pelos pacientes na fase inicial da doença (IVERSON et al, 1993). Entretanto, as manifestações clínicas mais comuns são a poliartrite e a dermatite (PISTINER, 1991).

Sua etiologia é variada, estando incluídas alterações imunológicas acarretando a produção de auto-anticorpos, ação de fatores genéticos, fatores ambientais (vírus, radiação ultravioleta, drogas), fisiológicos (hormônios) e o stress (DAVIDSON & ARANOW, 2006).

Dentre os prováveis fatores etiológicos ou etiopatogênicos do LES, a infecção viral tem sido largamente estudada. Os vírus desempenham um papel importante nas doenças auto-imunes, sendo os vírus HTLV-1/2, Epstein Barr (EBV), citomegalovírus (CMV) e parvovírus-B19 (B19) freqüentemente citados como desencadeantes ou agravantes das alterações auto-imunes (KALDEN & GAY, 1994; COOKE et al., 1998; NILLER et al., 2008; VERDOLINI et al., 2002).

3. Justificativa

Os vírus desempenham um papel importante nas doenças auto-imunes, sendo os vírus HTLV-1/2, Epstein Barr (EBV), citomegalovírus (CMV) e parvovírus-B19 (B19) freqüentemente citados como desencadeantes ou agravantes das alterações auto-imunes (KALDEN & GAY, 1994; COOKE et al., 1998; NILLER et al., 2008; VERDOLINI et al., 2002).

O vírus Epstein Barr (EBV) pertence à família Herpesviridae e é o agente etiológico da mononucleose infecciosa. O ciclo viral, no interior do hospedeiro, inclui um período de latência, em cujo estado pode permanecer anos, e outro de replicação, no qual pode emergir em quantidade suficiente para causar estimulação do sistema imune (McCLAIN et al., 2003).

O antígeno nuclear 1 do EBV (EBNA-1) é a mais importante proteína viral expressa no interior dos linfócitos B durante o período de latência e é o alvo mais comum da resposta imune humoral. Anticorpos dirigidos contra esta proteína podem reagir de forma cruzada com proteínas humanas e parecem desempenhar um importante papel nas doenças auto-imunes, podendo estar relacionados à tuberculose e ao LES (KATZ et al. 2001; ORIGGI et al., 1988; JAMES et al, 2001; PAPAGEORGIOU et al; 1973, SAHA & SEHGAL & SHARMA, 1982, YEWDELL & HILL, 2002; NILLER & WOLF & MINAROVITS, 2008).

O citomegalovírus (CMV) provoca amplo espectro de distúrbios em crianças maiores e adultos, variando desde infecção subclínica e assintomática, ou síndrome de mononucleose em indivíduos sadios, até doença disseminada em pacientes imunocomprometidos (CHAKRAVARTI et al., 2009; CROUGH et al., 2009). Em modelos experimentais com roedores, a infecção por citomegalovírus é capaz de induzir diversas anormalidades autoimunes que lembram aquelas encontradas no LES. Em adição, um papel potencial do CMV no desenvolvimento e/ou progressão do LES tem sido sugerido (SEKIGAWA et al., 2002).

O vírus linfotrópico de células T Humanas (HTLV) foi o primeiro retrovírus isolado em humanos e associado a uma neoplasia havendo dois subtipos bem definidos: o HTLV-1 e o HTLV-2. Nas regiões em que o HTLV-1 é endêmico, várias doenças auto-imunes foram atribuídas a este vírus, inclusive mielopatia espástica, dermatite,

artrite reumatóide e polimiosite. Contudo as relações etiológicas entre o HTLV e essas doenças não foram estabelecidas. Estudos sugerem que possa existir uma associação entre infecção pelo HTLV e LES (ADELMAN et al., 2002; DANAO, 1991).

O parvovírus-B19 (B19) pertence à família Parvoviridae sendo endêmico em quase todas as regiões do mundo. Infecta exclusivamente seres humanos e sua transmissão ocorre principalmente por via respiratória seguida pelo aparecimento de erupção e artralgia, que parecem resultar do depósito de imunocomplexos. A detecção de títulos altos para B19 no sangue é comum. A transmissão pode ocorrer por transfusão, mas comumente com hemocomponentes obtidos de vários doadores. Há evidências crescentes que o eritrovírus B19 está envolvido na patogênese de doenças reumática crônicas como o LES especialmente nas crianças (LUNARDI et al., 2008; ASLANIDIS et al., 2008; SÈVE et al., 2005; SEVERIN et al., 2003).

Não existem pesquisas no Brasil que associem coinfeções virais latentes com tuberculose e com doenças auto-ímmunes como o LES. A confirmação do papel imunomodulador/imunodepressor de coinfeção por viroses latentes permitirá ampliar a compreensão da patogenia da doença e formulação de estratégias mais adequadas de controle, sendo de grande interesse para a comunidade médica e científica.

O projeto em questão está inserido em um projeto de pesquisa maior, já aprovado para financiamento pela FAPEAM no edital PPSUS-2009.

4. Objetivos

4.1. Objetivo Geral

Verificar se coinfeção viral influencia o aparecimento da tuberculose humana, em sua forma pulmonar e extrapulmonar, e o curso do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).

4.2. Objetivos Específicos

a) Verificar a carga viral do vírus Epstein Barr (EBV) em pacientes com tuberculose, comparando-a a de contactantes de TB sadios (desenlace primário).

b) Verificar a carga viral dos vírus HTLV-1/2, citomegalovírus (CMV) e parvovírus-B19 (B19) em pacientes com tuberculose, comparando-as às de contactantes de TB sadios (desenlaces secundários).

c) Verificar a carga viral dos vírus HTLV-1/2, Epstein Barr (EBV), citomegalovírus (CMV) e parvovírus-B19 (B19) em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), comparando-as às de controles sadios (desenlace secundário).

d) Procurar associação da carga viral do HTLV-1/2, do EBV, do CMV e do B19 com manifestações clínicas, epidemiológicas e resposta terapêutica em pacientes com tuberculose e com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).

5. Metodologia

5.1 Local de Realização das Várias Etapas; Infra-Estrutura Necessária

O projeto está registrado no Comitê de Ética na Pesquisa da UFAM sob o número CAAE 0077.0.115.000-10.

O recrutamento de pacientes e controles será desenvolvido no serviço de Pneumologia e de Reumatologia do Ambulatório Araújo Lima/Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas (UFAM).

As atividades laboratoriais (extração de DNA, amplificação de ácido nucléico viral) serão realizadas na Fundação Oswaldo Cruz em Manaus, sob a tutela do prof. Felipe Naveca.

Serão necessários para o desenvolvimento do estudo: Reação da Cadeia de Polimerase (PCR) para os vírus HTLV-1/2, Epstein Barr (EBV), citomegalovírus (CMV) e parvovírus-B19 (B19); exames laboratoriais utilizados no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com tuberculose pulmonar, extrapulmonar e com LES; prontuários médicos dos pacientes inclusos na pesquisa.

Para análise do sangue colhido serão necessárias técnicas de amplificação de DNA, com o intuito de avaliar os primers escolhidos. Análises usando PCR quantitativo serão realizadas com o intuito de apresentar triagens simultâneas e identificação viral individual.

Através do sangue colhido do grupo de pacientes em estudo serão analisados através do PCR os seguintes vírus: Epstein Barr Vírus (EBV), HTLV-1 e 2, CMV e Parvovírus B-19.

Diversos kits deverão ser empregados visando extração de amostras (kit ácido nucléico altamente puro), kits para controle, visando detectar falso-negativos e contaminação cruzada (água desionizada), amplificação (kits TaqMan), e kits de purificação (QIAgen).

As amostras serão guardadas em temperatura adequada em placas com antibióticos a serem triadas posteriormente (TaqMan) para determinar se de fato ocorreu a transformação dos amplificadores específicos. As que assim procederem será cultivadas novamente.

Plasmídeos serão isoladas com o uso de QIAprep spin mini kit e o DNA resultante será quantificado por espectroscopia.

Todas as reações serão realizadas inicialmente com vírus único e as análises serão otimizadas quanto à concentração de reagentes e demais condições necessárias

para melhorar a sensibilidade e a reprodutibilidade visando à correta análise da quantificação da carga viral.

A especificidade deverá ser otimizada evitando reações cruzadas com DNAs de outras espécies (vírus, humanos, etc). Serão realizados controles visando resolver possíveis falso-negativos, bem como técnicas de transcrição reversa.

5.2 Critérios para o recrutamento de pacientes com tuberculose:

a. Critérios de inclusão:

Ter tuberculose pulmonar ou extrapulmonar, diagnosticada pela primeira vez, com comprovação bacteriológica, antes de iniciar o tratamento; ambos os sexos, com idade entre 18 e 36 anos, mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

b. Critérios de exclusão:

Soropositividade para o HIV; imunossupressão farmacológica (corticóides, citotóxicos, “biológicos”); gestantes; transplantados; doenças crônicas debilitantes (câncer avançado, uremia em diálise, cirrose hepática, etc); autoimunidade sistêmica (lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite e esclerodermia) com doença ativa ou não.

Variáveis confundidoras (não determinam exclusão, mas serão consideradas para ajuste): Tabagismo, DPOC, asma, diabetes, hipertensão, história familiar de autoimunidade e PPD.

5.3 Critérios para recrutamento de pacientes com Lúpus Eritematoso

Sistêmico:

a. Critérios de inclusão:

Pacientes diagnosticados com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) conforme os critérios do American College of Rheumatology (1982) de ambos os sexos e com idade entre 18 e 36 anos em acompanhamento no serviço de reumatologia do Ambulatório Araújo Lima, mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

b. Critérios de exclusão:

Soropositividade para o Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida (HIV), gestantes, transplantados, doenças crônicas debilitantes (Câncer avançado, uremia em diálise, cirrose hepática e etc.), pacientes que se recusem a participar do estudo em qualquer momento do projeto e pacientes cujas sorologias virais não tenham sido realizadas.

Variáveis confundidoras (não determinam exclusão, mas serão consideradas para ajuste): Tempo de diagnóstico de LES; grau de atividade da doença (medido pelo SLEDAI); envolvimento órgão-específico (rim, neurológico, hematológico); PPD.

5.4 Controle dos contactantes com TB:

a. Critérios de inclusão:

Co-habitante há mais de 6 meses em residência de paciente recém-diagnosticado bacteriologicamente com tuberculose pulmonar; pareado por sexo e idade com os casos de tuberculose (tolerância de mais ou menos três anos para a idade).

b. Critérios de exclusão:

Soropositividade para HIV; ter tido tuberculose anteriormente; gestantes; imunossupressão farmacológica (corticóides, citotóxicos, “biológicos”); doenças debilitantes (câncer avançado, uremia em diálise, cirrose hepática, etc); autoimunidade

sistêmica (lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite e esclerodermia), com doença ativa ou não.

Variáveis confundidoras: Tabagismo, DPOC, asma, diabetes, hipertensão, história familiar de autoimunidade e PPD.

5.5 Critérios para recrutamento de pacientes sadios (grupo controle):

a. Critérios de inclusão:

Pessoas pareadas por sexo e idade (± 3 anos) com os casos de LES; características sócio-econômicas com os casos de tuberculose; que não sejam portadores de qualquer doença aparente; por auto-relato; por avaliação clínica feita pelos pesquisadores; mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

b. Critérios de exclusão:

Soropositividade para o HIV, gestantes, ter alguma doença crônica conhecida, mesmo em estádios iniciais, incluindo DPOC, asma, câncer, diabetes melitus, cardiopatias, nefropatias (creatinina $> 3,0\text{mg}\%$), hepatopatias, neuropatias e autoimunidade sistêmica.

5.6 Número de indivíduos a serem incluídos na pesquisa:

Serão recrutados, no período de 01 de agosto de 2010 a 30 de abril de 2011, 50 pacientes com diagnóstico de tuberculose, 50 pessoas contactantes, 50 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico em acompanhamento no Ambulatório Araújo Lima e 50 controles saudáveis.

Na previsão do tamanho da amostra consideramos o número de cópias estimadas do EBV por 10^5 células mononucleadas do sangue periférico (CMSP) a partir de dados publicados por Kang e colaboradores (J. Immunol. 2004; 172:1287-94). Consideramos

uma média de 20 cópias virais por 10^5 CMSP na população normal com um desvio padrão de 15 cópias. Estimamos uma magnitude de efeito de 9 cópias virais, o que dá uma magnitude padronizada de efeito de 0,6 [9/15]. Considerando um erro alfa bilateral de 0,05 e um erro beta de 0,20 apuramos em tabela publicada por Hurley S.B. e colaboradores (Designing Clinical Research, 3rd edition, Lippincott, 2007) um tamanho amostral de 45 indivíduos por grupo, que aumentamos para 50 considerando uma estimativa de 5 drop-outs por grupo. Nos quatro grupos haverá, portanto, 200 indivíduos.

5.7 Desenho do estudo:

Trata-se de um estudo observacional, transversal, prospectivo, caso-controle para caracterizar a associação de coinfeção viral com a ocorrência de doenças imunomediadas, como tuberculose e o Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Será estudado um grupo de casos de LES, um grupo com tuberculose, um grupo de contactantes da tuberculose e um grupo de controles saudáveis. Será medida a carga viral do EBV, CMV, B19 e HTLV-1/2 em todos os grupos. O desenlace primário procurado é a diferença na carga viral do EBV entre pacientes com TB e contactantes. A variável-desfecho, portanto, é dicotômica: ter tuberculose (grupo caso) ou não ter tuberculose (mesmo sendo exposto – grupo controle de contactantes). A variável preditora primária é o número de cópias do vírus Epstein-Barr em 10^5 células mononucleadas do sangue periférico [CMSP]. Consideramos secundariamente, como variável preditora, os outros vírus (CMV, B19 e HTLV-1/2) e analisaremos separadamente o grupo de casos de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

5.8 Etapas do estudo:

Os participantes com diagnóstico de tuberculose e de lúpus eritematoso sistêmico em acompanhamento no Ambulatório Araújo Lima serão convidados de forma seqüencial e se atenderem aos critérios de inclusão e exclusão e assinarem o TCLE serão submetidos à coleta de amostra de sangue para Reação de Cadeia de Polimerase (PCR) para medir a carga dos vírus EBV, CMV, B19 e HTLV-1/2. Serão levantados também dados sócio-demográficos (idade, sexo, escolaridade, renda, história familiar e etc.) e dados relativos à doença (tempo de doença, manifestações clínicas e laboratoriais, gravidade, tratamento realizado e etc.). Os pacientes com tuberculose serão acompanhados por 6 meses para registro da resposta terapêutica.

Outro grupo será formado por contactantes, co-habitante há mais de 6 meses em residência de paciente recém-diagnosticado bacteriologicamente com tuberculose pulmonar, sendo pareado por sexo e idade com os casos de tuberculose (tolerância de mais ou menos três anos para a idade).

Um quarto grupo será o controle formado por pacientes saudáveis (no número de 50), de acordo com auto-relato e por avaliação clínica feita pelos pesquisadores, pareados por sexo e idade (± 3 anos) com os casos de LES. Os mesmos terão amostras de sangue coletadas e enviadas para laboratório onde serão verificados através da Reação de Cadeia de Polimerase (PCR) a carga dos vírus EBV, CMV, B19 e HTLV-1/2.

Os dados obtidos serão tabulados e inicialmente será feito a análise comparando o grupo experimental (pacientes com tuberculose, pacientes com lúpus eritematoso sistêmico) com o grupo contactante e com o grupo controle (pacientes saudáveis), respectivamente, quanto à ocorrência de infecção e a carga viral para HTLV-1/2, Epstein Barr (EBV), citomegalovirus (CMV) e parvovírus-B19 (B19).

Verificar-se-á se existe diferença significativa entre os grupos experimental e controle quanto à ocorrência de infecção e a carga viral.

Em um segundo momento será feito uma análise dentro do grupo de pacientes com tuberculose e do grupo com lúpus eritematoso sistêmico, verificando se há associação entre aspectos clínicos, sócio-demográficos ou terapêuticos das doenças com a ocorrência de coinfeção pelos vírus HTLV-1/2, Epstein Barr (EBV), citomegalovirus (CMV) e parvovírus-B19 (B19) e as respectivas cargas virais.

5.9 Análise estatística:

Os dados serão coletados por meio de formulários padronizados e armazenados em banco de dado específico. Realizar-se-á a análise descritiva dos dados por meio de média, mediana e desvio padrão para as variáveis numéricas e através de medidas de frequência (absoluta e relativa) para as variáveis categóricas. O processamento será feito no pacote estatístico Epi-info. O tratamento estatístico a ser aplicado consiste nos testes do qui-quadrado para variáveis categóricas, teste t para variáveis contínuas gaussianas ou Mann-Whitney para situações não paramétricas, e análise multivariável para ajuste das variáveis confundidoras.

5.10 Resultados esperados:

Espera-se que o trabalho confirme ou refute a hipótese de associação de coinfeção viral (HTLV-1/2, EBV, CMV e PvV-b19) com a ocorrência de tuberculose ou com variação em sua apresentação, curso ou resposta terapêutica. Esses dados contribuirão para o entendimento da patogenia da doença e formulação de estratégias de controle. A determinação da carga viral em controles normais, lúpicos e contactantes ajudarão na compreensão da epidemiologia dessas viroses, importantes, perenes e de

alta prevalência em nosso meio, e na compreensão do comportamento imunológico de indivíduos resistentes à infecção tuberculosa e indivíduos com discrasia autoimune.

6. Resultados parciais e discussão

O projeto em questão foi planejado para ser realizado em dois anos. Registrado no Comitê de Ética na Pesquisa da UFAM sob o número CAAE 0077.0.115.000-10, foi submetido novamente, sendo renovado sem restrições como PIBIC 2011/12 tendo o Professor Doutor Luiz Fernando de Souza Passos como orientador.

Com relação ao nosso cronograma de 2010/11 não atingimos todos os nossos objetivos em virtude da demora da liberação do financiamento do projeto pela FAPEAM. Ainda estamos em fase de obtenção do material necessário para a realização do projeto.

O material para as atividades laboratoriais (extração de DNA, amplificação de ácido nucléico viral) está sendo escolhido pelo professor Felipe Naveca, da Fundação Oswaldo Cruz em Manaus e pelo professor doutor Luiz Fernando de Souza Passos.

Os primers e os plasmídeos já foram comprados através do Portal Síntese Biotecnologia - Integrated DNA Technologies e encontra-se em trânsito para Manaus.

Os detalhes do pedido são mostrados abaixo:

1. Nome do item: pB19_HHV_MS2
Produto: miniGene 25-400 bp
Purification: Standard Desalting
Quantidade: 1
2. Nome do item: B19_FNS
Produto: 25 nmole DNA Oligo
Purification: Standard Desalting
Sequência: ACA AGC CTG GGC AAG TTA GC
Quantidade: 1
3. Nome do item: B19_FNAS
Produto: 25 nmole DNA Oligo

Purification: Standard Desalting

Sequência: CAT TRC CAG GCC CAA CAT

Quantidade: 1

4. Nome do item: CMV_FNS

Produto: 25 nmole DNA Oligo

Purification: Standard Desalting

Sequência: CGT GTC GCC GCG CTA T

Quantidade: 1

5. Nome do item: CMV_FNAS

Produto: 25 nmole DNA Oligo

Purification: Standard Desalting

Sequência: CCG AAG AAA CGC AAC ACG TT

Quantidade: 1

6. Nome do item: EBV_FNS

Produto: 25 nmole DNA Oligo

Purification: Standard Desalting

Sequência: CCG GAG ACA ACA AAT TTA ACA TCA

Quantidade: 1

7. Nome do item: EBV_FNAS

Produto: 25 nmole DNA Oligo

Purification: Standard Desalting

Sequência: CGC CGC TGG GAA CAT G

Quantidade: 1

8. Nome do item: ACTB_FNS

Produto: 25 nmole DNA Oligo

Purification: Standard Desalting

Sequência: TGG ATC AGC AAG CAG GAG TAT G

Quantidade: 1

9. Nome do item: ACTB_FNAS

Produto: 25 nmole DNA Oligo

Purification: Standard Desalting

Sequência: GCA TTT GCG GTG GAC GAT

Quantidade: 1

O total gasto nesse material é de R\$ 1.688,72.

O material qPCR (Applied Biosystems) que está sendo adquirido são: TaqMan® Fast Advanced Master Mix (1 x 5 mL), MicroAmp® Fast 96-Well Reaction Plate (0.1 mL), MicroAmp® Optical 8-Cap Strip,. As sondas escolhidas são:

1. B19_FNP 5' FAM - TACAACCTACCCGGTACTAAC-3' MGB;
2. CMV_FNP: 5' VIC - TCAGCATCTGGTGCCTT - 3' MGB;
3. EBV_FNP: 5' FAM - CTGCAGTGGATACGAGAG - 3' MGB;
4. ACTB_FNP: 5' NED - CGAGTCCGGCCCCT - 3' MGB.

Com relação ao recrutamento dos pacientes, já o iniciamos. Estamos recrutando os pacientes com tuberculose e fazendo a coleta de sangue no laboratório do hospital Getúlio Vargas todas as terças pela manhã. O armazenamento do material colhido está sendo feito na Fundação Oswaldo Cruz.

Os pacientes lúpicos são acompanhados semanalmente todas as terças pela manhã e toda quinta no período da tarde.

Estamos aguardando a chegada do material para iniciarmos a coleta do sangue dos pacientes lúpicos, dos casos controles, contactantes da tuberculose e do restante da amostra de tuberculose.

A equipe responsável por fazer o PCR em tempo real já está treinada e preparada, aguardando a chegada do material e coleta desse material já será iniciada no início do mês de agosto de 2011.

7. Referências

- ADELMAN, M.K.; MARCHALONIS, J.J. Endogenous retroviruses in systemic lupus erythematosus: candidate lupus viruses. *Clin Immunol.*102(2):107-16. Feb 2002.
- APPEL, G.B. The course and treatment of Lupus nephritis. *Annu Rev Med*, 45:525- 537, 1994.
- ASLANIDIS, S.; PYRPASOPOULOU, A.; KONTOTASIOS, K.; DOUMAS, S.; ZAMBOULIS, C. Parvovirus B19 infection and systemic lupus erythematosus: Activation of an aberrant pathway? *Eur J Intern Med.* 2008 Jul;19(5):314-8. Epub 2007 Nov 19.
- CHAHADE, W.H.; SATO, E.I.; MOURA, J.E. Jr; COSTALLAT, L.T.; ANDRADE, L.E. Systemic lupus erythematosus in Sao Paulo/Brazil: a clinical and laboratory overview. *Lupus*, 4:100-3, 1995.
- CHAKRAVARTI, A.; KASHYAP, B.; MATLANI M. Cytomegalovirus infection: an Indian perspective. *Indian J Med Microbiol*, 27(1):3-1, Jan-Mar, 2009.
- COMPSTON, L. I.; SARKOBIE, F.; LI, C.; CANDOTTI, D.; OPARE-SEM, O.; ALLAIN, J-P. Multiplex real-time PCR for the detection and quantification of latent and persistent viral genomes in cellular or plasma blood fractions. *Journal of Virological Methods* 151 (2008) 47–54.
- COOKE, S.P.; RIGBY, S.P.; GRIFFITHS, D.J.; VENABLES, P.J. Viral studies in rheumatic disease. *Ann Med Interne (Paris)*, 149(1):30-3, 1998.
- CROUGH, T.; KHANNA, R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev.*, 22(1):76-98, Jan 2009.
- DANAO, T.; REGHETTI, G.; YEN-LIEBERMAN, B.; STARKEY, C.; WAKASUGI, K.; MCLEAN-JOHNSON, W.; CLOUGH, J. Antibodies to the human T lymphocytotropic type I in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 1991 Jan-Feb;9(1):55-8.
- DAVIDSON, A.; ARANOW, C. Pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus nephritis. ***Curr Opin Rheumatol***, 18(5):468-75, 2006.
- ELSTON, J.W.; THAKER, H.K.B. Co-infection with human immunodeficiency virus and tuberculosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 74:194-199, 2008.
- GONÇALVES, M. J. F.; PENNA, M. L. F. Morbidade por tuberculose e desempenho do programa de controle em municípios brasileiros, 2001-2003. *Rev. Saúde Pública* vol.41 suppl.1 São Paulo Sept., 2007.
- HOCHBERG, M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. ***Arthritis Rheum***, 40(9):1725, 1997.
- HOLMAN, H.R. Strategies for reducing excess morbidity and mortality in blacks with systemic Lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 34: 1187-1196, 1991.

IVERSON, G.L. Psychopathology associated with systemic Lupus erythematosus: a methodological review. *Semin Arthritis Rheum*, 22: 242-251, 1993.

JAMES, J. A.; NEAS, B. R.; MOSER, K. L.; HALL, T.; BRUNER, G.R.; SESTAK, A. L. et al. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheum* 2001;44(5):1122-6.

KALDEN, J.R.; GAY, S. Retroviruses and autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Immunol*, 98(1): 1-5, October 1994.

KATZ, B.Z.; SALIM, I.B.; KIM, S.; NSIAH-KUMI, P.; WEINEL, W. Epstein-Barr virus burde in adolescents with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Infect Dis J*,20(2):148-53, 2001.

LIANG, M.H.; PARTRIDGE, A.J.; DALTROY, L.H.; STRAATON, K.V.; GALPER, S.R.; HOLMAN, H.R. Strategies for reducing excess morbidity and mortality in blaks with systemic Lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 34: 1187-1196,1991.

LILLEBAEK, T.; ANDERSEN, A.B.; DIRKSEN, A.; SMITH, E.; SKOVGAARD, L.T.; KOK-JENSEN, A. Persistent high incidence of tuberculosis in immigrants in a low-incidence country. *Emerg Infect Dis*, 8(7):679-84, 2002.

LUNARDI, C.; TINAZZI, E.; BASON, C.; DOLCINO, M.; CORROCHER, R.; PUCETTI A. Human parvovirus B19 infection and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2008 Dec;8(2):116-20.

McClain MT, Rapp EC, Harley JB, James JA. Infectious mononucleosis patients temporarily recognize a unique, cross-reactive epitope of Epstein Barr virus nuclear antigen-1. *J Med Virol* 2003;70(2): 253-257.

MILLS, J.A. Systemic Lupus erythematosus. *N Engl J Méd*, 330:1871-1879,1994.

NILLER, H.H.; WOLF, H.; MINAROVITS, J. Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: implications for the development of autoimmune diseases. *Autoimmunity*. 41(4):298-328, May 2008.

ORIGGI, L.; PEREGO, R.; HU, C.; BERTETTI, E.; D'AGOSTINO P.; ASERO, R. Anti-Epstein-Barr virus antibodies in systemic lupus erythematosus. *Boll Ist Sieroter Milan*, 67(2):116-22, 1988.

PAPAGEORGIU, P.; SOROKIN, C.F.; KOUZOUTZAKOGLU, K.; BONFORTE, R.J.; WORKMAN, P.L.; GLADE, P.R. Host Responses to Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infection in Leprosy. *Infect Immun*, 7(4): 620-624, 1973.

PISTINER, M.; WALLACE, D.J.; NESSIM, S.; METZGER, A.L.; KLINENBERG, J.R. Lupus erythmatosus in the 1980: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum*, 21: 55-64,1991.

SAHA, K.; SEHGAL, V.N.; SHARMA, V. High incidence of IgG class of Epstein-Barr virus capsid antibody in Indian patients of lepomatous leprosy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 76(3):311-3, 1982.

SÈVE, P.; FERRY, T.; KOENIG, M.; CATHEBRAS, P.; ROUSSET, H.; BROUSSOLLE, C. Lupus-like presentation of parvovirus B19 infection. *Semin Arthritis Rheum.* 2005 Feb;34(4):642-8.

SEVERIN, M.C.; LEVY, Y.; SHOENFELD, Y. Systemic lupus erythematosus and parvovirus B-19: casual coincidence or causative culprit? *Clin Rev Allergy Immunol.* Aug;25(1):41-8, 2003.

SEKIGAWA, I.; NAWATA, M.; SETA, N.; YAMADA, M.; IIDA, N.; HASHIMOTO, H. Cytomegalovirus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 20(4):559-64, Jul-Aug, 2002.

STEINBERG, A.D.; GOURLEY, M.F.; KLINMAN, D.M.; et al. Systemic Lupus erythematosus. *Ann Intern Med,* 115:548-559, 1991.

TAN, E.M.; COHEN, A.S.; FRIES, J.F.; et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic Lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism,* 25: 1271-1277, 1982.

VERDOLINI, R.; BUGATTI, L.; GIANGIACOMI, M.; NICOLINI, M.; FILOSA, G.; CERIO, R. Systemic lupus erythematosus induced by Epstein-Barr virus infection. *Br J Dermatol,* 146(5):877-881, 2002.

VILAR M.J.; SATO E.I. Estimating the incidence of systemic Lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus,* 11(8):528-532, 2002.

WEENING, J. J.; D'AGATI, VIVETTE, D.; SCHWARTZ, M. M.; et al. The classification of glomerulonephritis in systemic Lupus erythematosus revisited. *Kidney International,* 65: 521-530, 2004.

YEWDELL, J.W.; HILL, A.B. Viral interference with antigen presentation. *Nature Immunol.* 3(11):1019-1025, 2002.

10. Anexos

10.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Os pesquisadores Luiz Fernando de Souza Passos (orientador) e Daniel Viana Carlos Cardoso (bolsista) pedem autorização para fazer coleta de sangue, avaliar seu prontuário, avaliar exames de sangue e de imagem que irão ajudar na realização das atividades do Projeto de Pesquisa “Coinfecção Viral como Elemento Imunomodulatório na tuberculose pulmonar, extrapulmonar e no Lúpus Eritematoso Sistêmico”. Se você autorizar essa avaliação, utilizaremos seu prontuário e exames para colher dados clínicos (tamanho, localização, tipo de lesão intracraniana) para a formação de um banco de dados dos pacientes com lesões intracranianas. Ao autorizar a análise do seu prontuário, você não terá prejuízos e/ou desconfortos.

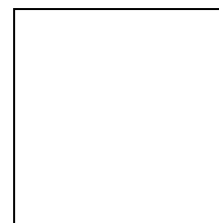
Mesmo após a sua autorização, terá o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, independente do motivo e sem prejuízo do atendimento fornecido pelo pesquisador. Você não terá nenhuma despesa e também nenhuma remuneração. Conseqüentemente a vantagem de sua participação é apenas de caráter científico ao auxiliar este estudo que proporcionará maiores conhecimentos acerca das lesões intracranianas na nossa região.

Os resultados da pesquisa serão analisados e divulgados, porém sua identidade será mantida em sigilo para sempre. Se você quiser saber mais detalhes e os resultados da pesquisa, faça contato com o pesquisador Luiz Fernando de Souza Passos no ambulatório Araújo Lima as quinta-feira pela tarde; ou com o pesquisador Daniel Viana Carlos Cardoso pelo telefone (92) 84145977 ou pelo e-mail: daniboyviana@hotmail.com

Eu, _____, fui informado sobre o que o pesquisador quer fazer e porque precisa de minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar do projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Estou recebendo uma cópia deste documento, assinada, que vou guardar.

Assinatura do participante

ou



Dr. Luiz Fernando de Souza Passos (CRM-AM)

Impressão do dedo
polegar. Caso não
saiba assinar

Data: ____/____/____

10.2 Ficha para entrevista de pacientes com lúpus

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
HUGV / AAL - REUMATOLOGIA
COORTE DE PACIENTES LÚPICOS

IDENTIFICAÇÃO e HISTÓRIA CLÍNICA - 1ª vez () / Atualização ()
ano: _____

Nome do paciente: _____ Registro

AAL: _____

Responsável legal (para crianças):

Dia da entrevista: ____/____/____ Resid/Ddo: _____ Preceptor:

Sexo: Fem () Masc () Data do Nascimento: ____/____/____

Local do Nascimento: _____

Estado País Cidade / Município

Procedência (residência atual, rua, bairro, cidade):

_____ telefones:

Profissão: _____ Escolaridade: nenhuma() fundamental:
completo() incompleto()

Médio: completo() incompleto() Superior: completo() incompleto()

[área: _____]

Cuidador ou responsável? _____ vínculo:

Renda familiar mensal: _____ / ____ pessoas alta-renda() média-renda()
baixa-renda ()

Cor (auto-definida) _____ branco(), negro(), pardo(), indígena(), oriental() Etnia específica: _____

Local de nascimento dos pais: _____, _____ categorias: AM, Brasil não-AM, não-Brasil)

Local de nascimento dos avós: _____, _____, _____,

11.

Diagnóstico do Lúpus: ano: _____

CRITÉRIOS do American College of Rheumatology:

1- Erupção malar () (ano: _____)

(“eritema fixo, plano ou elevado, sobre a região malar, tendendo a poupar o sulco nasolabial”)

2- Erupção discóide () (ano: _____)

(“placas reitematosas elevadas, com descamação ceratótica aderente e obstrução folicular; cicatrização atrófica pode ocorrer em lesões antigas”)

3- Fotossensibilidade () (ano: _____)

(“erupção cutânea resultante de reação inusual à luz solar, relatado pelo paciente ou observado pelo médico”)

4- Úlceras orais () (ano: _____)

(“ulcerações orais ou nasofaríngeas, usualmente indolor, observada pelo médico”)

5- Artrite () (ano: _____)

(“artrite não-erosiva, envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor à palpação, aumento de volume e derrame sinovial”)

6- Serosite () (ano: _____)

(“história convincente de dor pleurítica, ou atrito pleural ouvido por médico ou evidência por imagem de derrame pleural”; “pericardite documentada por ECG ou atrito pericárdico ouvido por médico ou evidência por imagem de derrame pericárdico”)

7- Lesão Renal () proteinúria/cilindrúria (ano: _____) biópsia (OMS _____) (ano: _____)

(“proteinúria persistente maior que 500mg/24hs ou +++/4; ou cilindros celulares – hemáticos, granuloses, tubulares ou mistos”)

8- Distúrbio Neurológico () psicose () ano: _____ ; convulsão () ano: _____

(“psicose ou convulsão na ausência de drogas desencadeantes ou desarranjos metabólicos conhecidos, como uremia, ceto-acidose ou distúrbio eletrolítico”)

* outras manifestações neurológicas, não-critérios:

9- Distúrbio Hematológico () AHAI () ano: _____ (“Coombs+ e reticulocitose”)
 Leucopenia () ano: _____ (“< 4000 leucócitos, em duas ocasiões”)
 Linfopenia () ano: _____ (“< 1500 leucócitos, em duas ocasiões”)
 Trombocitopenia () ano: _____ (“< 100.000 plaquetas”)

10- Critério Imunológico ()

Anti-DNA () ano: _____ título: _____ método: _____ Lab: _____

Anti-Sm () ano: _____ título: _____ método: _____ Lab: _____

Anti-Cardiolipina IgG () ano: _____ título: _____ método: _____

Lab: _____

Anti-Cardiolipina IgM () ano: _____ título: _____ método: _____

Lab: _____

Anticoagulante lúpico () ano: _____ Lab: _____

Falso positivo para sífilis () ano: _____ método: _____ Lab: _____

11- Anticorpos Antinucleares () Ano: _____ título: _____

padrão: _____ Lab: _____

12. SÍNDROME DO ANTICORPO

13. ANTI-FOSFOLÍPIDEO: sim () não

()

Episódio Venoso: TVP () ano: _____ topografia: _____ TEP ()
 ano: _____

Episódio Arterial: AVC () ano: _____ Gangrena () topografia: _____

Úlcera cutânea() vasculite() livedo() ano: _____

Antecedentes obstétricos: G__ P__ A__ no de perdas fetais: _____

Valvulopatia () Hipertensão pulmonar ()

14. CO-MORBIDA

Hipertensão Arterial Sistêmica () desde _____

Doença arterial coronariana () desde _____ IAM () ano: _____

Diabetes melitus desde _____ Dislipidemia ()

Osteoporose () Fibromialgia ()

Hipotireoidismo () Hipertireoidismo () desde _____

Tuberculose () ano: _____ malária () ano: _____

Hepatite B () ano: _____ Hepatite C () ano: _____

SOROLOGIAS

Hepatite C:

Hepatite B:

HIV:

VACINAS

Febre Amarela?

Influenza sazonal?

Pneumococos?

Outras co-morbidades () :

15. **DROGAS JÁ UTILIZADAS**

Corticosteróides () _____ anos Pulsos c/MetilPred () _____
 Anti-maláricos: () em uso [_____ anos]; já usou (_____ anos, parou em _____, por
 _____)
 Ciclofosfamida: período: _____ a _____ No de pulsos: _____
 indicação: _____
 MFMOfetil () AZA () Metotrexate () CiclosporinaA () Talidomida ()
 Warfarin () Cálcio () Alendronato () Estatina () Imunoglobulina IV ()

16. **HISTÓRIA FAMILIAR:**

Lúpus () em quem? _____ quando? _____
 Outra doença auto-imune () Qual? _____ em quem? _____
 quando? _____
 Outras patologias: qual? _____ em quem? _____ quando?

STATUS ATUAL: doença ativa () inativa ()

Morbidade atual:

Sequelas _____

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
REUMATOLOGIA - COORTE LÚPICA HUGV / AAL

CONSULTA DE EVOLUÇÃO

Nome do paciente: _____ Registro AAL: _____

Dia da consulta: ____/____/____ Resid/Ddo: _____ Preceptor: _____

Resumo clínico até a consulta anterior : Tempo de LES? Doença ativa? Acometimento? Co-morbidade?

Usando: prednisona () ___mg anti-malárico() ___mg Azatioprina() ___mg MFMOfetil() ___mg
 Ciclofosfamida(): último pulso: ___/___/___ pulsos totais: _____ indicação: _____
 Warfarin() ___mg AAS() Sinvast() ___mg Talidomida() ___mg Contraceptivo() Alendr()
 Anti-hipertensivos: _____
 Outros: _____

Relato evolutivo / queixas atuais:

Exame Físico:

Peso: _____kg PA: _____ x _____ mmHg Freq Cardíaca: _____ Freq Respiratória: _____

Pele e Mucosas:

Tórax:

Abdome:

Articular:

Neurológico:

Exames de laboratório: () SIM (ver folha de exames) () NÃO foram feitos

Fundoscopia (___/___/___): _____

DensOss (___/___/___): coluna _____ fêmur _____

Avaliação Funcional: () estudando () trabalhando (_____) () benefício previdência

() gestante () menstruando () anticoncepção () tabagismo () exercícios

HAQ: _____ **SF36:** _____ **SLEDAI:** _____

CONCLUSÃO:

LES inativo () [SLEDAI zero!]

LES ativo () SLEDAI _____

C3: _____ C4: _____ anti-DNA: _____

LES c/ manifestações sistêmicas inespecíficas (febre, fadiga, mialgia, etc) ()

LES c/ativ cutânea ()

LES c/ativ articular ()

LES c/ativ renal () última creatinina ____mg% última proteinúria: _____mg/24hs

LES c/ativ neuropsiquiátrica () _____

LES c/ativ hematológica () _____

LES c/serosite ()

LES c/trombofilia ativa ()

LES c/ hipertensão pulmonar ()

INTERCORRÊNCIAS:

CONDUTA / PRESCRIÇÃO: (justificar mudanças de conduta!)

Metas para a próxima consulta:

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
HUGV / AAL – REUMATOLOGIA**

SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

Nome do paciente: _____

Data: ____/ ____/ _____ **Residente/Doutorando:** _____

1- () Convulsão [8] – de aparecimento recente (nos últimos 10 dias). Excluir causas metabólicas, infecciosas e iatrogênicas, ou convulsão devida a lesão neurológica anterior.

2- () Psicose [8] – distúrbio severo da percepção da realidade, interferindo na capacidade de realizar atividades cotidianas. Inclui alucinações, incoerência, raciocínio associativo fraco, linguagem de conteúdo pobre, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir uremia e iatrogenia.

3- () Síndrome Orgânica Cerebral [8] – função mental alterada com déficit de orientação, memória e outras funções intelectuais, de início rápido e características clínicas flutuantes. Inclui obnubilação do nível de consciência, com capacidade reduzida de estabelecer um foco e incapacidade de manter a atenção no meio ambiente. Mais pelo menos dois dos seguintes achados: distúrbio da percepção, discurso incoerente, insônia ou sonolência diurna, e atividade psicomotora aumentada ou diminuída. Excluir causas metabólicas, infecciosas ou iatrogênicas.

- 4- () Distúrbio Visual [8]** – alterações retinianas ou oculares próprias do LES. Inclui corpos citóides, hemorragia retiniana, exudato intenso ou hemorragia na coróide, neurite óptica, esclerite ou episclerite. Excluir hipertensão, infecção ou iatrogenia.
- 5- () Distúrbio de Nervo Craneano [8]** – neuropatia sensitiva ou motora de início recente envolvendo nervos craneanos. Inclui síndrome vertiginosa de causa lúpica.
- 6- () Cefaléia Lúpica [8]** – cefaléia severa e persistente. Pode ser tipo enxaqueca, mas deve ser não-responsiva a analgesia com narcóticos.
- 7- () Acidente Vascular Cerebral [8]** – AVC de instalação recente. Excluir hipertensão ou aterosclerose.
- 8- () Vasculite [8]** – ulceração, gangrena ou nódulos dolorosos nos dedos, infarto periungueal, hemorragia no leito ungueal ou biópsia ou angiograma comprovando vasculite.
- 9- () Artrite [4]** – mais que duas juntas com dor e sinais de inflamação (dor ao toque, aumento de volume e derrame)
- 10- () Miosite [4]** –dolorimento ou fraqueza de músculos proximais associados com elevação de CPK (creatina-fosfo-cinase) ou aldolase, ou eletromiografia ou biópsia atestando miopatia inflamatória.
- 11- () Cilindrúria [4]** – cilindros hemo-granulares ou eritrocitários no sedimento urinário.
- 12- () Hematúria [4]** – mais que 5 eritrócitos por campo. Excluir litíase, infecção ou outras causas.
- 13- () Proteinúria [4]** – aparecimento novo ou aumento recente de mais que 500mg de proteína na urina de 24hs..
- 14- () Piúria [4]** – mais que 5 piócitos por campo. Excluir infecção.
- 15- () Erupção cutânea [2]** – erupção lúpica nova ou persistente.
- 16- () Alopecia [2]** – perda de cabelo anormal, nova ou persistente, localizada ou difusa, devida ao lúpus ativo.
- 17- () Úlcera Mucosa [2]** – úlceras orais ou nasais, novas ou persistentes, devida ao lúpus ativo.
- 18- () Pleurite [2]** – dor torácica severa, do tipo pleurítico clássico, ou atrito pleural, ou derrame ou novo espessamento pleural devido ao lúpus.
- 19- () Pericardite [2]** – dor severa do tipo pericárdico clássica, ou atrito ou derrame, ou alterações do ECG ou do Ecocardiograma.
- 20- () Hipocomplementemia [2]** – diminuição de C3 e C4 ou CH50 abaixo do limite inferior da normalidade pelo método empregado.
- 21- () Anti-DNA [2]** – aumento de 25% de ligação pelo teste de Farr ou dosagem acima do limite normal superior pelo método empregado.
- 22- () Febre [1]** – maior que 38° C. Excluir infecções.
- 23- () Trombocitopenia [1]** – contagem de plaquetas menor que 100.000/mm³.

24- () Leucopenia [1] – contagem de leucócitos menor que 3.000/mm³. Excluir efeito de drogas.

ESCORE TOTAL: _____

OBS: Pontuar cada item se o descritor estiver presente no dia da consulta ou nos 10 dias anteriores.

OBS: Em caso de item não pesquisado (fundo de olho, anti-DNA), indicar como não pesquisado.

OBS: Descrição dos descritores conforme estabelecido pelo American College of Rheumatology.

(Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB et al. Derivation of the SLEDAI, a disease activity index for lupus patients. Arthritis Rheum 35:630-640, 1992)

11. Ficha para entrevista de pacientes com tuberculose

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS

PROJETO COINFECÇÃO VIRAL TB LES

CASOS DE TUBERCULOSE

Dados colhidos por: _____ em ___/___/_____

DADOS DEMOGRÁFICOS:

Nome: _____ Sexo: ()M ()F Idade: _____

Data do nascimento: ___/___/___ Local do Nascimento: _____

Raça/cor (autodefinida): ()branca ()negra ()parda ()indígena ()oriental ()não-declara

Escolaridade: ()zero ()0-4a ()4-9a ()10-12a ()+12=técnico ()+12=universitário

Profissão: _____ Onde trabalha: _____

Residência: _____ Telefone: _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

DADOS NOSOLÓGICOS:

Local da TB: ()pulmonar-focal ()pulmonar-miliar ()pulmonar-pleural

() extrapulmonar : ()SNC () rim ()pele ()osso ()olho ()outro

Diagnóstico: ()BAAR ()Cultura ()Patologia ()outro

TB prévia () = exclusão Já em tratamento () = exclusão

Extensão da doença: mínima() moderada() extensa()

Repercussão sistêmica: mínima() moderada() extensa()

Tempo de sintomatologia: <1mês () >1mês ()

PPD: não-reator () reator fraco() reator forte()

Comorbidade:

()gestante ()HIV ()transplante ()imunossuprimido ()doença crônica ()autoimunidade
 ()tabagismo ()drogas-ilícitas ()asma ()DPOC ()diabetes ()HAS
 ()malária prévia; ()hepatite prévia; herpes simples ou zoster prévio ()

História familiar de autoimunidade: sim() não()

Contacto com TB: na família() no trabalho()

DADOS EVOLUTIVOS:

Tratamento instituído (início em ___/___/___)

() INH RIF PZA 6 meses () outro

Desenlace do tratamento após 6 meses:

() tratamento completo, boa adesão, alta por cura

() tratamento incompleto por abandono

() tratamento incompleto por toxicidade

() mudança de tratamento por persistência sintomática (resistência?)

Dados transferidos para computador por _____ em ___/___/___

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS

PROJETO COINFECÇÃO VIRAL TB LES

COMUNICANTES DE TUBERCULOSE

Dados colhidos por: _____ em ___/___/___

Pareado com o caso _____ (Sexo: ()M ()F Idade: _____)

DADOS DEMOGRÁFICOS:

Nome: _____ Sexo: ()M ()F Idade: _____

Data do nascimento: ___/___/___ Local do Nascimento: _____

Raça/cor (autodefinida): ()branca ()negra ()parda ()indígena ()oriental ()não-declara

Escolaridade: ()zero ()0-4a ()4-9a ()10-12a ()+12=técnico ()+12=universitário

Profissão: _____ Onde trabalha: _____

Residência: _____ Telefone: _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS:

Caso índice de TB: no domicílio () no trabalho ()

Tempo de contacto: mais que 2 meses () menos que 2 meses ()

Investigação para TB: BAAR () Rx negativo ()

PPD: não-reator () reator fraco () reator forte ()

Comorbidade:

()gestante ()HIV ()transplante ()imunossuprimido ()doença crônica ()autoimunidade

()tabagismo ()drogas-ilícitas ()asma ()DPOC ()diabetes ()HAS

()malária prévia; ()hepatite prévia; herpes simples ou zoster prévio ()

História familiar de autoimunidade: sim() não()

Dados transferidos para computador por _____ em ___/___/___