



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

**Avaliação da Associação da Falha  
Viroológica ao Tratamento Antirretroviral e  
Alterações Neurocognitivas em Pessoas  
Vivendo com HIV/AIDS no Hospital  
Universitário de Brasília**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ORIENTADORA: ELZA FERREIRA NORONHA

COORIENTADORA: VALÉRIA PAES LIMA FERNANDES

**YUHO MATSUMOTO**

**BRASÍLIA DF**

**2018**

YUHO MATSUMOTO

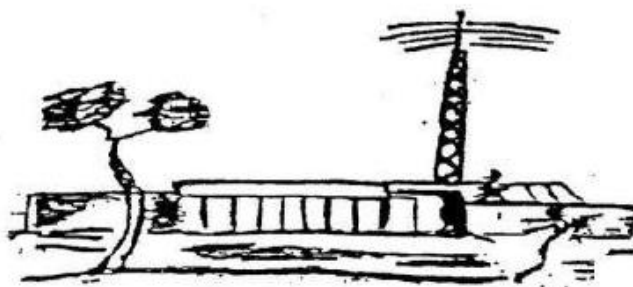
AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DA FALHA VIROLÓGICA AO  
TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL E ALTERAÇÕES  
NEUROCOGNITIVAS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS  
NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós  
Graduação em Medicina Tropical da Universidade  
de Brasília para obtenção do título de Mestre em  
Medicina Tropical

Área de concentração: Clínica das Doenças  
Infecciosas e Parasitárias

Orientadora: Elza Ferreira Noronha

Coorientadora: Valéria Paes Lima Fernandes



BRASÍLIA DF

2018

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

MM434a MATSUMOTO, YUHO  
AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DA FALHA VIROLÓGICA AO TRATAMENTO  
ANTIRRETROVIRAL E ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS EM PESSOAS  
VIVENDO COM HIV/AIDS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA  
/ YUHO MATSUMOTO; orientador ELZA FERREIRA NORONHA; co  
orientador VALÉRIA PAES LIMA FERNANDES. -- Brasília, 2018.  
123 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Medicina Tropical) --  
Universidade de Brasília, 2018.

1. HIV. 2. PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS. 3. DISTÚRPIO  
NEUROCOGNITIVO ASSOCIADA A HIV. 4. FALHA VIROLÓGICA. 5.  
DEMÊNCIA. I. FERREIRA NORONHA, ELZA, orient. II. PAES LIMA  
FERNANDES, VALÉRIA, co-orient. III. Título.

Nome: Yuho Matsumoto

Título: Avaliação da Associação da Falha Viroológica ao Tratamento Antirretroviral e Alterações Neurocognitivas em Pessoas Vivendo com HIV/AIDS no Hospital Universitário de Brasília.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical

Data da Defesa: 10/08/2018

### **Banca Examinadora**

Orientadora/Presidente: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elza Ferreira Noronha

Instituição: Universidade de Brasília

Membro Interno: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Micheline Marie Milward de Azevedo Meiners

Instituição: Curso de Farmácia da Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília

Membro Externo: Prof. Dr Marco Polo Dias Freitas

Instituição: Centro de Medicina do Idoso, Hospital Universitário de Brasília

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, Kazumitsu e Reiko, os maiores exemplos da minha vida, a quem dedico com honra todas as minhas vitórias.

À Malu, minha amada esposa, companheira de todos os momentos, pela compreensão, incentivo, amor e carinho ao longo da elaboração de todo o trabalho.

À Miwa, minha filha, que enche minha alma de alegria e paixão, ser especial que traz presença diária de motivação.

## **AGRADECIMENTOS**

À orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elza Ferreira Noronha, pela oportunidade, competência, paciência e respeito com que conduziu todo processo do mestrado.

À coorientadora e amiga, Prof<sup>a</sup> Valéria Paes Lima Fernandes, pelas valiosas contribuições nas entrevistas aos pacientes do ambulatório, dicas e ideias da síntese do trabalho e pelo brilhantismo, que desperta grande admiração, como profissional de saúde.

Aos Residentes de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília, Guilherme e Daniel, pela valiosa ajuda na coleta de dados.

Aos Staffs da infectologia, André e Luciana, pela paciência e permissão de coletas de dados no ambulatório de infectologia.

Aos pacientes, pela contribuição nas entrevistas e colaboração para a ciência.

Aos meus pais, pelos ensinamentos, incentivos pela formação acadêmica e dedicação com amor dado durante toda minha vida.

À minha esposa, Malu, pelo incentivo, companheirismo e ajuda para superar todos meus limites.

Aos meus sogros e minha cunhada, que apoiaram e ajudaram perante toda gravidez da minha esposa e nascimento da minha filha, com todo carinho e amor.

À Deus, pelas oportunidades e milagres que faz em minha vida.

“Lembrai-vos, porém, dos dias anteriores, em que, depois de iluminados, sustentastes grande luta e sofrimentos.”

(Bíblia, Hebreus 10:32)



## RESUMO

**Introdução:** a descoberta da infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) no século XX foi um marco histórico no conhecimento científico da saúde, com o aperfeiçoamento e desenvolvimento da imunologia, tratamentos eficazes à doença foram desenvolvidos, prolongando a sobrevivência dos pacientes com HIV, elevando, dessa forma, a sua prevalência. Conseqüentemente, houve também aumento da prevalência da população portadora de HIV com acometimento neural por se tratar de um vírus com penetração eficaz no sistema nervoso e por poder haver danos neurais secundários às infecções oportunistas. Estima-se no Brasil que metade dos que têm HIV desenvolverá alguma alteração cognitiva, comportamental ou motora, mas frequentemente esses danos foram negligenciados na prática médica. **Objetivo:** encontrar associação entre a falha virológica do tratamento antirretroviral e as alterações cognitivas das Pessoas Vivendo com HIV/AIDS (PVHA), secundariamente serão descritas as características das PVHA atendidas no Hospital Universitário de Brasília (HUB), distribuição geográfica dos casos, avaliação de possíveis fatores associados separadamente da proporção de pacientes com falha virológica e alterações cognitivas. **Metodologia:** dos estimados 400 pacientes acompanhados no ambulatório de infectologia do Hospital Universitário de Brasília, 207 indivíduos foram recrutados por conveniência para serem avaliados no estudo transversal e descritivo, com componente analítico. **Resultado:** predomina na amostra de PVHA população de meia-idade (média 42,12 anos), do sexo masculino (72,42%), que em média foi diagnosticada há 9,87 anos, proveniente de diversas regiões inclusive fora do Distrito Federal (26,08% moram em outros Estados), mas com concentração maior em zona periférica urbanizada do Distrito Federal. Associados à falha terapêutica foram encontrados os seguintes dados: tempo maior de diagnóstico em portadores de HIV com falha virológica: em média estes pacientes apresentam 5,07 anos a mais que os demais que

não apresentam falha; procedência dos pacientes com falha virológica: geralmente esses indivíduos são provenientes das regiões que apresentam renda *per capita* baixa e com dificuldade de acesso ao HUB (pela análise geográfica); quantidade de linfócitos CD4 menor que 350 no início do tratamento (Odds Ratio 3,99, Risco Relativo 1,22  $p < 0,05$ ): é mais prevalente em pessoas com falha virológica; e, por fim, experiência de ter trocado o esquema terapêutico por efeitos colaterais (Odds Ratio 0,45, Risco Relativo 0,88  $p < 0,05$ ): naqueles pacientes com falha virológica as trocas da terapia por efeitos colaterais são menos recorrentes. Já em relação à Distúrbio Neurocognitiva Associada ao HIV (HAND) foram encontrados os seguintes dados: idade: principalmente após 50 anos os pacientes com alteração neurocognitiva apresentam risco aumentado em 6,5% a cada ano que se passa; sexo masculino como fator protetor (Odds Ratio de 0,46 e Risco Relativo de 0,73  $p < 0,05$ ); obesidade central (Odds Ratio 2,04, Risco Relativo de 1,35  $p < 0,05$ ); pressão sistólica (Odds Ratio 2,83 e Risco Relativo de 1,63  $p < 0,05$ ) ou diastólica elevadas (Odds Ratio 3,14 e Risco Relativo de 1,74  $p < 0,05$ ); e, linfócitos CD4 abaixo de 350 no início do tratamento (Odds Ratio 1,82 e Risco Relativo de 1,24  $p < 0,05$ ). **Conclusão:** não há associação estatisticamente significativa entre a falha virológica ao tratamento antirretroviral e alterações cognitivas das PVHA.

**PALAVRAS.CHAVE:** HIV. Pessoas Vivendo com HIV/AIDS (PVHA). Distúrbio Neurocognitiva Associada ao HIV (HAND). Falha virológica. Falha terapêutica. Demência. Análise geográfica.

## ABSTRACT

**Introduction:** the discovery of infection by human immunodeficiency virus (HIV) in the 20th century was a milestone in the scientific knowledge, in consequence of the better understanding of Immunology, effective treatments have been developed, so that prolonged the life time of the patients with HIV, raising the prevalence of the disease. Consequently there was also increase in the prevalence of population with HIV with neural involvement, either for penetrative effectiveness of virus in the nervous system or for neural injury secondary to the opportunistic infections. It is estimated that half of who have HIV will develop some cognitive, behavioral or motor impairment, but due to clinician's inexperience or due to the subtle impairment, often these damage were neglected in medical practice.

**Objective:** the aim of the dissertation is to find association between virologic failure to antiretroviral treatment and cognitive impairment of people living with HIV/AIDS (PLWHA), secondarily, to describe the characteristics of PLWHA in medical care at the University Hospital of Brazilia (HUB), the distribution of the cases, and to evaluate the possible factors associated with virological failure and cognitive impairment. **Methodology:** among estimated total of 400 patients in medical care at the infectious diseases center of the University Hospital of Brasília, 207 individuals were recruited for convenience to be assessed in cross-sectional, descriptive, with analytical component study.

**Result:** prevails in the sample of PLWHA middle-aged (42.12 years average)-males (72.42%), with the average of 9.87 years diagnosed time, from various regions including outside the Federal District (26.08% live in other States), but with higher concentration in peripheral urbanized area. In Association to therapeutic failure was found: the time of diagnosis as a HIV carrier, which on average 5.07 years longer in who had virologic failure, residential provenance, in particular at the low-income regions with difficult access to the HUB ( geographic analysis), the amount of lymphocytes CD4 less than 350 at the beginning of treatment (Odds Ratio, relative risk 1.22

3.99 < p 0.05), and experience of having changed the therapeutic scheme due to side effects (Odds Ratio 0.45, relative risk 0.88 p < 0.05). And relative to factors associated to HIV-associated Neurocognitive Disorder (HAND) we have: the age, especially after 50 years old the risk increases by 6.5% every year, to be male (Odds Ratio of 0.46 and relative risk of 0.73 p < 0 .05), central obesity (Odds Ratio, relative risk of 2.04 1.35 p < 0.05), the both systolic (2.83 Odds Ratio and relative risk of 1.63 p < 0.05) and diastolic high pressure (Odds Ratio and relative risk of 1.74 3.14 p < 0.05), and the low rate (350) of lymphocytes CD4 at the beginning of the treatment (Odds Ratio 1.82 and relative Risk 1.24 p < 0.05). **Conclusion:** there are no statistically significant association between the anti-retroviral treatment failure and cognitive impairment of the PLWHA.

**KEYWORDS:** HIV. People Living with HIV / AIDS (PLWHA). HIV Associated Neurocognitive Disorder (HAND). Virologic failure. Therapeutic failure. Dementia. Geographical analysis

## LISTA DE FIGURAS E ILUSTRAÇÕES

- Figura 1.1 Prevalência de HIV em Adulto - 2016..... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 1.2: Estrutura do HIV e Receptores do Derivado de Monócito**Erro! Indicador não definido.**
- Figura 1.3: Área Frontal, Núcleo da Base, Capsula Interna e Corpo Caloso**Erro! Indicador não definido.**
- Figura 1.4: Imagem de Ressonancia Magnética FLAIR de Paciente com Demência Associada a HIV..... **Erro! Indicador não definido.**
- Ilustração 1.1: Placa Senil e Emaranhado Neurofibrilar..... **Erro! Indicador não definido.**
- Ilustração 1.2: formação de corpúsculo de Lewy..... **Erro! Indicador não definido.**
- Fluxograma 1.1 – Algoritmo diagnóstico e terapêutico das formas sintomáticas (MND e HAD) das alterações neurocognitivas associadas ao HIV (HAND)**Erro! Indicador não definido.**
- Grafico 1.1 – Renda Per Capita de Renda Domiciliar – DF e Regiões Administrativas – 2010 ..... **Erro! Indicador não definido.**
- figura 1.5: Desempenho das Escolas Públicas – DF – Ensino Fundamental – IDEB 2015 – Anos Iniciais ..... **Erro! Indicador não definido.**
- figura 1.6: População Urbana do DF – 2015 ..... **Erro! Indicador não definido.**
- figura 1.7: Região Integrada do Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno**Erro! Indicador não definido.**
- Questionário 3.1 – Como reconhecer sinais e sintomas de HAND**Erro! Indicador não definido.**
- Figura 5.1: Localização do Hospital Universitário de Brasília .. **Erro! Indicador não definido.**
- Quadro 5.1 - Escala Internacional de Demência em HIV (International HIV Dementia Scale – IHDS) ..... **Erro! Indicador não definido.**
- Quadro 5.2 – Escala Instrumental para Atividades da Vida Diária (Instrumental Activities of Daily Living Scale - IADL)..... **Erro! Indicador não definido.**
- figura 5.2: Brasília e Regiões Administrativas (RA) ..... **Erro! Indicador não definido.**
- Fluxograma 6.1: inclusão de pacientes no estudo..... **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 6.1: características epidemiológicas das Pessoas Vivendo com HIV AIDSE**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 6.2: Comorbidades e Doença neurológica definidora de AIDS de PVHA**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 6.3: TARV usados pelos pacientes..... **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 6.4: Efeito adverso, queixa cognitiva, HAND e Falha virológica de PVHA**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 6.5: característica epidemiológica de PVHA<sup>1</sup> associado a falha terapêutica**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 6.6: Infecções oportunistas e VDRL dos portadores de HIV em pacientes com a falha terapêutica: ..... **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 6.7: relação de esquema terapêutico e efeito adverso à falha terapêutica:**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 6.9: Característica epidemiológica de pessoas com HAND sintomático**Erro! Indicador não definido.**
- Formula 6.2: Probabilidade de desenvolver HAND sintomático por idade**Erro! Indicador não definido.**

Tabela 6.10: Comorbidades e infecções oportunistas de pessoas com HAND sintomático.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 6.11: Tratamento de pessoas com HAND sintomático.	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 6.12: Frequência de Queixas dos Pacientes HAND sintomático	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 6.13: Odds Ratio e RR – Queixa de Atenção, Memória, Lentificação Psicomotora x HAND sintomático.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 6.14: Queixa cognitiva e HAND sintomático .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Formula 6.1: probabilidade de ter HAND sintomático de acordo com respostas das perguntas de rastreio .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 6.1: Distribuição da Procedência de Pacientes com HIV da Amostra Estudada, no DF .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 6.2: Distribuição da Procedência de Pacientes com HIV Da Amostra Estudada , no DF, Corrigido por Razão de Kernel.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 6.3: LISA Map de Distribuição da Procedência de Pacientes com HIV da Amostra Estudada , no DF .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 6.4: Moran Map de Distribuição da Procedência de Pacientes com HIV da Amostra Estudada , no DF .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 6.5.: Distribuição de HAND* Sintomático da Amostra Estudada , no DF	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 6.6: Distribuição de HAND Sintomáticos da Amostra Estudada , no DF Corrigido por Razão de Kernel .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
figura 6.7: LISA Map de Distribuição de HAND Sintomáticos da Amostra Estudada , no DF .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 6.8: Moran Map de Distribuição de HAND Sintomáticos da Amostra Estudada , no DF .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 6.9: Distribuição de PVHA que houve Falha Viroológica na Amostra Estudada, no DF .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 6.10: Distribuição de PVHA que Houve Falha Viroológica na Amostra Estudada , no DF, Corrigido por Razão de Kernel.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 6.11: LISA Map de Distribuição de PVHA que Houve Falha Viroológica na Amostra Estudada, no DF .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 6.12: Moran Map de Distribuição de PVHA que Houve Falha Viroológica na Amostra Estudada , no DF .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 6.12:* HAND sintomático e falha virológica.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAN – Academia Americana de Neurologia

ABC – Abacavir.

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

AIVD: Atividades Instrumentais da Vida Diária

ALT – alanina aminotransferase, ou também chamado de transaminase glutâmico-pirúvica

ANI – Deficiência neurocognitiva assintomática

ANOVA – método estatístico *analysis of variance*

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AST – Aspartato Aminotransferase ou também chamado de transaminase glutâmico-oxalacética

ATV – Atazanavir

AZT – Zidovudina.

BHE – Barreira Hemato-encefálica

CCR3 – Receptor de quimiocinas C tipo 3

CCR5 – Receptor de quimiocinas C tipo 5

CID 10 - International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, décima edição

CV – Carga Viral

CXCR4 – Receptor de quimiocinas CXC tipo 4

DF – Distrito Federal

DKK1 - Dickkopf1, proteína

DNA – Ácido Desoxirribonucléico

DRV – Darunavir

DTG – Dolutegravir.

DSM 5 - o Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais, quinta edição

EACS – Sociedade Clínica de AIDS Européia

EBSERH - Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares  
EFZ – Efavirenz  
ENF – Emaranhado Neurofibrilar  
FHP - filamentos helicoidais pareados insolúveis  
gp 41 – Glicoproteína viral transmembranosa  
gp120 – Glicoproteína viral do envelope  
HAD – Demência associada ao HIV  
HAND – Distúrbios neurocognitivos associados ao HIV/AIDS  
HDL – Lipoproteína de alta densidade  
HIV – Vírus da imunodeficiência humana  
HPN - Hidrocefalia de Pressão Normal  
HUB – Hospital Universitário de Brasília  
IADL – Escala de Atividade Instrumental de Vida Diária  
IC – Intervalo de confiança  
IL - interleucinas  
INF $\alpha$  - interferon alfa  
HCV – Vírus da Hepatite C  
IHDS – Escala internacional de demência associada ao HIV  
LCR – Líquido Cefalorraquidiano  
LEMP – Leucoencefalopatia multifocal progressiva  
Linfoma NH: linfoma Não Hodgkin  
LISA map – mapa de Índice Local De Associação Espacial  
MMSE - Mini Mental exame de estado  
MND – Transtorno neurocognitivo leve  
MS - Ministério da Saúde  
NCEP ATP III – Painel III de Tratamento de Adulto – Programa de Educação Nacional de Colesterol  
NIAA-AA - Instituto Nacional do Envelhecimento dos EUA e da Associação de Alzheimer  
NIH – Instituto Nacional de Saúde (Norte Americana)  
NMDA- N-metil D-aspartato  
NVP – Nevirapina.



OMS - Organização Mundial de Saúde  
PAD – Pressão arterial diastólica  
PAS – Pressão arterial sistólica  
PPA - Proteína Precursora de Amilóide  
PVHA – Pacientes vivendo com HIV e AIDS  
RAL – Raltegravir.  
RIDE - Região Integrada do Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno  
RNA – Ácido ribonucleico  
RR – Risco Relativo  
SCIA - Setor Complementar de Indústria e Abastecimento  
SIA - Setor de Indústria e Abastecimento  
SNC – Sistema nervoso central  
SUS – Sistema Único de Saúde  
TARV – Terapia antirretroviral  
TAT – Transativador da transcrição  
TDF – Tenofovir  
TNF- $\alpha$  – Fator de necrose tumoral-alfa  
TSH - Hormônio Tireoestimulante  
T4 livre - tiroxina livre  
VDRL – teste sorológico para sífilis

## Sumário

1. INTRODUÇÃO .....	20
1.1 A DEMÊNCIA .....	20
A. Atividade .....	21
B. Bom comportamento .....	21
C. Cognição .....	22
1.2 AS DEMÊNCIAS REVERSÍVEIS .....	23
1.2.1 Oncológico. ....	24
1.2.2 Paratireoide. ....	25
1.2.3 Química. ....	25
1.2.4 Reumatologia. ....	26
1.2.5 Sexualmente transmissíveis. ....	26
1.2.6 Tireóide. ....	27
1.2.7 Uremia.....	27
1.2.8 Vitaminas. ....	28
1.3 O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) .....	29
1.4 A FISIOPATOLOGIA DA DEMÊNCIA CAUSADA POR HIV .....	33
1.5 HIV E A LATÊNCIA.....	40
1.6 O ATUAL PROTOCOLO DE HAND NO BRASIL- PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS.....	41
1.7 BRASÍLIA, DISTRITO FEDERAL (DF) E AS CIDADES DO ENTORNO .....	47
2. JUSTIFICATIVA.....	53
3. REVISÃO DA LITERATURA .....	55
3.1 EPIDEMIOLOGIA DA HAND .....	55
3.2 A ANOSOGNOSIA OU “INSIGHT” DA DOENÇA.....	56
3.3 O ACOMPANHANTE .....	60
3.4 OS FATORES DE RISCO PARA HAND .....	61
3.5 DEMÊNCIA E FALHA TERAPÊUTICA .....	62
4. OBJETIVO .....	64
4.1 GERAL: .....	64
4.2 ESPECÍFICOS:.....	64
5. METODOLOGIA.....	65

5.1 TIPO E DELINEAMENTO DO ESTUDO: .....	65
5.2 POPULAÇÃO ESTUDADA: .....	65
5.3 LOCAL DE ESTUDO .....	66
5.4 AMOSTRA: .....	68
5.4.1 Definição das variáveis: .....	69
5.4.2 Critérios de Inclusão e exclusão .....	75
5.5 FONTES DE INFORMAÇÃO: .....	76
5.6 ANÁLISE DE DADOS: .....	76
5.7 METODOLOGIA DA ANÁLISE GEOGRÁFICA .....	77
5.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS: .....	80
6. RESULTADOS .....	81
6.1 CARACTERÍSTICAS, DISTRIBUIÇÃO E PREVALÊNCIA DAS PVHA. ....	81
6.2 FALHA TERAPÊUTICA .....	88
6.3 OS FATORES ASSOCIADOS À ALTERAÇÃO NEUROCOGNITIVA NOS PORTADORES DE HIV .....	93
6.3.1 <i>Insight</i> (auto conhecimento) das alterações neurocognitivas das PVHA, e a sua importância no diagnóstico de HAND .....	102
6.4 ANÁLISE GEOGRÁFICA .....	106
6.4.1 Análise Geográfica de Distribuição de Casos de HIV na amostra .....	106
6.4.2 Análise Geográfica de distribuição de casos de HAND sintomáticos .....	110
6.4.3 Análise Geográfica de Distribuição de Casos de Falha Viroológica .....	112
6.5 HAND SINTOMÁTICO E FALHA VIROLÓGICA .....	116
7. DISCUSSÃO .....	118
6. CONCLUSÃO .....	130
REFERÊNCIAS .....	131
APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO .....	141
APÊNDICE B - TCLE .....	143

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 A DEMÊNCIA

Existem diferentes escolas que conceituam a demência.

Segundo Classificação Internacional Estatística de Doenças e Problemas de Saúde Relacionadas, décima edição, (CID 10) publicada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1993 é necessário o acometimento da memória e mais um domínio cognitivo para o diagnóstico da síndrome demencial(4,5).

Já o Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais, quinta edição, (DSM 5) em 2013 diz ser necessário apenas um campo da cognição gravemente alterada para ser nomeada “transtorno cognitivo maior”, termo este introduzido para evitar a palavra demência, que pela sua origem, significa “de” – falta “mentia” – mente, levando o paciente a ser visto por um aspecto pejorativo e estigmatizado. Interessante ressaltar que nesse manual é dispensando o critério da memória(6–8).

No entanto, a mais aceita definição no meio acadêmico é a do Instituto Nacional do Envelhecimento dos EUA e da Associação de Alzheimer (NIAA-AA) em 2011 que diz serem necessárias pelo menos duas áreas cognitivas alteradas, sendo também prescindível a alteração de memória. E para a alteração neurocognitiva associada ao Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), usa-se esta definição pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção Pelo HIV em Adultos, do Ministério da Saúde (MS)(9).

Em todas as definições acima verifica-se um consenso: que a demência é de diagnóstico exclusivamente clínico, e, que é necessária a alteração comportamental social e funcional da atividade de vida diária, de forma crônica, excluindo-se a possibilidade de ser um “delirium”, alteração

cognitiva esta caracterizada por ser aguda e flutuante, com desorganização do pensamento ou alteração da consciência(4,5,10,11).

De forma mais simplificada e objetiva define-se demência por alteração da atividade, bom comportamento e cognição do paciente. (informação verbal<sup>1</sup>):

### **A. Atividade**

Para ser considerada demência, o fator mais importante é o comprometimento funcional, principalmente na atividade cotidiana(4).

São subdivididas em dois: a atividade instrumental e a básica.

Na atividade instrumental, avalia-se a capacidade de realização de atividades mais complexas voltadas ao relacionamento social desenvolvido na vida adulta, como por exemplo, a capacidade de realização de compras, gestão financeira, comunicação com alguém distante, locomoção para viagens, limpeza do ambiente e preparo da comida, ingestão de medicamentos, retenção de informações relativas a notícias do país e da vizinhança. Essa avaliação deve ser mais individualizada, já que a depender da profissão e do percurso da vida do paciente, haverá conhecimentos peculiares que poderão ser perdidos com a demência(5).

Já na atividade básica, a avaliação é sobre a capacidade aprendida durante a infância, como a de comer, andar, conter urina e fezes, limpar-se após eliminações fisiológicas, tomar banho e se vestir. Evidentemente, essas atividades são prejudicadas nas fases mais avançadas da demência, sendo perdidas normalmente na ordem inversa do aprendizado(4).

### **B. Bom comportamento**

---

<sup>1</sup> Freitas M. (Centro de Medicina do Idoso - UnB). Demência [ Palestra apresentada na reunião científica; 2018 mar. 13; Brasília DF]

No inglês, "Behavior". Embora não seja fator obrigatório, a alteração do comportamento reforça o diagnóstico da demência(4).

Não só a alteração psiquiátrica do comportamento, mas a simples mudança do humor, seja por agressividade, tristeza, indiferença (apatia), compulsão, ansiedade, desinibição sexual ou até delírio é descrita nas literaturas como consequência da demência(5).

Em se tratando de depressão, esta pode ser tanto causa como consequência da demência, sendo assim, imprescindível o conhecimento da avaliação psiquiátrica por todos os profissionais de saúde(5).

### **C. Cognição**

A cognição, em termos de definição, é a mais complexa, já que remete a todo aspecto associado ao conhecimento. É a forma como, através da sensopercepção, podemos aprender, imaginar, ver e manusear objetos, comunicar, raciocinar e se associar a outros com juízo(10).

As escolas trazem como domínios cognitivos, usualmente, 5 domínios: a memória, a função executiva, a visuoespacial, a linguagem e a atenção. No entanto, pelo DSM 5, o item "B", descrito nesse trabalho, o "bom comportamento", pode ser enquadrado como sexto domínio: o cognitivo social(7).

No contexto do HIV, além do domínio cognitivo social, as áreas da cognição frequentemente mais alteradas são: a atenção e a função executiva por lentificação psicomotora(1,9,12).

Na lentificação psicomotora, pode-se avaliar a bradicinesia, solicitando, por exemplo, que o paciente bata os dois primeiros dedos da mão não dominante tão ampla e rapidamente quanto possível, sendo esperado que o faça ao menos 15 vezes em 5 segundos. Em fases mais avançadas, o paciente pode chegar a ter rigidez no corpo, gerando

transtornos em atividades diárias como a de dirigir, o que pode causar acidentes, sendo, portanto, importante a detecção precoce pelos familiares e profissionais de saúde. Enfim, o curso natural da lentificação psicomotora é a instabilidade postural, gerando quedas, fraturas, imobilidade e possivelmente, gerando até a morte(13–15).

A atenção é definida como direção da consciência, ou seja, a capacidade do indivíduo de selecionar os estímulos para melhor desempenho do seu objetivo. É importante para uma pessoa não só conseguir concentrar-se, como também conseguir mudar de foco(10).

Assim, para detectar se há alteração da atenção, faz-se mister avaliar a capacidade de focar. Por exemplo, é possível solicitar que o paciente repita uma série de dígitos pronunciados em voz alta (2-3; 2-5-1; 3-3-7-1; 5-9-2-8-9; e assim por diante), espera-se que um adulto consiga repetir corretamente 6 ou 7 dígitos, caso o indivíduo não o faça, considera-se que está hipotenaz. Já para avaliar se o indivíduo consegue mudar de foco, pode-se, por exemplo, pedir ao paciente que olhe os objetos ao redor, feche os olhos e cite o que viu, constata-se hipovigil, o indivíduo que não conseguir realizar a descrição. Por fim, para realizar a avaliação global da atenção, pode-se pedir ao paciente que realize comandos visuoespaciais e de função executiva e assim, detectar a hipoprosexia (diminuição da atenção) (10).

## **1.2 AS DEMÊNCIAS REVERSÍVEIS**

Estima-se que um a cada dez pacientes com demência apresenta doença de etiologia reversível(4).

A Academia Brasileira de Neurologia em 2011 publicou recomendações para avaliação cognitiva funcional, citando algumas doenças como causadoras de demências potencialmente, ou ao menos parcialmente, reversíveis(4,5).

Como propedêutica de avaliação dos pacientes, frequentemente, os profissionais de saúde solicitam o hemograma. Esse exame consegue

rastrear possíveis doenças autoimunes, infecções e doenças hematológicas como anemias por carência de nutrientes, todas com o potencial de dano neural tratável(5).

A falta de depuração de compostos de amônia pelo fígado sabidamente causa lesões cerebrais. Na hepatologia, recomenda-se a pesquisa de Aspartato Aminotransferase (AST – ou também chamado de transaminase glutâmico-oxalacética - TGO) e a alanina aminotransferase (ALT – ou também chamado de transaminase glutâmico-pirúvica - TGP) como marcador de inflamação do fígado para detectar demência de origem hepática, esta, é passível de tratamento com o controle de produção de amônia intestinal e com a melhora da função do fígado(5).

Já para Hidrocefalia de Pressão Normal (HPN), os exames de imagem são necessários, como ressonância magnética ou tomografia computadorizada de crânio. A HPN costuma melhorar o declive cognitivo após cirurgia de derivação ventricular(4,5,11,14).

No contexto do HIV, sabe-se que a deficiência de produção sanguínea, a disfunção hepática e a HPN podem ser secundários à lesão feita pelo próprio vírus, ou pela toxicidade do tratamento instituído(1,9,16).

Dos acometimentos neurológicos potencialmente reversíveis a serem pesquisados temos: doenças oncológicas, paratormônio, química (Drogas ilícitas ou não), doenças da reumatologia, doenças sexualmente transmissíveis como HIV e sífilis, tireoide (principalmente o hipotireoidismo), uremia (alteração de função renal) e as vitaminas (principalmente a cianocobalamina, conhecida também como vitamina B12)(4).

### **1.2.1 Oncológico.**

A retirada de neoplasias cerebrais sejam primárias ou secundárias por meio de cirurgia, quimioterapia ou radioterapia podem reverter a demência, oferecendo qualidade de vida e lucidez ao paciente por um bom tempo, se



diagnosticado precocemente. Assim, é recomendada a investigação com exame de imagem, como a tomografia ou ressonância magnética para os pacientes com suspeita de demência potencialmente reversíveis, embora nem sempre seja possível pedir esses exames pelo custo elevado para pacientes que vivem situação economicamente desfavorecida. Ademais, o exame de imagem pode sugerir etiologia específica da demência mesmo que seja irreversível, seja vascular, Alzheimer, demência parkinsoniana, fronto temporal ou de corpúsculo de Lewy(4). Para pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), destaca-se a possibilidade de ter linfoma não Hodgkin de células B, metástase de carcinoma invasivo cervical, metástase de Câncer do colo de útero, e, embora seja rara, pode haver sarcoma de Kaposi com envolvimento cerebral(9,17,18).

### **1.2.2 Paratireoide.**

Hipercalcemia por si pode causar alterações mentais, a investigação de cálcio sérico como forma de rastreio é mandatória em todos os indivíduos com alterações neurocognitivas, pois se trata de um exame de baixo custo, e quando presentes acima do valor de referência, pode-se ampliar a investigação a hiperparatireoidismo, pedindo o paratormônio (PTH), ou a imagem para descartar neoplasias com invasão óssea e medular, levando ao aumento do cálcio(4).

### **1.2.3 Química.**

Substâncias químicas como drogas ilícitas, álcool e medicamentos são formas relativamente comuns de gerar danos neurais. Para rastreio dessas etiologias, nada melhor que uma boa conversa com o paciente se ainda relativamente lúcido, ou com seus acompanhantes. A anamnese bem feita é de importância imensurável, deve-se perguntar o uso prévio de

substâncias psicoativas e depressoras, em um ambiente reservado, separadamente, apenas com paciente, e depois com acompanhante, além de perguntar medicamentos de uso habitual prescritos ou não pelos médicos. Muitas vezes medicamentos como benzodiazepínicos, opióides, anticolinérgicos, anti-parkinsonianos, Terapia Antirretroviral de Alta Eficácia (TARV), antidepressivo tricíclicos, corticoesteroides e outros liberados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) podem ser a causa de alterações cognitivas, que podem regredir com simples troca ou suspensão do agente tóxico. Em pacientes vivendo com HIV, a associação de drogas ilícitas e o abuso de álcool são relativamente comuns, interferindo no tratamento por interações com a terapia antirretroviral e, no uso de cocaína, por exemplo, há relatos de aumento da progressão do dano neural(19–23).

#### **1.2.4 Reumatologia.**

Principalmente em pacientes com queixas articulares e dermatológicas rastreada durante anamnese, devem ser investigadas possíveis doenças reumatológicas, já que a maioria dos pacientes com doenças reumatológicas pode apresentar algum grau de alteração neural. Para os indivíduos com infecção pelo HIV, está descrita chance maior que a média da população de ter artrite reumatoide e espondiloartropatias soronegativas. Esses pacientes frequentemente são manejados com Anti-Inflamatório Não Hormonais (AINE) devido a natureza imunossupressora da doença, tendendo a contraindicar imunossupressão medicamentosa usualmente empregada a doenças reumatológicas. O uso crônico de AINE, por sua vez, pode acarretar danos renais, que geralmente também prejudicam a atividade cognitiva do indivíduo(24).

#### **1.2.5 Sexualmente transmissíveis.**

Nesse grupo, a principal preocupação está na sífilis e no Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida (HIV), comumente encontrados simultaneamente no mesmo paciente, o que se comprova em variados estudos(25,26)

Sugere-se fazer rastreio com VDRL e teste rápido de HIV para pacientes jovens com demência. Particularmente, em indivíduos menores que 50 anos de idade, o HIV é a causa mais comum de demência, seja de etiologia reversível ou não. Na população já infectada pelo HIV, infecções oportunistas como neurotoxoplasmose, neurocriptococose e Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP) podem estar presentes.

Mais adiante, será detalhado características e risco associados a Distúrbios Neurocognitivos Associados a HIV (HAND), tema principal desta dissertação(9).

### **1.2.6 Tireóide.**

Hipotireoidismo é uma das causas reversíveis de demência, sendo recomendado rastreio com dosagem de Hormônio Tireoestimulante (TSH), e, caso a alteração esteja presente, será necessária como complemento a avaliação posterior de tiroxina livre (T4 livre) para confirmação diagnóstica.

Em se tratando de pacientes vivendo com HIV, é comum a presença de alteração do hormônio tireoideano, tanto na sua liberação, como na funcionalidade. Estudos mostram que a prevalência de hipotireoidismo em pessoas com HIV aumenta com o tempo de doença, ou com uso de TARV – especialmente estavudina e lamivudina, ou pela baixa quantidade de linfócito CD4 do paciente. No entanto, a associação entre infecção por HIV e o Hipotireoidismo ainda necessita de maiores estudos para determinação de causa e efeito (27).

### **1.2.7 Uremia.**

A função renal pode estar alterada em pacientes com distúrbio neurocognitivo. Em pacientes com uremia há acúmulo de impurezas no cérebro que não foram filtradas pelos rins, chamadas de escórias nitrogenadas, gerando a encefalopatia urêmica. Em alguns indivíduos infectados pelo HIV, o próprio vírus, assim como os medicamentos para o tratamento do HIV, como o tenofovir (TDF), podem danificar as células renais, gerando o aumento de escórias nitrogenadas. A associação de alteração renal com demência também pode recair sobre o cálcio, pois a insuficiência renal crônica pode induzir o hiperparatireoidismo (vide subtítulo paratireoide) o que aumentaria o cálcio. (9,28).

### **1.2.8 Vitaminas.**

A desnutrição é um problema para pacientes com alteração neurocognitiva maior já que a deficiência de vitamina B12 e de ácido fólico podem causar demência. No entanto, a simples suplementação dessas vitaminas já tornam reversível a demência. Assim, o rastreio com medida sérica desses componentes é fortemente indicado. Sabemos que pacientes com HIV muitas vezes têm insuficiência familiar e socioeconômica, levando desnutrição grave em muitos casos(29).

Enfim, a Academia Brasileira de Neurologia no seu protocolo de 2011 recomenda, pelo custo benefício, pedir hemograma, TSH, cálcio sérico, albumina, ureia, creatinina, AST, ALT, vitamina B12, ácido fólico, sorologia para HIV e VDRL a todos pacientes com suspeita de demência reversível, e a depender do individuo, a pesquisa de Líquido Cefalorraquidiano (LCR) e imagem cerebral é recomendada(11).

Em destaque, nota-se que a infecção pelo HIV está associada a todos os acometimentos cerebrais potencialmente reversíveis, seja ela como a causa, seja como a consequência, há uma coexistência maior.

### 1.3 O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

O Vírus da Imunodeficiência Humana é um retrovírus da família lentivirus. Estes são capazes de penetrar no DNA celular para produção de novas partículas virais durante longo período de incubação, até causar sinais e sintomas de imunossupressão(30).

Mundialmente, entre as pessoas com HIV a prevalência é de 80% para indivíduos heterossexuais principalmente do sexo feminino (58%), isso se deve ao perfil epidemiológico da África Subsaariana, onde está localizada mais da metade da população total de pacientes vivendo com HIV (figura 1.1). Nas demais regiões, no entanto, há prevalência de HIV maior em sexo masculino, principalmente, entre os casais homoafetivos, em que a incidência do vírus vem aumentando(9,31).

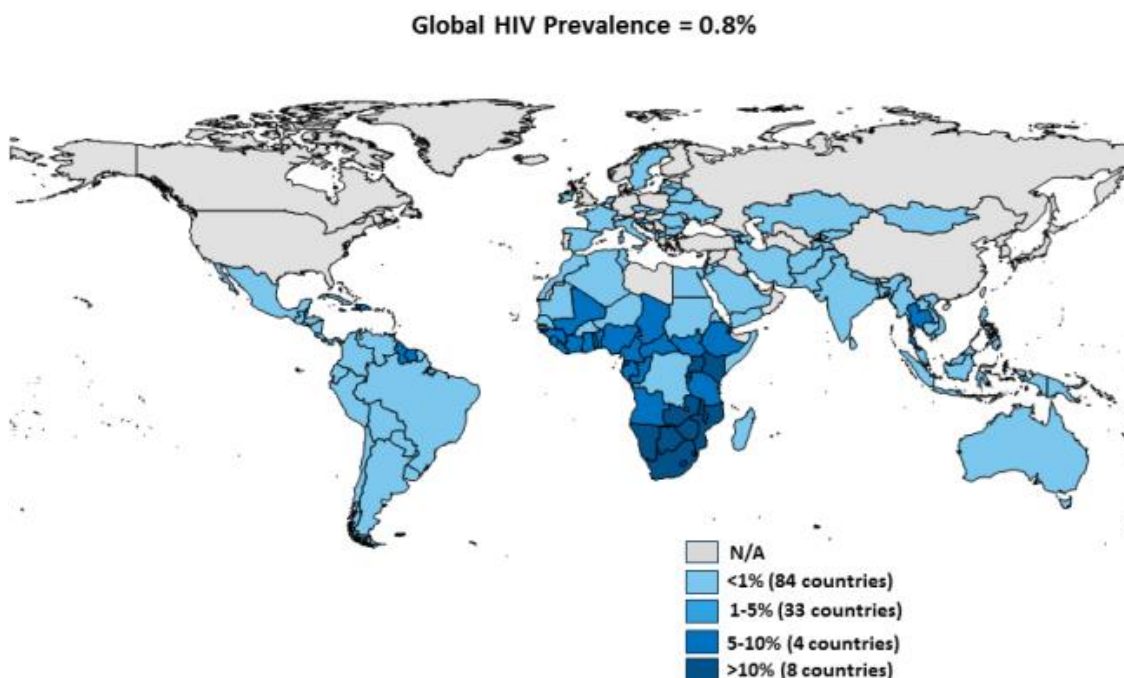


FIGURA 1.1: Prevalência de HIV em adulto: 2016

Fonte: Kaiser Family Foundation baseado em UNAIDS, AIDSinfo, acessado em julho de 2017(32)

Nota: os valores são estimativas de pacientes com HIV na idade de 15 a 49 anos

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) iniciou sua história na década de 1980 como causador de uma doença que predispõe os infectados a terem neoplasias e outras infecções oportunistas, gerando a conhecida síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)(1).

A SIDA foi considerada na época como afecção epidêmica intratável, levando à morte precoce dos indivíduos sintomáticos. Mas, com advento da era terapêutica antirretroviral de alta eficácia (*highly active antiretroviral therapy* HAART), notável foi a melhora da sobrevivência dos pacientes(9,31).

Como consequência os distúrbios neurocognitivos associados ao HIV (HAND) e as sequelas neurais por doenças oportunistas associadas à SIDA também presenciaram uma curva ascendente de prevalência (2). Para piorar, o vírus é altamente eficiente na penetração do sistema nervoso central, assim, hoje o mundo depara-se com uma verdadeira “epidemia oculta” de pacientes com acometimento cerebral direto ou indiretamente pelo HIV(6,7).

Estima-se que alterações estruturais e funcionais do cérebro sejam modificadas diretamente pelo HIV em 88% dos pacientes que convivem com o vírus, sendo que dentre esses pacientes até 58% dos casos serão sintomáticos do ponto de vista funcional, e, 59% dos casos indiretamente por doenças oportunistas, como: neurotoxoplasmose, em até 30% dos casos, e neurocriptococose, em até 20% dos casos(1,9,33).

Como previamente citado neste trabalho, o diagnóstico de demência é basicamente clínico, sendo necessários exames sofisticados apenas para a definição de etiologia, e não para o diagnóstico. No entanto, ainda há grande dificuldade na detecção de alterações neurocognitivas no meio médico em Brasília, parte por inexperiência dos médicos em lidar com esses pacientes, pois, se negligencia na anamnese a busca por essas alterações e, parte porque, quando encontrados esses sintomas são pouco valorizados pelo profissional, que raramente se capaz de reverter a situação.

Para piorar, as alterações cognitivas por HAND dificilmente são detectadas por *mini mental state examination* (MMSE), método de rastreio utilizado frequentemente na prática médica para detecção de outras

demências, já que a alteração de HAND tem tendência a ser mais subcortical (motora, humor, personalidade e lentificação psicomotora), e não cortical (memória, reconhecimento, linguagem, praxia), sendo, portanto, necessário lançar mão de outros instrumentos específicos como a escala internacional de demência por HIV (IHDS), (9).

Além disso, existem outros fatores que muitas vezes dificultam o diagnóstico da demência associada ao HIV, condições estas que não só confundem os médicos na detecção da doença, como atrapalham a percepção de que a demência esteja relacionada ao HIV, já que a etiologia da demência pode ser mista ou multifatorial. Comumente aquelas alterações potencialmente reversíveis, já citadas neste texto, estão presentes em pacientes vivendo com HIV, como a deficiência de cianocobalamina, o hipotireoidismo, as neoplasias cerebrais, a depressão, assim como os danos causados pelo próprio tratamento medicamentoso para combate ao vírus.

A complexidade do estudo devido às múltiplas causas de lesão neural tem sido desafio para pesquisas no assunto (34), no entanto, trata-se de um tema extremamente importante para a ciência médica, particularmente em se tratando de uma população menor de 50 anos portadora de HIV, em que o vírus é considerado o agente etiológico mais comum da demência reversível(1).

Embora classificada como demência reversível pela Academia Brasileira de Neurologia em 2011, apenas um a cada 10 pacientes apresenta melhora cognitiva após o início da TARV. A maioria consegue interromper a progressão da demência, não obstante, 13% dos pacientes em tratamento ainda cursa com declínio cognitivo progressivo, sem tratamento farmacológico específico para melhora da cognição aprovado para esses casos(1,12,35).

Fisiopatologicamente, após o sistema linfático, o segundo sistema mais acometido pela retrovirose é o neurológico, devido ao fato de acreditar-se que há um tropismo do patógeno aos macrófagos, às micróglia, aos astrócitos e ao líquido cefalorraquiano acelular do sistema nervoso. Sabe-se hoje que, infectando os monócitos e usando-os como abrigo para esconder-

se do sistema de defesa, o HIV penetra nas células neurais sem empecilho (2,36).

Prevê-se que, no Brasil, uma vez infectadas pelo HIV as esferas cognitiva, comportamental e motora do paciente serão afetadas em estimados 52,4% dos casos ao longo do tempo (6). Assim, claramente pode-se notar a relevância do assunto para a saúde pública. Importante ressaltar ainda que, com a evolução da doença, tarefas da vida diária relativamente simples serão prejudicadas e até impossibilitadas (6).

Ainda como fator de alerta, estima-se que a falha terapêutica ocorre em aproximados 20% de todos os pacientes portadores de HIV que começam o tratamento. E, vale lembrar que, com a alteração neural, ocorre a diminuição na adesão ao tratamento dos portadores de HIV, levando há um número ainda maior de pacientes com falha terapêutica(1,9,37).

Outro ponto a ser refletido é que no Brasil recentemente o esquema de tratamento de primeira linha mudou da combinação de zidovudina, lamivudina e efavirenz para tenofovir, lamivudina e efavirenz, esta última combinação apresenta baixa penetração no sistema nervoso central(35). Ainda mais recentemente, o dolutegravir vem sendo usado como tratamento de primeira escolha, este último sem maiores estudos de seus efeitos sobre o sistema nervoso central(9,34). Portanto, indaga-se a possibilidade dessa troca tornar um possível fator de aumento de prevalência de alteração neurocognitiva dos portadores do HIV no país. Além disso, a própria medicação pode ser diretamente neurotóxica, como indiretamente gerar dislipidemias e predisposição a doenças crônicas como diabetes que têm associações com doenças neurodegenerativas(9,38).

Enfim, a convivência por mais tempo com o patógeno devido ao aumento da sobrevida dos pacientes com HIV, por si só pode levar estes indivíduos a um risco maior de acometimento neural, seja diretamente pelo vírus, ou por doenças oportunistas ou ainda por simples envelhecimento. A população idosa sexualmente ativa vem aumentando a cada dia, o que leva a elevação da incidência de HIV particularmente nessa faixa etária. Pesquisas demonstram que mais da metade da população maior de 60 anos



está sexualmente ativa em países de melhor renda, sendo esta população a mais vulnerável a ter alterações cognitivas independente da causa.

#### 1.4 A FISIOPATOLOGIA DA DEMÊNCIA CAUSADA POR HIV

A fisiopatologia da demência causada por HIV ainda não é totalmente elucidada.

Para a entrada do HIV no meio intracelular, a estrutura glicoproteica superficial GP120 e a transmembranosa GP41 necessitam de receptores CD4 e correceptores CCR5 e CXCR4 (figura 1.2)(39)

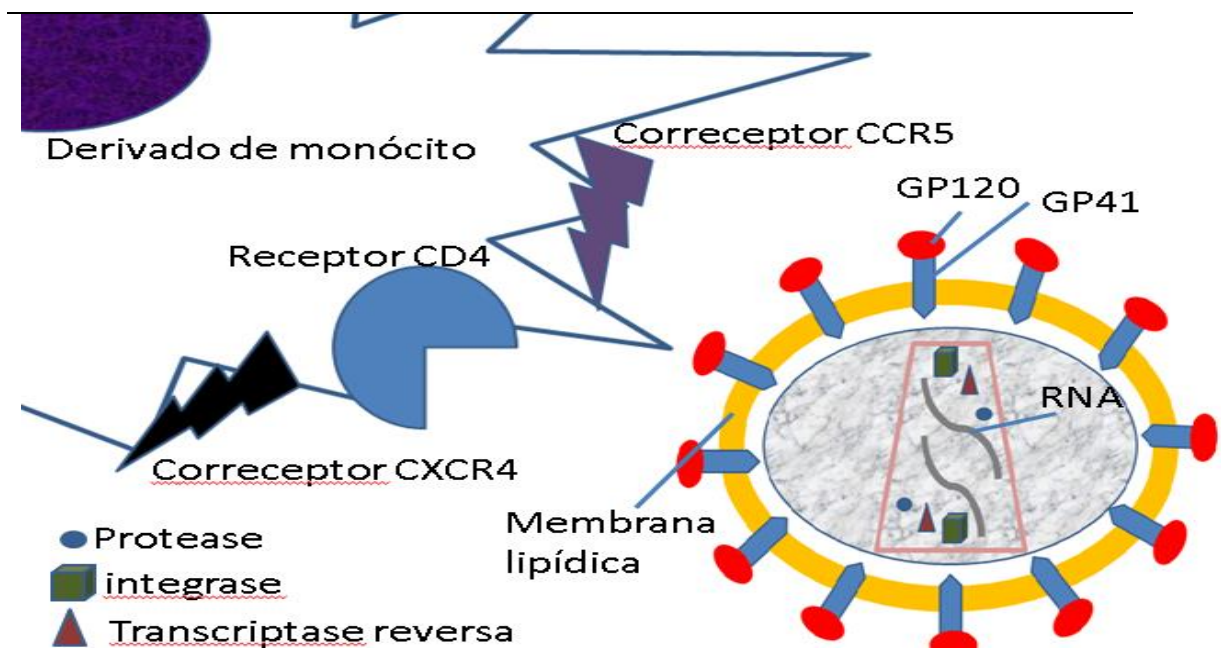


FIGURA 1.2: Estrutura do HIV e receptores do derivado de monócito. Glicoproteína GP120 e GP41 necessitam de receptores CD4 e correceptores celulares CXCR4 e CCR5 para penetração viral.

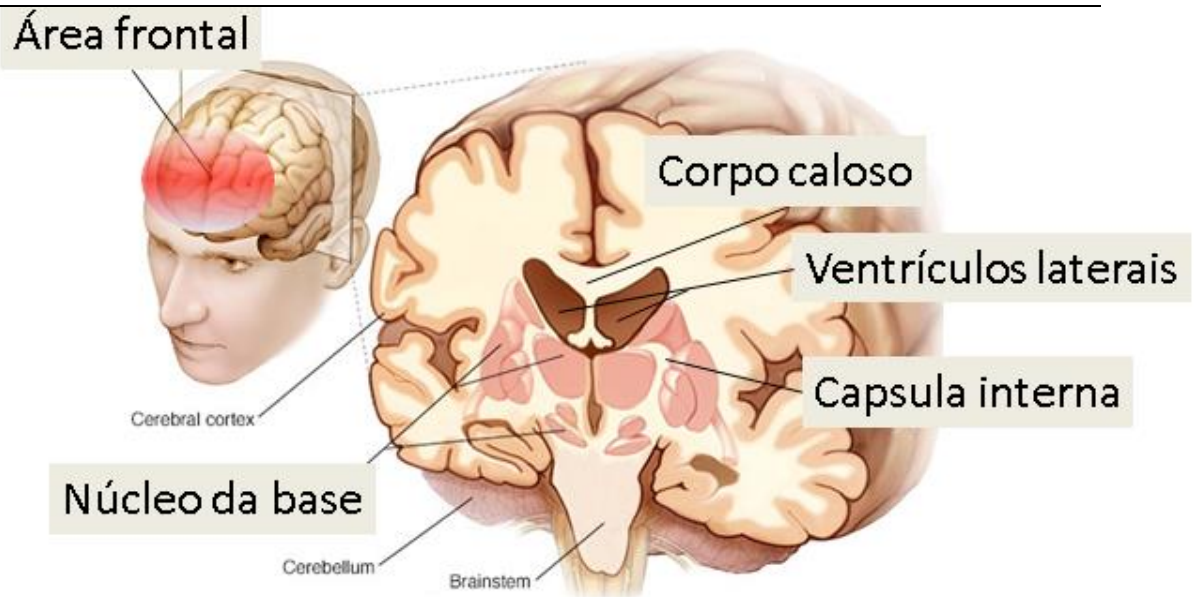
Os neurônios de forma geral não têm receptores CD4 para entrada do vírus do HIV na célula, assim, a lesão neural se dá de forma indireta, por ânions, proteínas pró-inflamatórias como Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interleucinas (IL), interferon alfa (INF $\alpha$ ), restos de proteínas virais,

Dickkopf1 (DKK1), glutamato e entre outras substâncias possivelmente tóxicas(2,40).

Para essas substâncias chegarem ao neurônio, o HIV usa mecanismo semelhante ao de “cavalo de Troia”, infectando astrócitos e derivados de monócitos como micróglias e macrófagos. Essas células passam pela Barreira Hematoencefálica (BHE) sem empecilho, chegando ao neurônio(40).

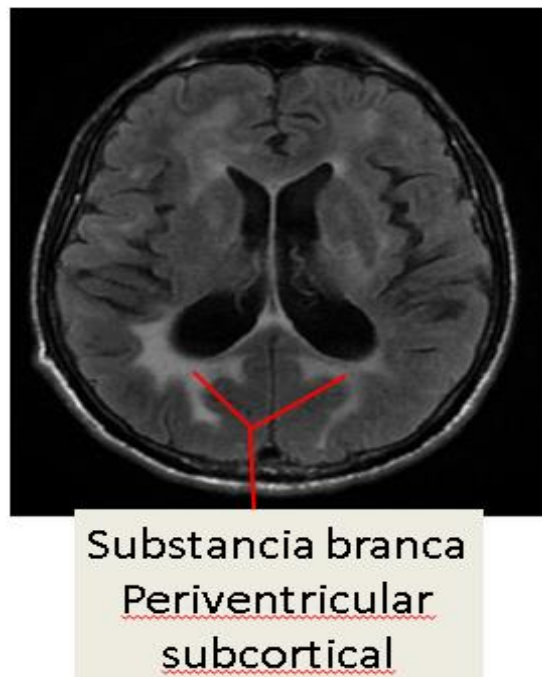
Apenas pequena fração de astrócitos são infeccionados pelo HIV, mas essa pequena quantidade já é suficiente para causar danos neurais. Embora por meio de astrócitos não há reprodução de novo HIV, eles emitem fatores inflamatórios, glutamatos, proteínas como DKK1 e partículas virais, como a proteína não estrutural TAT (fator de transcrição de HIV), todas tóxicas e possivelmente indutoras de caspases para indução de apoptose, morte celular programada, ou a piroptose, que diferente de apoptose, leva a inflamação e danos de células vizinhas também semelhante a necrose, mas em menor intensidade(2,37,40).

Os principais sítios de lesão cerebral são a substância branca subcortical, a área frontal, o núcleo da base (o caudado, o lentiforme – putâmen e globo pálido, o núcleo subtalâmico e a substância negra), região periventricular, o corpo caloso, a capsula interna e o trato óptico (figuras 1.3 e 1.4). Essas áreas são funcionalmente ligadas ao componente cognitivo subcortical composto pelo comportamento social, pela função executiva, pela função visuoespacial e pela atenção(4,34,41).



---

**FIGURA 1.3:** área frontal, núcleo da base, capsula interna e corpo caloso  
Fonte: Mayo foundation for medical education and research – adaptado



---

**FIGURA 1.4:** Imagem de ressonância magnética FLAIR de paciente com demência associada a HIV

Fonte: Haziot MEJ, Junior SPB, Vidal JE, de Oliveira FTM, de Oliveira ACP. Neuroimagem dos transtornos neurocognitivos associados ao HIV. *Dement e Neuropsychol.* 2015;9(4):380–4.

Note o acometimento relativamente simétrico de substância branca periventricular subcortical

No entanto, esse modelo de fisiopatologia dos danos neurais não explicaria o fato de pacientes com mesmo grau de danos neurais demonstrados por exames de imagem terem gravidades diferentes de alterações neurocognitivas, e nem o fato de pacientes com aparente lesão neural leve detectada por exames de imagem apresentarem demência em fase grave.

Outro aspecto importante é a progressão de sintomas em 13% dos casos em pacientes que apresentam a diminuição de fatores inflamatórios e de substâncias neurais tóxicas pelo uso de TARV. E, ainda mais, embora haja associação direta entre a carga viral no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) e o grau da demência em pacientes com linfócitos CD4 menor que 200, o aumento da carga viral no LCR em pacientes com linfócitos CD4 maior que 200 não demonstrou correlação com a progressão de HAND, o que demonstra que a hipótese de lesões neurais estruturais por fatores indiretos tóxicos relacionados ao HIV não é o único mecanismo indutor da demência de pessoas vivendo com HIV(9,17,35,36,42).

Curiosamente, por um motivo ainda não esclarecido, pacientes em tratamento com TARV costumam ter menos sintomas subcorticais, no entanto, verifica-se entre eles o aumento das queixas corticais prevalentemente relacionadas à perda de memória. Talvez as explicações plausíveis para causa dos danos corticais sejam a toxicidade pelo próprio medicamento, a síndrome de reconstituição imunológica causando inflamações corticais e o próprio envelhecimento natural por maior sobrevida devido uso de TARV, o que leva a depósitos de substâncias nocivas no córtex. Isso pode, em parte, explicar a progressão de demência em pacientes com tratamento adequado(9,17,35,36,42).

Já por meio de estudos com imagem por PET SCAN, que avalia a alteração de funcionalidade do cérebro, e não apenas o dano estrutural, é

possível demonstrar que há alteração de uso intracelular de colinas, glutamatos e glicose pelos neurônios aparentemente intactos por outros meios de pesquisa(17).

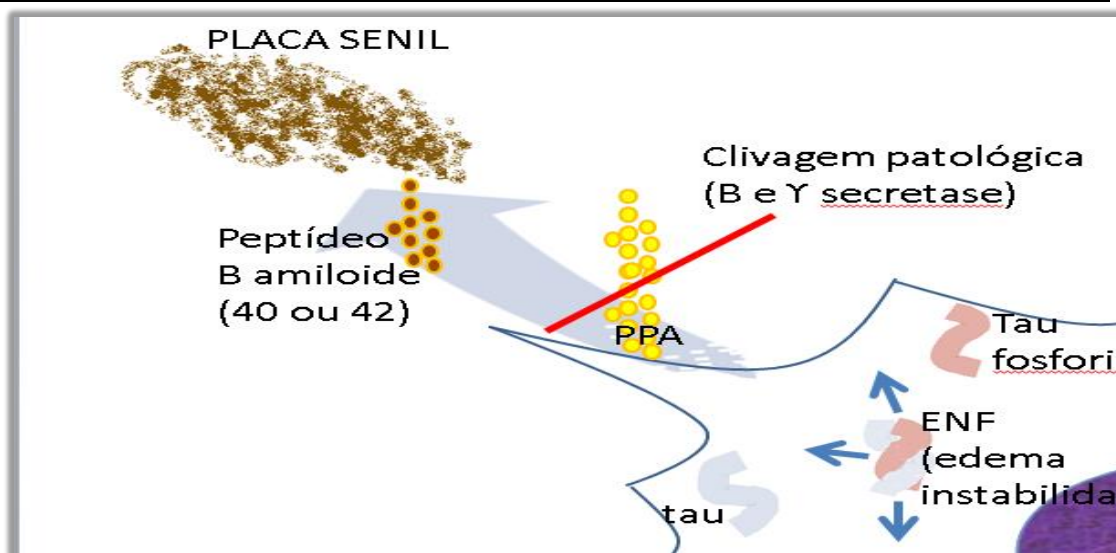
A diminuição de colinas teoricamente diminui a funcionalidade do núcleo basal de Meynert, estrutura relacionada a memória. Já a diminuição do uso de glutamato intracelular aumenta a concentração extracelular de glutamato na média em cinco vezes nesses pacientes, atingindo valor tóxico para as células, levando a influxo exacerbado de cálcio para o espaço intracelular e consequente lise celular(4).

Alguns estudos vêm investigando a possibilidade de base comum entre fisiopatologia da Doença de Alzheimer e HAND. Principalmente em pacientes em uso de TARV, o acometimento cortical parece estar presente, com a diminuição hipocampal e a gliose como na Demência de Alzheimer. Outra semelhança é a detecção no líquido de proteínas tau total e fosforilada e diminuição de peptídeo Beta ( $\beta$ ) Amiloide do tipo 42 (43).

Postula-se que um mecanismo de lesão neural se dá por clivagem inadequada da Proteína Precursora de Amilóide (PPA) por  $\beta$  ou Gama ( $\gamma$ ) secretase. Em condições normais, a PPA é clivada por Alfa ( $\alpha$ ) secretase, gerando amiloides sem toxicidade, no entanto, por razões ainda não bem elucidadas, em processos patológicos, há clivagem dessa proteína por Beta ou Gama secretase que gera amiloides de 40 e 42 aminoácidos, denominados  $\beta$  Amiloide 40 (A  $\beta$  40) e  $\beta$  Amiloide 42 (A  $\beta$  42). Esses amiloides têm o poder de se agregar com fibrilas formando agregados insolúveis que ao depositarem na matriz extracelular do cérebro geram o dano. A esses agregados, dá-se o nome de placa senil(43).

Enquanto que no meio intracelular dos neurônios pode haver formação de proteína tau hiperfosforilada, que causa dano, a proteína tau fisiologicamente ajuda na estabilidade dos microtúbulos responsáveis por transportes de neurotransmissores intracelulares. Quando as proteínas tau são hiperfosforiladas elas se agregam a proteínas tau sadias e formam filamentos helicoidais pareados insolúveis (FHP), que por sua vez, agregam-se a outros FHP's formando os Emaranhados Neurofibrilares (ENF),

responsáveis por edemas e pela instabilidade tubular, e conseqüentemente a morte celular(5,41,43).



**ILUSTRAÇÃO 1.1: Placa Senil e Emaranhado Neurofibrilar**

\*Meio intracelular: formação de tau fosforilada que ao juntar com tau sadio, formam-se o Emaranhado neurofibrilar (ENF).

\*Meio extracelular: formação de Peptídeo  $\beta$  Amiloide 40 e 42 através de Proteína Precursora de Amiloides (PPA). A junção de Peptídeo  $\beta$  Amilóide com fibrilas extracelulares formam a placa senil.

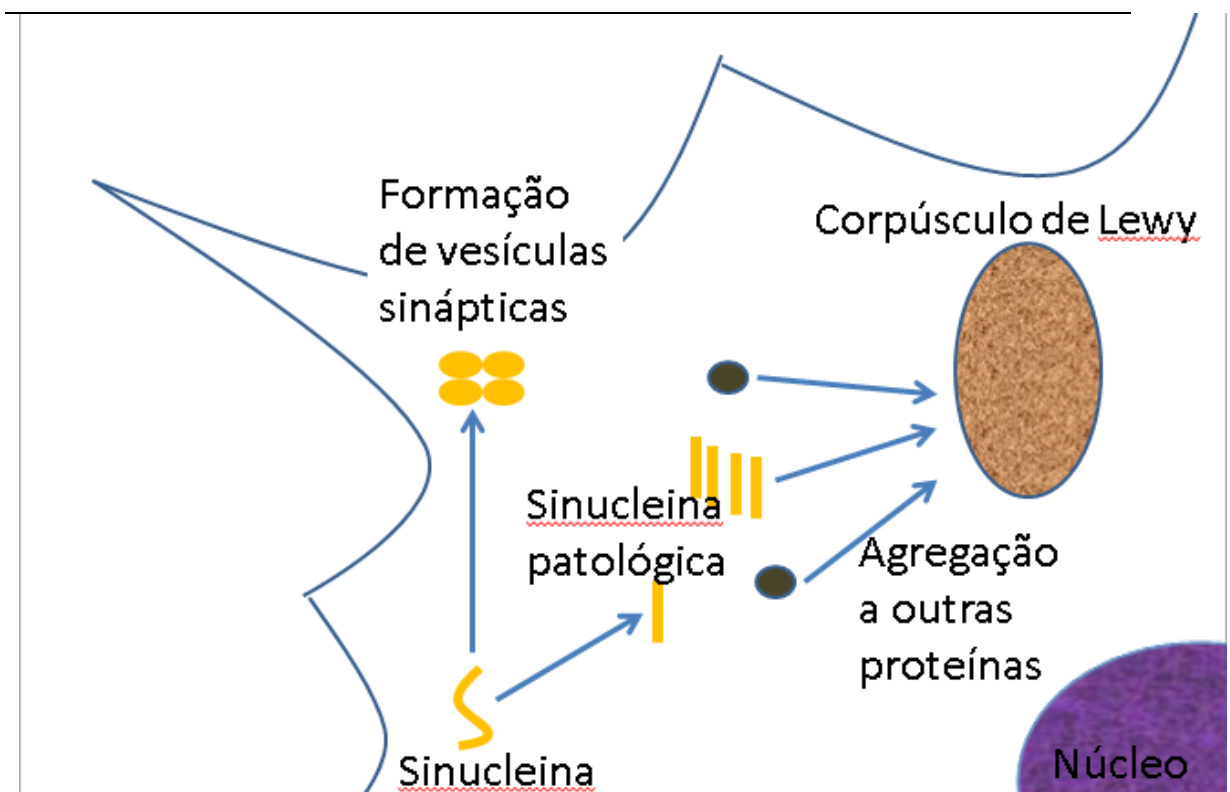
O que contradiz essa teoria é o fato de que nem sempre os pacientes dementes têm formações de placas senis ou de ENF, e também o fato de que essas alterações nem sempre estão associados a 100% da evolução para demência(44).

Enquanto na Doença de Alzheimer a formação de placas senis parece surgir décadas antes das primeiras manifestações clínicas, no HAND a diminuição de  $A\beta$  42 no líquido, que sinaliza a deposição de amiloides no cérebro em forma de placas senis, parece ser tardia(44).

Em se tratando de proteína tau, sua detecção no líquido cefalorraquidiano em HAND está presente, mas na maioria das vezes não na forma hiperfosforilada como no Alzheimer, o que sugere possível

fisiopatologia distinta. Mas ainda há poucos estudos e muito a ser pesquisado para melhor compreensão(44).

Outro marcador estudado seria a  $\alpha$ -sinucleína. Esta substância está presente nos terminais nervosos, ainda com função não elucidada por completo, mas provavelmente com atuação na sinapse nervosa, ajudando no bom funcionamento dos neurotransmissores. A substância é comumente encontrada no corpúsculo de Lewy, que são depósitos de filamentos com  $\alpha$ -sinucleína intracitoplasmática único ou múltiplos, de formato esférico (ilustração 2). O corpúsculo de Lewy está presente em algumas demências, como por exemplo a de Parkinson, a de atrofia de múltiplos sistemas, a de distrofia neuroaxonal, a de neurodegeneração associada à pantotenatoquinase e a de demência por Corpúsculo de Lewy(5).



**ILUSTRAÇÃO 1.2:** formação de corpúsculo de Lewy

Nota: Sinucleína ao desdobrar de forma patológica, agrega a proteínas neurofilamentares e ubiquitina, formando depósitos chamados de corpúsculos de Lewy

O HAND, a demência por corpúsculo de Lewy e a demência por Parkinson têm como substrato comum o déficit cognitivo subcortical. De fato, autópsias de pacientes com HIV mostraram a taxa de  $\alpha$ -sinucleína maior que na população sadia, no entanto, a relação de causa e consequência entre ter nível alto de  $\alpha$ -sinucleína e o desenvolvimento de demência não está bem estabelecida, já que apenas 10% dos pacientes com nível aumentado de  $\alpha$ -sinucleína apresentaram sinais de degeneração neural.(45)

Finalmente, a aterosclerose e as lesões vasculares podem ser uma das explicações para a gênese da alteração neurocognitiva em pacientes vivendo com HIV. O que sustenta essa teoria são alguns fatores de risco em comum com a doença aterosclerótica cardíaca e o HAND, entre eles são citados: Diabetes ou resistência à insulina, hipertensão, hipercolesterolemia, e obesidade. Há vários indícios de que o processo de envelhecimento do cérebro de pacientes com HIV difere do de pessoas sadias, com substancial aceleração da degeneração(46–49).

## **1.5 HIV E A LATÊNCIA**

Mesmo em uso de TARV, sabe-se que de maneira geral a cura completa da infecção pelo HIV ainda não foi possível de ser atingida(9).

A latência é a maneira em que o HIV consegue esquivar-se da ação do TARV de erradicar completamente o vírus. O RNA viral pode entrar no DNA da célula hospedeira e se esconder, inativando sua expressão de diferentes modos(37,40,50,51).

São formas de inativação da expressão gênica do HIV o sequestro de fator de transcrição, a oclusão do promotor, a metilação do material genético, a transcrição convergente e o envelhecimento de cromatina por histonas.



Todas elas impedem leitura do material genético do HIV pelas enzimas, mantendo a funcionalidade da célula hospedeira normal por anos, impedindo a autodestruição da célula infectada pelo hospedeiro, seja por apoptose, ou por mecanismo de necrose(51).

Assim, mesmo em pacientes com carga viral indetectável, se o paciente vier a suspender o TARV em uso, poderá haver a reativação do material genético do HIV, permitindo novas replicações e o reaparecimento da carga viral.

## **1.6 O ATUAL PROTOCOLO DE HAND NO BRASIL- PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS**

O Ministério da Saúde em 2017 lançou o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV Em Adultos”. Segundo o Ministério da Saúde, a Alteração Neurocognitiva Associada ao HIV (HAND) é classificada em: Alteração Neurocognitiva Assintomática (ANI – *assintomatic neurocognitive impairment*), Desordem Neurocognitiva leve/moderada (MND – *mild neurocognitive disorder*), e Demência associada ao HIV (HAD – *HIV associated dementia*)

A Alteração Neurocognitiva Assintomática (ANI) é definida como uma alteração de dois ou mais domínios cognitivos, sem que haja comprometimento de funcionalidade da atividade instrumental diária. O protocolo clínico do Ministério da Saúde não esclarece ser necessário ou não a queixa do paciente ou acompanhante quanto perda da funcionalidade cognitiva, o que deixa dúvida se a questão é realmente um problema clínico.

Inclusive a ausência de queixa neurocognitiva parece ser a grande diferença entre a ANI e o Transtorno Neurocognitivo Leve (MND), conceito este trazido pela Sociedade de Psiquiatria no DMS5. Importa lembrar ainda que para ser uma ANI são necessários ao menos duas alterações cognitivas, ao passo que para MND, segundo DMS5, necessita-se de apenas um domínio cognitivo alterado.

Ademais, vale ainda mencionar que o conceito ANI não aparece nos guias e protocolos de outros países, por exemplo, no “*Guideline*” da Sociedade Clínica Europeia de AIDS (EACS – *European AIDS Clinical Society*) de 2017, e nem mesmo no “*Guideline for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV*” da “AIDSINFO” do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América (NIH – *National Institute of Health*), já que a própria Academia de Neurologia da América (*American Academy of Neurology - AAN*), que introduziu esse termo em 2007, diz ser este um conceito apenas teórico, para fins de pesquisas científicas. A propósito, é um contrassenso dizer que o paciente tem alteração em duas áreas cognitivas e declarar que ele está assintomático.

A Desordem Neurocognitiva Leve/ Moderada (MND) é conceituada pelo Ministério da Saúde (MS) como alteração de dois ou mais domínios cognitivos, com variação na atividade instrumental de vida diária. Curiosamente essa definição é basicamente a mesma dada para demência pelo Instituto Nacional do Envelhecimento dos EUA e da Associação de Alzheimer (NIAA-AA) de 2011, pois para essa entidade, a MND seria um estágio pré-demência, o qual apresenta pouco ou nenhum comprometimento na atividade diária do paciente.

E, por fim, a Demência Associada ao HIV (HAD) foi conceituada pelo MS como alteração de dois ou mais domínios cognitivos, com marcada alteração na atividade instrumental da vida diária. Não há parâmetro objetivo do que seria a “marcada alteração”, e nesse protocolo clínico, diferente das demais escolas que trazem o conceito de demência, não há classificação de demência em fase leve, moderada, moderadamente grave ou grave da doença.

Como rastreio da doença, o protocolo sugere fazer perguntas ao paciente relacionadas a memória, atenção e lentificação psicomotora da seguinte maneira:

Para as alterações de memória -“Você tem perda de memória frequente? Costuma se esquecer de eventos especiais ou encontros, inclusive os mais recentes?”;

Para as falhas na atenção -“Você tem dificuldades para prestar atenção, por exemplo, para conversar, ler um jornal ou assistir a um filme?”;

E para a lentificação psicomotora -“Você sente que está mais lento quando pensa, planeja atividades ou resolve problemas?”.

Caso em alguma dessas perguntas a resposta seja afirmativa de forma consistente, deve-se averiguar a possibilidade de depressão e a ser tratada prontamente, se houver indícios de hipotímia. Por outro lado, se diante da análise for descartada a depressão, sugere-se prosseguir com avaliação neuropsicológica por um especialista treinado para diagnóstico de HAND.

Infelizmente, a avaliação neuropsicológica por um especialista treinado nem sempre está disponível no nosso meio e, na impossibilidade de acesso a esse recurso, sugere-se realizar a investigação por Escala Internacional de Demência em HIV (International HIV Dementia Scale – IHDS – Vide quadro 1 da metodologia) e Escala Instrumental para Atividades da Vida Diária (Instrumental Activities of Daily Living Scale - IADL - vide quadro 2 da metodologia).

Para uma correta interpretação das escalas, é imprescindível a detecção pelo médico assistente de dois domínios cognitivos alterados.

A IHDS é capaz de avaliar: a função executiva pela velocidade de processamento da informação e pela habilidade motora; a atenção do paciente no processo de registro de memória; a memória tanto semântica como a de trabalho; e, a habilidade visuoespacial com aprendizado visual. O teste tem exames em comum com a bateria de avaliação frontal comumente usada pelos neuropsicólogos, mas difere desta última por apresentar modificação para ser validado para pessoas de diferentes escolaridades(13,15) o que o torna mais abrangente.

Inicialmente o examinador pede para que o paciente recorde de quatro palavras sem vínculos logísticos entre eles, por exemplo, cão (animal), chapéu (peça de roupa), feijão (alimento) e vermelho (cor) para avaliar o registro da memória, a linguagem e a atenção. Em seguida, ele deve solicitar

ao paciente que repita as palavras certificando se houve compreensão dos termos, e explicando que após algum tempo irá pedir para o paciente repeti-las. Então, posteriormente, o examinador procede a outras avaliações que servirão de distração em relação às quatro palavras memorizadas.

O examinador pede, então, para o paciente, com a mão não dominante, bater em movimentos de pinça com o polegar e o indicador, o mais amplo e rápido possível por 5 segundos. Nesse momento, o paciente será avaliado em relação à velocidade motora e habilidade visuoespacial para compreensão do comando. O esperado para um adulto sem alterações neurocognitivas é de 15 batimentos em cinco segundos, deve-se, no entanto, ficar atento se não há lesões do membro no examinado que interfiram no resultado independentemente da alteração cognitiva do indivíduo.

Prosseguindo o exame, o examinado deverá fazer uma sequência de três movimentos mais complexos com a mão não dominante, o mais rápido possível por 10 segundos: mão fechada de lado, mão aberta para baixo e mão aberta de lado. Função executiva, visuoespacial e memória de trabalho serão avaliadas com esse teste. Em indivíduos normais, espera-se que faça pelo menos quatro sequências desses três movimentos em 10 segundos.

E por fim, o avaliador solicita a evocação das quatro palavras ditas no início da avaliação. Em um indivíduo sem acometimento cognitivo é esperado evocar todas as palavras. Quando acontece de o paciente esquecer uma única palavra da lista, deve o examinador apresentar-lhe uma dica, o que deverá ser suficiente para o paciente evocar a palavra esquecida. No entanto, a ausência de evocação após a dica remete a dificuldade de aprendizagem, já a necessidade de várias dicas demonstra que há uma dificuldade na evocação de algo aprendido.

A pontuação menor ou igual a 11 no IHDS sugere alteração cognitiva subcortical.

Como já foi abordado nesta dissertação, é preciso detectar a alteração na função da atividade diária do paciente para afirmar que este tenha demência.

Pela Escala Instrumental de Atividades da Vida Diária (IADL) são avaliadas as capacidades do indivíduo em realizar comunicação à distância pelo telefone, locomoção e planejamento durante viagens, compras, preparo de refeições, atividades domésticas, capacidade de autocuidado com medicamentos e administração financeira.

Sabe-se que as atividades mais complexas tendem a se perder mais precocemente nas demências, e todas que são listadas na IADL são tarefas relativamente complicadas que se aprendem durante a socialização na fase adulta. Um comprometimento em qualquer uma dessas atividades na presença de dois domínios cognitivos alterados faz com que se tenha um diagnóstico de HAND sintomático.

Em pacientes que tenham acometimento em atividades básicas de vida diária, como perda da capacidade de vestir-se, de tomar banho, de higienizar-se, de conter eliminações fisiológicas por déficit de cognição, de caminhar ou alimentar-se não há necessidade de realizar teste de IADL, já que as atividades relacionadas no IADL se alteram mais precocemente que as atividades básicas da vida diária.

É prudente a realização de exame de imagem e de líquor para excluir fatores de confusão antes de afirmar que se trata de HAND sintomático.

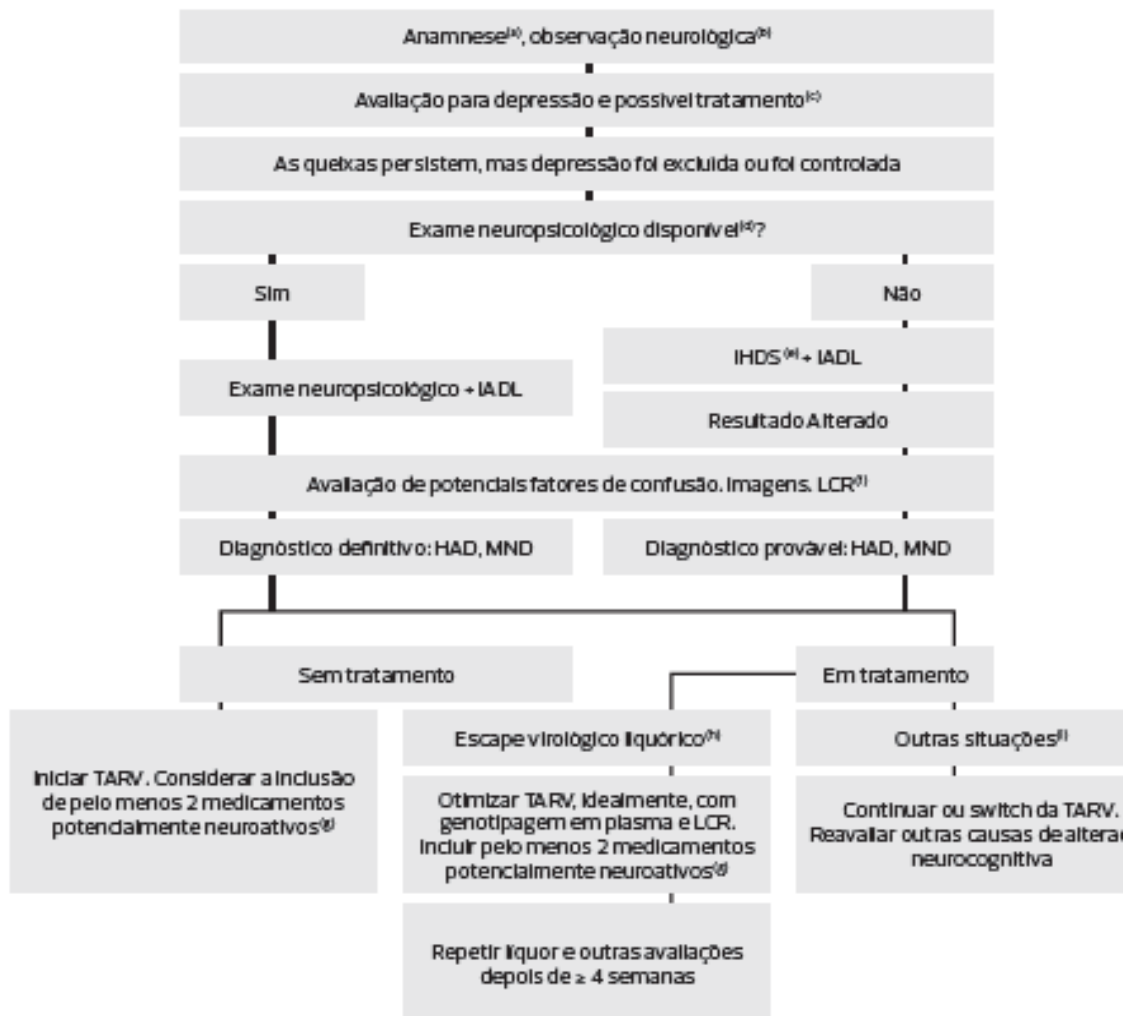
Feito diagnóstico definitivo por avaliação neuropsicológica, ou diagnóstico provável por IADL e IHDS, deve-se instituir o tratamento de acordo com perfil virológico do paciente. Caso o paciente apresente alterações neurológicas novas ou progressivas na vigência de uso de TARV, também é recomendada a avaliação da Carga Viral (CV) do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) e sérico, pois pode se tratar de um escape virológico liquórico.

O escape virológico liquórico é definido como o aumento de carga viral liquórica na vigência baixa ou supressão de carga viral sérica. Pode ser escape liquórico assintomático, que se acredita ser equivalente a blips

plasmáticos, ou seja, aumento transitório sem significância clínica. Nessa condição, normalmente a carga viral líquórica não ultrapassa a de 200 cópias e a carga viral sérica estaria suprimida. O aumento da carga viral líquórica pode ser secundário a outras doenças neurológicas, por isso faz-se mister a avaliação com imagem e investigação líquórica de outras causas infecciosas. Ou pode ser escape virológico sintomático, que normalmente além dos sintomas, apresenta mais que  $0,5 \log_{10}$  ou maior que duas vezes o valor plasmático.

Em casos de escape virológico sintomáticos, deve-se otimizar a TARV de acordo com genotipagem plasmática e líquórica, com no mínimo duas drogas com boa penetrância líquórica. Fluxograma 1 abaixo resume o protocolo de manuseio de HAND sintomáticos.

FLUXOGRAMA 1.1 – Algoritmo diagnóstico e terapêutico das formas sintomáticas (MND e HAD) das alterações neurocognitivas associadas ao HIV (HAND)



Fonte: Ministério da Saúde - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV Em Adultos.

## 1.7 BRASÍLIA, DISTRITO FEDERAL (DF) E AS CIDADES DO ENTORNO

Sonhado desde 1823 por José Bonifácio de Andrada e Silva, Brasília, a capital no interior do Brasil só foi inaugurada em 1960 pelo então

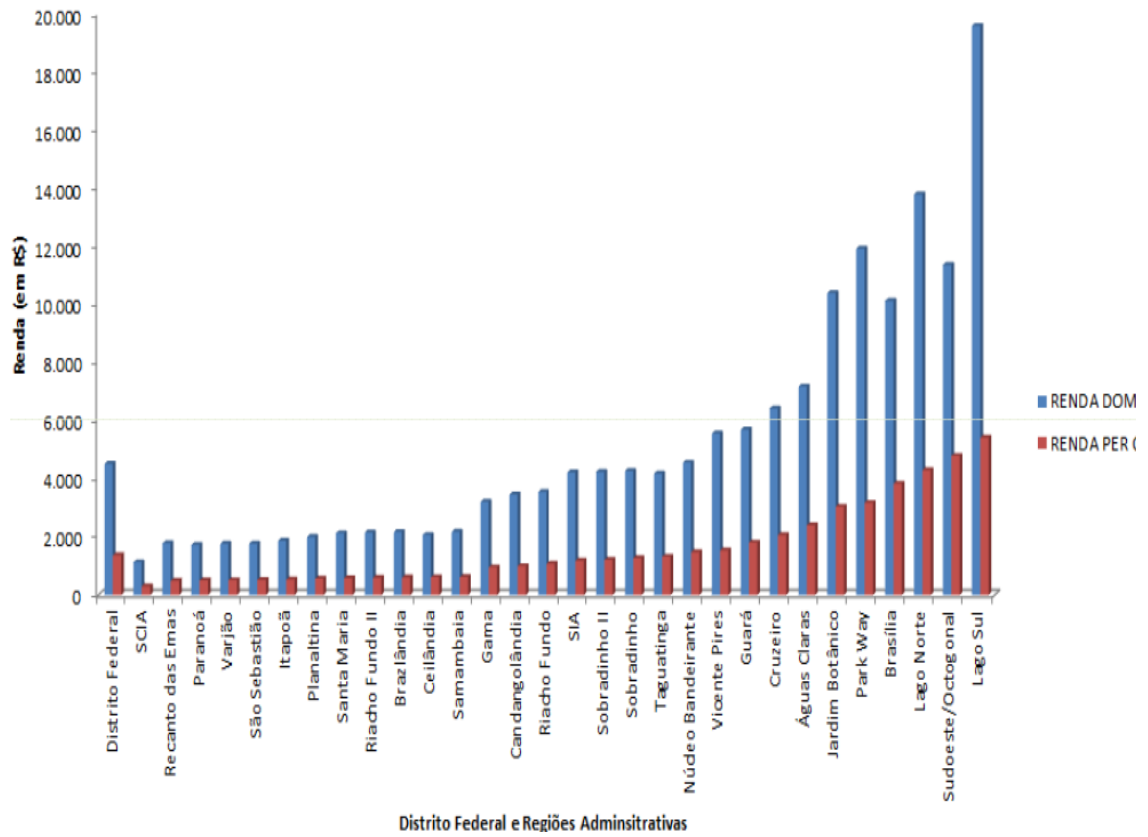
presidente Juscelino Kubitschek. Primeira cidade moderna planejada e considerada Patrimônio Mundial, a cidade de Brasília localiza-se no Distrito Federal, situada nas terras goianas no Centro Oeste.(52)

Desde a sua origem, a Capital atual do Brasil expressa em si toda diversidade brasileira, com novos padrões culturais. Infelizmente, de cidade planejada, Brasília tornou-se uma metrópole polinucleada. Inicialmente não havia planejamento de “Cidades Satélites”, situadas no próprio DF, nem de “Entornos”, fora do DF.(53,54)

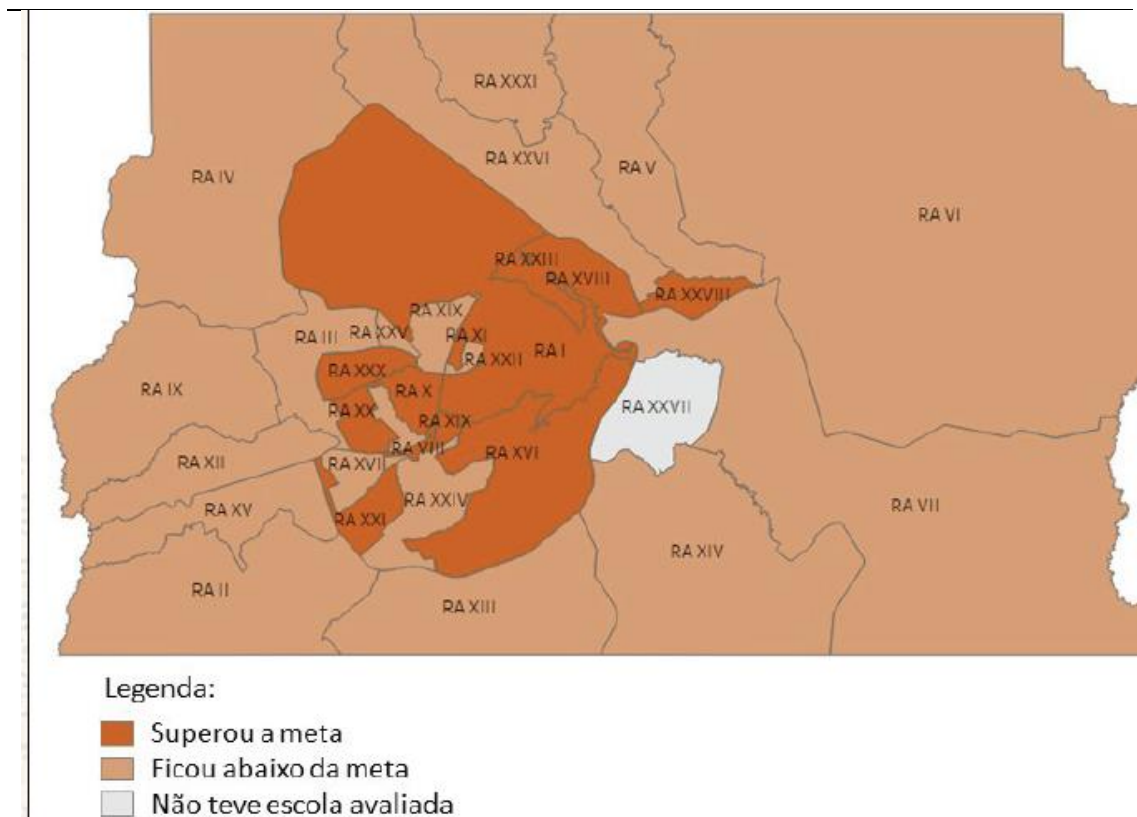
Assim, o desenvolvimento urbanístico acabou seguindo caminho diverso do idealizado por seus fundadores, expondo carências, problemas e uma considerável desigualdade socioeconômica, urbanística e educacional entre o centro e a periferia.(55) (gráfico 1.1, figuras 1.5 e 1.6 )



GRAFICO 1.1 – Renda Per Capita de Renda Domiciliar – DF e Regiões Administrativas – 2010



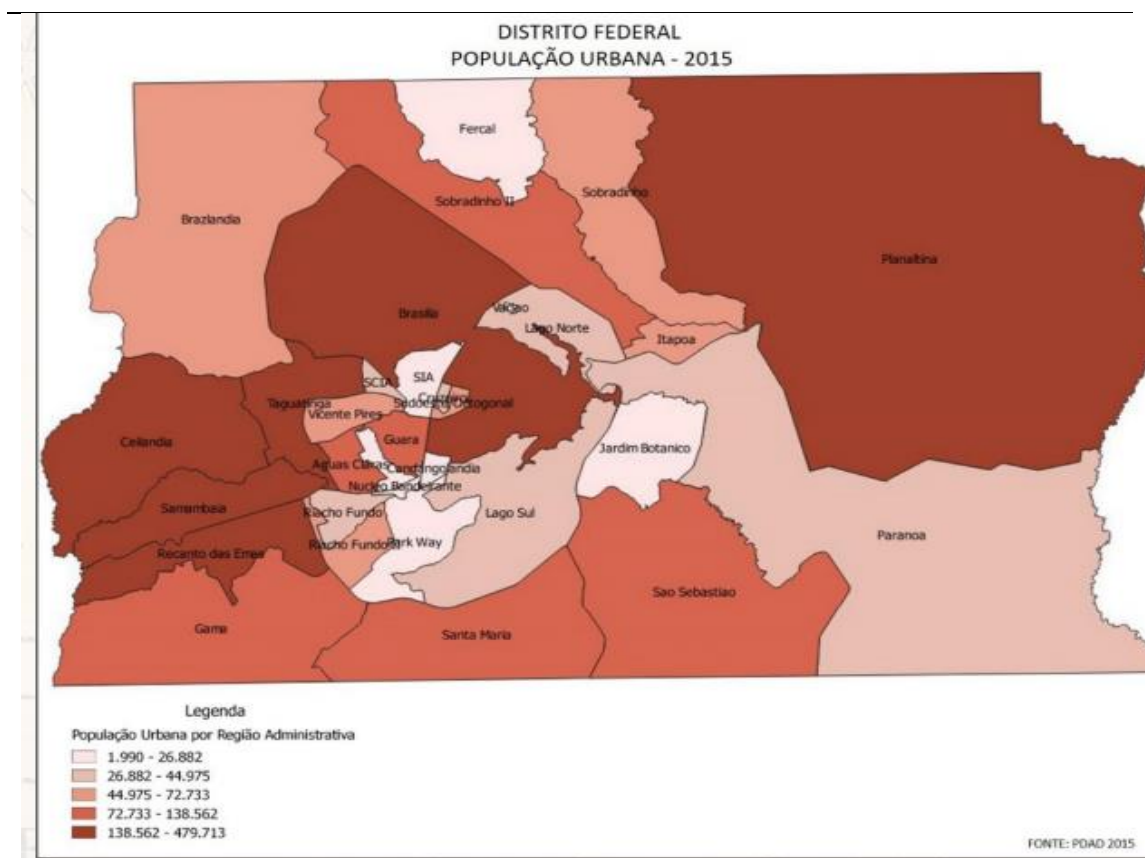
Fonte: Codeplan 2011



**FIGURA 1.5:** Desempenho das Escolas Públicas – DF – Ensino Fundamental – IDEB 2015 – Anos Iniciais

Fonte: Atlas do Distrito Federal 2017(88)

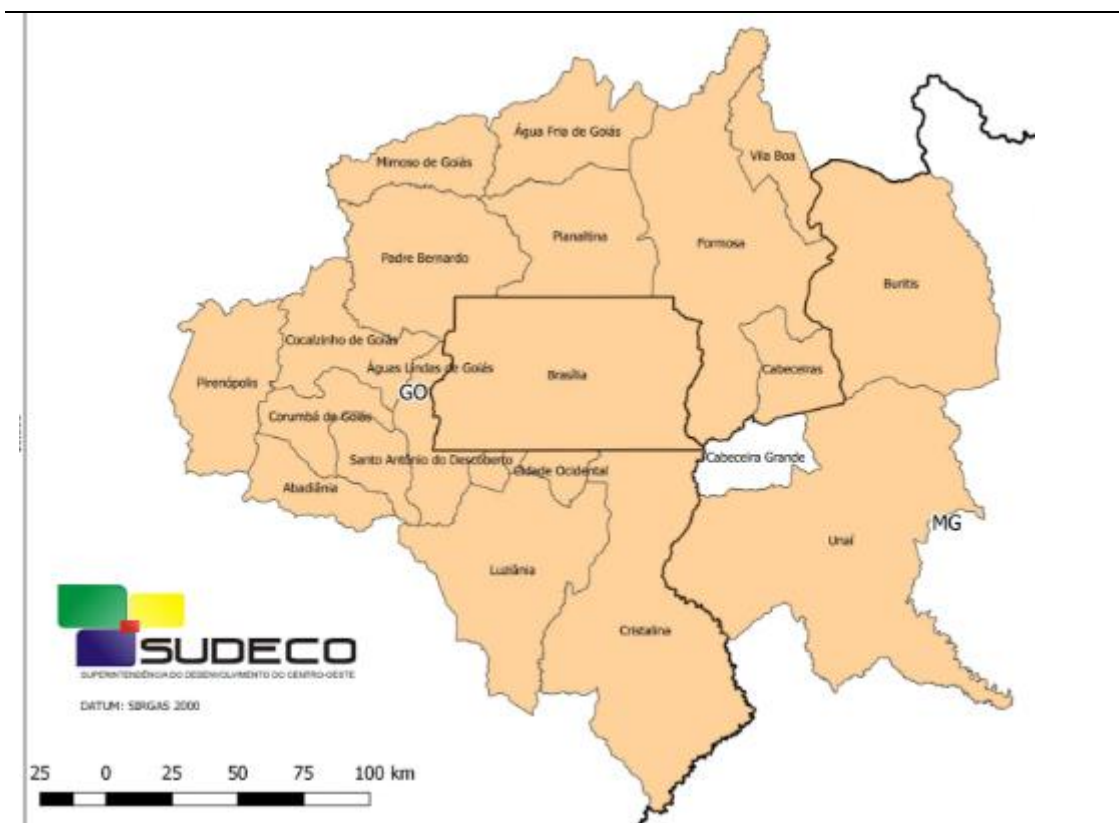
Nota: IDEB: Índice de Desenvolvimento da Educação Básica, criado em 2007, reúne resultados do fluxo escolar e médias de desempenho na Prova Brasil; RA XXI: Riacho Fundo II



**Figura 1.6:** População urbana do DF – 2015  
Fonte: PDAD 2015(88)

Em 1998, a Lei Complementar 94 designou a articulação administrativa das cidades do entorno da capital pertencentes aos Estados de Goiás e Minas Gerais, no intuito de diminuir a desigualdade socioeconômica, e denominou essas cidades de Região Integrada do Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno (RIDE – figura 1.7)<sup>2</sup>

- <sup>2</sup> Brasil. Lei Complementar número 94 de 19 de fevereiro de 1998. Autoriza o Poder Executivo a criar a Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno - RIDE e instituir o Programa Especial de Desenvolvimento do Entorno do Distrito Federal, e dá outras providências. Diário Oficial da União - Seção 1 - 20/2/1998, Página 1



**FIGURA 1.7:** Região Integrada do Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno  
 Fonte: SUDECO – Superintendência do Desenvolvimento do Centro Oeste

Por esse contexto, o Hospital Universitário de Brasília, pelo seu serviço de referência, frequentemente atende pacientes de diferentes regiões, não somente de Brasília, mas do seu entorno.

## 2. JUSTIFICATIVA

Nesse contexto de epidemia oculta de acometimento cerebral na população portadora do vírus da imunodeficiência humana, faz-se mister o melhor estudo dos fatores agravantes e protetores de acometimento cerebral dos pacientes com o vírus.

Diariamente os profissionais de saúde se deparam com desafios para abordagem clínica. Pacientes sofrem muitas vezes por não serem compreendidos nas dificuldades que enfrentam. Os acometimentos neuropsicológicos muitas vezes são sutis, e as queixas pouco valorizadas. Ademais não há conhecimento sobre o verdadeiro impacto do acometimento neural no prognóstico desses pacientes.

Para piorar, a situação econômica e política do país não corrobora para melhoria do atendimento. Médicos inexperientes fazem o acompanhamento de pacientes portadores de HIV em decorrência da falta de especialista. Dessa forma, o assunto tornou-se de interesse nas diversas especialidades.

Por serem escassos os estudos que descrevem qual acometimento neural ou fatores de riscos causam maior impacto no prognóstico, essa pesquisa que visa a encontrar possíveis fatores de risco a desenvolver a demência relacionada ao HIV é valiosa. O resultado pode melhorar a conduta clínica e a qualidade de vida dos pacientes, sugerindo, por exemplo, a troca do esquema terapêutico para medicamentos de alta penetração no sistema nervoso central no tratamento de portadores de HIV de alto risco de acometimento neurocognitivo. Pode também orientar a rotina dos profissionais de saúde no rastreio de acometimento psiconeural nesses pacientes. A detecção precoce de alteração neurocognitiva será útil para prevenção, tratamento, previsão do desfecho, com consequente alerta aos profissionais de saúde e a população.

Enfim, no âmbito clínico e epidemiológico, tem-se como justificativa o aprofundamento científico da pesquisa referente a acometimento neural por vírus da imunodeficiência humana, respeitando a ética, visando sempre à progressão da ciência da saúde.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 EPIDEMIOLOGIA DA HAND

A epidemiologia da HAND vem mudando drasticamente com emprego de tratamento contra o HIV. No Brasil, temos um pouco mais de uma década de estudos de epidemiologia e fatores de risco após os tratamentos para HIV serem largamente empregados(33).

Com a introdução de TARV para controle da progressão da imunossupressão pelo HIV, o HAND diminuiu sua incidência, mas aumentou a sua prevalência principalmente na sua forma menos agressiva. Estima-se que a prevalência de alteração cognitiva clinicamente detectável varia de 30 a 70 %.(1,9)

Em um a cada vinte pacientes, a primeira manifestação do HIV é a alteração neurocognitiva. Estima-se que a incidência anual de HAND seja de sete a 14% em pacientes com HIV. Em especial, nos pacientes internados por AIDS, a prevalência de alteração neurocognitiva chega a ser de 46%, e em estudos de necropsia, a alteração neural chega até 90%(1).

Além do HAND, a alteração neurocognitiva pode ser causada por infecções oportunistas. Dentre as infecções oportunistas, destacam-se a neurotoxoplasmose em primeiro lugar, chegando a 42,3% dos casos de alteração neurocognitiva secundária a infecções oportunistas, seguida de neurocriptococose em 12,9% dos casos, e a tuberculose neural em 10,8% dos casos(33).

Consensos atuais indicam haver uma relação direta entre a imunossupressão e a susceptibilidade a HAND. Em estudos anteriores, ficou demonstrada relação entre nadir de CD4 e a alteração neurocognitiva gerada por HIV, no entanto, é difícil dizer se há uma relação de causa e consequência entre esses fatores, até mesmo pela dificuldade que se tem de realizar diagnóstico de alterações cognitivas precocemente(9,16,19,23).

Porém, na era TARV, em que os tratamentos efetivos para HIV estão disponíveis, essa correlação entre nadir de CD4 e alteração cognitiva aparenta menos associação do que havia sido descrito na literatura. É certo que há diminuição de agravamento de HAND, no entanto, têm-se constantemente detectado nos pacientes com linfócitos T CD4 positivos maior que 200 alterações neurocognitivas, com alguns estudos não demonstrando associação de HAND com nadir ou atual taxa de linfócitos T CD4 positivos(19,56).

Do ponto de vista social, notável é a piora da adequação dos indivíduos vivendo com HIV ao meio comunitário, embora haja poucos estudos, postula-se que essa alteração no desempenho neural pode levar a diminuição da qualidade de vida, diminuição de aderência a tratamento, aumento de taxa de desemprego, com diminuição de renda, e em última análise, pode levar até a morte(23,37,42,57).

Em relação a mortalidade, a comparação entre o período antes e depois de TARV mostra que, instituída a demência, pacientes falecem em média em 6 meses sem tratamento, enquanto que com tratamento, pacientes vivem na média 44 meses, ou seja, a sobrevida em pacientes tratados é maior que sete vezes a sobrevida em pacientes sem tratamento. Mas vale a pena refletir que, mesmo com o tratamento, são apenas três anos e oito meses (44 meses) de sobrevida, tempo este consideravelmente curto, ou seja, ainda é possível dizer que o diagnóstico da demência aponta um prognóstico sombrio(1).

### **3.2 A ANOSOGNOSIA OU “INSIGHT” DA DOENÇA.**

Anosognosia é o não reconhecimento do seu próprio sintoma ou doença, também dita como falta de “*insight*” da própria situação(10).

Algumas demências como a de Alzheimer têm como sintoma a falta da percepção pelos pacientes da própria dificuldade que apresentam(5).



Poucos são estudos que pesquisam sobre o *insight* dos pacientes que têm HAND.(58)

Não obstante o Ministério da Saúde, no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos de 2017 diz:

“Recomenda-se o rastreio das alterações cognitivas no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV, antes do início da TARV e depois, anualmente (em pacientes com fatores de risco para HAND, a triagem pode ser realizada em intervalos de seis meses):

- › **Alterações de memória** (“Você tem perda de memória frequente? Costuma se esquecer de eventos especiais ou encontros, inclusive os mais recentes?”);
- › **Lentificação psicomotora** (“Você sente que esta mais lento quando pensa, planeja atividades ou resolve problemas?”); e
- › **Falhas na atenção** (“Você tem dificuldades para prestar atenção, por exemplo, para conversar, ler um jornal ou assistir a um filme?”).

Em princípio, um exame de rastreio deve ter alta sensibilidade para ter o uso adequadamente aprovado em um protocolo, portanto, isso induz os profissionais a crerem que a maioria dos pacientes com HAND tenham a capacidade de se auto avaliar em relação às dificuldades decorrentes do declínio cognitivo.

A prática de perguntar aos próprios pacientes sobre seu estado cognitivo é comum em outros países também. No entanto, ao invés de 4 simples perguntas, como no Brasil, na Austrália, por exemplo, usa-se uma caderneta “*How to recognise signs and symptoms*” com 33 perguntas referentes a sintomas de HAND, desenvolvida por dois autores - Trotter e Cummins, em 2008 (questionário 1)

#### QUESTIONÁRIO 3.1 – Como reconhecer sinais e sintomas de HAND

---

- 1- Você precisa concentrar mais para realizar as mesmas tarefas que fazia?
- 2- Está mais lento em realizar atividades do cotidiano?
- 3- Você se sente mais sobrecarregado mentalmente que o usual?
- 4- Percebeu que está com acurácia diminuída na tarefa?
- 5- Você tem dificuldade em retornar a tarefa quando distraído no meio da atividade?

- 6- Você se sente mais distraído que antes e esquece o que iria dizer durante a conversa?
- 7- Alguma vez você ou outras pessoas diz que às vezes você fala algo sem sentido, saindo pela tangente nas conversas?
- 8- Você já notou que precisa às vezes ler repetidamente a mesma informação para entendê-la?
- 9- Está mais difícil realizar várias tarefas ao mesmo tempo? Como assistir TV e conversar com alguém ao mesmo tempo?
- 10- Já notou que não está mais saindo para socializar como fazia antigamente?
- 11- Diminuiu interesse em realizar atividades sociais?**
- 12- Está menos motivado socialmente, comparado com o que era antes?
- 13- Está conversando menos?
- 14- Aborrece mais fácil com os outros do que costumava ser?
- 15- Precisa de mais esforço para concentrar nas conversas, com a mente vagando com certa frequência?
- 16- As pessoas acham que você está mais apático do que costumava ser?
- 17- Acha que está ficando mais difícil de lembrar-se de compromissos ou de tomar medicamentos?
- 18- Está com sensação de frequentemente não se lembrar de algo que deveria estar na ponta da sua língua?
- 19- Está perdendo a noção do que estava fazendo? Por exemplo, caminhar para sala, mas esquecer do porquê de ir para essa sala?
- 20- Já percebeu se durante o diálogo você perde a sintonia da conversa?
- 21- Você perde com frequência objetos como o seu celular e a chave, ou esquece o local onde estacionou o carro?
- 22- Precisa-se de usar mais que de costume o diário ou lembretes eletrônicos para cumprir seus compromissos?
- 23- Está mais suscetível a esquecer de dias especiais como aniversários?
- 24- Está cometendo mais erros no trabalho, como esquecer os horários

- das reuniões ou não se lembrar de retornar ligações de cliente?
- 25-Está precisando usar mais anotações que antes devido à falta de memória?
- 26-Às vezes você se depara com dificuldades de fechar botões ou fivelas?
- 27-Sua capacidade de digitar no computador piorou em comparação com o passado?
- 28-Está mais desajeitado que o usual?
- 29-Está com mais dificuldade em dirigir que antes?
- 30- Houve piora na caligrafia, ou mudança na assinatura?
- 31-Está tropeçando com mais frequência
- 32-Está deixando de fazer tarefas importantes?
- 33- Está se sentindo mais cansado, tanto mentalmente como fisicamente, no final do dia do que o usual?

---

Fonte: *"How to recognise signs and symptoms"* Trotter e Cummins, 2008 (adaptado e traduzido)(59)

Curiosamente estima-se que apenas 39% dos pacientes queixam-se, espontaneamente, de alterações neurocognitivas na Austrália, e, mesmo com a distribuição da caderneta com esse questionário extenso, apenas 61% dos pacientes com HAND relataram preocupações com suas alterações neurocognitivas durante a consulta.(58)

Dentre as 33 perguntas do *"How to recognise signs and symptoms"*, as perguntas mais sensíveis foram do item 11 e 33, que se referem a queixas de desinteresse social e de cansaço mental no final do dia. Mesmo essas queixas mais recorrentes, apenas estavam presentes em 67% dos pacientes que apresentavam HAND.(58)

Não obstante, as perguntas de rastreio de HAND preconizadas pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos de 2017 do Ministério de Saúde, não trazem o

questionamento referente a inadequação social, nem referente ao cansaço mental decorrente de dificuldade de concentração e lentificação psicomotora.

Assim, claramente há necessidade de melhora do método de rastreio para iniciar a bateria de testes para detecção de demência.

### **3.3 O ACOMPANHANTE**

Uma estratégia possível para melhorar o rastreio de HAND seria chamar um acompanhante para esclarecimento do quadro clínico. No entanto, apenas 36% dos pacientes com HIV apresentam algum acompanhante de confiança para trazer informações. Isso se dá pelo estigma social que o HIV apresenta, dificultando a abertura do paciente, que muitas vezes fica isolado ou à margem da sociedade(57,58).

Outro dado interessante é que mesmo nos acompanhantes de confiança da pessoa vivendo com HIV, o *insight* relativo a queixa cognitiva do paciente demonstrou-se baixo, sendo detectadas alterações cognitivas pelos acompanhantes em apenas 57% dos casos de HAND, em parte por falta de informações, ou por falta de compartilhamento de informações entre pacientes e familiares(58).

Especificamente em indivíduos com demência, o apoio familiar torna-se essencial para o sucesso do tratamento. Há necessidade de cuidadores para esse grupo de pacientes que podem ou não ser da família. Outro dado importante é que tem-se demonstrado cada vez mais a necessidade de estratégias para haver um bom relacionamento da equipe multidisciplinar com o cuidador. No acompanhamento de pacientes com demência, almeja-se a qualidade de vida não só para o paciente, mas também para os familiares que, frequentemente, se veem sobrecarregados física e mentalmente(60,61).

### 3.4 OS FATORES DE RISCO PARA HAND

São fatores de risco para HAND documentados pelo Ministério da Saúde, no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos de 2017:

- › Nadir de LT-CD4+ abaixo de 350 cels/mm<sup>3</sup> ou LT-CD4+ atual abaixo de 350 cels/mm<sup>3</sup>;
- › Idade superior a 50 anos;
- › Coinfecção pelo vírus da hepatite C;
- › Fatores de risco para doença cerebrovascular: diabetes ou resistência a insulina;
- › Hipertensão, hipercolesterolemia, obesidade;
- › Nível de escolaridade baixo;
- › Comorbidades psiquiátricas: depressão, ansiedade, transtorno bipolar.

Há pouco mais de uma década que se estuda epidemiologia e fatores de risco associado a HAND após amplo uso de TARV no Brasil. Com o uso de TARV, a epidemiologia de pacientes com alterações neurocognitivas com CD4 acima de 350 aumentou(33).

Embora os principais “*guidelines*” frisem o valor do CD4 como um fator mais importante para desenvolvimento de HAND, alguns estudos demonstram que o CD4 atual ou nadir dele podem não estar associados ao risco de desenvolver demência, embora o valor de CD4 baixo já esteja relacionado a demência em estado mais avançada(19,56).

Outro fator pouco citado na literatura é a associação de valores do hemograma completo, como linfócitos totais e hemoglobina, com a demência associada ao HIV. O exame de hemograma completo é um dos exames mais amplamente disponíveis no nosso meio, talvez o exame mais solicitado pelos médicos.

Um dos dados exibidos no hemograma completo é a anemia, comum em pacientes com HIV seja diretamente pelo vírus ou indiretamente pelo efeito adverso a uso de TARV, e estudos prévios demonstram possível associação da anemia com a demência associada a HIV (62,63).

Interessante notar que a Zidovudina (AZT) usada para tratamento de HIV tem alta penetrância neural, sendo, portanto, indicado nos principais “*guidelines*” para tratamento de HAND, no entanto, ela tem um potencial maior de gerar anemia em comparação a outros medicamentos(16,23,35).

Com relação a fatores sociais para desenvolvimento de HAND, o mais estudado é a escolaridade dos pacientes, já que assim como em outras demências, há o conceito de “reserva cognitiva”, a qual indivíduos com escolaridade alta tendem a estar mais protegidos contra o desenvolvimento de demências(1,9).

Mas há poucos estudos disponíveis referente à renda familiar e à análise geográfica do local onde esses pacientes vivem. Aparentemente, a renda familiar alta é um fator protetor contra o desenvolvimento de HAND, talvez pela associação direta entre escolaridade e renda familiar(19).

Outros fatores frequentemente estudados são: história patológica pregressa de alterações neuropsiquiátricas; associação com Vírus da Hepatite C (HCV); tabagismo; uso de cocaína e maconha; e, associação com Diabetes *Mellitus*(58).

Curiosamente em relação ao abuso de substâncias químicas como cocaína, maconha, ecstasy, derivados de anfetamina e tabaco, estudos falharam em comprovar a associação com o HAND(19,22,56).

### **3.5 DEMÊNCIA E FALHA TERAPÊUTICA**

O boletim epidemiológico do Ministério de Saúde de 2015 aponta que 49 mil pacientes dos 405 mil pacientes registrados em uso de TARV apresentam carga viral maior que 1000 cópias por mililitro, equivalente a 13,76% dos pacientes sob risco de seleção de cepas resistentes aos antirretrovirais(64).

É de consenso na literatura que há associação entre a alteração neurocognitiva, seja sintomática ou assintomática, e a falha na aderência à

terapia de qualquer natureza, principalmente se a alteração neurocognitiva estiver associada ao declínio da memória(65).

Inúmeros estudos para demência associado ao HIV também demonstram a má aderência antirretroviral nos pacientes com demência(49,66–68), mas curiosamente são poucos os estudos que analisam o risco de falha terapêutica comparando os pacientes com e sem demência.

Em estudos de pacientes com carga viral aumentada no Líquido Cefalorraquiano (LCR) apesar do uso de TARV, a presença de escape viral no LCR não demonstrou associação com falha terapêutica. Inclusive alguns autores acreditam que, em pacientes com TARV, a demência associada ao HIV possa estar mais relacionada à inflamação multifatorial do que à presença do vírus em si, portanto, a demência pode não estar diretamente associada à falha virológica (presença de vírus), que atualmente é o principal parâmetro para definição de falha terapêutica(9,68).

## **4. OBJETIVO**

### **4.1 GERAL:**

Avaliar a associação entre a falha virológica e a alteração neurocognitiva em Pessoa Vivendo com HIV/AIDS (PVHA) atendidos no Hospital Universitário de Brasília (HUB DF).

### **4.2 ESPECÍFICOS:**

4.2.1 Descrever as características e prevalência das PVHA da amostra estudada, atendidas no HUB.

4.2.2 Descrever a taxa de falha virológica no tratamento antirretroviral de alta potência nas PVHA no estudo.

4.2.3 Avaliar os fatores associados à alteração neurocognitiva nos portadores de HIV.

4.2.4 Descrever a distribuição de PVHA em Brasília dentre os pacientes atendidos no HUB e realizar a análise geográfica.

4.2.5 Avaliar associação da falha terapêutica com as manifestações neurocognitivas relacionadas ao HIV.



## **5. METODOLOGIA**

### **5.1 TIPO E DELINEAMENTO DO ESTUDO:**

Trata-se de estudo transversal, observacional e descritivo com componente analítico.

### **5.2 POPULAÇÃO ESTUDADA:**

Os participantes do estudo foram os pacientes com HIV AIDS adultos atendidos no ambulatório de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período de 2014 a 2018.

Embora 692 PVHA estejam cadastradas na farmácia escola do Hospital Universitário de Brasília como pacientes frequentadores do ambulatório, estima-se que apenas 400 devam estar efetivamente presentes no ambulatório. Pacientes atendidos em outros serviços, a migração dos indivíduos para outras cidades, o falecimento e a desistência do acompanhamento pelo paciente são alguns dos motivos prováveis para a existência de pessoas que estão na lista da farmácia escola, mas que não são frequentadoras do ambulatório do HUB.

Por se tratar de atendimento ambulatorial, esses pacientes, majoritariamente, são compensados e tem a doença controlada, orientados em relação ao uso de terapia antirretroviral de alta potência, com acompanhamento por uma equipe altamente especializada multidisciplinar (não só de várias especialidades médicas, mas com psicólogos, serviço social, enfermeiras e outras especialidades em contínuo acompanhamento).

Esses pacientes, por vezes, são provenientes de diversas regiões do país, desde estados vizinhos, como Goiás e Minas Gerais, conhecida como a Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno (RIDE), até de estados mais distantes como São Paulo, Bahia e Tocantins.

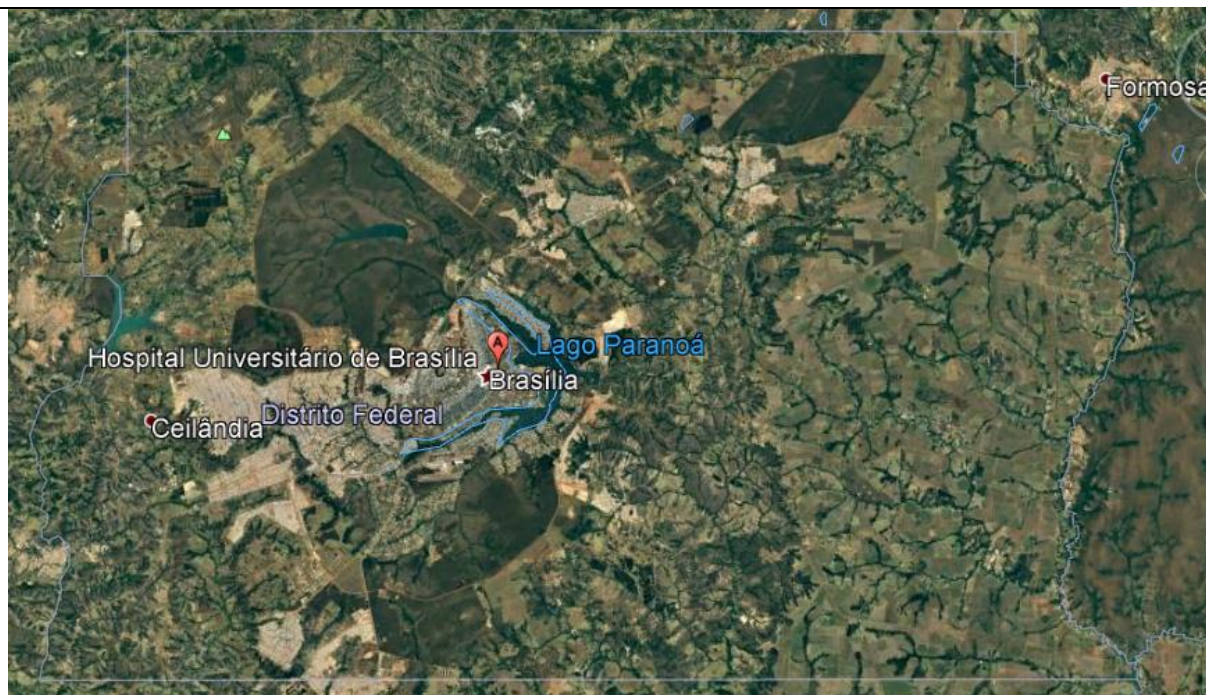
Do ponto de vista socioeconômico, embora seja o Hospital Universitário de Brasília (HUB) inserido integral e exclusivamente no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, as pessoas ali atendidas são de classes sociais bastante heterogêneas.

Por ser o HUB um hospital escola, os pacientes ali acompanhados são inicialmente atendidos pelos alunos da graduação e/ou da residência médica. Logo após, os casos são discutidos pelos docentes especialistas e médicos especialistas que não são docentes (*staffs*), e, somente então, os pacientes recebem orientação, sendo conduzidos clinicamente.

Por demandar muito tempo para cada consulta, em estudos anteriores realizados neste serviço, muitas vezes, os pacientes negavam-se a participar do estudo e responder aos questionários em razão de não desejarem permanecer por mais tempo no hospital(41). Como estratégia para contornar esse problema, o questionário foi aplicado pelo próprio pesquisador no intervalo entre os atendimentos realizados pelos alunos e a discussão com o docente, ou enquanto realizava-se a prescrição de receituários e preenchimento de formulários para pedido de exames pelos alunos.

### **5.3 LOCAL DE ESTUDO**

O estudo foi realizado no Ambulatório de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB). Situado no centro do Distrito Federal, na cidade de Brasília, bairro de Asa Norte, número 604/605 (figura 5.1).



**FIGURA 5.1:** Localização do Hospital Universitário de Brasília (HUB) 2018

Fonte: Google Earth

Nota: No ponto “A” localiza-se o Hospital Universitário de Brasília

Embora o curso de medicina na Universidade de Brasília exista desde 1966, apenas em 1979 foi criado o hospital vinculado à Universidade e nomeado Hospital Presidente Médici, atualmente denominado Hospital Universitário de Brasília (HUB). Este hospital foi o responsável pelo atual modelo curricular da medicina baseado em hospital escola iniciado em 1988 na Universidade de Brasília.(69,70)

O Ambulatório de Infectologia do HUB conta atualmente com presença de alunos da graduação que cursam a disciplina de infectologia; alunos da graduação em estágio obrigatório de formação em serviço, conhecido como Internato; alunos da pós graduação, a determinada Residência Médica; docentes da infectologia, e médicos especialistas que atendem conhecidos como *staffs*,

Serviços de assistência médico-hospitalar, ambulatorial e de apoio diagnóstico e terapêutico à comunidade, no âmbito do SUS, são prestados

no HUB, que é administrado pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), empresa pública vinculada ao Ministério da Educação criada pelo governo federal em 2011, como parte do Programa Nacional de Reestruturação dos Hospitais Universitários Federais.(70)

No momento da pesquisa em 2018, coexistiam no HUB 3 ambulatórios de infectologia funcionando em dias da semana variados (terça, quarta e quinta-feira), cada ambulatório usualmente atendia de 10 a 15 pacientes, sendo mais da metade dos pacientes portadores de HIV.

Cumprir informar que o Hospital Universitário tem maior integração com a Região Leste no atendimento público do Sistema Único de Saúde (SUS), que compreende a região do Jardim Botânico, Paranoá, São Sebastião e Itapoã. Em janeiro de 2017, foi firmada oficialmente a parceria do governo de Brasília com o Hospital Universitário<sup>3</sup>

#### **5.4 AMOSTRA:**

Em 2017, estavam cadastrados 692 pacientes vivendo com HIV que retiravam medicamentos na farmácia escola do hospital, desses pacientes, provavelmente, 400 frequentavam o ambulatório de infectologia do Hospital Universitário de Brasília, divididos entre os três ambulatórios funcionantes (terça manhã, quarta tarde e quinta manhã) no período de 2014 a 2018. As entrevistas foram realizadas, majoritariamente, às quartas a tarde e quintas pela manhã, escolhidos por conveniência os 207 pacientes. Provavelmente, esses pacientes representam quase a totalidade de casos de HIV dos ambulatórios de quarta a tarde e quinta pela manhã.

---

<sup>3</sup> Pera G. Contrato com o HUB Aumenta Cobertura da Rede Pública de Saúde. Agência Brasília, Brasília. 19 jan.2017. Disponível em: <https://www.agenciabrasilia.df.gov.br/2017/01/19/contrato-com-o-hub-aumenta-cobertura-da-rede-publica-de-saude/>. Acesso em 11/06/2018

A amostra desejada, considerando o nível de confiança de 95%, com margem de erro de 5%, e frequência esperada de 50% de HAND(9), é de 196 indivíduos calculada baseando-se no STATCALC do programa Epi Info.

Todos os pacientes foram confirmados como portadores de HIV com pelo menos dois métodos diagnósticos laboratoriais diferentes(31).

#### **5.4.1 Definição das variáveis:**

As variáveis dependentes a serem analisadas são: a falha terapêutica e a alteração neurocognitivas sintomáticas.

A falha terapêutica foi definida como: i) carga viral detectável por 6 meses após uso regular de algum TARV; ou, ii) reaparecimento do vírus no exame sanguíneo de pessoas que já passaram a ter carga viral indetectável; ou, iii) óbito; ou ainda, iv) aparecimento de infecções secundárias definidoras de SIDA na vigência de tratamento.

No presente trabalho, em muitas ocasiões a falha virológica será usada como sinônimo da falha terapêutica, visto que na amostra, todos os pacientes tiveram falha terapêutica em decorrência de falha virológica, ou seja: ou a carga viral permaneceu-se detectável por 6 meses após uso regular de algum TARV, ou houve o reaparecimento do vírus no exame sanguíneo de pessoas que já passaram a ter carga viral indetectável.

Os pacientes entrevistados foram subdivididos em duas categorias: pacientes com Distúrbio Neurocognitivo Associado a HIV (HAND) sintomáticos, que podem apresentar Demência Associada a HIV – HAD ou Transtornos Cognitivos Leves – MND; e, demais indivíduos, que podem não apresentar alteração neurocognitiva ou apresentar Alteração Neurocognitiva Assintomática - ANI.



Foram definidas como pessoas com alterações neurocognitivas sintomáticas as que tenham dificuldade de realização de atividades instrumentais ou básicas, com alteração de duas das cinco áreas cognitivas

a seguir: memória, linguagem, atenção, função executiva e habilidade visuoespacial, podendo ou não ter comprometimento de comportamento.

Como instrumento de avaliação da alteração das áreas cognitivas foi usada a Escala Internacional de Demência em HIV (IHDS), escala esta validada para pessoas de todas as escolaridades nos Estados Unidos da América e na Uganda(3), traduzida para o português no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV Em Adultos do Ministério de Saúde (quadro 1)

No entanto, para o presente estudo, foi usado ponto de corte de 10 da IHDS, e não 11, como sugerido pelo Ministério da Saúde. Com o ponto de corte 10, há melhor sensibilidade e especificidade para pacientes sintomáticos (78.5 e 80.8% respectivamente), embora, com essa medida, é possível que haja falha na detecção de pacientes com alteração neurocognitiva assintomática (ANI)(3). Todavia, este trabalho não teve como intento analisar os pacientes assintomáticos, julgou-se, portanto, mais adequado o corte de 10 pontos.

QUADRO 5.1 - Escala Internacional de Demência em HIV (International HIV Dementia Scale – IHDS)

<p>Registro de memória: mencione 4 palavras que o paciente deverá recordar (cão, chapéu, feijão, vermelho). Enuncie cada palavra em 1 segundo. Depois, peça para o paciente repetir as 4 palavras você acabou de mencionar. Repita as palavras que o paciente não lembrou imediatamente. Explique ao paciente que você perguntará por essas palavras alguns minutos depois.</p>		
<p><b>1.</b> Rapidez motora: solicite que o paciente bata os dois primeiros dedos da mão não dominante tão ampla e rapidamente quanto possível.</p>	<p>Pontuação:                      4 = 15 em 5 segundos                      3 = 11-14 em 5 segundos                      2 = 7-10 em 5 segundos                      1 = 3-6 em 5 segundos                      0 = 0-2 em 5 segundos</p>	
<p><b>2.</b> Rapidez psicomotora: o paciente deverá realizar os seguintes movimentos com a mão não dominante tão rápido quanto possível:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1)</b> Apertar a mão em punho sobre uma superfície plana;</li> <li><b>2)</b> Colocar a mão sobre uma superfície plana com a palma para baixo; e</li> <li><b>3)</b> Posicionar a mão perpendicularmente à superfície plana, sobre o lado do quinto dedo.</li> </ol> <p>Demonstrar e solicitar que o paciente pratique duas vezes esses movimentos.</p>	<p>Pontuação:                      4 = 4 sequências em 10 segundos                      3 = 3 sequências em 10 segundos                      2 = 2 sequências em 10 segundos                      1 = 1 sequência em 10 segundos                      0 = incapaz de realizar</p>	
<p><b>3.</b> Memória: perguntar ao paciente pelas 4 palavras mencionadas ao início dessa parte da avaliação. Para as palavras não recordadas, mencionar uma chave semântica, por exemplo: animal (cão), peça de roupa (chapéu), alimento (feijão), cor (vermelho).</p>	<p>Pontuação:                      1 ponto para cada palavra lembrada espontaneamente                      0,5 ponto para cada palavra lembrada após a pista semântica (máximo: 4 pontos)</p>	
<p>Pontuação total:</p>		

Fonte: Ministério da Saúde - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV Em Adultos.

Interpretação da International HIV Dementia Scale: o escore final consiste na soma dos itens 1-3. O escore máximo é de 12 pontos. Pacientes com pontuações  $\leq 11$  podem sugerir HAD ou MND.

Para definir como sintomática as alterações neurocognitivas do paciente, foi usada a escala instrumental para Atividades da Vida Diária (IADL), sendo que qualquer alteração no indivíduo detectada nessa escala já é classificada como sintomática.

QUADRO 5.2 – Escala Instrumental para Atividades da Vida Diária (Instrumental Activities of Daily Living Scale - IADL)

<b>[A] Em relação ao uso de telefone:</b>	3 = recebe e faz ligações sem assistência 2 = necessita de assistência para realizar ligações telefônicas 1 = não tem o hábito ou é incapaz de usar o telefone
<b>[B] Em relação às viagens:</b>	3 = realiza viagens sozinho 2 = somente viaja quando tem companhia 1 = não tem o hábito ou é incapaz de viajar
<b>[C] Em relação à realização de compras:</b>	3 = realiza compras quando é fornecido transporte 2 = somente faz compras quando tem companhia 1 = não tem o hábito ou é incapaz de realizar compras
<b>[D] Em relação ao preparo de refeições:</b>	3 = planeja e cozinha refeições completas 2 = prepara somente refeições pequenas ou quando tem ajuda 1 = não tem o hábito ou é incapaz de preparar refeições
<b>[E] Em relação ao trabalho doméstico:</b>	3 = realiza tarefas pesadas 2 = realiza tarefas leves, precisando de ajuda nas pesadas 1 = não tem o hábito ou é incapaz de realizar trabalhos domésticos
<b>[F] Em relação ao uso de medicamentos:</b>	3 = faz uso de medicamentos sem assistência 2 = necessita de lembretes ou de assistência 1 = é incapaz de controlar sozinho o uso de medicamentos
<b>[G] Em relação ao manuseio de dinheiro:</b>	3 = paga contas sem auxílio 2 = necessita de assistência para pagar contas 1 = não tem o hábito de lidar com dinheiro ou é incapaz de manusear dinheiro, contas
<b>Pontuação total:</b>	

Fonte: Ministério da Saúde - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV Em Adultos.  
 Interpretação da Escala Instrumental para Atividades da Vida Diária. O escore final consiste na somatória dos itens A-G.  
 O escore máximo é de 21 pontos. Classificação: Dependência total:  $\leq 7$ ; Dependência parcial:  $>7$  a  $<21$ ; Independência: 21.  
 Para pacientes que normalmente não realizam as atividades dos itens D-E, considerar o máximo escore possível de 15 e usar a seguinte classificação: Dependência total:  $\leq 5$ ; Dependência parcial:  $>5$  a  $<15$ ; Independência: 15.

As variáveis independentes que serão comparadas neste estudo são: a idade, o sexo, a carga viral, a quantidade de hemoglobina, a quantidade de linfócitos T total, CD4+ e CD8+, o tipo de TARV utilizado, a intolerância a medicamentos, o tempo de diagnóstico, o uso ou não de drogas ilícitas, o tabagismo, a ingestão excessiva de álcool, as doenças cerebrais definidoras de SIDA, a obesidade central, o colesterol de alta densidade (HDL), os



triglicerídeos, a pressão arterial, a glicemia e a região administrativa onde residem os pacientes.

A anemia foi definida neste trabalho como hemoglobina menor que 10 g/dl, valor este de importância clínica, pois, pelo protocolo atual, quando o paciente chega a este valor de hemoglobina, tem-se a indicação de troca do tratamento indutor de anemia como, por exemplo, a troca da zidovudina (AZT) por tenofovir (TDF)(9).

A ingestão excessiva de álcool foi classificada como ingestão maior que 70g de álcool por semana(21).

Dos valores relativos a síndrome metabólica temos que: i) a obesidade central foi definida como circunferência abdominal maior que 88 cm para mulheres e 102 cm para homens; ii) o colesterol HDL foi definido como baixo quando inferior a 40 mg/dl para homens e 50 mg/dl para mulheres; iii) o triglicerídeo considerado alto quando maior que 150 mg/dl; iv) a pressão arterial considerada elevada quando a sistólica (PAS) é superior a 130mmHg, e/ou a diastólica (PAD) acima de 85mmHg; e, v) a glicemia tendo como ponto de corte 110 mg/dl.

Esses parâmetros e os valores de corte relacionados a síndrome metabólica como obesidade central, PAS, PAD, triglicerídeo, colesterol HDL e glicemia variam na literatura. Todavia, este trabalho adotou os valores sugeridos pela National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) (71,72)

Já com relação aos esquemas de tratamento utilizados para HIV importa informar que há uma enormidade de combinações possíveis. E, em razão da impossibilidade de serem analisadas nessa pesquisa todas as combinações medicamentosas existentes, visto não haver tempo nem sequer recurso humano disponível para tal grandiosa análise, este trabalho limitou-se a explorar os esquemas: i) tenofovir, lamivudina e efavirenz, conhecido como 3 em 1 que, embora amplamente distribuído em todo

território nacional apenas a partir de 2015<sup>4</sup>, foi de primeira escolha desde 2013 até 2017(26); e, ii) tenofovir, lamivudina e dolutegravir, conhecido como 2 em 1 mais dolutegravir, esquema de escolha desde 2017(9).

Demais medicamentos foram avaliados de forma individual pelas inúmeras combinações que apresentam, são eles: ABC – Abacavir; DRV – Darunavir; AZT – Zidovudina; ATV – Atazanavir;; RAL – Raltegravir; NVP – Nevirapina. Além da análise individual do próprio EFZ – Efavirenz; TDF – Tenofovir e DTG – Dolutegravir incorporados aos esquemas de primeira escolha citados acima.

Por 100% dos pacientes da amostra estarem em uso de lamivudina, esta medicação não foi objeto de estudo.

Serão classificados como doenças neurais definidoras de SIDA as previstas no protocolo do Ministério de Saúde: neurotoxoplasmose, neurocriptococose, leucoencefalopatia multifocal progressiva, linfoma não Hodgkin de células B neural, meningoencefalite chagásica e tuberculose neural.

A maioria dos casos de neurotoxoplasmose foi diagnosticada com associação de sinais focais e tomografia computadorizada de crânio ou Ressonância Magnética do Encéfalo com lesão sugestiva de neurotoxoplasmose, apresentando também, em todos os casos da amostra analisada, sorologia para toxoplasmose ao menos IgG positiva, confirmado a suspeita posteriormente com prova terapêutica.

Os casos de neurocriptococose foram confirmados pela amostra extraída do líquido cefalorraquiano (LCR), com detecção de criptococos pela cultura ou pela microscopia com tinta nanquim no LCR.

---

<sup>4</sup> UNAIDS. Tratamento 3 em 1 é ampliado para todos os pacientes. Internet. 15 de Abril de 2015. Disponível em: <https://unaid.org.br/2015/04/tratamento-3-em-1-e-ampliado-para-todos-os-pacientes/>. Acesso em 23/06/18

Para linfoma não Hodgkin de células B neural o diagnóstico foi histopatológico.

Já na leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), o diagnóstico definitivo se dá por detecção de vírus JC no cérebro ou no líquido cefalorraquiano(73). No entanto, na amostra estudada, não foi encontrado registro PCR de JC vírus, sendo, portanto, uma provável LEMP, por clinicamente apresentar sinais focais com ressonância magnética exibindo lesões sugestivas desmielinizantes. O quadro neurológico dos pacientes estava estabilizado no momento da consulta após início de TARV.

E, por fim, não houve casos de meningoencefalite chagásica e tuberculose neural na amostra para a descrição de metodologia.

#### **5.4.2 Critérios de Inclusão e exclusão**

Serão incluídos os pacientes adultos maiores de 18 anos de idade, portadores de HIV, diagnosticados por pelo menos dois métodos laboratoriais diferentes(31).

Os pacientes que aceitaram participar do estudo por livre e espontânea vontade assinaram termo de consentimento, com garantia de sigilo, não maleficência a saúde, e com possíveis méritos como o de diagnóstico precoce de alterações neurocognitivas dos indivíduos entrevistados.

Foram excluídos da amostra aqueles pacientes em que a alteração neurocognitiva seria explicada por motivos definitivamente sem associação a infecções por HIV, ou seja, pacientes cuja a alteração neurocognitiva decorra de: i) alteração psiquiátrica não controlada diagnosticada antes de ter HIV; ii) danos neurais por causas externas, como traumatismo diagnosticado antes do HIV; e, iii) doenças mentais genéticas. Também foram excluídos do teste aqueles indivíduos impossibilitados de sua realização por motivos físicos que dificultariam a realização do IHDS, exemplo, um paciente com deformidade da mão.

## 5.5 FONTES DE INFORMAÇÃO:

Foram usadas como fontes secundárias: as anotações feitas no prontuário dos pacientes cadastrados no Hospital Universitário de Brasília, no período de 2014 a 2018,

E foram usadas como fonte primária: as entrevistas feitas diretamente aos pacientes, com questionário de escala instrumental para atividades da vida diária e escala internacional de demência em HIV.

## 5.6 ANÁLISE DE DADOS:

Os dados coletados pelas entrevistas em ficha foram organizados e analisados em programas Excel, Epi Info, com cálculo de risco relativo e *odds ratio* em relação a ter ou não ter acometimento neural, sendo considerados relevantes aqueles com intervalo de confiança de 95% e valor de p menor ou igual a 5% após teste de *analysis of variance* (ANOVA), Mann Whitney, *qui* ao quadrado ( $X^2$ ) ou teste de Fisher, podendo ou não ser avaliada com regressão logística multiparamétrica.

Em análise de tabela dois por dois de associação entre dados nominais, o teste de Fisher foi a escolha para dados que continham algum parâmetro com valor absoluto menor que 10, para os demais casos foi adotado o teste de *qui* ao quadrado ( $X^2$ )(74).

Já para nível de mensuração de dados de comparação de médias ordinais, o teste Bartlett foi usado para definir a escolha entre ANOVA e Mann Whitney. Nos casos de teste de Bartlett com “p” valor menor que 0,05<sup>5</sup>, Mann Whitney foi escolhido como método de estudo de comparação de médias, caso contrário, ou seja, “p” valor maior que 0,05, o ANOVA foi a escolha.(75,76)

---

<sup>5</sup> Teste de Bartlett com p valor menor que 0,05 significa dados com variâncias diferentes.

Regressão logística é uma ferramenta que foi escolhida para formular modelos matemáticos capazes de estimar a probabilidade do paciente apresentar alteração neurocognitiva sintomática no momento da aplicação do cálculo. Esse modelo foi escolhido porque a variável dependente “alteração neurocognitiva sintomática” é dicotômica(77). Dois modelos matemáticos foram montados, uma para estimar em quantos por cento, a cada ano de idade que passa, o risco de ter alteração neurocognitiva sintomática aumentaria, e outra para análise multiparamétrica entre risco de ter alteração neurocognitiva sintomática e queixas relatadas pelos pacientes, com estimativa de *odds ratio* através dos coeficientes e sua significância pelo “p” valor.

A carga viral foi avaliada primariamente nos seus valores mínimo e máximo, mediano e na sua média. Mas, por ter muita discrepância entre o valor mediano e a média, e entre os valores máximo e mínimo, decidiu-se, posteriormente, categorizar tais valores, considerando a seguinte organização: menores que 200, entre 200 e 500 e maiores que 500 para melhor avaliação. Estes valores foram escolhidas de acordo com literatura, sendo carga viral detectável menor que 200 geralmente sem valor clínico, representando “*blips*”, entre 200 e 500 valores desafiadores para interpretação clínica, e maiores que 500 geralmente relacionados a falha virológica, carga viral esta suficientemente alta para solicitação de genotipagem(9).

Da mesma forma, por discrepância entre os valores mínimo e máximo de CD4, esse dado também foi categorizado em maiores ou menores que 350.

Importa relatar que bibliotecas virtuais como Periódicos.com, Dynamed, Epistemonikos e Science Direct foram frequentemente consultados durante a elaboração do trabalho final.

## **5.7 METODOLOGIA DA ANÁLISE GEOGRÁFICA**

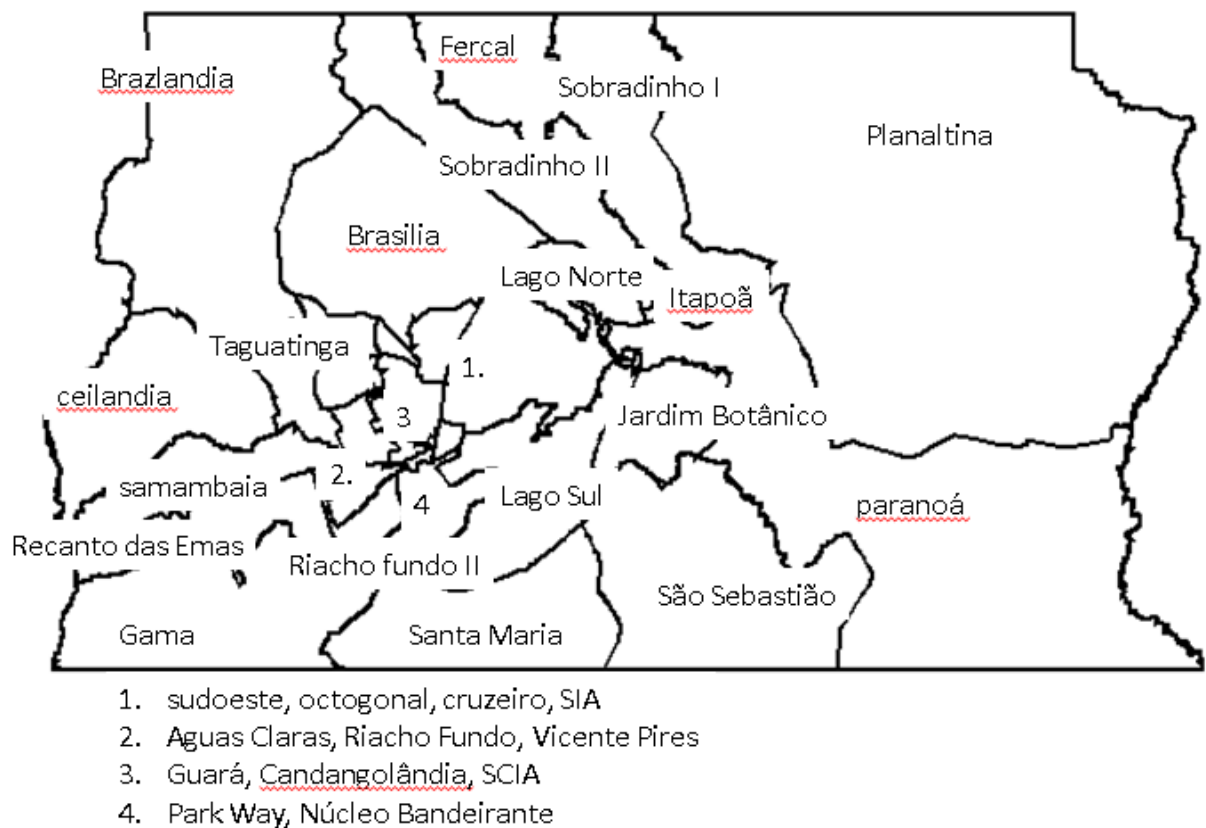
Realizou-se, nesta pesquisa, a análise geográfica por programa Terraview, segundo região administrativa onde paciente reside, com intuito de descrever se há tendência de alguma região apresentar maior prevalência de portadores de HIV com danos neurais para posterior levantamento de hipóteses dos possíveis motivos como nível socioeconômico da região administrativa. Para isso, foi usada a ferramenta Índice Local De Associação Espacial - *LISA map*, *Moran Map* e Razão de Kernel.

O mapa das 31 regiões administrativas de Brasília foi desenhado com programa Terraview versão 4.2.2 sobre o auxílio do dado formato *shapefile* disponível no site da Codeplan<sup>6</sup>.

São regiões administrativas de Brasília: Setor Complementar de Indústria e Abastecimento (SCIA – compreende a Cidade do Automóvel e Cidade Estrutural); Recanto das Emas; Paranoá; Varjão; São Sebastião; Itapoã; Planaltina; Santa Maria; Riacho Fundo II; Brazlândia; Ceilândia; Samambaia; Gama; Candangolândia; Riacho Fundo; Setor de Indústria e Abastecimento (SIA); Sobradinho II; Sobradinho; Taguatinga; Núcleo Bandeirante; Vicente Pires; Guará; Cruzeiro; Águas Claras; Jardim Botânico; Park Way; Brasília; Lago Norte; Sudoeste/Octogonal; e Lago Sul (figura 5.2).

---

<sup>6</sup> Disponível em <http://www.codeplan.df.gov.br/>. Acesso em 01.dez.2017



**FIGURA 5.2:** Brasília e Regiões Administrativas (RA)

Nota: Mapa montado com Terraview ver. 4.2.2

Das amostras analisadas no mapa, foram excluídos 49 pacientes (dentre eles 24 portadores de HAND sintomáticos) provenientes das cidades vizinhas situadas no Estado de Goiás (RIDE - Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno), dois pacientes que moram no Estado de Tocantins, um que mora no Estado de Bahia, um que mora no Estado de São Paulo, e um que mora no Estado de Minas Gerais.

Foi realizada análise geográfica de distribuição absoluta de casos de HIV, de HAND e de pacientes com falha virológica atendidos no Hospital Universitário de Brasília (HUB), representados no mapa com tons de cor vermelha crescente em proporção diretamente proporcional a quantidade de casos detectados.

Em seguida, foi feita a análise por Razão de Kernel, que é uma ferramenta que leva em consideração a tendência das regiões vizinhas (região administrativa contíguo) para corrigir falhas de dados no mapa na tentativa de prever a verdadeira tendência de concentração de casos.(78–80)

Depois, análise geográfica com *Moran map* foi instituída no intuito de revelar regiões com concentração de casos que são estatisticamente significativas. E *LISA map* foi feita para demonstração dentre as áreas com significância, as mais concentradas, as menos concentradas e as áreas em transição de concentração de casos(78,81).

## **5.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS:**

A coleta dos dados foi realizada conforme a ética, fazendo-se a identificação dos pacientes apenas pelas iniciais de seus nomes e reservando o sigilo de suas identidades.

O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, equipe 5558, número de cadastro da Plataforma Brasil: 81886417.0.000.5558.

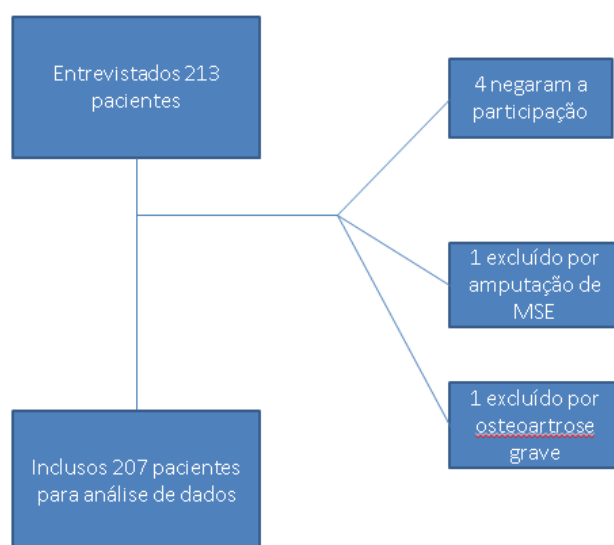


## 6. RESULTADOS

### 6.1 CARACTERÍSTICAS, DISTRIBUIÇÃO E PREVALÊNCIA DAS PVHA.

Foram entrevistados por conveniência 213 pacientes portadores de HIV no Ambulatório de infectologia do Hospital Universitário de Brasília, desses 213, quatro pediram para não fazer parte da pesquisa, dois foram excluídas pelo risco de viés na realização do teste de IHDS devido amputação do membro e deformidades da mão por osteoartrite (Fluxograma 1).

FLUXOGRAMA 6.1: inclusão de pacientes no estudo, Hospital Universitário de Brasília, 2018



Nota: Deformação de mãos dificulta a realização de testes cognitivos

Portanto, foram incluídos 207 participantes no presente estudo.

As características epidemiológicas das PVHA encontradas neste estudo foram: i) média da idade de 42,19 anos, desvio padrão de 11,17 anos, variando de 22 a 70 anos de idade; ii) média do tempo de diagnóstico como

portador de HIV de 9,87 anos, desvio padrão de 7,50, variando de zero a 28 anos; iii) média da razão de CD4 e CD8 inicialmente antes do tratamento de 0,35, aumentando para 0,64 no dia da entrevista, desvio padrão de 0,29 e 0,41 e variação de 0,01 a 1,41 e 0,07 a 1,97 respectivamente ( tabela 6.1).

**TABELA 6.1: características epidemiológicas das Pessoas Vivendo com HIV/AIDS**  
Hospital Universitário de Brasília, 2018, n = 207

	<b>Mínima-Máxima</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>
<b>Idade (em anos)</b>	22-70	42,19	11,17
<b>Tempo de diagnóstico (em anos)</b>	0-28	9,87	7,50
<b>CD4/CD8 Início</b>	0,01-1,42	0,35	0,29
<b>CD4/CD8 Atual</b>	0,07-1,97	0,64	0,41
	<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem</b>	<b>IC 95</b>
<b>Ingesta de Álcool</b>	98	47,34%	40,38 54,38
<b>Tabagismo</b>	75	36,23%	29,68 43,18
<b>Drogas ilícitas</b>	53	25,60%	19,81 32,12
<b>Feminino</b>	57	27,54%	21,57 34,16
<b>Masculino</b>	150	72,46%	65,84 78,43
<b>CD4 inicial &lt;350</b>	121	59,61%	52,51 66,42
<b>CD4 atual &lt;350</b>	41	20,20%	14,90 26,39
<b>CV* inicial 200 – 500</b>	9	4,43%	2,05 -

			8,25%
<b>CV inicial &gt; 500</b>	173	85,22%	79,58 – 89,80%
<b>CV atual 200 – 500</b>	9	4,43%	2,05 – 8,25%
<b>CV atual &gt;500</b>	22	10,84%	6,92 – 15,95%

---

Nota: DP – desvio padrão.

\*CV – carga viral

Com relação a ingestão de álcool, 98 pacientes (47,34%) ingeriam mais que 70 gramas por semana no momento da entrevista.

Pessoas vivendo com vírus da AIDS acompanhadas no serviço de infectologia no Hospital Universitário de Brasília foram questionadas em relação a tabagismo atual, 75 pessoas (36,23%) afirmaram que fumavam (IC 95% 29,68 – 43,18%).

Dos entrevistados, 53 pacientes (25,60%), afirmaram usar alguma droga ilícita, dentre as quais, as mais comuns o crack e a maconha, e, em alguns casos, relatou-se o uso de merla, thinner, ecstasy, LSD e anfetamina.

Prevaleram o sexo masculino dentre os pacientes portadores de HIV. São 57 pacientes do sexo feminino (27,54%) e 150 pacientes do sexo masculino (72,46%) presentes nesse estudo.

Na análise de carga viral, antes do tratamento ambulatorial, observou-se a presença de 21 pacientes (10,35%) na categoria menor que 200, 173 pacientes (85,22%) na categoria 200 a 500, e nove pacientes (4,43%) na categoria acima de 500. Atualmente, após acompanhamento ambulatorial no HUB, registrou-se a presença de 172 pacientes (84,72%) com carga viral menor que 200, nove pacientes (4,43%) entre 200 e 500 e 22 pacientes (10,84%) com carga viral maior que 500.

---

Para a análise categórica de CD4 menor que 350, inicialmente, registrou-se que 121 pacientes (59,61%) apresentaram CD4 menor que 350, e, após tratamento com TARV, apenas 41 pacientes (20,20%) apresentaram linfócitos CD4 menor que 350.

**TABELA 6.2: Comorbidades e Doença neurológica definidora de AIDS de PVHA1 Hospital Universitário de Brasília, 2018**

	<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem</b>	<b>IC 95%<sup>2</sup></b>
<b>Comorbidades</b>			
Hipotireoidismo	14	6,76%	3,75 – 11,09%
VDRL <sup>3</sup> reativo	46	22,55%	17,01 – 28,91%
Anemia	6	3,00%	1,11 – 6.42%
Obesidade central	41	19,81%	14,60– 25.90%
PAS <sup>4</sup> >130mmHg	25	12,08%	7,97 – 17.31%
PAD <sup>4</sup> >85mmHg	24	11,59%	7,57%– 16.76%
Glicemia >110g/dl	15	7,25%	4,11 – 11.67%
HDL <sup>5</sup> baixo	73	35,27%	28,77 – 42,19%
Triglicérides > 150g/dl	86	41,55%	34,76 – 48,58%
<b>Doenças neurológicas definidoras de AIDS</b>			
Neurocriptococose	8	3,86%	1,68 – 7,47%

Neurotoxoplasmose	21	10,14%	6,39 – 15,09%
LEMP <sup>6</sup>	2	0,97%	0,12 – 3,45%
Linfoma NH <sup>7</sup>	1	0,48%	0,01 – 2,66%
Total	207	100%	-

Nota:

- 1- PVHA paciente vivendo com vírus da AIDS;
- 2- IC 95% - intervalo de confiança de 95%;
- 3- VDRL - *Venereal Disease Research Laboratory*, um teste para identificação de sífilis
- 4- PAS, PAD – pressão arterial sistólica e diastólica respectivamente
- 5- HDL – lipoproteína de alta densidade
- 6- LEMP: Leucoencefalopatia Múltipla Progressiva
- 7- Linfoma NH: linfoma Não Hodgkin

Dentre os pacientes, houve 14 indivíduos (6,76%) com hipotireoidismo, com intervalo de confiança de 95% de 3,75 a 11,09% (tabela 6.2).

46 entrevistados, ou seja, 22,55% dos portadores de HIV apresentavam VDRL positivos, todos foram em algum momento da vida tratados com penicilina benzatina ou doxiciclina, configurando apenas cicatriz sorológica da sífilis, ninguém com atividade da doença.

Seis pacientes apresentavam anemia com hemoglobina menor que 10 g/dl no momento da entrevista, representando três por cento da amostra.

Foram pesquisados atributos de síndrome metabólica em pacientes com HIV. A Obesidade central foi encontrada em 41 pacientes (19,81%). Para a pressão arterial, 25 pacientes (12,08%) apresentaram pressão sistólica maior que 130 mmHg, 24 pacientes (11,59%) com pressão diastólica maior que 85 mmHg. 15 pacientes (7,25%) apresentaram glicemia

maior que 110 g/dl. 73 pacientes (35,27%) apresentaram colesterol HDL baixo. E 86 pacientes (41,55%) apresentaram triglicérides alto.

Foi registrado um caso (0,48%) de linfoma não Hodgkin de células B neural em tratamento. Houve dois casos (0,97%) de provável Leucoencefalopatia Múltipla Progressiva (LEMP), compatível clinicamente com RNM de crânio sugestivo pelo tipo desmielinizante da lesão, mas sem confirmação do vírus JC no líquido. Dos pacientes entrevistados, oito pacientes (3,86%) tiveram diagnóstico de neurocriptococose no momento do diagnóstico de HIV, mas já tratados no momento da entrevista. Finalmente, dentro das doenças neurais definidoras de SIDA da amostra estudada, a mais prevalente foi a neurotoxoplasmose, no total de 21 pacientes (10,14%) apresentando a doença no momento do diagnóstico de SIDA, mas com o tratamento concluído no momento da entrevista.

Das medicações analisadas de forma individual, nove pacientes (4,35%) usavam ABC – Abacavir; 22 pacientes (10,63%) usavam DRV – Darunavir; 42 pacientes (20,29%) usavam AZT – Zidovudina; 92 pacientes (44,44%) usavam EFZ – Efavirenz; 24 pacientes (11,59%) usavam DTG – Dolutegravir; 52 pacientes (25,12%) usavam ATV – Atazanavir; 146 pacientes (70,53%) usavam TDF – Tenofovir; três pacientes (1,45%) usavam RAL – Raltegravir; e dez pacientes (6,76% ) usavam NVP – Nevirapina(tabela 6.3).

De forma conjunta como esquema, 78 pacientes (37,68% ) usavam o esquema 3 em 1 (TDF + 3TC + EFZ) e 14 pacientes (6,76%) usavam 2 em 1 (TDF + 3TC) mais o dolutegravir.

TABELA 6.3: Terapia Antirretroviral usados pelos pacientes, Hospital Universitário de Brasília, 2018, n = 207

	Frequência	Porcentagem	IC 95% <sup>1</sup>
--	------------	-------------	---------------------

ABC <sup>2</sup>	9	4,35%	IC 95% 2,01-8,09%
DRV <sup>3</sup>	22	10,63%	IC 95% 6,78-15,65%
AZT <sup>4</sup>	42	20,29%	IC 95% 15,03-26,42%
EFZ <sup>5</sup>	92	44,44%	IC 95% 37,56-51,49%
DTG <sup>6</sup>	24	11,59%	IC 95% 7,57-16,76%
ATV <sup>7</sup>	52	25,12%	IC 95% 19,37-31,60%
TDF <sup>8</sup>	146	70,53%	IC 95% 63,82-76,65%
RAL <sup>9</sup>	3	1,45%	IC 95% 0,30-4,18%
NVP <sup>10</sup>	10	4,83%	IC 95% 2,34-8,70%
3 em 1 <sup>11</sup>	78	37,68%	IC 95% 31,06-44,66%
2 em 1 + DTG <sup>12</sup>	14	6,76%	IC 95% 3,75-11,09%

Nota: 100% dos pacientes usavam 3TC. 1- IC95% - intervalo de confiança de 95%, 2-ABC – Abacavir. 3- DRV – Darunavir. 4-AZT – Zidovudina. 5- EFZ – Efavirenz 6- DTG – Dolutegravir 7- ATV – Atazanavir 8- TDF – Tenofovir 9- RAL – Raltegravir. 10- NVP – Nevirapina. 11- 3 em 1 = TDF + 3TC + EFZ, 13- 2 em 1 = TDF + 3TC

Dentre os entrevistados, 91 pacientes (43,96%) relataram ter sofrido algum efeito adverso da medicação, necessitando de trocar o esquema, e 35 pacientes (16,91%) relataram falha virológica em algum momento no decorrer do tratamento (tabela 6.4).

E ainda, 111 pacientes (53,62%) queixaram-se de alteração cognitiva, enquanto que 78 indivíduos (37,68%) foram classificados como prováveis portadores de HAND sintomáticos pelo método adotado na pesquisa.

**TABELA 6.4: Efeito adverso, queixa cognitiva, HAND e Falha virológica de Paciente Vivendo Com Vírus da AIDS Hospital Universitário de Brasília, 2018, n = 207**

	Frequência	Porcentagem	IC 95% <sup>2</sup>
Efeito adverso	91	43,96%	37,09 – 51,01%
Queixa cognitiva	111	53,62%	46,58 – 60,56%
HAND sintomático	78	37,68%	31,06 – 44,66%
Falha virológica	35	16,91%	12,07 – 22,72%

## 6.2 FALHA TERAPÊUTICA

Foi encontrado que a média da idade de pacientes portadores de HIV atendidos no HUB com a falha terapêutica é de 43,68 anos, não houve diferença estatisticamente significativa comparado a pacientes sem falha terapêutica, com “p” valor maior que 0,05. (tabela 6.5)

Em relação ao tempo de diagnóstico, os pacientes com falha terapêutica apresentaram tempo de diagnóstico médio de 14,08 anos, este, significativamente maior em comparação ao tempo de diagnóstico médio de



9,01 anos nos pacientes sem falha terapêutica, com “p” valor de 0,00022 (tabela 6.7).

**Tabela 6.5: característica epidemiológica de Pessoas Vivendo com HIV/AIDS associado a falha terapêutica. Hospital Universitário de Brasília, 2018, n = 207**

	<b>Sem falha terapêutica</b>	<b>Com falha terapêutica</b>	<b>Odds Ratio e RR<sup>1</sup></b>	<b>P valor</b>
Média da Idade	41,89 anos (DP 11,22)	43,68 anos (DP 10,97)	-	0,3873
Média do tempo de diagnóstico do HIV	9,01 anos (DP 7,23)	14,08 anos (DP 7,46)	-	0,0002
Pessoas de sexo feminino	46	11	Odds ratio 1,25  RR 1,04	0,5717
Etilista	78	20	Odds ratio 1,60  RR 1,08	0,2027
Tabagista atual	53	22	Odds ratio 3,79  RR 1,27	0,0003
Usuário de drogas ilícitas	40	13	Odds ratio 1,95  RR 1,13	0,0861
Pessoas com CV <sup>2</sup> atual 200-500	5	4	Odds ratio 4,93  RR 1,54	0,0136
Pessoas com CV atual >500	15	7	Odds ratio 2,87	0,0313

			RR 1,26	
Pessoas com CV inicial 200-500	9	0	Odds ratio 0,00	1,0000
			RR 0,90	
Pessoas com CV inicial > 500	140	33	Odds ratio 2,23	0,2824
			RR 1,12	
Pessoas com CD4 inicial <350	92	29	Odds ratio 3,99	0,0020
			RR 1,22	
Pessoas com CD4 atual <350	33	8	Odds ratio 1,21	0,6665
			RR 1,03	
N total	172	35	-	-

Nota: 1-RR – risco relativo 2- CV – carga viral

Na análise do sexo não houve significância estatística segundo critérios avaliados pelo p valor (tabela 6.5).

Dentre as substâncias químicas com dano potencial à saúde ingeridas ou inaladas pelos pacientes, a ingestão excessiva de álcool e o uso de drogas ilícitas não demonstraram valores estatisticamente significativos (p valor maior que 0,05). Mas em relação ao tabagismo, 22 pessoas (29,33%) tiveram falha terapêutica com p valor menor que 0,05, com Odds Ratio de 3,79, e Risco Relativo de 1,27.

Na análise de carga viral, 33 pacientes (19,07%) apresentaram falha virológica com carga viral inicial maior que 500, não houve significância estatística quando analisado o p valor. Já para pacientes com carga viral

inicial entre 200 e 500, apenas 9 amostras foram obtidas nesse intervalo, embora nenhum paciente tenha evoluído para falha terapêutica, a quantidade de amostras foi insuficiente para a análise de associação da carga viral com a falha virológica. Para carga viral atual, sete pacientes (31,81%) com carga viral maior que 500 apresentam falha virológica, com *Odds Ratio* de 2,87, Risco Relativo de 1,26, p valor menor que 0,05, ou seja, com significância estatística. E, entre aqueles com carga viral entre 200 e 500, quatro pacientes (44,44%) apresentaram falha virológica, com *Odds Ratio* de 4,93, risco relativo de 1,54, também com p valor menor que 0,05, demonstrando significância estatística.

Para o valor de linfócitos CD4 positivos no sangue, em pacientes com quantidade de CD4 atual menor que 350, apenas oito pacientes (19,51%) apresentaram falha virológica, não demonstrando significância estatística, com *Odds Ratio* de 1,21, Risco Relativo de 1,03, p valor maior que 0,05, mas para linfócitos CD4 no início do tratamento menor que 350, houve significância estatística, com 29 pacientes (23,96%) apresentando falha virológica, *Odds Ratio* de 3,99, Risco Relativo de 1,22, p valor menor que 0,05.

TABELA 6.6: Infecções oportunistas e VDRL dos portadores de HIV em pacientes com a falha terapêutica. Hospital Universitário de Brasília, 2018, n = 207

	Sem falha terapêutica	Com falha terapêutica	Odds Ratio e RR <sup>1</sup>	P valor
VDRL reagente	46	0	Odds ratio 0,83 RR 0,97	0,6917
Neurotoxoplasmose <sup>2</sup>	21	0	Odds ratio 0 RR 0,96	1,0000
Neurocriptococose <sup>3</sup>	8	0	Odds ratio 0	1,0000

			RR 0,96	
N total	172	35	-	-

Nota: 1- RR – risco relativo. 2- Neurotoxoplasmose: prévia, já tratada no estudo. 3- Neurocriptococose: prévia, já tratada no estudo

A sorologia não treponêmica para sífilis - VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) também não demonstrou associação com falha terapêutica, p valor maior que 0,05 (tabela 6.6).

A quantidade de amostra de pacientes com história prévia de neurotoxoplasmose e neurocriptococose tratadas foram poucas, com 21 e 8 casos respectivamente, sem nenhum caso de falha terapêutica em pacientes com história prévia dessas infecções oportunistas. Sendo assim, ambos *Odds Ratio* foram 0, Risco Relativo de 0,96, com p valor maior que 0,05, ou seja, sem significância estatística.

TABELA 6.7: relação de esquema terapêutico e efeito adverso à falha terapêutica. **Hospital Universitário de Brasília, 2018, n = 207**

	Sem falha terapêutica	Com falha terapêutica	Odds Ratio e RR <sup>1</sup>	P valor
Efeito adverso	81	10	Odds ratio 0,45 RR 0,88	0,0441
Esquema 3 em 1 <sup>2</sup>	73	5	Odds ratio 0,22 RR 0,82	0,0018
2 em 1 <sup>3</sup> + DTG	13	1	Odds ratio 0,35 RR 0,88	0,4726

N total	172	35	-	-
---------	-----	----	---	---

---

Nota: 1- RR – risco relativo. 2- 3 em 1 = tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC) + efavirenz (EFZ). 3- 2 em 1 = TDF + 3TC

Pacientes que sofreram efeitos colaterais a ponto de trocar o esquema terapêutico tiveram menor falha terapêutica neste estudo, com apenas dez pacientes (10,98%) apresentando falha virológica, *Odds Ratio* de 0,45 e Risco Relativo de 0,88 com “p” valor menor que 0,05(tabela 6.7).

Para esquemas de antirretrovirais, apenas cinco pacientes (0,06%) dos que atualmente usam o esquema 3 em 1 (tenofovir, lamivudina e efavirenz) apresentaram prévia falha terapêutica, *Odds Ratio* de 0,22, com Risco Relativo de 0,82, com p valor menor que 0,05. Já o esquema 2 em 1 (tenofovir e lamivudina) com dolutegravir (DTG), apenas um paciente (0,07%) apresentou a falha virológica, *Odds Ratio* de 0,35 , com Risco Relativo de 0,88, mas o p valor foi maior que 0,05, apontando que o valor não tem significância estatística.

### **6.3 OS FATORES ASSOCIADOS À ALTERAÇÃO NEUROCOGNITIVA NOS PORTADORES DE HIV**

O tempo médio de diagnóstico como portador de HIV foi quase igual entre amostras de pacientes com e sem HAND sintomáticos, com média de 9,871 e 9,876 anos respectivamente, p valor de 0,9969 (tabela 6.9).

Já a idade foi um fator de significância estatística. Pacientes com distúrbio neurocognitivo leve ou demência apresentaram idade média de 46,83 anos, uma idade significativamente maior quando comparados a pacientes sem sintomas neurocognitivos cuja média da idade é de 39,38 anos.

Nos pacientes com HAND sintomáticos, a média de linfócitos totais no momento da entrevista foi de 2193,35 células por mm<sup>3</sup>, sem diferença estatisticamente significativa em comparação a pacientes sem sintomas.

A razão de linfócitos CD4/CD8 foi na média de 0,3412 para pacientes com HAND sintomático, aumentando para 0,6032 no decorrer do tratamento. Sem diferença estatisticamente significativa em comparação a pacientes sem sintomas.

Nos valores encontrados de carga viral no início do tratamento e no momento da entrevista não houve significância estatística.

O valor do linfócitos CD4 inicial apresentou significância estatística, 52 pacientes (42,97%) apresentaram provável HAND sintomático, *Odds Ratio* de 1,82, Risco Relativo de 1,24 e p valor menor que 0,05, mas CD4 no momento da entrevista não demonstrou significância estatística, com p valor maior que 0,05.

Nenhuma substância abusiva usada mostrou significância estatística relacionado a HAND sintomático neste trabalho, com *Odds Ratio* de etilismo, de tabagismo e de uso de drogas ilícitas respectivamente de 1,28; 0,74 e 0,74. Todos com p valor maior que 0,05

Para HAND sintomático, aparentemente sexo feminino é um fator de risco para o desenvolvimento, com 29 pacientes (50,87%) apresentando HAND sintomático, *Odds Ratio* de 2,13, Risco Relativo de 1,37, e p valor menor que 0,05.

1- TABELA 6.9: Característica Epidemiológica de Pessoas com Distúrbio Neurocognitivo Associado a HIV sintomático. Hospital Universitário de Brasília, 2018, n = 207

	Sem HAND sintomáticos	Com HAND sintomático	Odds Ratio e RR	P valor
Média do tempo de	9,876 anos	9,871 anos	-	0,9969

diagnóstico  
de HIV

Média de Idade	39,38 anos	46,83 anos	-	0,0000
Média de CD4/CD8 inicial	0,3694	0,3412	-	0,1177
Média de CD4/CD8 atual	0,6760	0,6032	-	0,0859
Média de Linfócitos totais	2182,68/mm <sup>3</sup>	2193,35/mm <sup>3</sup>	-	0,9272
Pessoas com CV <sup>1</sup> atual 200-500	4	5	Odds ratio 2,33	0,2076
			RR 1,46	
Pessoas com CV atual >500	11	11	Odds ratio 1,86	0,1657
			RR 1,30	
Pessoas com CV inicial 200-500	8	1	Odds ratio 0,13	0,1000
			RR 0,59	
Pessoas com CV inicial > 500	112	61	Odds ratio 1,09	0,8612

				RR 1,03
Pessoas com CD4 inicial <350	69	52	Odds ratio 1,82	0,0476
				RR 1,24
Pessoas com CD4 atual <350	23	18	Odds ratio 1,40	0,3383
				RR 1,14
Etilismo	58	40	Odds ratio 1,28	0,3774
				RR 1,10
Tabagismo atual	50	25	Odds ratio 0,74	0,3305
				RR 0,89
Drogas ilícitas	34	19	Odds ratio 0,74	0,3305
				RR 0,89
Sexo feminino	28	29	Odds ratio 2,13	0,0157
				RR 1,37



N total	129	78	-	-
---------	-----	----	---	---

Nota: 1- CV – carga viral

A fórmula obtida por regressão logística incondicional de HAND sintomático e idade demonstra que o risco de ter alteração neurocognitiva sintomática associada a HIV aumenta em 6,5% a cada ano a partir de 50 anos de idade, com previsão de quase totalidade (98,68%) dos pacientes apresentarem sintomas cognitivos aos 66 anos de idade.

REGRESSÃO LOGÍSTICA INCONDICIONAL 1: HAND sintomático e Idade.  
Hospital Universitário de Brasília, 2018, n = 207

	Odds Ratio	IC 95%		Coefficiente	P-Valor
<b>Idade</b>	1.0671	1,0370	1,098	0.0650	0.0000
<b>CONSTANTE</b>	*	*	*	-3,3032	<u>0.0000</u>

Nota: -2\*Log-Likelihood final:  
251,7413

FORMULA 6.2: Probabilidade de desenvolver HAND sintomático por idade

$$P(I) = I * 0,065 - 3,3032$$

Nota:

P(I): probabilidade de ter HAND sintomático

I: Idade (em anos)

Com a anemia não houve significância estatística entre pacientes com ou sem HAND sintomáticos, embora com Odds Ratio de 3,39 e Risco Relativo de 1,88, p valor foi maior que 0,05 (tabela 6.10).

Dos seis parâmetros relacionados a síndrome metabólica que são: a obesidade central, a pressão arterial sistólica e diastólica, a glicemia, o colesterol HDL e os triglicerídeos, os três primeiros têm significância estatística. Dentre os pacientes com a obesidade central, 21 pacientes (51,21%) apresentaram possível HAND sintomático, *Odds Ratio* de 2,04 e Risco Relativo de 1,35. Já para a pressão arterial, 15 pacientes (60%) com pressão sistólica aumentada apresentavam possível HAND sintomático, com *Odds Ratio* de 2,83 e Risco Relativo de 1,63, e 15 pacientes (62,5%) com pressão arterial diastólica aumentada apresentaram possível HAND sintomático, com Odds Ratio de 3,14 e Risco Relativo de 1,74, todos com p valor abaixo de 0,05.

Das coinfeções e doenças definidoras de AIDS estudadas nessa dissertação, sífilis, neurotoxoplasmose e neurocriptococose não houve significância estatística com HAND sintomática, com Odds Ratio de 0,74; 2,42 e 0,99 respectivamente, mas com p valor maior que 0,05.

Histórico de efeitos colaterais com troca de esquema posteriormente não houve correlação estatística com HAND sintomáticos.

1- TABELA 6.10: Comorbidades e Infecções Oportunistas de Pessoas com Distúrbio Neurocognitivo Associado a HIV sintomático. Hospital Universitário de Brasília, 2018, n = 207

	Sem HAND sintomáticos	Com HAND sintomático	Odds Ratio e RR <sup>1</sup>	P valor
Anemia (Hb<10)	2	4	Odds ratio 3,39 RR 1,88	0,2033

Glicemia > 110	6	9	Odds ratio 2,67	0,0945
			RR 1,60	
Obesidade Central	20	21	Odds ratio 2,04	0,0406
			RR 1,35	
PAS <sup>2</sup> >135 mmHg	10	15	Odds ratio 2,83	0,0140
			RR 1,63	
PAD <sup>3</sup> >85 mmHg	9	15	Odds ratio 3,14	0,0120
			RR 1,74	
HDL <sup>4</sup> baixo	49	24	Odds ratio 0,72	0,2924
			RR 0,89	
Triglicerídeo	52	34	Odds ratio 1,14	0,6426
			RR 1,05	
VDRL reagente	31	15	Odds ratio 0,74	0,4141
			RR 0,90	

Neurotoxoplasmose	9	12	Odds ratio	0,0602 2,42
Prévio			RR	1,50
Neurocriptococose	5	3	Odds ratio	1,0000 0,99
Prévio			RR	0,99
N total	129	78	-	-

Nota: 1- RR – risco relativo. 2- PAS – pressão arterial sistólica (medida em mmHg). 3- PAD – pressão arterial diastólica (medida em mmHg). 4- HDL – colesterol de alta densidade

Dos medicamentos individualmente analisados, abacavir (ABC), darunavir (DRV), zidovudina (AZT), efavirenz (EFZ), dolutegravir (DTG), atazanavir (ATV), tenofovir (TDF), raltegravir (RAL) e nevirapina (NVP), nenhum demonstrou associação estatisticamente significativa com HAND sintomáticos (tabela 6.11)

**TABELA 6.11: Tratamento de Pessoas com Distúrbio Neurocognitivo Associado a HIV sintomático. Hospital Universitário de Brasília, 2018, n = 207**

	Sem HAND sintomáticos	Com HAND sintomático	Odds Ratio e RR <sup>1</sup>	P valor
ABC <sup>2</sup>	4	5	Odds ratio 2,14 RR 1,42	0,3018
DRV <sup>3</sup>	11	11	Odds ratio	0,2072

			1,76	
			RR 1,27	
AZT <sup>4</sup>	23	19	Odds ratio 1,48	0,2576
			RR 1,17	
EFZ <sup>5</sup>	57	35	Odds ratio 1,02	0,9233
			RR 1,01	
DTG <sup>6</sup>	14	10	Odds ratio 1,21	0,6682
			RR 1,07	
ATV <sup>7</sup>	33	19	Odds ratio 0,93	0,8442
			RR 0,97	
TDF <sup>8</sup>	96	50	Odds ratio 0,61	0,1146
			RR 0,82	
RAL <sup>9</sup>	2	1	Odds ratio 0,82	1,0000
			RR 0,93	
NVP <sup>10</sup>	7	3	Odds ratio 0,69	0,7458
			RR 0,88	
Esquema 3 em 1 <sup>11</sup>	51	27	Odds ratio 0,81	0,4790
			RR 0,92	
Esquema 2 em 1 <sup>12</sup> +	9	5	Odds ratio 0,91	1,0000

DTG			RR 0,96	
Efeito adverso	52	39	Odds ratio	0,1734
			1,48	
de TARV			RR 1,16	
N total	129	78	-	-

---

Nota: 1- RR – risco relativo. 2- ABC – Abacavir. 3- DRV – Darunavir. 4- AZT – Zidovudina. 5- EFZ – Efavirenz. 6- DTG – Dolutegravir. 7- ATV – Atazanavir. 8- TDF – Tenofovir. 9- RAL – Raltegravir. 10- NVP – Nevirapina. 11- 3 em 1 = TDF + 3TC + EFZ. 12- 2 em 1 = TDF + 3TC

Na análise de esquema antirretroviral, os esquemas 3 em 1 ( tenofovir, lamivudina e efavirenz) e esquema 2 em 1 (tenofovir e lamivudina) com dolutegravir (DTG) foram analisados, sem demonstração de associação estatisticamente significativa.

### **6.3.1 *Insight* (auto conhecimento) das alterações neurocognitivas das PVHA, e a sua importância no diagnóstico de HAND**

Ao perguntar “Você tem dificuldades para prestar atenção, por exemplo, para conversar, ler um jornal ou assistir a um filme?”, dos pacientes com HAND sintomáticos, apenas 28 (35,9%) responderam “sim” para esses questionamentos apresentando queixa de atenção, todavia 23 (17,83%) relataram queixa de atenção mesmo não tendo HAND sintomático (Tabela 6.12)

De maneira semelhante, ao perguntar “você sente que está mais lento quando pensa, planeja atividades ou resolve problemas?” em apenas 28 (35,9%) dos casos os pacientes responderam “sim” para e esse questionamento apresentando queixa de lentificação psicomotora, e ainda

17 (13,18%) relataram lentificação psicomotora mesmo não tendo HAND sintomático.

Já para a pergunta “Você tem perda de memória frequente? Costuma se esquecer de eventos especiais ou encontros, inclusive os mais recentes?” 49 (62,82%) pacientes responderam “sim”, no entanto, quantidade substancial de 42 pacientes (32,56%) relataram queixas de memória mesmo não tendo HAND sintomático.

TABELA 6.12: Frequência de Queixas dos Pacientes com **Distúrbio Neurocognitivo Associado a HIV sintomático. Hospital Universitário de Brasília, 2018, n = 207**

HAND sintomático	Queixa	Frequência	Porcentagem	IC 95%
Presente	Lentificação	28	35,90%	25,34 – 47,56%
	Atenção	28	35,90%	25,34 – 47,56%
	Memória	49	62,82%	51,13 – 73,50%
	Total	78	100%	-
Ausente	Lentificação	17	13,18%	7,87 – 20,26%
	Atenção	23	17,83%	11,65 – 25,54%
	Memória	42	32,56%	24,57 – 41,36%
	Total	129	100%	-

Nota: IC 95% - intervalo de confiança de 95%

A Razão de Odds (*Odds Ratio*) e o Risco Relativo (RR) encontrados foram todos maiores que 1 para queixas de atenção, lentificação psicomotora e memória, com p valor calculado menor que 0,05, demonstrando associação com HAND sintomático estatisticamente significativa ante tais queixas. O maior valor de risco foi atribuído a queixa de lentificação psicomotora, com RR de 1,83 e razão de Odds de 3,6894. E o melhor p valor foi dado à queixa de memória, com o valor de 0,0000 (tabela 6.13).

TABELA 6.13: Odds Ratio e Risco Relativo – Queixa de Atenção, Memória, Lentificação Psicomotora x **Pessoas com Distúrbio Neurocognitivo Associado a HIV sintomático. Hospital Universitário de Brasília, 2018, n = 207**

HAND sintomático	Odds Ratio	IC 95%	RR	IC 95%	p ( $X^2$ )
Queixa de Atenção	2,58	1,35 – 4,92	1,51	1,09 – 2,08	0,0021
Queixa de lentificação psicomotora	3,69	1,85 – 7,34	1,83	1,24 – 2,69	0,0001
Queixa de memória	3,50	1,94 – 6,30	1,62	1,27 – 2,07	0,0000

Nota: IC 95% - intervalo de confiança de 95%

Para a avaliação do *Insight* (ou anosognosia – a falta de identificação do próprio problema), reuniram-se as informações de queixas de atenção, lentificação psicomotora e de memória em uma simples queixa cognitiva. Foi realizada pesquisa de associação de queixa cognitiva com presença de HAND sintomáticos. Como resultado, encontrou-se que do total de 78 pacientes com HAND presente, 57 indivíduos (73,07%) queixaram-se de alguma forma de alteração cognitiva. Ou seja, pouco mais de um a cada quatro pacientes com HAND sintomático não têm a percepção de que



vivenciam problemas neurocognitivos, e sequer detectam a redução de suas capacidade em realizar tarefas cotidianas (tabela 6.14).

TABELA 6.14: Queixa cognitiva e **Pessoas com Distúrbio Neurocognitivo Associado a HIV sintomático. Hospital Universitário de Brasília, 2018, n = 207**

	HAND ausente	HAND presente
Sem queixa	75	21
Com alguma queixa	54	57
P ( $X^2$ ) = 0,0000127535	Odds ratio 3,7698	IC 95% 2,0474-6,9415
	RR 1,6059	IC 95% 1,2907-1,9981

Nota: HAND – desordem neurocognitivo associado a HIV; RR – risco relativo; IC 95% - intervalo de confiança 95%

Através da regressão logística, uma ferramenta que estima a probabilidade de um determinado evento, foi feito um modelo matemático da probabilidade de ter HAND sintomático de acordo com as três queixas cognitivas: a atenção, a lentificação psicomotora e a memória (fórmula 1)

REGRESSÃO LOGÍSTICA INCONDICIONAL 2: *Pessoas com Distúrbio Neurocognitivo Associado a HIV sintomático e queixas do paciente. Hospital Universitário de Brasília, 2018, n = 207*

	Odds Ratio	IC 95%		Coefficiente	P-Valor
<b>Queixa de atenção</b>	1.2541	0.5803	2.7103	0.2264	0.5647
<b>Queixa de lentificação psicomotora</b>	<u>2.2832</u>	<u>1.0413</u>	<u>5.0060</u>	0.8256	<u>0.0393</u>
<b>Queixa de memória</b>	<u>2.5488</u>	<u>1.3236</u>	<u>4.9080</u>	0.9356	<u>0.0051</u>
<b>CONSTANTE</b>	*	*	*	-1.1956	<u>0.0000</u>

Nota: -2\*Log-Likelihood final: 250.0079

FORMULA 6.1: probabilidade de ter HAND sintomático de acordo com respostas das perguntas de rastreio

$$P(A, L, M) = 0,2264 * A + 0,8256 * L + 0,9356 * M - 1,1956$$

Nota:

P(A,L,M): probabilidade de ter HAND sintomático

A: Queixa de Atenção, igual a 1 se presente, igual a 0 se ausente

L: Queixa de Lentificação Psicomotora, igual a 1 se presente, igual a 0 se ausente

M: Queixa de Memória, igual a 1 se presente, igual a 0 se ausente

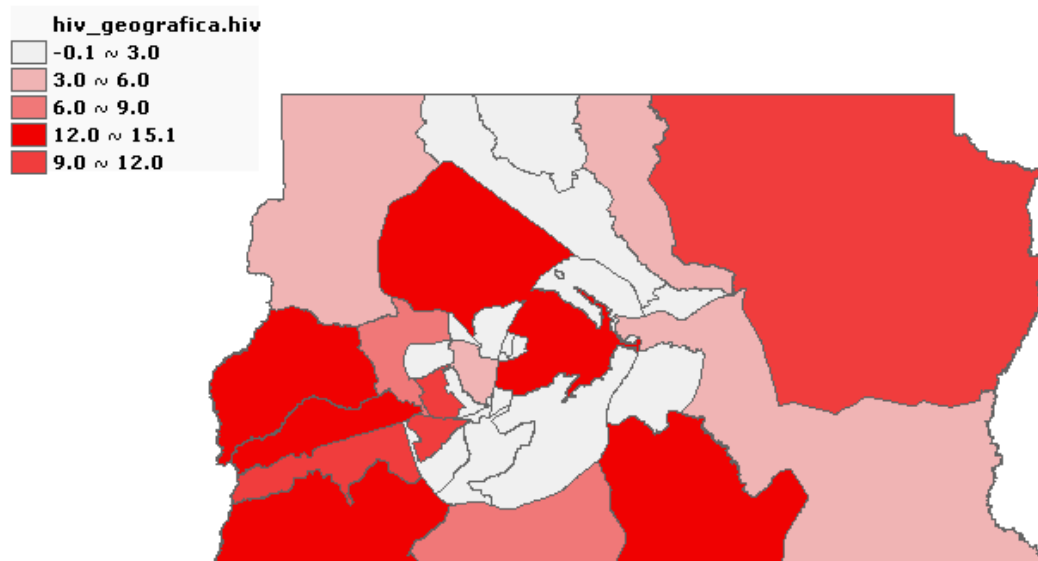
De acordo com este modelo matemático, há probabilidade de 79,2% de se ter HAND sintomático se o paciente apresentar as três queixas cognitivas ( $A = L = M = 1$ ). Nota-se que ao realizar análise multivariada, a queixa de atenção teria a menor significância, com coeficiente baixo e p valor maior que 0,05.

## 6.4 ANÁLISE GEOGRÁFICA

### 6.4.1 Análise Geográfica de Distribuição de Casos de HIV na amostra

Em relação à procedência dos participantes do estudo, 153 (73,92 %) são provenientes do DF, 54 (26,08%) são provenientes de outros estados, sendo 49 pacientes de Goiás, dois de Tocantins, um de São Paulo, um da Bahia e um de Minas Gerais.

A distribuição absoluta dos pacientes atendidos no HUB, com HIV, selecionados por essa amostra foi avaliada a seguir, com destaque para a periferia do Distrito Federal, onde se concentra o maior número de casos de pacientes com HIV (Figura 6.1).



---

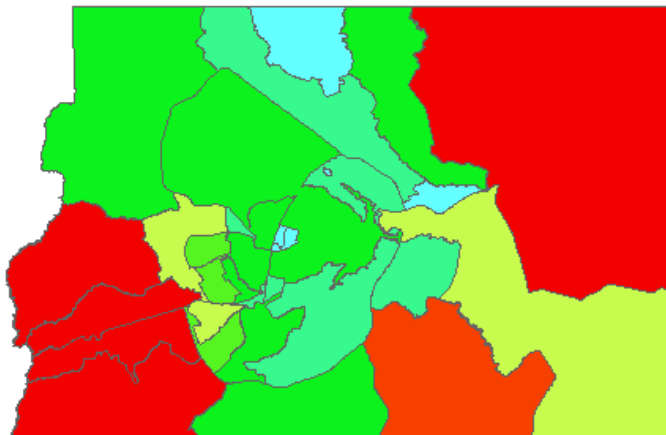
**FIGURA 6.1:** distribuição da procedência de pacientes com HIV da amostra estudada, no Hospital Universitário de Brasília, 2018.

Já, com base na razão de Kernel, ficou ainda mais evidente a distribuição de casos de HIV com maior prevalência na periferia do Distrito Federal, em comparação ao centro, com concentração de casos no sudoeste (formado pelas regiões administrativas de Ceilândia, Samambaia, Recanto das Emas e Gama) e nordeste (formado pela região de Planaltina) do Distrito Federal, o que se conhece como “*cluster*”. (Figura 6.2).

Parâmetros do Kernel  
Tema de Eventos : ras\_codeplan  
Nome do atributo : hiv\_geografica.hiv  
Raio adaptativo  
Cálculo:Densidade  
Função:Quártico

hiv\_geografica.razao\_kernel

-0.0001 ~ 2.2813
2.2813 ~ 4.5626
4.5626 ~ 6.8440
6.8440 ~ 9.1253
9.1253 ~ 11.4066
11.4066 ~ 13.6879
13.6879 ~ 15.9692
15.9692 ~ 18.2506
18.2506 ~ 20.5319
20.5319 ~ 22.8133

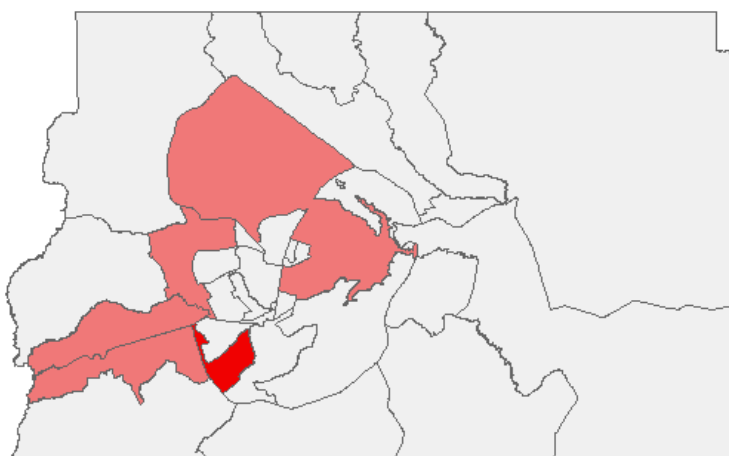


**FIGURA 6.2:** distribuição da procedência de pacientes com HIV da amostra estudada , no Hospital Universitário de Brasília, 2018, corrigido por Razão de Kernel

Pelo Lisa Map, Plano Piloto, Vila Planalto, Taguatinga, Samambaia, Recanto das Emas e Riacho Fundo II são áreas onde há distribuição de casos estatisticamente significante (figura 6.3).

ras\_codeplan.LISAMap

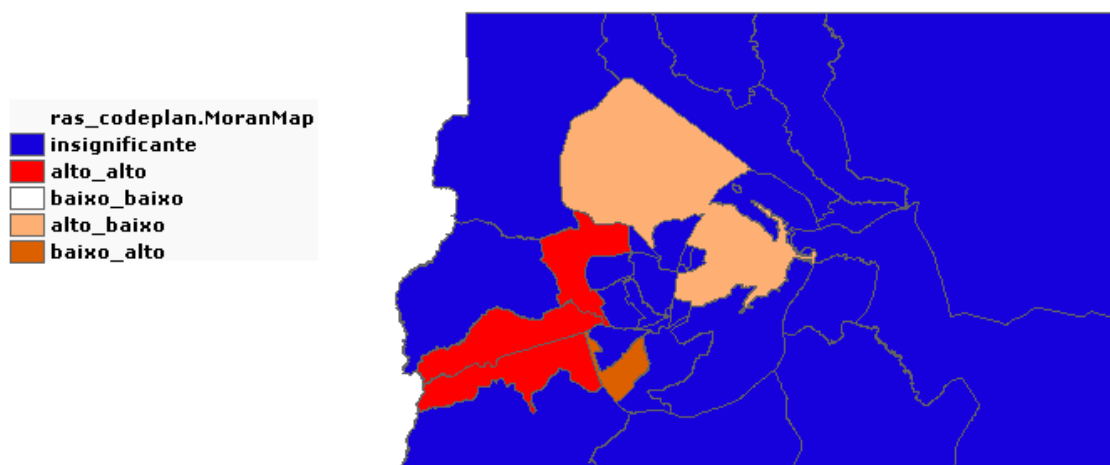
sem_sig
sig_95
sig_99



**FIGURA 6.3: LISA Map de distribuição da procedência de pacientes com HIV da amostra estudada , no DF**

Nota: Região vermelha mostra locais com significância > 95%;

Foi realizada também, no presente estudo, a análise com Moran Map, registrando a ausência de regiões com tendência de baixa prevalência de HIV estatisticamente significativa (com significância estatística maior que 95%), mas dentre as regiões com tendência de alta prevalência estão as regiões administrativas de Samambaia, do Recanto das Emas e de Taguatinga, excluindo Planaltina, Ceilândia e Gama nas quais foi demonstrada alta prevalência pela razão de Kernel. Já as regiões Brasília e Riacho Fundo II foram constatadas como regiões de transição, sendo que em Brasília detectou-se alta frequência de casos de HIV contrastando com a expectativa que era de que nesta região ocorressem poucos casos. Em contrapartida, a região de Riacho Fundo II para qual a expectativa era de uma frequência elevada de casos, apresentou uma baixa frequência (figura 6.4).

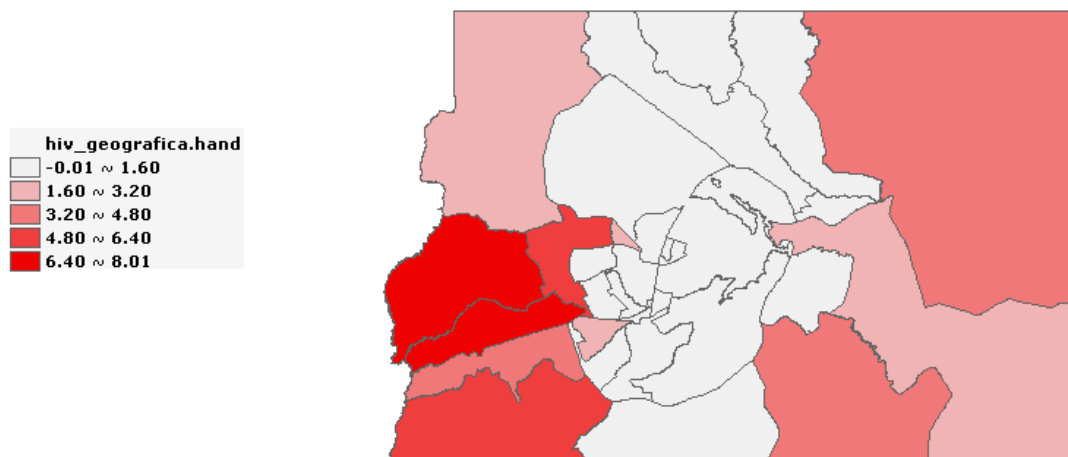


**FIGURA 6.4: Moran Map de distribuição da procedência de pacientes com HIV da amostra estudada , no Hospital Universitário de Brasília, 2018.**

Nota: Moran Map com  $p < 0,05$ ,

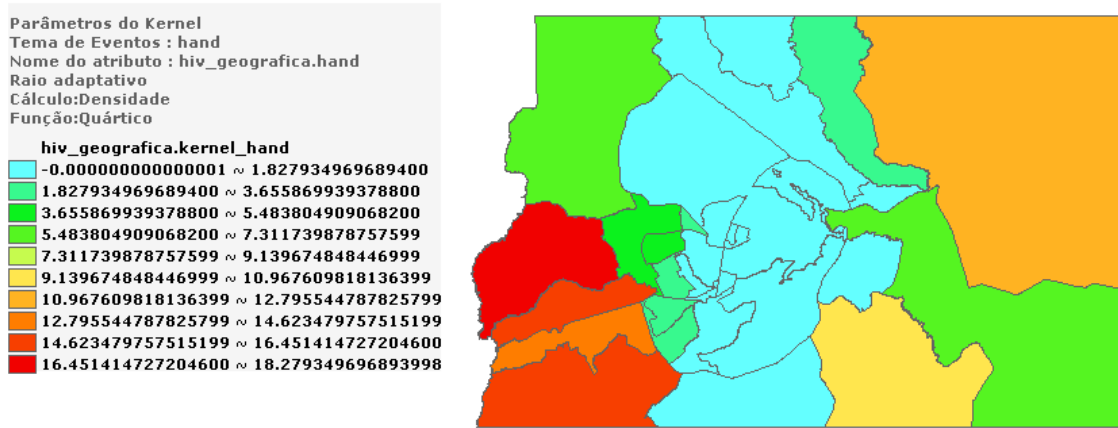
### 6.4.2 Análise Geográfica de distribuição de casos de HAND sintomáticos

De maneira semelhante, os dados referentes ao HAND sintomático foram analisados quanto à distribuição de casos em valor absoluto (figura 6.5). Para o HAND, encontrou-se a nítida concentração de casos na periferia leste e oeste, com quase nenhuma concentração no centro do DF.



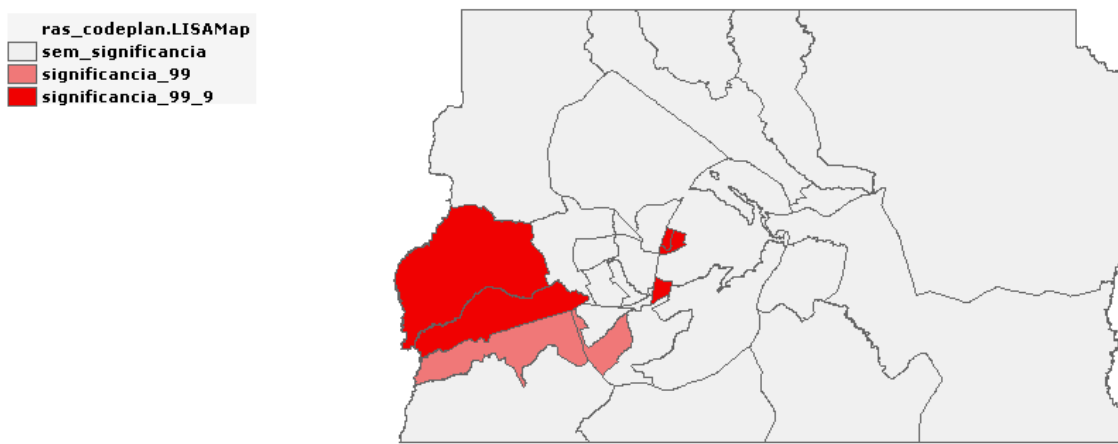
**FIGURA 6.5:** distribuição de Distúrbio Neurocognitivo Associado a HIV da amostra estudada, no Hospital Universitário de Brasília, 2018.

Esses dados foram reanalisados de acordo com a correção feita pela Razão de Kernel, que também demonstrou uma nítida concentração de casos na periferia leste e oeste do DF, todavia agora de forma mais clara (figura 6.6)



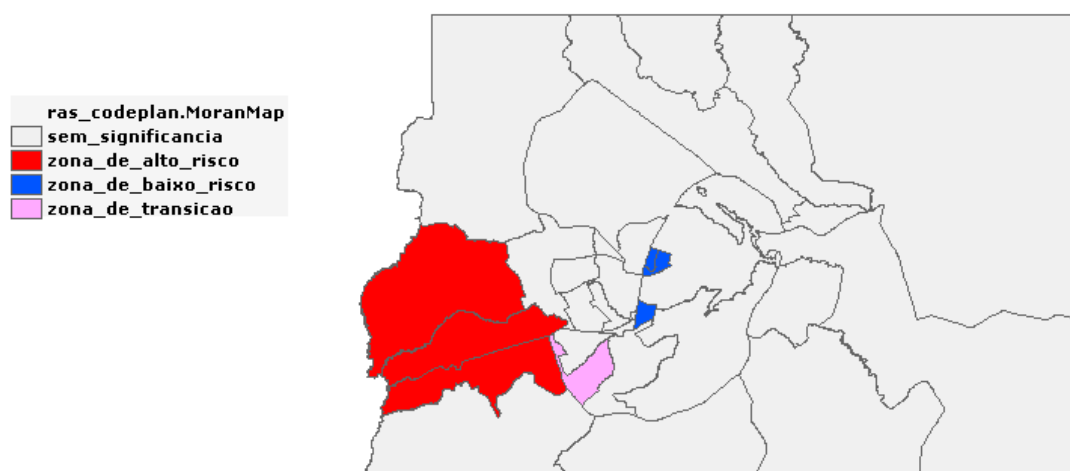
**FIGURA 6.6:** distribuição de HAND sintomáticos da amostra estudada , no Hospital Universitário de Brasília, 2018, corrigido por Razão de Kernel

E então por meio do LISA Map, foram detectadas as regiões com presença de casos de HAND sintomáticos com significância estatística maior que 95% (figura 6.7), destacando-se as regiões administrativas de Ceilândia, de Samambaia, do Recanto das Emas, do Riacho Fundo II, da Octogonal, do Cruzeiro e da Candangolândia como áreas onde há distribuição de casos estatisticamente significante.



**FIGURA 6.7:** *LISA Map* de distribuição de HAND sintomáticos da amostra estudada , no Hospital Universitário de Brasília, 2018.

Por meio do Moran Map, detectaram-se, dentre as regiões administrativas, as zonas de alto risco, de baixo risco e de transição para o desenvolvimento do HAND sintomático. São zonas de alto risco a região de Ceilândia, da Samambaia e do Recanto das Emas. São zonas de baixo risco, as regiões do Octogonal, do Cruzeiro e da Candangolândia. E, por fim, é uma zona de transição, o Riacho Fundo II, para qual a expectativa era de uma frequência elevada de casos, mas que apresentou uma baixa frequência (figura 6.8).

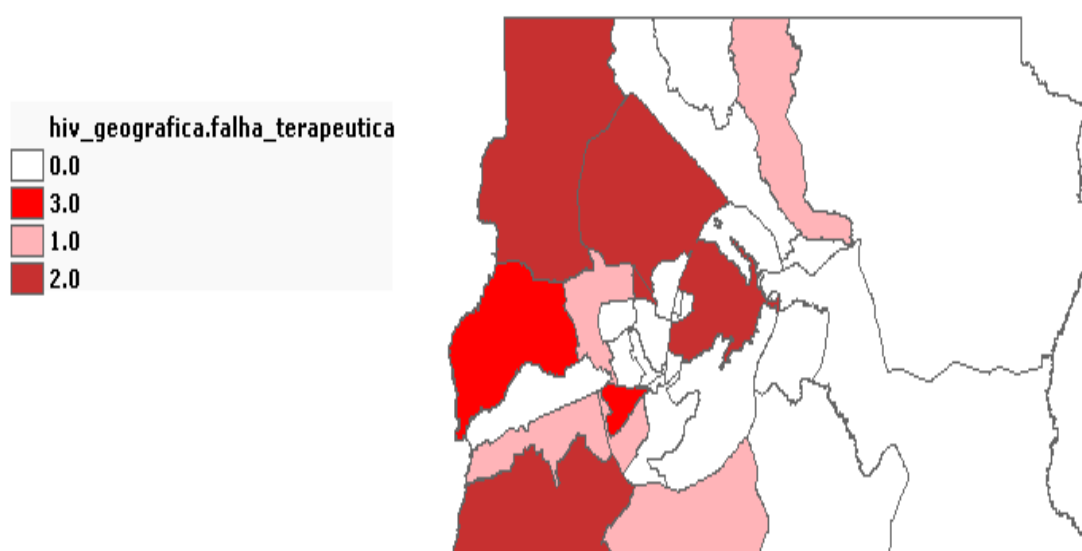


**FIGURA 6.8:** *Moran Map* de distribuição de HAND sintomáticos da amostra estudada , no Hospital Universitário de Brasília, 2018.

#### 6.4.3 Análise Geográfica de Distribuição de Casos de Falha Viroológica

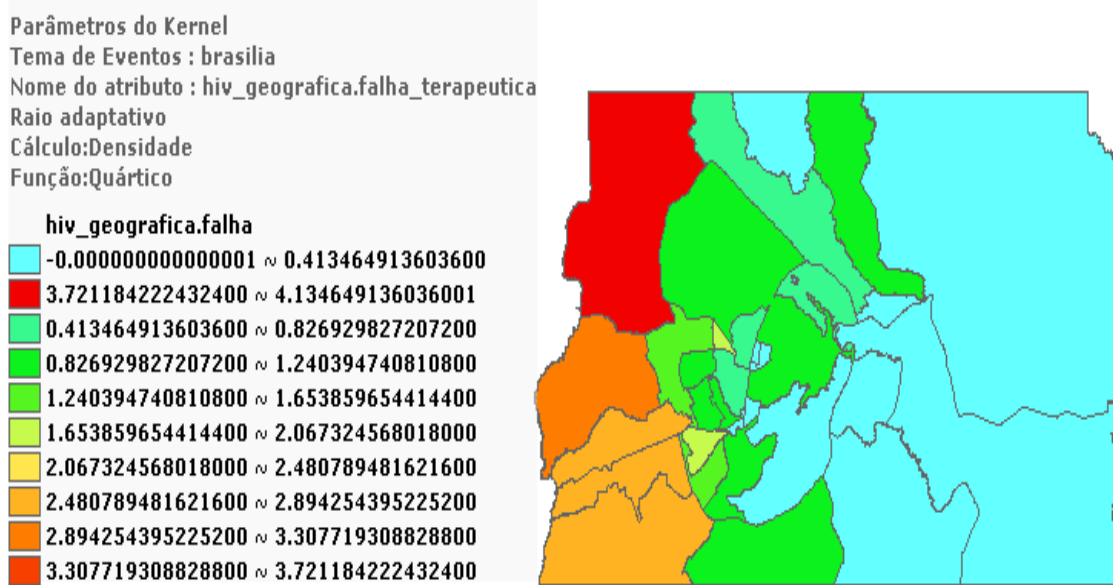


Para a falha virológica, a distribuição absoluta de casos de falha concentrou-se na região oeste do Distrito Federal, padrão bem distinto aos dos casos de HAND sintomáticos (figura 6.9)



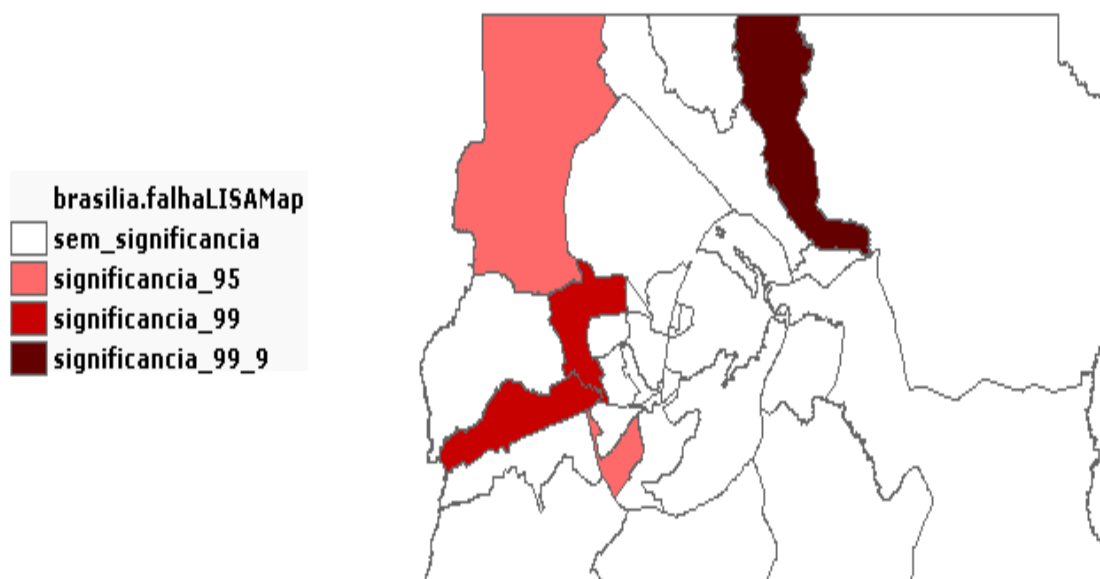
**FIGURA 6.9:** distribuição de Pessoas vivendo com HIV/AIDS que houve falha virológica na amostra estudada no Hospital Universitário de Brasília, 2018.

A correção por Razão de Kernel de distribuição de falha virológica demonstra predominância maior na região oeste de forma mais evidente, com Brazlândia destacando-se por representar a região de maior concentração de casos (figura 6.10)



**FIGURA 6.10:** distribuição de Pessoas vivendo com HIV/AIDS que houve falha virológica na amostra estudada , no Hospital Universitário de Brasília, 2018., corrigido por Razão de Kernel

Ao realizar a análise geográfica por LISA Map, as regiões administrativas com significância estatística maior que 95% foram apenas cinco: Brazlândia, Taguatinga, Samambaia, Riacho Fundo II, e Sobradinho (figura 6.11)

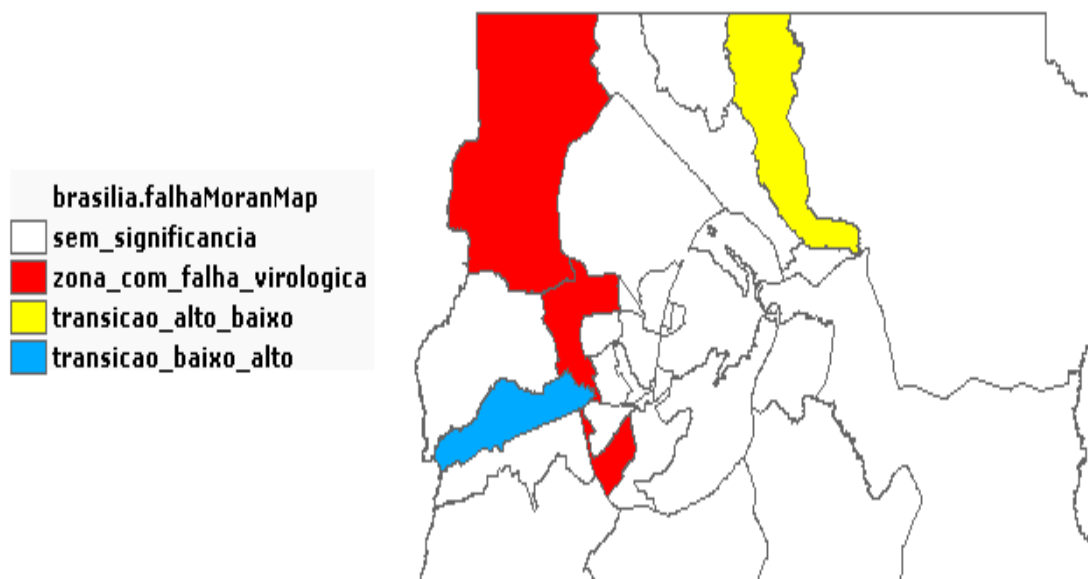


**FIGURA 6.11: LISA Map de distribuição de Pessoas vivendo com HIV/AIDS que houve falha virológica na amostra estudada, no Hospital Universitário de Brasília, 2018.**

Nota:

Região vermelha mostra locais com significância > 95%;

Finalmente, a análise por meio do Moran Map indica que as PVHA das regiões de Brazlândia, Taguatinga e Riacho Fundo têm alto índice de falha virológica. As regiões de transição são Samambaia, com baixo índice de falha virológica em meio a regiões com alto índice, e Sobradinho, que em meio às regiões sem pacientes com falha virológica, é a única região que apresentou a falha (figura 6.12).



**FIGURA 6.12: Moran Map de distribuição de Pessoas vivendo com HIV/AIDS que houve falha virológica na amostra estudada , no Hospital Universitário de Brasília, 2018.**

Nota:

Moran Map com  $p < 0,05$ ,

## 6.5 HAND SINTOMÁTICO E FALHA VIROLÓGICA

Finalmente, testada a associação da presença de HAND sintomáticos com histórico de falha virológica, não foi possível encontrar vínculo estatisticamente significativo entre eles. Com *Odds Ratio* de 1,4941, Risco Relativo de 1,0728 e p valor maior que 0,05.

TABELA 6.12 Distúrbio Neurocognitivo Associado a HIV; sintomático e falha virológica. **Hospital Universitário de Brasília, 2018, n = 207**

	Falha Virológica Ausente	Falha Virológica Presente	Odds Ratio e *RR	P valor
HAND	62	16	Odds ratio	0,2819

sintomático			1,4941	
-------------	--	--	--------	--

			RR	
			1,0728	

N total	172	35	-	-
---------	-----	----	---	---

---

Nota:\*RR – risco relativo;

## 7. DISCUSSÃO

Na amostra analisada de Pessoas Vivendo com HIV/AIDS (PVHA) no Hospital Universitário de Brasília (HUB), a prevalência do sexo masculino foi maior (72,45%) que a do sexo feminino, tal dado está em consonância com os registros de pesquisas semelhantes realizadas em outros estados e também com registros de outros países que têm renda *per capita* elevada como Estados Unidos, países do Oeste da Europa e países da Oceania.

Embora com índice de desigualdade elevado, o Distrito Federal tem o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) alto, comparável ao IDH de países desenvolvidos(55,82). Por essa razão, como era de se esperar, os parâmetros epidemiológicos apresentados pelo DF assemelham-se aos encontrados em países desenvolvidos, e distanciam-se dos parâmetros apresentados em países da África e da América Central. Nesses países que ainda passam por desenvolvimento, prevalece HIV em pessoas do sexo feminino.

Estipula-se que o motivo dessa dicotomia está relacionada à característica demográfica. Aparentemente, em locais cujo IDH é mais baixo, a prevalência de mulheres com comportamento de risco é maior, enquanto que em países com IDH mais elevado, a transmissão entre homens é mais alta, sendo prevalente o risco nas relações homoafetivas (9,33,41,83).

Embora haja viés de escolha de amostra por conveniência, as 207 amostras colhidas representam quase a totalidade de casos de HIV acompanhados nos 2 ambulatórios de infectologia do HUB tornando amostra possivelmente fidedigna a prevalência real.

Majoritariamente a população estudada apresentava inicialmente alto valor de CV e baixa imunidade (linfócitos CD4), com 85,22% com carga maior que 500 e linfócitos CD4 menor que 350 em 59,61% dos casos. No decorrer do tratamento esse padrão mudou, com prevalência de baixa CV e alta imunidade, mas ainda com 10,84% dos pacientes com CV maior que

500, 15,27% com CV detectável e 20,20% com linfócitos CD4 menor que 350.

Os valores acima relatados são preocupantes, visto que a meta proposta pela Organização das Nações Unidas para até 2020, chamada de meta 90-90-90, 90% dos pacientes portadores de HIV diagnosticados, com 90% em tratamento e 90% com carga viral indetectável(9), ainda não foi alcançada sequer em um hospital escola de referência em infectologia como é hoje o HUB.

Já sobre os esquemas de tratamento, o mais prevalente observado na pesquisa foi o de 3 em 1 (tenofovir, lamivudina e efavirenz), representando mais de um terço da amostra (37,68%), justificado por ser o esquema de primeira escolha de 2013 a 2017(9,26). Individualmente os medicamentos mais prevalentes na ordem são: lamivudina (100%), tenofovir (70,53%), efavirenz (44,44%), atazanavir (25,12%), zidovudina (20,29%), dolutegravir (11,59%), darunavir (10,63%), nevirapina (4,83%), abacavir(4,35%) e raltegravir(1,45%). Provavelmente o dolutegravir, que está na sexta posição de prevalência atualmente, chegará a ser um dos mais importantes nos próximos anos, quiçá o principal medicamento, porque desde 2017 tornou-se parte do esquema de primeira escolha: o esquema 2 em 1 (tenofovir e lamivudina) mais dolutegravir.

Em relação ao uso de substâncias químicas, ficou constatado na pesquisa que quase a metade (47,34%) dos pacientes ingere quantidade maior que 70g de álcool por semana, quase um terço dos participantes no estudo fumam (36,23%) e quase um quarto (25,60%) dos pacientes afirmaram fazer uso de drogas ilícitas. Embora sejam números bastante preocupantes pelas interações com medicamentos, esses valores ainda estão abaixo de valores encontrados em estudos norte americanos(20,62,84). Vale lembrar que o uso de substâncias químicas é causa reversível de aumento de letalidade, por esse motivo, os pacientes

nessas condições, devem constantemente serem encorajados a suspender o uso de tais substâncias.

Dos fatores relacionados a síndrome metabólica, insta informar que ao contrário do se espera, aquele estereótipo de magreza e desnutrição de pacientes com HIV não é a realidade desta pesquisa, em verdade, o que se observou foi que quase um a cada cinco pacientes apresenta obesidade central (19,81%), e quase a metade dos pacientes tem triglicérideo alto (41,55%). Os fatores de risco cardiovasculares também estão associados a possibilidade de desenvolver demência e são fatores reversíveis pela simples mudança nos hábitos de vida do paciente, ou seja, neste caso, tem-se a viabilidade de um intervenção acessível e de baixo custo.

Em se tratando de doenças neurais definidoras de AIDS, um a cada 10 pacientes (10,14%) dos portadores de HIV apresentou diagnóstico de neurotoxoplasmose, e 3,86% diagnóstico de neurocriptococose, seguidas de Leucoencefalopatia Múltipla Progressiva (LEMP - 0,97%) e Linfoma não Hodgkin (0,48%), sem nenhum registro de tuberculose e doença de chagas cerebral. Outros estudos brasileiros também apresentaram maior prevalência de neurotoxoplasmose, seguida de neurocriptococose para doenças definidoras de AIDS de acometimento cerebral, com presença de neurotoxoplasmose aproximadamente três vezes maior que a de neurocriptococose (9,33,83), no entanto, esperava-se maior número de diagnósticos de tuberculose de acometimento neural pela epidemiologia brasileira. Essa baixa taxa de diagnóstico de tuberculose neural pode ser pelo fato de o DF ter a menor incidência de tuberculose no Brasil, e também pelo fato de que a maior prevalência de tuberculose no DF está localizada na região leste, região esta com a menor concentração de PVHA atendidas pelo HUB e pelo Programa Nacional de Controle de Tuberculose instituída em 2016 pelo Ministério de Saúde (85).

Já em relação a coinfeção por sífilis, 22,55% dos pacientes entrevistados com HIV apresentavam VDRL reagente no ano da entrevista,



todos tratados. Uma revisão sistemática apontou mediana de 9,5% desse agravo em PVHA, chegando a taxa de coinfeção de 56,5% em alguns estudos(9,25). Esse dado, portanto, reforça a necessidade de rastreio de coinfeções de doenças sexualmente transmissíveis em pacientes com HIV.

A prevalência de provável Distúrbio Neurocognitivo Associado ao HIV (HAND) sintomático no presente trabalho foi de 37,68%, este foi um valor esperado, visto que a prevalência de outros estudos variam de 30 a 70% (1,9). Como no presente trabalho foi usado nota de corte de IHDS (escala de avaliação de demência associada a HIV) de 10 ao invés de 11 para aumentar especificidade de provável HAND, com enfoque em casos sintomáticos, podemos dizer que o valor encontrado foi alto. A importância do tema está explícita nessa dissertação, pois mais da metade dos pacientes que foi entrevistado queixou-se de declínio cognitivo (53,62%) e mais de um terço (37,68%) dos pacientes provavelmente tem HAND sintomático. Infelizmente por motivo de recursos limitados, não foram realizadas análises complementares de ressonância magnética de crânio, de líquido e avaliação neuropsicológica detalhada para confirmar HAND e excluir demais causas de demências, sendo este um viés do trabalho.

As pessoas com HIV atendidas no Ambulatório de Infectologia do HUB têm características psicossociais bastante complexas e talvez seja essa a característica da maioria das PVHA. Predomina entre elas o pouco apoio familiar e social e a marginalização causada pelo estigma da doença. Sendo assim, a avaliação neurocognitiva também se torna complexa, já que a grande maioria desses pacientes vem às consultas desacompanhada, o que dificulta a extração de informações e conseqüentemente a detecção do HAND pelo médico.

Em relação a capacidade do próprio paciente detectar sua limitação cognitiva (*insight*), 73,07% dos pacientes com HAND sintomáticos queixaram-se de alguma forma de alteração cognitiva. Em comparação com a doença de Alzheimer, em que metade dos pacientes apresenta anosognosia (dificuldade de entender que está doente) desde o início do

curso da doença (4), há uma razoável preservação do *insight* nos pacientes com HAND. Isso é um fator agravante para o sofrimento causado pela demência, pois, nesses casos, a maioria dos pacientes tem plena compreensão do seu declínio funcional. Por outro lado, para aqueles pacientes que não têm a preservação de *insight*, as simples perguntas de queixas quanto à atenção, lentificação psicomotora e memória podem não servir de rastreio como proposto no protocolo atual(9), já que deixam de detectar 26,93% dos pacientes possivelmente com demência.

A prevalência epidemiológica de falha virológica na PVHA de 16,91% no HUB foi levemente maior que a prevalência brasileira estimada de 13,76%(64), mas dentro da expectativa. A alta prevalência da falha virológica está diretamente relacionada a má qualidade de vida. Estima-se que na média o gasto econômico é 5,1% a mais em pacientes com carga viral detectável em comparação com as pessoas com carga não detectável(42,86).

A análise geográfica é uma ferramenta interessante para encontrar eventos inter-relacionados no espaço (78,79). Em especial a correlação de distribuição de casos de HIV, HAND e falha virológica com a renda *per capita*, urbanização, e educação podem ser analisados pela análise geográfica. Neste trabalho a análise geográfica foi usada como ensaio para um trabalho maior a realizar-se no futuro, visto que a amostra de 207 pacientes é pouco para esse tipo de análise, sendo este um importante viés para os dados encontrados.

É importante citar que muitas vezes os pacientes estudados apresentam o viés de informação “socialmente desejável” para os dados da sua escolaridade, da renda familiar e da moradia. Em outras palavras, a maior parte dos pacientes tende a não revelar a situação real, seja financeira, educacional ou de qualidade de vida, mas poucos são os que apresentam dificuldade em revelar a região administrativa onde moram e, por isso, esse dado foi escolhido nessa pesquisa a fim de possibilitar o vislumbre da

perspectiva quanto às situações financeira, social e educativa e, dessa forma, minimizar esse viés de informação(87).

Pela análise geográfica pode-se observar a concentração de casos tanto de HIV como de HAND sintomáticos como também de falha terapêutica na periferia da região oeste do DF.

Ou seja, é possível dizer que há uma associação entre a baixa renda *per capita* e familiar (gráfico 1 da introdução) e risco de maior de contração de HIV e desenvolvimento da demência, assim como, da presença de falha virológica.

Embora a renda possa explicar a concentração de casos de HIV e HAND na periferia do DF, ela somente não explica o motivo pelo qual a região oeste concentra a maior parte desses casos. Mas ao analisar concomitantemente o gráfico de distribuição de renda e o mapa da concentração da população urbana do DF (figura 1.6), nota-se um padrão semelhante desse mapa com o de HIV e o de HAND sintomáticos (figura 6.1 a 6.8), mas não com o mapa de falha virológica (figura 6.9 a 6.12).Então, é possível inferir que tanto os casos de HIV como os casos de HAND sintomáticos são prevalentes em áreas urbanas de menor renda *per capita*.

Contudo, mesmo diante do que foi dito acima, vale ressaltar que a região administrativa do Riacho Fundo II, situada no oeste do DF, onde era esperada maior concentração tanto de HIV como HAND sintomáticos, apresenta, em verdade, baixa concentração destes casos. Curiosamente, esta região administrativa destaca-se também pela educação fornecida aos moradores, apresenta baixa taxa de analfabetismo em relação a outras regiões administrativas periféricas, e exhibe metas de bom desempenho nas escolas públicas do ensino fundamental (88). Portanto, possivelmente, a educação é um fator protetor contra o HIV, assim como contra o desenvolvimento da demência associada ao HIV.

Já para a falha virológica, também se nota maior concentração em áreas periféricas de menor renda, mas aparentemente não há um padrão de distribuição relacionado à educação e à urbanização (comparação de figura 6.9 a 6.12 com figura 1.5 e 1.6),

Em destaque, observa-se pelo mapa acima (figura 6.9 a 6.12) que a região administrativa de Samambaia apresenta menor taxa de falha virológica, mesmo estando entre regiões administrativas circunvizinhas com alta taxa de falha virológica. A região de Samambaia já se destacava por apresentar uma alta prevalência de casos de HIV e HAND, no entanto, a quantidade de pessoas com falha virológica é pequena. Tais observações permitem inferir, neste estudo, que não há relação direta entre HAND e falha virológica.

Outra região administrativa que demonstrou padrão distinto de falha virológica e HAND foi a de Riacho Fundo II. Para falha virológica, o Riacho Fundo II apresenta uma alta prevalência de casos em portadores de HIV, no entanto, a prevalência de casos de HAND é baixa.

Outro fator importante para falha terapêutica é o tempo de diagnóstico. Quanto mais tempo de diagnóstico do HIV, teoricamente, maiores são as chances de o vírus apresentar mutações capazes de adquirir resistência ao tratamento, assim como, maiores são as chances do paciente perder seguimento no tratamento por motivos socioeconômicos ou por queda na adesão do TARV, visto que passam a sentir a melhora e, por isso, consideram dispensável a continuidade no tratamento. Como esperado, a média de tempo do diagnóstico em pacientes com falha virológica foi aproximadamente de 5 anos a mais que a média de tempo apresentada por pacientes que nunca manifestaram falha, com p valor menor que 0,05.

Ademais, a quantidade de linfócitos CD4 no início do tratamento menor que 350 células por  $\text{mm}^3$  demonstrou estar associada a um maior risco relativo de o paciente apresentar falha virológica com p valor menor que 0,05. No estudo, verificou-se que a aparição de linfócito CD4 menor que

350 ocorreu antes da ocorrência da falha virológica. Esta ordem cronológica está bem definida, o que permite reconhecer que aquele valor é risco deste.

Embora a imunossupressão mais grave sinalizada por linfócitos CD4 baixos por si só possa dificultar a supressão da carga viral, uma outra hipótese plausível para maior risco de desenvolver falha virológica, seria a de que pacientes com linfócitos CD4 baixos estão mais propensos a adquirir infecções oportunistas, que não só dificultam a supressão do HIV como obrigam o médico assistente a usar medicamentos com interações ao TARV, permitindo mais facilmente a ocorrência da falha. Estudos prévios mostram, por exemplo, a coinfeção por tuberculose ser fator preditivo de falha virológica(89).

Outro fator curioso é a troca do TARV diante de efeitos colaterais, o que demonstrou ser fator protetor à falha virológica, com p valor menor que 0,05. Possivelmente o esforço da equipe em contornar os efeitos colaterais do medicamento aumentam a adesão ao tratamento, impedindo a falha virológica. Outra possibilidade é que as trocas de TARV foram feitas antes do desenvolvimento de resistência pelo vírus, mantendo a supressão da carga viral, ou talvez, pacientes que experimentam efeitos colaterais do TARV tenham nível sérico da droga maior que outros. Sendo assim, vale a pena indagar: o rodízio de TARV aumenta ou reduz falha virológica? Ainda não foram realizados ensaios clínicos controlados acompanhando por longo tempo pacientes com rodízio de drogas e esquema tradicional para comparação. Portanto, ainda não há resposta para o questionamento acima.

Ainda sobre a falha terapêutica, em princípio, o uso de substâncias químicas levaria tanto a má adesão aos tratamentos farmacológicos como a possível falha terapêutica por interação dessas substâncias químicas com os fármacos usados no tratamento do HIV. Todavia, dentre as substâncias químicas usadas pelos pacientes, o tabaco foi o único a demonstrar associação com a falha virológica.

Já os dados como: idade, sexo, etilismo, uso de drogas ilícitas, VDRL, carga viral no início de tratamento, linfócito CD4 atual, histórico prévio de neurotoxoplasmose e de neurocriptococose não demonstraram associação estatisticamente significativa com a falha virológica.

Em relação aos dados relativos à carga viral atual e ao uso do esquema 3 em 1 provavelmente foram decorrentes de viés de causalidade inversa (87). Ou seja, a carga viral atual alta é consequência da falha virológica, e não, sua causa. E, por fim, o uso do esquema 3 em 1 não é um fator protetor contra a falha virológica, ainda que neste estudo, no momento da entrevista, apenas 6,41% dos entrevistados apresentaram falha virológica no uso do esquema. Na verdade, o que se constatou é que a manutenção do referido esquema é uma provável consequência da ausência de falha virológica nesses pacientes ao longo do tempo. Infelizmente, em estudos transversais não é possível determinar com precisão qual a causa e qual a consequência de um evento, sendo necessário o desenvolvimento de estudos longitudinais para esse fim.

Para o esquema 2 em 1 associado a dolutegravir não foi encontrado vínculo estatisticamente significativo com a falha virológica, mas há o viés de casos prevalentes (87) no estudo, o qual significa que as amostras em uso de 2 em 1 mais dolutegravir tem tempo de diagnóstico notavelmente menor que os de outros esquemas, já que este é um esquema recentemente introduzido na sociedade.

Ao se analisar os fatores de risco para desenvolvimento de HAND, como previsto, encontrou-se nesse trabalho vínculo estatisticamente significativo entre HAND sintomático e os seguintes elementos: idade, obesidade e hipertensão. Esses dados estão em consonância aos de outros estudos de fatores de risco para desenvolvimento de HAND (9).

Sobre o dado idade, por meio da fórmula extraída por regressão logística, encontrou-se que a partir de 50 anos de idade, a cada ano que se passa eleva-se o risco de desenvolvimento de HAND sintomático em 6,5 %.

A idade de início que aumenta o risco (50 anos) foi exatamente a idade citada pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos de 2017(9).

Dos critérios da síndrome metabólica, a obesidade central, a pressão arterial sistólica maior que 130 mmHg e pressão arterial diastólica maior que 85 mmHg mostraram associação com HAND sintomático. Mas, a despeito da literatura dizer que há associação de HAND sintomática com a resistência a insulina, com o colesterol e com os fatores de risco à doença cerebrovasculares, no presente trabalho, a glicemia elevada, o triglicérideo elevado e o HDL colesterol baixo falharam em demonstrar associação com HAND sintomático(9), talvez por haver diferença do valor de referência das variáveis usado neste estudo e o de outras pesquisas ou devido ao viés de seleção.

Em relação aos linfócitos CD4, não foi encontrada associação do valor atual com HAND sintomático como previsto na literatura clássica(9), mas, recentemente, outras fontes relatam mudança do padrão de epidemiologia e fatores de risco de HAND com introdução do TARV em larga escala. Encontra-se cada vez mais pacientes com quantidade alta de linfócitos CD4 positivos com HAND (19,62). Nessa pesquisa, ao invés de encontrar relação entre HAND sintomático e os linfócitos CD4 atuais, constatou-se uma relação entre HAND sintomático e o valor do linfócito CD4 no início do tratamento menor que 350.

Difícil explicar o motivo pelo qual essa mudança de padrão possa estar acontecendo, já que a fisiopatologia da demência em pacientes com HIV ainda não está elucidada por completo. Talvez uma explicação hipotética seja a “Teoria Imunológica do Envelhecimento”, a qual postula que a demência em pacientes idosos acontece devido a ação pró-inflamatória crônica causada pela disfunção imunológica multifatorial, gerando processos ateroscleróticos cerebrais (90). Dessa forma, a síndrome da reconstituição imune, que é mais acentuada em pacientes com baixa taxa de linfócitos CD4

antes do tratamento, pode estar envolvida como fator importante na gênese de demência nesses pacientes da era pós TARV.

Em relação ao sexo, ficou demonstrado que o sexo feminino tem maior risco de desenvolver HAND sintomático, embora não relatado em outros estudos de HAND, esse dado está em consonância com pesquisas de outras demências como a de Alzheimer, enfermidade prevalente no sexo feminino, provavelmente, em virtude das questões hormonais pró-inflamatórias que são recorrentes nesse sexo (4).

Os demais dados analisados a seguir não demonstraram associação ao HAND com significância estatística: esquema de TARV utilizados, linfócitos totais no momento da entrevista, anemia, etilismo, tabagismo, uso de drogas ilícitas, VDRL, neurotoxoplasmose, neurocriptococose, história de efeito adverso ao medicamento prévio a TARV, carga viral de início do tratamento e do momento da entrevista.

Por fim, o presente trabalho demonstra não haver associação de HAND sintomática à falha terapêutica.

Do ponto de vista da distribuição geográfica, o HAND e a falha terapêutica apresentam padrão de distribuição distinto. Embora ambos estejam localizados com maior prevalência na periferia do DF, o HAND aparece com maior frequência em regiões mais urbanizadas e com menor índice educacional, a falha terapêutica, contudo, não segue esse mesmo padrão.

Os fatores de risco associados ao HAND sintomático e à falha terapêutica também mostraram ser distintos. O HAND sintomático associa-se com mais frequência à idade e falha terapêutica ao tempo de diagnóstico. Embora ambos os casos apresentem linfócitos CD4 no início de tratamento abaixo de 350 células por  $\text{mm}^3$  como fator de risco, o motivo pelo qual esse fator leva a demência e a falha terapêutica parece ser distinto, como já explicado nesse trabalho.



E ao analisar por meio de tabela 2x2 o HAND sintomático com falha terapêutica, encontramos p valor acima de 0,05, não podendo rejeitar-se a hipótese nula de haver nenhuma relação entre eles.

Em nota, importa afirmar que esse trabalho apresentou inúmeras restrições tanto de recursos como de tempo, e para obter mais informações, faz-se necessário estudos com maior número de amostras, multicêntricas, randomizadas e de preferência em estudo longitudinal para elucidar as reais relações de causa e consequência, minimizando os vieses de seleção, diagnóstico e de causalidade inversa frequentes neste trabalho.

## 6. CONCLUSÃO

Conclui-se que, no ambulatório de infectologia do HUB, predominam Pessoas Vivendo com HIV/AIDS de meia-idade, do sexo masculino que, em média, estão cientes do diagnóstico há 9,87 anos, provenientes de diversas regiões dentro e fora do Distrito Federal mas, com concentração maior na zona periférica urbanizada do DF.

Estão provavelmente associados à falha terapêutica com resultados estatisticamente significativos: i) o tempo maior de diagnóstico como portador de HIV que em média é de 5,07 anos a mais nos pacientes que já experimentaram falha virológica; ii) a procedência do paciente, com destaque para as regiões administrativas do oeste do DF que apresentam baixa renda e têm a maior taxa de falha terapêutica; iii) quantidade de linfócitos CD4 menor que 350 no início do tratamento; e, iv) a troca do esquema terapêutico em virtude dos efeitos colaterais, que aparentemente é um fator protetor para falha virológica.

E, em relação aos fatores atrelados à Desordem Neurocognitiva Associada ao HIV (HAND), foram encontradas valores com significância estatística a seguir enunciados. São eles: i) a idade, principalmente após 50 anos apresenta risco aumentado em 6,5% a cada ano que se passa; ii) o sexo feminino; iii) a obesidade central; iv) a pressão tanto sistólica como diastólica elevadas; e, v) a quantidade de linfócitos CD4 positivos menor do que 350 no início do tratamento.

Contudo, o presente trabalho falha em demonstrar associação entre a falha terapêutica e HAND sintomático.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil Nucleo de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte. Revisão alterações cognitivas na infecção pelo hiv e aids. Belo Horizonte: Rev Assoc Med Bras; 2010;56(2):242–7.
2. Orellana JA et al. HIV Increases the Release of Dickkopf-1 Protein from Human Astrocytes by a Cx43 Hemichannel Dependent Mechanism. *Journal of Neurochemistry*; 2014;752–63.
3. Rodrigues RA, Oliveira RL, Grinsztejn B, Silva MTT. Validity of the International HIV Dementia Scale in Brazil. Rio de Janeiro; 2012;(Outubro):376–9.
4. Freitas E. et al. Tratado de Geriatria e Gerontologia, 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Coogan, 2016: p. 515-668, 757-89.
5. Forlenza O. et al. Neuropsiquiatria Geriátrica, 2<sup>a</sup> edição, São Paulo: Atheneu, 2015. 633 p.
6. Pessoa RM de P, Faria SM de, De Moraes D, Chagas MHN. Da Demência ao Transtorno Neurocognitivo Maior: Aspectos Atuais / From Dementia to Major Neurocognitive Disorder: Current Aspects. *Rev Ciências Em Saúde*. 2016;6(4):5.
7. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste D V., Paulsen JS, et al. Classifying neurocognitive disorders: The DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;10(11):634–42. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.181>
8. American Psychiatric Association. Mild Neurocognitive Disorder. *American Psychiatr Publ* [Internet]. 2013;(December 2012):8640. Disponível em: <http://www.psychiatry.org/dsm5>
9. Brasil: Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. *Protoc Clínico e Diretrizes Ter para o Manejo da Infecção pelo HIV em adultos*. 2017;416.
10. Dalgalarrodo P. Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais, Porto Alegre: Artmed, 2008. 438 p.

11. Williams B. et al. *Current Diagnóstico e Tratamento: Geriatria*, 2<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: AMGH; 2015. p. 282-307
12. Benevides MLAC de S e., Filho SB, Debona R, Bergamaschi ENC, Nunes JC. Prevalence of Peripheral Neuropathy and associated factors in HIV-infected patients. *J Neurol Sci* [Internet]. 2017;375:316–20. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.02.011>
13. Andrade A. Os Resultados da Bateria Neuropsicológica Luria-Nebraska Em Amostra Heterossexual e Homossexual. Dissertação (mestrado em psicologia) - Psicologia Clínica e da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã. 2012.
14. Lefèvre BH, Nitrini R. Semiologia neuropsicológica. *Arq Neuropsiquiatr*. 1985;43(2):119–32.
15. Beato RG, Nitrini R, Formigoni AP, Caramelli P. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery ( FAB ) Preliminary data on administration to healthy elderly. *Dement Neuropsychol*. 2007;1:59–65.
16. European AIDS Clinical Society. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 9 [Internet]. 2017;(October):72. Disponível em: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
17. Haziot MEJ, Junior SPB, Vidal JE, de Oliveira FTM, de Oliveira ACP. Neuroimagem dos transtornos neurocognitivos associados ao HIV. São Paulo: *Dement e Neuropsychol*; 2015;9(4):380–4.
18. Menon MP, Coghill A, Mutyaba IO, Phipps WT, Okuku FM, Harlan JM, et al. Association Between HIV Infection and Cancer Stage at Presentation at the Uganda Cancer Institute. Uganda: *J Glob Oncol*. 2017; 17.
19. Cross S, Önen N, Gase A. Identifying risk factors for HIV-associated neurocognitive disorders using the International HIV Dementia Scale. *J Neuroimmune ...* [Internet]. 2013;8(5):1114–22. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11481-013-9505-1>
20. Meade CS, Towe SL, Skalski LM, Robertson KR. Independent effects of HIV infection and cocaine dependence on neurocognitive

- impairment in a community sample living in the southern United States. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2015;149:128–35. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.01.034>
21. Risks RH, Recommendations. *Drinking Guidelines Around the World*. 2008.
  22. Shiau S, Arpadi SM, Yin MT, Martins SS. Patterns of drug use and HIV infection among adults in a nationally representative sample. *Addict Behav* [Internet]. Elsevier Ltd; 2017;68:39–44. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.01.015>
  23. Adults and Adolescents Living with HIV Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults. *Work Gr Off AIDS Res Advis Counc.* :295.
  24. Adizie T, Moots RJ, Hodkinson B, French N, Adebajo AO. Inflammatory arthritis in HIV positive patients: A practical guide. *BMC Infect Dis* [Internet]. *BMC Infectious Diseases*; 2016;16(1):1–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1389-2>
  25. Luppi CG, Gomes SEC, Silva RJC, Ueno AM, Santos AMK, Tayra Â, et al. Factors associated with HIV co-infection in cases of acquired syphilis reported in a Reference Center for Sexually Transmitted Diseases and AIDS in the municipality of São Paulo, Brazil, 2014\*. *Epidemiol Serv Saude* [Internet]. 2018;27(1):1–11. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2237-96222018000100307&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222018000100307&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
  26. Brasil. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes. Ministério da Saúde Secr Vigilância em Saúde Dep DST, Aids e Hepatites Virais. 2014;238.
  27. Ji S, Jin C, Hitermann S, Fuchs W, Xie T, Lu X, et al. Prevalence and Influencing Factors of Thyroid Dysfunction in HIV-Infected Patients. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9–13.
  28. Palella F. Renal disease in HIV infected Individuals. *Curr Opin HIV AIDS*. Feinberg: PubMed Central;2011;6(4):285–9.

29. Coffey S. Guide for HIV/AIDS Clinical Care. US Dep Heal Hum Serv Heal Resour Serv Adm HIV/AIDS Bur [Internet]. 2014;(April):1–275. Disponível em: <https://hab.hrsa.gov/sites/default/files/hab/clinical-quality-management/2014guide.pdf>
30. Calles NR, Desiree E, Terlonge D. Pathophysiology of the human immunodeficiency virus. Baylor Pediatr Int AIDS Initiative [Internet]. 2010;(Jan 28):7–14. Disponível em: <http://www.bipai.org/Curriculums/HIV-Curriculum/Pathophysiology-of-HIV.aspx>
31. Brasil MS. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. Dep DST/Aids/HV -SVS/MS. 2014;1–74.
32. World Health Organization. The Global HIV / AIDS Epidemic. World Heal Organ. 2017;(Julho):15–9.
33. De Oliveira JF, Greco DB, Oliveira GC, Christo PP, Crosland Guimarães MD, Corrêa-Oliveira R. Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: A Brazilian experience. Belo Horizonte: Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(2):146–51.
34. Zhao T, Wei B, Long J, Tang X. Cognitive disorders in HIV-infected and AIDS patients in Guangxi , China: Jornal of Neuro Virology; 2015;32–42.
35. Baker LM, Paul RH, Heaps-woodruff JM, Chang JY, Ortega M, Margolin Z, et al. The Effect of Central Nervous System Penetration Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy on Neuropsychological Performance and Neuroimaging in HIV Infected Individuals. New York: Journal of Neuroimmune Pharmacol; 2015;487–92.
36. De Almeida SM. Cerebrospinal fluid analysis in the HIV infection and compartmentalization of HIV in the central nervous system. Paraná: Arq Neuropsiquiatr; 2015;(Abril):624–9.
37. Nicolau NC. Avaliação neuropsicológica em crianças e adolescentes com infecção por HIV e AIDS. [dissertação] Belo Horizonte: UFMG;

- 2009; (Dezembro) :13–147.
38. Chastain DB, Stover KR, Riche DM. Evidence-based review of statin use in patients with HIV on antiretroviral therapy. *J Clin Transl Endocrinol* [Internet]. Georgia: Journal of Clinical Translational Endocrinology - The Authors; 2017;8:6–14. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcte.2017.01.004>
  39. Veronesi F. *Tratado de Infectologia*, 4ª edição. Rio de Janeiro: Atheneu, 2009, pp 427 463
  40. Naif HM. Pathogenesis of HIV infection. *Baghdad: Infect Dis Rep*; 2013;5(SUPPL.1):26–30.
  41. Gomes LVR. Avaliação das alterações neurocognitivas em pessoas vivendo com HIV / AIDS assistidas em hospitais terciários do Distrito Federal. [dissertação]. Brasília: UnB; 2017; 168p
  42. Ferreira BE, Oliveira IM, Mello A, Paniago M. de HIV / AIDS e sua relação com linfócitos CD4 + , carga viral e tempo de diagnóstico Quality of life of people living with time of diagnosis. *Mato Grosso do Sul: Rev Bras Epidemiol*; 2012;15(1):75–84.
  43. Gisslén M, Krut J, Andreasson U, Blennow K, Cinque P, Brew BJ, et al. Amyloid and tau cerebrospinal fluid biomarkers in HIV infection. *Gothenburg: BMC Neurol*. 2009;9:1–13.
  44. Roe CM, Fagan AM, Grant EA, Holtzman DM, Morris JC. CSF biomarkers of alzheimer disease. *Neurology* [Internet]. 2013;81(23):2028–31. Disponível em: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=2014034550>
  45. Khanlou N, Moore DJ, Chana G, Cherner M, Lazzaretto D, Dawes S, et al. Increased Frequency of  $\alpha$ -Synuclein in the Substantia Nigra in HIV Infection. *San Diego: J Neurovirol*. 2009;15(2):131–8.
  46. Gannon P, Khan M, Kolson D. Current understanding of HIV-associated neurocognitive disorders pathogenesis. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2011;24(3):275–83. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3683661/>
  47. Saldanha AA de W, Felix SMF, Araújo LF de. Representações sobre a

- Aids na velhice por coordenadoras de grupos da terceira idade. *Psico-USF (Impresso)* [Internet]. 2008;13(1):95–103. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-82712008000100012&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-82712008000100012&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
48. Costa JM. HIV / Aids na Velhice : a fala dos idosos soropositivos na cidade do Recife HIV / Aids na Velhice : a fala dos idosos soropositivos na cidade do Recife. [doutorado] Recife: Universidade Católica de recife; 2013. 123p
  49. Nunes EP. Terapia de resgate em 2016. [SI]: BJID Educação Médica Continuada; 2016; 2: 49-56
  50. Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, Haughey N, Slusher B, Pletnikov M, et al. Maryland: HHS Public Access; 2016;12(4):234–48.
  51. Mbonye U, Karn J. Transcriptional control of HIV latency: Cellular signaling pathways, epigenetics, happenstance and the hope for a cure. *Virology* [Internet]. Elsevier; 2014;454-455(1):328–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2014.02.008>
  52. IPHAN. Brasília. Brasília: IPHAN; 2008:1–22.
  53. Paviani A. Brasília no contexto local e regional: urbanização e crise. *Rev Territ* [Internet]. 2003;14. Disponível em: [http://www.revistaterritorio.com.br/pdf/11\\_12\\_13\\_5\\_brasilia.pdf](http://www.revistaterritorio.com.br/pdf/11_12_13_5_brasilia.pdf)
  54. Ronaldo Conde Aguiar P, Alberto de Campos L. BRASÍLIA: da utopia à dura realidade. Brasília: Editora da Universidade de Brasília; 2003;18(12):395–400.
  55. Silva A, Ferreira M, Tshimanga P. Distribuição de Renda na Área Metropolitana. Brasília: CODEPLAN; 2016: 23 p.
  56. Souza EM de, Buoniconti CS, Valim FC, Moura AS. Risk factors for neurocognitive impairment in HIV-infected patients and comparison of different screening tools. *Dement Neuropsychol* [Internet]. 2016;10(1):42–6. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1980-57642016000100042&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-57642016000100042&lng=en&tlng=en)
  57. Frye V, Paige MQ, Gordon S, Matthews D, Musgrave G, Kornegay M,



- et al. Developing a community-level anti-HIV/AIDS stigma and homophobia intervention in new York cityThe project CHHANGE model. *Eval Program Plann* [Internet]. Elsevier Ltd; 2017;63:45–53. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.evalprogplan.2017.03.004>
58. Cummins D, Murray K, Trotter G, Batterham M, Healey L, O'Connor CC. Can patients and their caregivers boost identification of HIV associated neurocognitive disorder (HAND)? Sydney (Aust): *J Adv Nurs*. 2017;34(3):24–33.
  59. Trotter G. HIV-Associated MND: How to Recognise Signs and Symptoms. Chicago: Appvie; 2016: 8p.
  60. Lara-cinisomo S, Mckenney K, Florio A Di. Family Caregivers of People with Dementia. *Handwick: Dialogues in Clinical Neuroscience*; 2017;12(7):1–7.
  61. Szarecki, C.; BEUTER, M.; BRONDANI CM. O familiar acompanhante no cuidado ao adulto hospitalizado na perspectiva da equipe de enfermagem. *Rev Gauch Enferm* [Internet]. 2010;31(4):105p. Disponível em: [http://coral.ufsm.br/ppgenf/Disset\\_2009/DISSERT\\_CHARLINE.pdf](http://coral.ufsm.br/ppgenf/Disset_2009/DISSERT_CHARLINE.pdf)
  62. Njamnshi AK, Tabah EN, Lekoubou AZ, Yepnjo FN, Fonsah JY, Kuate CT, et al. Risk factors for HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) in sub-Saharan Africa: The case of Yaoundé-Cameroon. 2016;285:149–53.
  63. Ferede G, Wondimeneh Y. Prevalence and related factors of anemia in HAART-naive HIV positive patients at Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Hematol* [Internet]. *BMC Blood Disorders*; 2013;13(1):1. Disponível em: *BMC Blood Disorders*
  64. Sociedade Brasileira de Infectologia. Parecer Do Comitê Científico De Hiv / Aids: Realização De Teste De Resistência Genotípica Convencional ( Transcriptase Reversa E Protease ) Pré-Tratamento Antirretroviral Para Todos Os Pacientes. São Paulo: AMB; 2016; 9 p.
  65. Smith D, Lovell J, Weller C, Kennedy B, Winbolt M, Young C, et al. A systematic review of medication nonadherence in persons with

- dementia or cognitive impairment. Victoria: PLoS One. 2017;12(2):1–19.
66. Thaler NS. Increased neurocognitive intra-individual variability is associated with declines in medication adherence in HIV- infected adults. Los Angeles: PMC; 2016;29(6):919–25.
  67. Becker BW, Thames AD, Woo E, Castellon SA, Hinkin CH. Longitudinal change in cognitive function and medication adherence in HIV-infected adults. Los Angeles: AIDS Behav. 2011;15(8):1888–94.
  68. Nightingale S, Winsto A, Letendre S, Michael BD, McArthur JC, Khoo S, et al. Controversies in HIV-associated neurocognitive disorders. Liverpool: Lancet neurol. 2015;13(11):1139–51.
  69. Universidade de Brasília. Projeto pedagógico do curso de bacharelado em ciências biológicas. Brasília: UnB; 2014;55(61):1–210.
  70. Ministério da Educação. EBSE RH Livroto de Legislação Atualizado. 2013 (fevereiro). Disponível em: <http://ebserh.mec.gov.br>
  71. Lauda LG, Mariath AB, Grillo LP. Síndrome metabólica e seus componentes em portadores do HIV. Rev Assoc Med Bras [Internet]. 2011;57(2):182–6. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0104423011703189>
  72. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: A panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. Virginia: Int J Med Sci. 2016;13(1):25–38.
  73. Cinque P, Koralnik IJ, Gerevini S, Miro JM, Richard W. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Complicating HIV Infection. Milan: Lancet Infect Dis. 2010;9(10):625–36.
  74. Kim H-Y. Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher's exact test. Restor Dent Endod [Internet]. 2017;42(2):152. Disponível em: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.5395/rde.2017.42.2.152>
  75. Hart A. Mann-Whitney test is not just a test of medians: differences in

- spread can be important. *Bmj* [Internet]. 2001;323(7309):391–3. Disponível em: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.323.7309.391>
76. Hae-Young K. Analysis of variance (ANOVA) comparing means of more than two groups. *Restor Dent Endod* [Internet]. 2014;39(1):74–7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516834>
77. Alexopoulos EC. Introduction to multivariate regression analysis. *Hippokratia* [Internet]. 2010;14(Suppl 1):23–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3049417&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
78. Santos L. Análise Espacial de Dados Geográficos: A Utilização da Exploratory Spatial Data Analysis - Esda para Identificação de Áreas Críticas de Acidentes de Trânsito no Município de São Carlos ( SP ) Spatial analysis of Geographic Data: the use of the Explorato. São Paulo: Soc Nat. 2006;18(35):97–107.
79. Ramalho WM. Desigualdades socioeconômicas e espaciais da mortalidade infantil no Brasil e Distrito Federal. [tese]. Brasília: UnB; 2014;140 p.
80. Carlos HA, Shi X, Sargent J, Tanski S, Berke EM. Density estimation and adaptive bandwidths: A primer for public health practitioners. Georgia: *Int J Health Geogr*. 2010;9:1–8.
81. Krempi AP. Explorando recursos de estatística espacial para análise da acessibilidade da cidade de Bauru. [dissertação] São Paulo: USP; 2004;94.
82. Barreto M. A sustentabilidade do desenvolvimento humano. Vol. 1, Prêmio Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. Brasília: Fundação João Pinheiro; 2015. 191 - 205 p.
83. Fattig J, Swaminathan M, Murrill CS, Kaplan JE, Branch SI, Branch T. Global Epidemiology of HIV. Atlanta: HHS Public Acces. 2016;28(3):323–37.
84. Parés-Badell O, Espelt A, Folch C, Majó X, González V, Casabona J, et al. Undiagnosed HIV and Hepatitis C infection in people who inject drugs: From new evidence to better practice. *J Subst Abuse Treat*

- [Internet]. Elsevier Inc.; 2017;77:13–20. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsat.2017.03.003>
85. Secretaria de Saúde do DF. Informativo Epidemiológico Tuberculose. Brasília: SESDF; 2015;(85):1–13.
  86. Carnevale RC, Moriel P, Costa C de GR, Braz NC, Santos CZ, Baleiro L da S, et al. Effects of Pharmaceutical Interventions in Hiv-Infected Patients: Influence on Drug Related Problems, Clinical and Economic Parameters. R Bras Farm Hosp Serv Saúde [Internet]. 2011;2(3):5–10. Disponível em: <http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/index/edicoes/vl/2/nr/3>
  87. Botelho F, Silva C, Cruz F. Artigos Revisão Epidemiologia Explicada – Viéses. Acta Urol – Setembro [Internet]. 2010;3:47–52. Disponível em: <http://www.apurologia.pt/acta/3-2010/epidem-expl-vieses.pdf>
  88. IPEA. Atlas do IDH. Brasília: CODEPLAN. 2013;1–18.
  89. Bello EJP. Preditores de Falha Viroológica em Pacientes Tratados com Terapia Antirretroviral de Alta Potência (Haart) em Brasília, Distrito Federal nos Anos 2002 - 2008. [mestrado em ciências da saúde] Brasília: Núcleo de Medicina Tropical. 2010;
  90. Ewers I, Rizzo LV, Filho JK. Imunologia e envelhecimento Aging and immunology. Einstein [Internet]. 2008;6(III):13–20. Disponível em: [http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/775-Einstein\\_Suplemento\\_v6n1\\_pS13-20.pdf](http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/775-Einstein_Suplemento_v6n1_pS13-20.pdf)

## APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO

Questionário de pesquisa realizado no HUB

### **“Avaliação da Associação da Falha Viroológica ao Tratamento Antirretroviral e Alterações Neurocognitivas em Pessoas Vivendo com HIV/AIDS no Hospital Universitário de Brasília**

INICIAIS: \_\_\_\_\_

DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_\_\_

NÚMERO DO PRONTUÁRIO: \_\_\_\_\_

1. Sexo:  masculino  feminino

2. região administrativa onde reside:

---

3. idade: \_\_\_\_\_

4. esquema antirretroviral em uso:

---

5. carga viral: início \_\_\_\_\_ atual: \_\_\_\_\_

6. CD4 e relação CD4/CD8: início \_\_\_\_\_ atual: \_\_\_\_\_

7. Uso de drogas ilícitas (álcool e tabagismo separado):

sim: \_\_\_\_\_

não

8. frequência de troca de esquema TARV (em número)

Por falha terapêutica: \_\_\_\_\_

Por intolerância a efeitos colaterais: \_\_\_\_\_

9. Tempo de diagnóstico de CID B24 (retrovirose): \_\_\_\_\_

10. acometimento neural:

- HAND: IADL\_\_\_\_\_ IHDS\_\_\_\_\_
- Doença Oportunista: previa e/ou atual \_\_\_\_\_
- Doença não relacionada a HIV: \_\_\_\_\_
- Não

11. possui fatores de síndrome metabólica:

- Obesidade central (>88 cm mulher, > 102cm homem):  sim  não
- PAS > 130:  sim  não
- PAD>85:  sim  não
- Glicemia > 110:  sim  não  aguarda dados
- Triglicérideo > 150:  sim  não  aguarda dados
- HDL baixo (<40 homem, <50 mulher):  sim  não  aguarda dados
- Uso de anti-hipertensivo  sim  não
- Uso de hipoglicemiantes  sim  não

12. Linfócitos totais: \_\_\_\_\_

13. Hemoglobina: \_\_\_\_\_

14. Queixa neurológica (do paciente marcar X, do acompanhante pintar):

- memória  atenção  lentificação de psicomotora

15. VDRL \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B - TCLE



UnB | HUB



### ***Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE***

O (a) Senhor(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto **“Avaliação da Associação da Falha Viroológica ao Tratamento Antirretroviral e Alterações Neurocognitivas em Pessoas Vivendo com HIV/AIDS no Hospital Universitário de Brasília”**

O objetivo desta pesquisa é: Avaliar os fatores de risco para a manifestação de alteração neurocognitiva em Pessoa Vivendo com HIV/AIDS (PVHA) no HUB DF e a associação da alteração neurocognitiva com a falha virológica.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a)

A sua participação será através de permissão de coleta de dados do seu prontuário médico, e um questionário simples no final da consulta médica no ambulatório de infectologia do HUB DF na data combinada, com um tempo estimado de 5 a 10 minutos para sua realização. Informamos que o(a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na Instituição Universidade de Brasília (UnB), EBSEH, podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de no mínimo cinco anos, após isso serão destruídos ou mantidos na instituição.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dr. YUHO MATSUMOTO, na instituição EBSEH DA UnB telefone: 61-981490551, no horário comercial de 8:00 a 18:00 horas.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3107-1918 ou do e-mail cepfm@unb.br.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

---

Nome / assinatura

---

Pesquisador Responsável

Nome e assinatura

Brasília, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_