



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

CHRISTIAN NAURATH

ASPECTOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DA
INTERAÇÃO DE ANTICONVULSIVANTES E
ANTIRETROVIRAIS EM PACIENTES COM EPILEPSIA E
INFECÇÃO/DOENÇA HIV/AIDS

RIO DE JANEIRO

2016

ASPECTOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DA
INTERAÇÃO DE ANTICONVULSIVANTES E
ANTIRETROVIRAIS EM PACIENTES COM EPILEPSIA E
INFECÇÃO/DOENÇA HIV/AIDS.

CHRISTIAN NAURATH

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do título de Mestre em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas.

Orientadores: Marcus Tullius Teixeira da Silva, MD PhD e Marco Antonio Sales Dantas de Lima, MD PhD.

RIO DE JANEIRO

2016

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas / ICICT / FOCRUZ - RJ

N312a Naurath,Christian.

Aspectos demográficos e clínicos da interação de anticonvulsivantes e antiretrovirais em pacientes com epilepsia e infecção/doença hiv/aids. / Christian Naurath. – Rio de Janeiro, 2016.

Xvi, 151 f.: tab.; graf.

Dissertação (mestrado) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2016.

Bibliografia: f. 109-113

1. Anticonvulsivantes. 2. Antirretrovirais. 3. Interação. 4. Linfócitos TCD4+. I. Título.

CDD 616.853061

CHRISTIAN NAURATH

ASPECTOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DA
INTERAÇÃO DE ANTICONVULSIVANTES E
ANTIRETROVIRAIS EM PACIENTES COM A
INFECCÃO/DOENÇA HIV/AIDS.

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em
Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto
Nacional de Infectologia para obtenção do título de Mestre
em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas.

Orientadores: Marcus Tullius Teixeira da Silva, MD PhD

Marco Antonio Sales Dantas de Lima, MD PhD.

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Ana Claudia Celestino Bezerra Leite (Presidente)

Doutor em Neurologia / Universidade Federal Fluminense (1999)

Cristiane Nascimento Soares

Doutor em Neurologia/ Universidade Federal Fluminense (2010)

Manoel Marques Evangelista de Oliveira

Doutor em Ciências – Doenças Infecciosas/ Instituto Nacional de Infectologia (2013)

A minha esposa Leticia, filha Giovanna e pais Elisabeth e Rudolf pelo amor, apoio e compreensão.

Aos meus orientadores pela dádiva do ensino.

A Deus pela proteção.

Aos meus colegas de trabalho e amigos pela ajuda no percurso.

AGRADECIMENTOS

Para a realização do trabalho contei com a ajuda de várias pessoas a quem sinceramente agradeço.

A professora e estatística Raquel Vasconcellos que foi fundamental para a concretização deste trabalho, pela sua disponibilidade, atenção, carinho, palavras de tranquilidade e por colaborar decisivamente com a estatística deste trabalho.

Ao serviço de informática do INI pelo fornecimento de dados. A equipe de farmácia geradora de dados.

Ao serviço de estatística hospitalar pelo auxílio na obtenção, coleta e organização dos dados. Um especial agradecimento a Dayse Pereira Campos, que com a iniciativa do banco de dados gerou campo para inúmeros trabalhos científicos e sempre foi gentil, prestativa, atenciosa e deu importantes contribuições para o trabalho. Também ao José Berillo e Alessandra Brum Coelho.

Ao serviço de DST/ AIDS pela geração do banco de dados.

Só sei que nada sei.

(Sócrates)

Naurath, C. Aspectos demográficos e clínicos da Interação de Anticonvulsivantes e Antiretrovirais em pacientes com a infecção/doença HIV/AIDS. **Rio de Janeiro, 2016. 128 f. Dissertação.** [**Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças infecciosas**] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

RESUMO

A epilepsia é uma condição prevalente e associada à importante morbidade. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresenta grande morbimortalidade em todo o mundo. A interação entre as terapias antiretrovirais de alta eficácia – *Higher activity antiretroviral therapy* (HAART) e as drogas antiepiléticas (DAE) pode ter impacto negativo no controle virológico no controle das crises e efeitos colaterais e disfunções orgânicas, tais como toxicidade às DAE e HAART. É necessário compreender o impacto desta combinação no controle das crises e no tratamento do HIV. O objetivo da tese é determinar a frequência de epilepsia nos pacientes com infecção pelo HIV no do Instituto Nacional de Infectologia / Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (INI/FIOCRUZ) e determinar o impacto da combinação de HAART e DAE no controle imunológico, controle das crises e na toxicidade / efeitos adversos. Foi realizada análise retrospectiva com revisão de prontuários de pacientes provenientes dos ambulatórios de infectologia e neurologia do INI/FIOCRUZ durante o período de Janeiro 2004 a Fevereiro 2015. Na primeira etapa foram estudados dois grupos de pacientes com infecção pelo HIV, sendo um grupo portador de epilepsia (usuário de DAE e HAART) e outro grupo de pacientes apenas em uso de HAART (grupo controle). Na segunda etapa foi estudado apenas o grupo portador de epilepsia, estabelecendo comparação entre dois subgrupos (usuários de ácido valpróico e outras drogas anticonvulsivantes). A análise dos dados foi através de análise descritiva dos dados e análise de sobrevida com modelos semi-paramétricos COX para avaliação de eventos múltiplos. Para o desfecho utilizamos a contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 350 células / mm³. A frequência de epilepsia nos pacientes com infecção pelo HIV no INI/ Fiocruz foi de 6,81%. O ácido valpróico agrega risco de desfecho de linfócitos TCD4+ menor que 350 quando comparado ao controle (HR 1.420) e também quando comparado com outros anticonvulsivantes (HR 3.523) em pacientes HIV+ usuários de HAART. As demais drogas anticonvulsivantes parecem ter resultados semelhantes ao grupo controle para desfecho de linfócitos TCD4+ menor que 350 e parecem conferir proteção. A principal razão para as crises foram doenças e complicações infecciosas. As principais crises descritas foram generalizadas. Não se pode avaliar o impacto da combinação de HAART e DAE no controle de crises convulsivas, mas houve elevada taxa de internação para controle de crises convulsivas e/ou *status epilepticus*. Não houve relatos graves de toxicidade / efeitos adversos e ocorreu em 18,97% do grupo ácido valpróico e em 21,05% do grupo outros. As crises de difícil controle foram de 10,34 a 12,07% no grupo ácido valpróico e de 10,53 a 15,79% no grupo outros. Na maior parcela dos pacientes as medicações antiepiléticas foram iniciadas tardiamente possivelmente por complicações associadas ao período de tratamento do HIV. O perfil de preferência de DAE foi pelo ácido valpróico em detrimento às outras medicações anticonvulsivantes.

Palavras-chave: 1. Anticonvulsivantes 2 Antiretrovirais 3 Interação 4 Linfócitos TCD4+

Naurath, C. Demographic and clinical aspects of anti-epileptic and antiretroviral drugs interaction in patients with HIV infection / AIDS. **Rio de Janeiro, 2016. 128pages. Dissertation. [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.**

ABSTRACT

Epilepsy is prevalent and associated with important morbidity. The human immunodeficiency virus infection (HIV) presents with high morbidity and mortality worldwide. The interaction between highly effective antiretroviral therapy (HAART) and anti-epileptic drugs (AED) may have negative impact on virological and seizures control and may be side effects and organ dysfunction, such as toxicity to AED and HAART. It is important to understand the impact of this combination in seizure control and HIV treatment. The objective was to determine the frequency of epilepsy in patients with HIV infection in the National Institute of Infectious Diseases / Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro (INI / FIOCRUZ) and determine the impact of HAART and AEDs combination in immune system, seizure control and toxicity / adverse effects. We performed a retrospective with chart analysis of patients from infectious disease and neurology clinics at INI / FIOCRUZ during the period January 2004 to February 2015. In the first stage two groups of patients with HIV infection were studied, one group of patients with epilepsy (AED and HAART) and another group of patients that only used HAART (control group). In the second stage only the group of patients with epilepsy was studied, establishing a comparison between two subgroups (valproic acid users and other anticonvulsant drugs users). Data analysis used descriptive analysis and survival semi COX analysis with parametric models to evaluate multiple events. For the outcome we used CD4 + T lymphocyte counts below 350 cells / mm³. The prevalence of epilepsy in patients with HIV infection in the INI / Fiocruz was 6.81%. Valproic acid adds risk outcome of CD4 + T cells less than 350 compared to the control (HR 1.420) and also when compared to other anticonvulsants (HR 3.523) in HIV + HAART users patients. The other anticonvulsant drugs appear to have similar results to the control group for outcome of CD4 + lymphocytes lower than 350 and appear to confer protection. The main reason for seizures was infectious diseases complications. The major seizures described were generalized. We could not properly assess the impact of HAART and AEDs combination in seizure control, but there was a high rate of convulsive and / or status epilepticus seizures hospitalization. No serious reports of adverse effects were described but it occurred in 18.97% of valproic acid group and in 21.05% of the other group. Difficult control seizures occurred in 10.34 to 12.07% in the valproic acid group and 10.53 to 15.79% in the other AED group. The largest number of patients started antiepileptic medications later possibly because of complications associated with HIV treatment period. The AED preference profile was valproic acid over other anticonvulsant medications.

Key words: 1. Anti-epileptic drugs 2 Antiretroviral drugs 3 Interaction 4 Lymphocyte CD4+T cells

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Adaptado de Estatísticas globais HIV 2015.	18
Figura 2 - Áreas de maior concentração de casos diagnosticados no Brasil de 2005 a junho 2015. Adaptado de Boletim epidemiológico HIV 2015.	19
Figura 3 - Evolução temporal do HIV. Adaptado.	20
Figura 4 - Manifestações de imunodeficiência avançada.	21
Figura 5- Manifestações de imunodeficiência moderada.	21
Figura 6- Recomendações para início da HAART em pacientes portadores do vírus HIV no Brasil / Pessoas vivendo com HIV/ AIDS (PVHA).	24
Figura 7 – Fatores associados à falha terapêutica.	26
Figura 8- Casuística.	41
Figura 9- Análise inicial do banco de dados.	51
Figura 10- Análise secundária do banco de dados.	54
Figura 11- Análise secundária do banco de dados e formação dos grupos.	55
Gráfico 1 – Indicações de uso de anticonvulsivantes.	52
Gráfico 2 - Número de pacientes usuários de anticonvulsivantes.	52
Gráfico 3 - Número de pacientes usuários de anticonvulsivantes para epilepsia.	53
Gráfico 4- DAE utilizadas no grupo outros na análise 1.	56
Gráfico 5- DAE utilizadas no grupo outros na análise 2.	56
Gráfico 6 – Idade do indivíduo no início da HAART.	57
Gráfico 7 – Sexo.	58
Gráfico 8 – Cor.	59
Gráfico 9 – Escolaridade.	60
Gráfico 10 – Óbito.	60
Gráfico 11 – Logaritmo da carga viral.	61
Gráfico 12 – Linfócitos TCD4+ e TCD8.	62
Gráfico 13 – Tempo uso de HAART.	63
Gráfico 14 a e b - <i>Nadir</i> Linfócitos TCD4+ em qualquer tempo da observação. A) média b) classificação.	64
Gráfico 15- Linfócitos TCD4+ inicial até 6 meses antes medicação anticonvulsivante e Linfócitos TCD4+ final até 6 meses após medicação anticonvulsivante.	65

Gráfico 16- Comportamento temporal de linfócitos TCD4+ inicial até 6 meses antes de medicação anticonvulsivante e Linfócitos TCD4+ final até 6 meses após medicação anticonvulsivante.	65
Gráfico 17 – Outras condições.	66
Gráfico 18 – Sexo.	71
Gráfico 19 – Cor.	72
Gráfico 20 – Escolaridade.	72
Gráfico 21 – Óbito.	73
Gráfico 22- Linfócitos TCD4+ antes e depois 1ª medicação anticonvulsivante.	74
Gráfico 23 - Comportamento temporal de linfócitos TCD4+ antes e depois 1ª medicação anticonvulsivante.	74
Gráfico 24 – Tempo uso de HAART e tempo HIV ao tratamento com HAART.	75
Gráfico 25 - Linfócitos TCD4+ inicial e final após categorização.	76
Gráfico 26 - Início HAART antes diagnóstico de epilepsia.	77
Gráfico 27 – Outras condições.	78
Gráfico 28 - Tempo de uso individual do anticonvulsivante.	80
Gráfico 29 – Epilepsia prévia e crises relatadas.	81
Gráfico 30 a e b- Classificação de Localização das crises. a) AVP b) Outros.	82
Gráfico 31 – Classificação das crises. a) AVP b) Outros.	83
Gráfico 32 - Etiologia das crises. a) AVP b) Outros.	84
Gráfico 33 - Outras condições neurológicas ou psiquiátricas associadas. a) AVP b) Outros.	85
Gráfico 34 - Escala de Rankin modificada no início e final do acompanhamento.	87
Gráfico 35 – Exames de imagem. a) AVP b) Outros.	88
Gráfico 36 - Razão da mudança de medicações anticonvulsivantes. a) AVP b) Outros.	89
Gráfico 37 - Número de trocas de medicações anticonvulsivantes.	90
Gráfico 38 - Uso de 2 ou mais anticonvulsivantes simultâneos por mais de 2 anos e falha no controle de crises.	91
Gráfico 39 - Tipos de toxicidades / efeitos adversos a medicações anticonvulsivantes.	92
Gráfico 40 - Internações por crises epiléticas e/ou <i>status epilepticus</i> .	93
Gráfico 41 - Internações totais.	93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Banco de dados INI.	26
Tabela 2 - Variáveis avaliadas na Análise 1 - 3 grupos (controle, ácido valpróico e outros).	27
Tabela 3- Variáveis avaliadas na Análise 2 - 2 grupos (ácido valpróico e outros).	28
Tabela 4: Análise1 – Comparação dos grupos controle, ácido valpróico e outros na análise de sobrevida com desfecho TCD4 *: Ajustados para grupo e cluster.	46
Tabela 5: Análise1 – Comparação dos grupos controle, ácido valpróico e outros na análise de sobrevida com desfecho TCD4 *: Ajustados para tempo HAART, grupo e cluster.	47
Tabela 6: Análise1 – Comparação dos grupos controle, ácido valpróico e outros na análise de sobrevida com desfecho TCD4 *: Ajustados para tempo HAART, grupo e cluster.	48
Tabela 7: Análise1 – Comparação dos grupos controle, ácido valpróico e outros na análise de sobrevida com desfecho TCD4 *: Ajustados para tempo HAART, grupo e cluster.	48
Tabela 8: Análise2- Comparação de grupos Ácido valpróico e Outros na Análise de sobrevida com desfecho linfócito TCD4.	73
Tabela 9: Análise2- Comparação de grupos Ácido valpróico e Outros na Análise de sobrevida com desfecho linfócito TCD4.	74
Tabela 10: Análise2- Comparação de grupos Ácido valpróico e Outros na Análise de sobrevida com desfecho linfócito TCD4* ajustado linfócito TCD4 antes da categorização.	75
Tabela 11: Análise2- Comparação de grupos Ácido valpróico e Outros na Análise de sobrevida com desfecho linfócito TCD4* ajustado linfócito TCD4 antes da categorização.	75

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

3TC –Lamivudina.

AAN- Academia Americana de Neurologia.

ACV- anticonvulsivante.

AIDS - AcquiredImmunodeficiency syndrome - Síndrome da imunodeficiência adquirida.

ARV – Antiretroviral ou anti-retroviral.

AG - Andersen Gill.

AVP- Ácido valpróico.

AZT – Medicamento anti-retroviralAzidotimidina ou Zidovudina (ZDV).

CATEG- Categorização.

CBZ- Carbamazepina.

CCR5- Receptores de Citocina 5.

CECLIN- Bancos de dados informatizados do Centro de Clínicas.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention.

CD4 ouTCD4+ - Contagem de Linfócitos T-CD4+.

CD8 ouTCD8+ - Contagem de Linfócitos T-CD8+.

CID – Código internacional de doenças.

CV - Carga viral plasmática. Quantificação do RNA-HIV plasmático.

DAE- Droga anti- epilética.

d4T - Estavudina.

ddI - Didanosina.

EEG- Eletroencefalograma.

FNB- Fenobarbital.

FNT- Fenitoína.

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz.

GESIDA- Plano Nacional de SIDA da Espanha.

HAART– Higheractivityantiretroviraltherapy – terapia antiretroviral altamente potente.

HAND – HIVassociatedneurocognitivedisorders.

HIV – HumanImmunodeficiencyviruses - Vírus da Imunodeficiência Humana.

HIV (+)- Portador do Vírus da Imunodeficiência Humana.

HR – *HazardRatio*.

HTLV- Vírus T Linfotrófico Humano.

ILAE - *International League Against Epilepsy*.

IP - Inibidores da protease.

IPEC – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

INI– Instituto Nacional de Infectologia.

ITRNt – Análogo de nucleotídeo.

ITRN- Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo e de nucleotídeo.

ITRNN- Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo.

NICE - *National Institute for Clinical Excellence*.

NVP - Nevirapina.

OMS - Organização Mundial de Saúde.

PVHA- Portadores do Vírus HIV.

REGI- Registro.

RNA- Ácido Ribonucleico.

SIGN - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.

SERVLAB – bancos de dados informatizados do Centro Laboratorial.

SIDA- Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

SIM - Sistema de Informação de Mortalidade.

TARV - Terapia antiretroviral.

TCE- Traumatismo crânio encefálico.

TCG- Crises tônico-clônicas generalizadas.

UNAIDS - Joint United Nations Program on HIV/AIDS.

ZDV –Zidovudina ou Azidotimidina (AZT).

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1. INFECÇÃO PELO VÍRUS HIV	18
2.2. EPILEPSIA	26
2.3. HIV/ SIDA E EPILEPSIA	32
3. JUSTIFICATIVA	37
4. OBJETIVO GERAL	38
5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
6. MÉTODOS	40
6.1. DESENHO DO ESTUDO	40
6.2. ASPECTOS ÉTICOS	40
6.3 CASUÍSTICA	40
6.4. SELEÇÃO DE PRONTUÁRIOS	42
6.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
7. RESULTADOS	50
7.1. ANÁLISE INICIAL DO BANCO DE DADOS	50
7.2. DESCRIÇÃO DOS USUÁRIOS DE DAE e HAART	51
7.3 DESCRIÇÃO DOS USUÁRIOS DE DAE e HAART PARA EPILEPSIA E FREQUENCIA DA EPILEPSIA	53
7.4. ANTIRETROVIRAIS UTILIZADOS	53
7.5. ANÁLISE SECUNDÁRIA DO BANCO DE DADOS	54
7.6 DESCRIÇÃO DO SUBGRUPO “ OUTROS”	55
7.7. ANÁLISE 1 – COMPARAÇÃO GRUPO CONTROLE, ÁCIDO VALPRÓICO E OUTROS	56
7.7. 1. Descritiva	57
7.7.1.1. Demográficas	57
7.7.1.1.1 Idade do indivíduo no início da HAART	57
7.7.1.1.2 Sexo	58
7.7.1.1.3 Cor	58

7.7.1.1.4	Escolaridade	59
7.7.1.1.5	Óbito	60
7.7.1.2	Imunologia	60
7.7.1.2.1	Logaritmo da Carga Viral	60
7.7.1.2.2	Linfócitos TCD4+	61
7.7.1.2.3	Linfócitos TCD8+	61
7.7.1.2.4	Tempo uso de HAART	62
7.7.1.2.5	Tempo diagnóstico HIV ao tratamento com HAART	63
7.7.1.2.6	<i>Nadir</i> Linfócitos TCD4+ em qualquer tempo da observação	63
7.7.1.2.7	Linfócitos TCD4+ inicial até 6 meses antes medicação anticonvulsivante	64
7.7.1.2.8	Linfócitos TCD4+ final até 6 meses após medicação anticonvulsivante	64
7.7.1.3	Outras condições	65
7.7.2	Análise Sobrevida	66
7.8	ANÁLISE 2 – COMPARAÇÃO DO GRUPO ÁCIDO VALPRÓICO E OUTROS	70
7.8.1	Descritiva	70
7.8.1.1	Demográficas	70
7.8.1.1.1	Idade do indivíduo no início da terapia HAART	71
7.8.1.1.2	Sexo	71
7.8.1.1.3	Cor	71
7.8.1.1.4	Escolaridade	72
7.8.1.1.5	Óbito	73
7.8.1.2	Imunologia	73
7.8.1.2.1	Linfócitos TCD4+ antes 1ª medicação anticonvulsivante	73
7.8.1.2.2	Linfócitos TCD4+ depois 1ª medicação anticonvulsivante	73
7.8.1.2.3	Tempo uso de HAART	74
7.8.1.2.4	Tempo HIV ao tratamento com HAART	74
7.8.1.2.5	Linfócitos TCD4+ inicial (antes da categorização pelo medicamento anticonvulsivante usado mais tempo)	75
7.8.1.2.6	Linfócitos TCD4+ final (após categorização pelo medicamento anticonvulsivante usado mais tempo)	75
7.8.1.2.7	Tempo HIV a epilepsia	76

7.8.1.2.8 Tempo HAART a epilepsia	76
7.8.1.2.9 HAART antes diagnóstico de epilepsia	77
7.8.1.3 Outras condições	77
7.8.1.4 Anticonvulsivante mais utilizado	78
7.8.1.4.1 Tempo de uso total do anticonvulsivante	78
7.8.1.4.2 Tempo de uso individual do anticonvulsivante	79
7.8.1.5 Epilepsia	80
7.8.1.5.1 Epilepsia Prévia	80
7.8.1.5.2 Crises relatadas	80
7.8.1.5.3 Classificação de Localização das crises	81
7.8.1.5.4 Classificação das crises	82
7.8.1.5.5 Etiologia das crises	83
7.8.1.5.6 Outras condições neurológicas ou psiquiátricas associadas	84
7.8.1.5.7 Escala de Rankin modificada no início do acompanhamento	86
7.8.1.5.8 Escala de Rankin modificada no final do acompanhamento	86
7.8.1.5.9 Exames de imagem	87
7.8.1.5.10 Exame de eletroencefalograma	88
7.8.1.5.11 Mudança de medicações anticonvulsivantes	89
7.8.1.5.12 Razão da mudança de medicações anticonvulsivantes	89
7.8.1.5.13 Número de trocas de medicações anticonvulsivantes	90
7.8.1.5.14 Uso de 2 ou mais anticonvulsivantes simultâneos por mais de 2 anos	90
7.8.1.5.15 Falha no controle de crises	90
7.8.1.5.16 Toxicidade/ efeitos adversos a medicações anticonvulsivantes	91
7.8.1.5.17 Tipos de toxicidades / efeitos adversos a medicações anticonvulsivantes	91
7.8.1.5.18 Internações por crises epiléticas e/ou <i>status epilepticus</i>	92
7.8.1.5.19 Internações totais	93
7.8.2 Análise Sobrevida	94
8 DISCUSSÃO	98
9 CONCLUSÕES	108
10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109

11 ANEXO 1	114
12 ANEXO 2	130
13 ANEXO 3	132
14 ANEXO 4	134
15 ANEXO 5	135
16 ANEXO 6	136
17 ANEXO 7	140
18 GLOSSÁRIO DE METODOLOGIA ESTATÍSTICA	149

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma condição prevalente e associada à importante morbidade. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresenta grande morbimortalidade em todo o mundo. A interação entre as terapias anti-retrovirais de alta eficácia - *Higher activity antiretroviral therapy* (HAART) e as drogas anti-epiléticas (DAE) pode ter impacto negativo no controle virológico e no controle das crises epiléticas. Pode também haver efeitos colaterais e disfunções orgânicas, tais como toxicidade às DAE e HAART^{1,2}. Desta forma, é necessário compreender o impacto desta combinação no controle das crises e no tratamento do HIV.

Muito se avançou na compreensão das interações farmacológicas, inclusive com a criação de protocolos orientando o uso concomitante das duas medicações. No entanto, não há estudos sobre a interação entre HAART e DAE em nosso meio. Devido à escassez de informações, tem-se sugerido novos estudos de interação de DAE e HAART em pacientes nos países em desenvolvimento^{1,2}.

O Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) / Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) é um centro de referência de atendimento a pacientes com doenças infecciosas na cidade do Rio de Janeiro. Tem ambulatório especializado no cuidado de pacientes portadores de HIV e Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e ambulatório de neurologia, que atua prestando suporte a esta e outras clínicas da instituição.

Esta dissertação busca determinar a frequência de epilepsia nos pacientes com infecção pelo HIV no Instituto Nacional de Infectologia (INI) / Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), determinar o impacto da combinação de HAART e DAE no controle das crises, toxicidade e efeitos adversos e no controle imunológico, além de descrever as características clínicas e epidemiológicas da epilepsia nos pacientes com HIV/ SIDA no grupo estudado.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 INFECÇÃO PELO VÍRUS HIV

A infecção pelo HIV apresenta grande morbimortalidade em todo o mundo. Em 2014, 36,9 milhões de adultos e crianças apresentavam infecção pelo HIV, mais de dois terços na África Sub-Sahariana (Figura 1)¹⁻³. A incidência de novas infecções reduziu 19% desde o pico da epidemia em 1999. Entretanto cerca de 7000 novos casos ocorrem diariamente, 95% dos quais em países em desenvolvimento ou de baixo desenvolvimento¹.

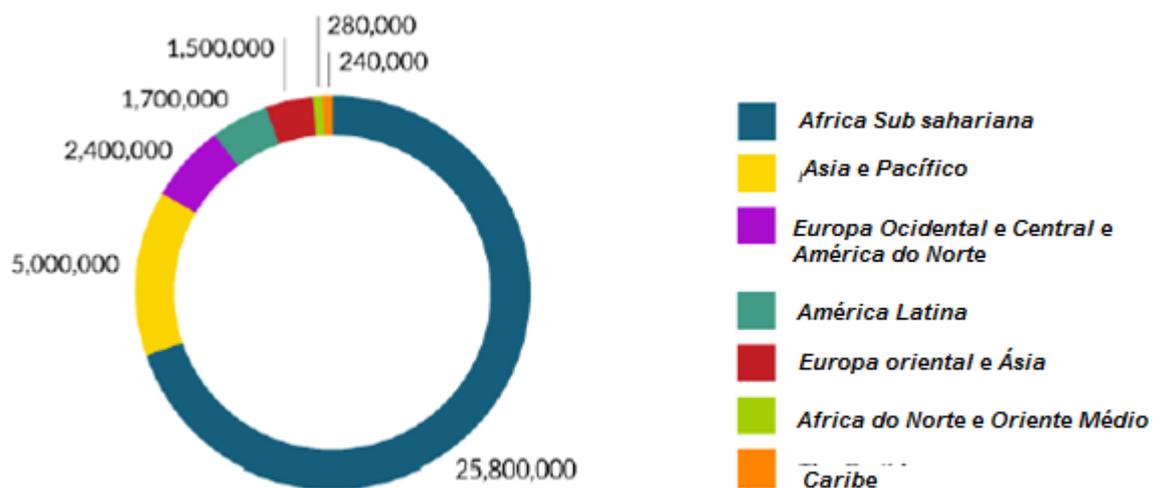


Figura 1 – Adaptado de Estatísticas globais HIV 2015³.

No Brasil as maiores taxas de infecção concentram-se nas regiões Sul, Sudeste e Centro- Oeste (Figura 2). Em 2015, pela primeira vez em sete anos, a taxa de detecção por 100.000 habitantes caiu para menos de 20 casos, passando a ser a menor taxa de detecção dos últimos 12 anos (19,7/100.000) As taxas de mortalidade por SIDA, ainda que equilibradas nacionalmente seguem diminuindo a sua taxa de mortalidade em alguns estados brasileiros⁴.

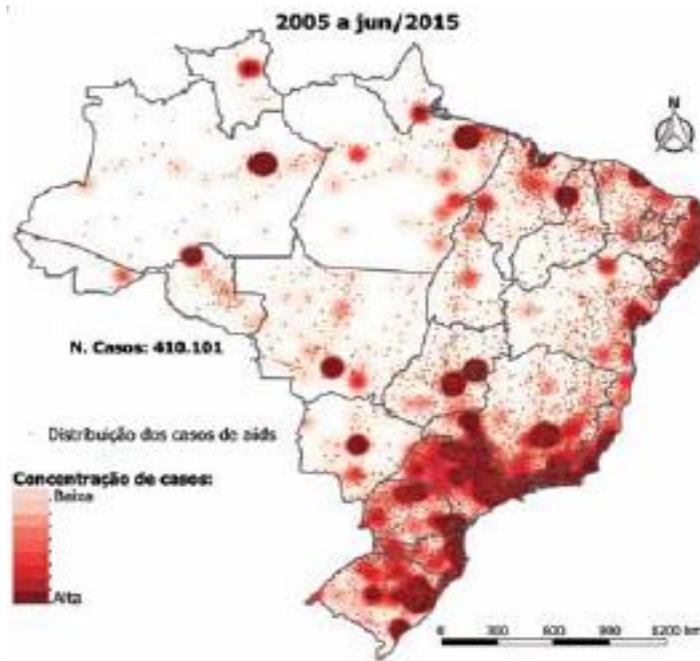


Figura 2- Áreas de maior concentração de casos diagnosticados no Brasil de 2005 a junho 2015. Adaptado de Boletim epidemiológico HIV 2015⁴.

A SIDA é uma condição causada pelo vírus HIV. O vírus HIV-1 foi inicialmente reconhecido nos EUA na década de 1980 como causador de doenças oportunistas e neoplasias em indivíduos homossexuais. O HIV-1 pertence à família *Retroviridae*, gênero *Lentivirus*¹. Sua transmissibilidade ocorre por diversas vias. As relações sexuais múltiplas de longo prazo e a alta infectividade na sua fase inicial são os principais responsáveis pela extensa disseminação na população mundial⁵.

O principal sítio de ataque do vírus é o sistema imunológico, especialmente os linfócitos TCD4+. Uma vez infectado, o vírus gradual e silenciosamente sobrepõe o sistema de defesa do hospedeiro, resultando em infecções oportunistas e câncer. As células TCD4+ ativadas e diferenciadas têm papel importante na ativação dos sistemas de defesa imunomediado celular e humoral. A infecção pelo vírus HIV determina depleção das células TCD4+ no sangue periférico. Em pacientes não tratados, a depleção continua por um curso de longos anos até a evolução para a SIDA. A SIDA é o último estágio do HIV e geralmente ocorre entre dois a quinze anos após infecção. A figura 3 representa a evolução temporal do HIV desde a infecção até a expressão dos sintomas definidores de SIDA⁵.

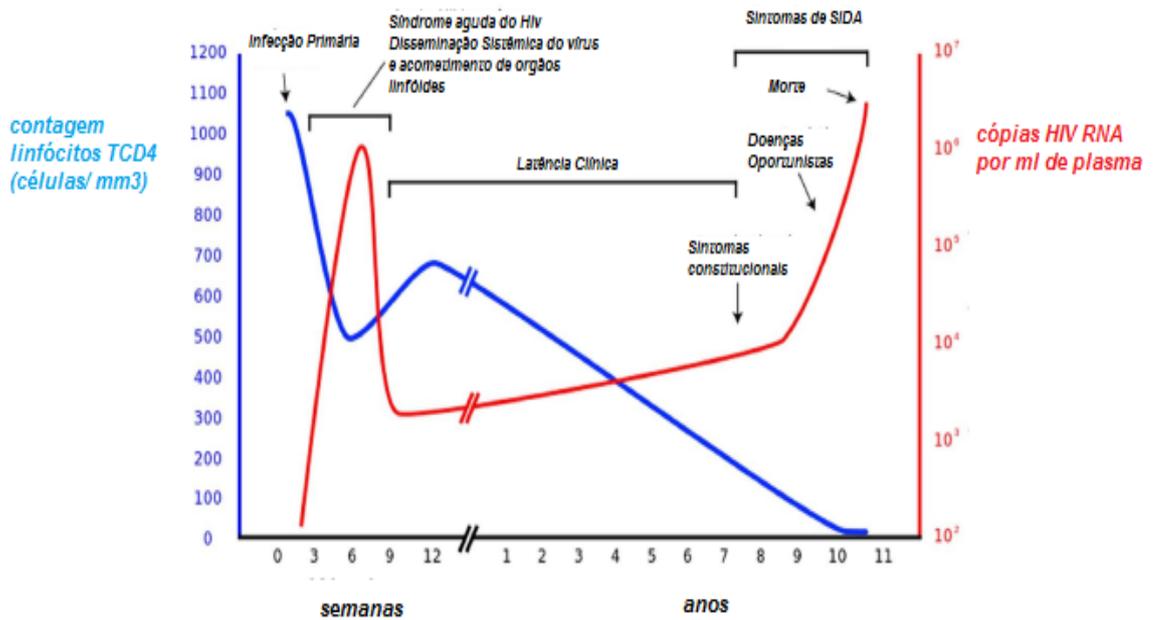


Figura 3- Evolução temporal do HIV. Adaptado do artigo Current Scenario of HIV/AIDS, Treatment Options, and Major Challenges with Compliance to Antiretroviral Therapy⁵.

O aparecimento de infecções oportunistas e neoplasias é definidor da SIDA. Entre as infecções oportunistas destacam-se: pneumocistose, neurotoxoplasmose, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus⁶.

As neoplasias mais comuns são sarcoma de Kaposi, linfoma não Hodgkin e câncer de colo uterino, em mulheres jovens⁶.

Além das infecções e das manifestações não infecciosas, o HIV pode causar doenças por dano direto a certos órgãos ou por processos inflamatórios, tais como miocardiopatia, nefropatia e neuropatias que podem estar presentes durante toda a evolução da infecção pelo HIV-1⁶.

As demais manifestações de imunodeficiência avançada e moderada são descritas nas Figuras 4 e 5.

Manifestações de imunodeficiência avançada ¹ (doenças definidoras de aids)
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome consumptiva associada ao HIV (perda involuntária de mais de 10% do peso habitual) associada à diarreia crônica (dois ou mais episódios por dia com duração \geq 1 mês) ou fadiga crônica e febre \geq 1 mês • Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> • Pneumonia bacteriana recorrente (dois ou mais episódios em um ano) • Herpes simples com úlceras mucocutâneas (duração $>$ 1 mês) ou visceral em qualquer localização • Candidíase esofágica ou de traqueia, brônquios ou pulmões • Tuberculose extrapulmonar • Sarcoma de Kaposi • Doença por Citomegalovírus (retinite ou outros órgãos, exceto fígado, baço ou linfonodos) • Neurotoxoplasmose • Encefalopatia pelo HIV • Criptococose extrapulmonar • Infecção disseminada por micobactérias não <i>M. tuberculosis</i> • Leucoencefalopatia multifocal progressiva • Criptosporidiose intestinal crônica (duração $>$ 1 mês) • Isosporíase intestinal crônica (duração $>$ 1 mês) • Micoses disseminadas (histoplasmose, coccidiomicose) • Septicemia recorrente por <i>Salmonella</i> não <i>thyphi</i> • Linfoma não-Hodgkin de células B ou primário do sistema nervoso central • Carcinoma cervical invasivo • Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite) • Leishmaniose atípica disseminada • Nefropatia ou cardiomiopatia sintomática associada ao HIV

Figura 4- Manifestações de imunodeficiência avançada. Extraído Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas⁶.

Manifestações de imunodeficiência moderada ²
<ul style="list-style-type: none"> • Perda de peso inexplicada ($>$ 10% do peso) • Diarreia crônica por mais de um mês • Febre persistente inexplicada por mais de um mês ($>$ 37,6°C, intermitente ou constante) • Candidíase oral persistente • Candidíase vulvovaginal persistente, frequente ou não responsiva à terapia • Leucoplasia pilosa oral • Tuberculose pulmonar • Infecções bacterianas graves (por ex.: pneumonia, empiema, meningite, piomiosite, infecções osteoarticulares, bacteremia, doença inflamatória pélvica grave) • Estomatite, gengivite ou periodontite aguda necrosante • Anemia inexplicada ($<$ 8 g/dL), neutropenia ($<$ 500 células/μL) e/ou trombocitopenia crônica ($<$ 50.000 células/μL) • Angiomatose bacilar • Displasia cervical (moderada ou grave)/carcinoma cervical in situ • Herpes zoster (\geq 2 episódios ou \geq 2 dermatomas) • Listeriose • Neuropatia periférica • Púrpura trombocitopênica idiopática

Figura 5- Manifestações de imunodeficiência moderada. Extraído Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas⁶.

A introdução da HAART diminuiu a incidência da maioria das doenças neurológicas oportunistas em pacientes infectados pelo HIV. As mais frequentes são neurotoxoplasmose, neurocriptococose, neurotuberculose, encefalites, mielites e neuropatias periféricas. As

alterações neurocognitivas associadas ao HIV (*HIV-associated neurocognitive disorders - HAND*) atualmente são mais prevalentes⁶. Somam-se a estas as condições psiquiátricas também frequentes.

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos estão os efeitos diretos do vírus, as manifestações oportunistas que acometem o sistema nervoso central, a cronicidade e a gravidade da doença, os efeitos anatômicos causados pelo tratamento (como a lipodistrofia) e limitações sociais e afetivas (como a dificuldade em se manter nas atividades profissionais, nos relacionamentos afetivos, na decisão de ter ou não filhos, e outras) ⁶. Os transtornos psiquiátricos podem acarretar prejuízos na adesão ao tratamento antirretroviral e aumento do risco de transmissão da doença⁶.

O consumo de substâncias psicoativas é um dos principais comportamentos de risco para a transmissão do HIV. O uso de álcool e outras drogas têm sido associados à prática de sexo sem preservativo e à diminuição da adesão à HAART ou descontinuidade do tratamento. As taxas mais baixas de adesão à HAART são encontradas em usuários de álcool e outras drogas. A adesão dos que não consomem álcool varia de 56% a 76% e entre aqueles considerados etilistas, a adesão varia entre 22% e 57%. ⁶ Além disso, observou-se que a contagem de linfócitos TCD4+ era menor e a carga viral era maior em indivíduos que consumiam bebidas alcóolicas do que naqueles que não as consumiam, mesmo entre aqueles em tratamento antirretroviral⁶.

O tratamento do HIV e SIDA é coletivamente denominado de terapia antiretroviral (TARV). Protocolos nacionais são desenvolvidos e publicados frequentemente, sendo o mais recente o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos do Ministério da Saúde de 2013⁶. Protocolos internacionais também são publicados periodicamente, tais como os mais recentes publicados pelo Plano Nacional de SIDA da Espanha (GESIDA)^{7;8}.

O tratamento antiretroviral atual é composto por pelo menos três drogas antirretrovirais. O efeito da terapia é controlar a multiplicação do vírus HIV aumentando a contagem de linfócitos TCD4+. Desta forma a fase assintomática da infecção é prolongada, reduzindo o progresso da doença e risco de transmissão⁵.

Existem diversas classes de drogas para o tratamento do HIV, entre elas os inibidores de transcriptase reversa, inibidores de protease, inibidores de fusão, antagonistas de receptores de citocina 5 e os inibidores de transferência de integrase⁵.

Os inibidores de transcriptase reversa são grupo de drogas que se ligam e inibem a enzima transcriptase reversa para a multiplicação do vírus HIV. São dois tipos, os inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN) e os inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN). Exemplos são a zidovudina, didanosina, abacavir e tenofovir⁵.

Os inibidores de protease bloqueiam o funcionamento de enzimas de protease resultando na liberação de partículas virais imaturas e não infecciosas. Exemplos são lopinavir/ ritonavir, indinavir, ritonavir e nelfinavir⁵.

Os inibidores de fusão bloqueiam a entrada do HIV nos linfócitos TCD4+ inibindo a fusão das partículas do vírus HIV com as células. Exemplo é o enfuvirtide⁵.

Os antagonistas de receptores de CCR5 bloqueiam o receptor antagonista de citocina 5 dificultando a entrada do vírus HIV na célula. Exemplo é o maraviroc⁵.

Os inibidores de transferência de integrase previnem a integração do DNA viral no genoma do linfócito TCD4+ e previne a replicação do HIV. Raltegravir, evitegravir e dolutegravir são exemplos desta classe⁵.

Os regimes de tratamento atuais recomendam a terapia para todos os pacientes, para evitar a progressão da doença. A aderência é importante para aumentar a eficácia e reduzir a resistência do tratamento⁵. Na figura 6 destacam-se as atuais recomendações para início da HAART em pacientes portadores do vírus HIV no Brasil.

Todas as PVHA, independentemente da contagem de CD4	
Estimular início imediato da TARV, na perspectiva de redução da transmissibilidade do HIV, considerando a motivação da PVHA.	
Sintomáticos (incluindo tuberculose ativa), independentemente da contagem de CD4	
Iniciar TARV	
Assintomáticos	
CD4 ≤ 500 células/mm ³	Iniciar TARV
CD4 > 500 células/mm ³	Iniciar TARV na coinfeção HIV-HBV com indicação de tratamento para hepatite B Considerar TARV nas seguintes situações: <ul style="list-style-type: none"> • neoplasias não definidoras de aids com indicação de quimioterapia ou radioterapia • doença cardiovascular estabelecida ou risco cardiovascular elevado (acima de 20%, segundo escore de Framingham) • coinfeção HIV-HCV • carga viral do HIV acima de 100.000 cópias/mL
Sem contagem de LT-CD4+ disponível	Na impossibilidade de se obter contagem de CD4, não se deve adiar o início do tratamento
Gestantes	
Iniciar TARV	

Figura 6- Recomendações para início da HAART em pacientes portadores do vírus HIV no Brasil / Pessoas vivendo com HIV/ AIDS (PVHA). Extraído do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas⁶.

Os fatores considerados para a escolha do esquema incluem além das recomendações dos protocolos e disponibilidade dos medicamentos, a carga viral e contagem de linfócitos TCD4 antes do tratamento (*nadir*), o resultado genotípico do vírus HIV em testes de resistência a drogas, estado HLA-B*5701, preferências dos pacientes e perspectiva de aderência. Comorbidades, sejam elas infecciosas ou não infecciosas, também colaboram para a escolha da terapia^{5,6}.

No Brasil e em outros países do mundo existem os esquemas de primeira linha, de segunda linha e os de situações especiais⁶. A terapia inicial deve sempre incluir combinações de três antirretrovirais, sendo dois ITRN/ITRNt associados a um ITRNN. A primeira linha deve incluir tenofovir com lamivudina e efavirenz. Em relação à segunda linha em que o uso de efavirenz e nevirapina esteja impossibilitado, deve-se proceder a sua substituição por um inibidor de protease. Existem também esquemas propostos para situações especiais⁶.

O monitoramento da carga viral é essencial para identificar a resposta ao tratamento. Quando os métodos de quantificação da carga viral não estão disponíveis, a contagem de linfócitos TCD4 pode ser usada como indicador da resposta ao tratamento. No primeiro ano de tratamento, o aumento de 50 a 150 células por mm³ de linfócitos TCD4+, em especial no primeiro semestre, é considerado adequado. Os linfócitos sobem de 50 a 100 células por mm³

por ano até que o equilíbrio seja alcançado. O valor normal é de 500 a 1200 células por mm^3 . Dosagens periódicas dos linfócitos TCD4 são recomendadas⁵.

Os seis primeiros meses do início da HAART são especialmente importantes. A melhora clínica e imunológica, assim como a supressão viral são esperados nos indivíduos aderentes a TARV. Entretanto, podem ocorrer infecções oportunistas e/ou a Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (SIR), bem como desenvolvimento precoce de reação as drogas, como hipersensibilidade, especialmente nos primeiros três meses de tratamento⁶.

Fatores como idade, carga viral, genética, estilo de vida, qualidade de vida também influenciam a imunidade⁵. Também podemos citar a adesão como importante fator no controle da SIDA.

A adesão a um medicamento envolve sua tomada na dose e frequência prescritas. A adesão é um processo dinâmico e multifatorial que abrange aspectos físicos, psicológicos, sociais, culturais e comportamentais, e que requer decisões compartilhadas e corresponsabilizadas entre a pessoa que vive com HIV, a equipe de saúde e a rede social⁶.

Podemos citar os efeitos colaterais como maior desafio à adesão podendo provocar descontinuidade do tratamento. Podem ser divididos em categorias: gastrointestinal, sistema nervoso central, hematológicos, psicológicos e metabólicos⁵.

Como já descrito além do abuso de drogas e desordens mentais, psiquiátricas e cognitivas, a baixa condição socioeconômica, o baixo nível de instrução e o estigma do HIV também afetam a adesão⁵.

A falha virológica é caracterizada por carga viral plasmática detectável após seis meses do início ou modificação do tratamento antirretroviral, ou por detecção da carga viral nos indivíduos que a mantinham indetectável na vigência de tratamento. A falha virológica pode reduzir os benefícios em relação à recuperação imunológica e aumentar o risco de progressão de doença, além de levar à emergência de resistência aos antirretrovirais. Portanto, deve ser o principal parâmetro para a definição de falha a terapia antirretroviral, particularmente após a terapia inicial⁶.

Entre 15% a 30% das pessoas que iniciam HAART podem apresentar deficiência na recuperação dos níveis de linfócitos TCD4+ (a despeito da supressão da replicação viral), definida como incremento inferior a 30% dos níveis de linfócitos TCD4+ após um ano de

tratamento. Esse grupo de não respondedores imunológicos está geralmente associado ao início tardio de HAART (contagens de LT-CD4+ muito baixas) e idade avançada. Nesses casos, mesmo na ausência de benefício imunológico pleno, a supressão viral completa constitui um fator protetor contra manifestações oportunistas⁶. Assim, falha imunológica na presença de supressão viral máxima raramente é indicação de mudança do esquema antirretroviral⁶.

A ocorrência de doenças oportunistas na ausência de falha virológica não indica falha da HAART, mas pode refletir recuperação imunológica insuficiente, falha de quimioprofilaxia para infecções oportunistas ou síndrome inflamatória de reconstituição imune⁶.

Os principais fatores associados à falha terapêutica estão descritos na figura 7.

Baixa adesão ao tratamento

Considerada uma das causas mais frequentes de falha virológica, a baixa adesão à TARV relaciona-se, sobretudo, à complexidade posológica e à ocorrência de efeitos adversos, devendo ser abordada em todos pacientes em falha. Destaca-se que a supressão viral pode ser obtida, mesmo sem alteração da TARV, nos casos de falha associada à má adesão, precocemente identificados.

Potência virológica insuficiente

A utilização de esquemas subótimos, tais como terapia tripla contendo apenas ITRN ou número insuficiente de medicamentos ativos, pode levar à supressão viral incompleta.

Fatores farmacológicos

Deve-se pesquisar a possibilidade de administração incorreta dos ARV, tais como quebra de comprimidos, interações medicamentosas ou erros de prescrição, além de outros fatores que resultem em má absorção ou eliminação acelerada dos medicamentos.

Resistência viral

A resistência genotípica do HIV aos antirretrovirais pode ser identificada no momento da falha em até 90% dos casos, podendo ser tanto causa como consequência daquela.

Figura 7 – Fatores associados à falha terapêutica. Extraído do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas⁶.

2.2 EPILEPSIA

A epilepsia é a doença neurológica mais comum em países em desenvolvimento, acarretando impacto negativo na qualidade de vida. Somado a isto, as DAE mais modernas e mais seguras do ponto de vista farmacológico não estão disponíveis para grande parte desta população em países em desenvolvimento ou de baixo desenvolvimento^{9:10}.

Crise epiléptica é definida como a ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas devido a uma atividade neuronal síncrona ou excessiva no cérebro. Esses sinais ou sintomas incluem fenômenos anormais súbitos e transitórios tais como alterações da consciência, ou eventos motores, sensitivo-sensoriais, autonômicos ou psíquicos involuntários percebidos pelo paciente ou por um observador¹¹. A epilepsia é um distúrbio cerebral caracterizado pela predisposição persistente do cérebro a gerar crises epilépticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais desta condição¹². É uma doença cerebral crônica causada por diversas etiologias. Sua definição prática é de ser uma doença caracterizada por uma das seguintes condições: a) pelo menos duas crises epilépticas não provocadas (ou duas crises reflexas) ocorrendo com intervalo superior a 24 horas, b) uma crise não provocada (ou uma crise reflexa) e chance de uma nova crise estimada em pelo menos 60%, ou c) diagnóstico de uma síndrome epiléptica¹³.

As epilepsias são classificadas em generalizadas e focais. As generalizadas manifestam-se por crises epilépticas cujo início envolve ambos os hemisférios simultaneamente. Em geral, são geneticamente determinadas e acompanhadas de alteração da consciência; quando presentes, as manifestações motoras são sempre bilaterais. Crises de ausência, crises mioclônicas e crises tônico-clônicas generalizadas (TCG) são seus principais exemplos. Nas epilepsias focais, as crises epilépticas iniciam de forma localizada numa área específica do cérebro, e suas manifestações clínicas dependem do local de início e da velocidade de propagação da descarga epileptogênica. As crises dividem-se em focais simples (sem comprometimento da consciência) e focais complexas (com comprometimento ao menos parcial da consciência durante o episódio). Por fim, uma crise focal, seja simples ou complexa, quando propagada para todo o córtex cerebral, pode terminar numa crise TCG, sendo então denominada crise focal secundariamente generalizada^{14;15}.

As epilepsias são divididas em idiopáticas (sem lesão estrutural subjacente), sintomáticas (com lesão) ou criptogênicas (presumivelmente sintomáticas, mas sem uma lesão aos exames de imagem disponíveis no momento)¹⁴.

Na maioria dos casos, o diagnóstico de uma crise epiléptica pode ser feito clinicamente através da obtenção de uma história detalhada e de um exame físico geral. Os exames complementares devem ser orientados pelos achados da história e do exame físico. O principal exame é a eletroencefalografia (EEG), seguido dos exames de imagem tais como ressonância magnética de crânio e tomografia computadorizada de crânio¹⁴.

O objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos¹⁴.

A determinação do tipo específico de crise e da síndrome epiléptica do paciente é importante, uma vez que os mecanismos de geração e propagação de crise diferem para cada situação, e os fármacos anticonvulsivantes agem por diferentes mecanismos que podem ou não ser favoráveis ao tratamento. Os fármacos anticonvulsivantes atuam através de um ou de vários dos seguintes mecanismos: bloqueio de canais de sódio, aumento da inibição gabaérgica, bloqueio de canais de cálcio ou ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica¹⁴.

A decisão de iniciar um tratamento anticonvulsivante baseia-se fundamentalmente em três critérios: risco de recorrência de crises, consequências da continuação de crises para o paciente e eficácia e efeitos adversos do fármaco escolhido para o tratamento¹⁴.

Existem recomendações terapêuticas propostas por diversas entidades: Academia Americana de Neurologia (AAN)¹⁶, NICE (*National Institute for Clinical Excellence*)¹⁷, SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)¹⁸, ILAE (*International League Against Epilepsy*)¹⁹ e Consenso de Especialistas Brasileiros²⁰.

A seleção do fármaco deverá levar em consideração outros fatores além da eficácia, tais como efeitos adversos, tolerabilidade individual e facilidade de administração¹⁴.

Mesmo utilizando fármacos adequados ao tipo de crise, um controle insatisfatório ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes com epilepsia focal¹⁴.

Em caso de falha do primeiro fármaco, deve-se tentar sempre fazer a substituição gradual por outro, de primeira escolha, mantendo-se a monoterapia. Em caso de falha na segunda tentativa de tratamento em monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos anticonvulsivantes¹⁴.

O tempo de tratamento da epilepsia é variável e pode ser interrompido por falha do tratamento ou por remissão completa das crises¹⁴.

A resposta ao tratamento deve ser avaliada com base na redução do número de crises, bem como na tolerabilidade, levando em consideração os efeitos adversos, especialmente os cognitivos e comportamentais¹⁴.

As medidas da concentração sérica dos fármacos anticonvulsivantes podem ser úteis para avaliar adesão ao tratamento; diagnosticar intoxicação medicamentosa; estabelecer concentrações clinicamente terapêuticas individuais para cada paciente; orientar ajuste de doses quando houver variabilidade farmacocinética (troca de formulação, crianças, idosos, presença de comorbidades); apresentar potenciais alterações farmacocinéticas (gestação, politerapia); e apresentar farmacocinética dependente de dose ou janela terapêutica restrita¹⁴.

Efeitos adversos relacionados ao uso de fármacos antiepilépticos podem ser relacionados ou não à dose. Em geral, os efeitos relacionados à dose utilizada desaparecem com a redução da dose ou com a suspensão do fármaco causador dos sintomas. No entanto, alguns quadros provocados por superdosagem são potencialmente graves e irreversíveis, como a síndrome de Stevens-Johnson¹⁴.

A carbamazepina é utilizada no tratamento de crises focais e generalizadas. A droga se liga aos canais de sódio voltagem dependentes e é metabolizada no fígado através do citocromo P450 (CYP) 3A4 sendo um potente indutor do sistema CYP. A medicação é disponível apenas por via oral. Efeitos colaterais sistêmicos comuns incluem náuseas, vômitos, diarreia, hiponatremia, exantema, prurido, e retenção de fluidos. Efeitos colaterais neurotóxicos incluem sonolência, tonturas, visão turva ou dupla, letargia e dor de cabeça. Outros eventos adversos potencialmente fatais relacionadas incluem a síndrome de Stevens-Johnson e supressão da medula óssea²¹.

A fenitoína é utilizada no tratamento de crises focais e generalizadas, estado de mal epilético e como um agente de segunda linha para pacientes com crises mistas. A droga bloqueia canais de sódio neuronais e é metabolizada no fígado através do citocromo P450 sendo um potente indutor de CYP e UGT-glucuronidação. A fenitoína pode ser administrada por via oral ou por via intravenosa. Os principais efeitos colaterais são a hipertrofia gengival, aumento de pelos no corpo, erupção cutânea, a depleção de ácido fólico e diminuição da densidade óssea. Efeitos colaterais neurotóxicos incluem confusão, fala atrapalhada, visão dupla, ataxia, e neuropatia²¹.

O fenobarbital é eficaz para o tratamento de crises epiléticas generalizadas e focais. No entanto, a sua utilidade clínica é limitada pelos seus efeitos sedativos. O fenobarbital se liga ao receptor de GABA (A). É metabolizado principalmente no fígado pelo sistema CYP e 25 por cento é excretado por via renal como droga inalterada. É um indutor potente de CYP e UGT-glucoronidação. Pode ser administrado por via oral e venosa²¹.

O ácido valpróico é um anticonvulsivante de largo espectro usado para o tratamento de crises epiléticas generalizadas e focais. Ele tem vários mecanismos celulares de ação consistente com a sua ampla eficácia clínica. O AVP bloqueia os canais de sódio voltagem-dependentes em locais diferentes que a carbamazepina e fenitoína, aumenta as concentrações de ácido gama-aminobutírico (GABA) e atua contra as correntes de cálcio do tipo T. Ele é metabolizado no fígado e é um inibidor moderado do sistema CYP e UGT-glucoronidação. Os ajustes de dose são necessários em pacientes com insuficiência hepática. Pode ser administrado por via oral ou venosa. Os efeitos colaterais incluem náuseas, vômitos, perda de cabelo, tremor, ganho de peso, obesidade, resistência à insulina, síndrome metabólica, trombocitopenia e outros distúrbios de coagulação, hipotireoidismo subclínico, síndrome do ovário policístico, hepatotoxicidade, encefalopatia hiperamonêmica, síndrome de parkinsonismo reversível e declínio cognitivo²¹.

A gabapentina inibe as correntes de cálcio e é utilizada como terapêutica adjuvante para convulsões focais refratárias. É excretada inteiramente na urina. É administrada apenas por via oral. Uma grande vantagem da gabapentina é que não tem interações medicamentosas significativas, tornando-a ideal para utilização em combinação com outras drogas anticonvulsivantes. O principal efeito colateral é a sedação. Os ajustes de dose são necessários em pacientes com insuficiência renal²¹.

Uma preocupação recente é o potencial efeito indutor enzimático das drogas antiepiléticas. Agentes como carbamazepina, fenitoína e fenobarbital podem reduzir a ação e duração de várias drogas incluindo anticoagulantes, agentes citotóxicos, analgésicos, glicocorticóides, estatinas, antihipertensivos, contraceptivos, drogas psicoativas, imunossupressores, outras DAE e HAART. Este processo está associado à possibilidade de aumento de mortalidade por câncer, rejeição a transplantes, gravidez indesejada e progressão da SIDA. A introdução e retirada abrupta das DAE pode provocar mudanças dos níveis das outras drogas. As DAE mais modernas não tem este efeito indutor enzimático²².

O fígado é responsável pela absorção, concentração, metabolismo e excreção de diversos fármacos, das medicações anticonvulsivantes e de outras toxinas. A maioria dos fármacos absorvidos pelo trato gastrointestinal são lipofílicos e insolúveis em água. Eles são processados através do metabolismo hepático e, portanto, mais facilmente excretados na biliar ou por via renal. Os fármacos são metabolizados pelo fígado predominantemente através de

dois mecanismos: reações de fase I e fase II. Os produtos subsequentes são então excretados via transportadores excretores pelas membranas canalicular ou senoidais (reações fase III)²³.

Na fase I, as reações buscam transformar moléculas lipofílicas em moléculas mais polares, hidrofílicas através da oxidação, redução ou hidrólise. Estas reações são catalisadas pela superfamília citocromo P450 ligada à membrana de oxidases de função mista (CYP). O metabolismo hepático de drogas exógenas e toxinas é realizado principalmente pelas CYP1, CYP2 e famílias CYP3, com uma menor contribuição da CYP4. O elemento mais importante para metabolização das drogas é o CYP3A4, que compreende cerca de 60 por cento de todos os citocromos hepáticos e catalisa a biotransformação de mais de 50 por cento dos medicamentos utilizados²³.

A atividade do citocromo CYP é variável dependendo em parte, da concentração das enzimas e do grau de indução por fatores exógenos. Os fatores que alteram a atividade de uma enzima têm o potencial de aumentar a toxicidade de um composto (reduzindo a sua conversão em metabolitos não tóxicos ou aumentando a sua conversão em metabolitos tóxicos) ou diminuindo a sua eficácia terapêutica (por exemplo, através do aumento da taxa de metabolismo da droga ativa). A maior parte dos anticonvulsivantes afetam as reações de fase I²³.

O uso concomitante de dois ou mais fármacos pode afetar os componentes do sistema CYP e influenciar o metabolismo das drogas. Um fármaco pode atuar como inibidor do citocromo P450 e retardar o metabolismo do outro fármaco ou pode induzir CYP450 e melhorar o metabolismo da outra droga. Este é o mecanismo de interação entre os anticonvulsivantes e os antiretrovirais²³.

As reações de fase II conjugam as drogas ou subprodutos metabólicos para ligantes altamente polares, tais como glucuronato, sulfato, acetato, glicina, glutatona, ou um grupo metilo. As reações de fase II resultam geralmente na formação de substâncias não tóxicas e ocorrem predominantemente no citoplasma de hepatócitos. A conjugação normalmente leva a uma diminuição na atividade farmacológica, no entanto, exceções podem ocorrer e em alguns casos conjugação leva a um aumento da atividade farmacológica. O valproato promove redução de reações de fase II²³.

As reações de fase III levam ao transporte de drogas através das membranas canaliculares e da bile. Os anticonvulsivantes pouco atuam nesta fase²³.

2.3 HIV/ SIDA E EPILEPSIA

O estudo da associação entre HIV e epilepsia data desde o início da epidemia de SIDA. No entanto houve mudança do comportamento da doença com a introdução da HAART. Dentre os primeiros estudos podemos citar os de Holtzmann e colaboradores²⁴ e Wong e colaboradores²⁵, que estudaram a etiologia das crises no início da epidemia de HIV/ SIDA.

Com o advento da HAART em 1996, a expectativa de vida das pessoas convivendo com o HIV aumentou consideravelmente, sendo hoje a SIDA considerada uma doença crônica¹. Também reduziu consideravelmente a incidência de infecções neurológicas oportunistas¹.

Os pacientes infectados pelo HIV estão hoje mais suscetíveis a apresentarem comorbidades outras que não apenas as clássicas infecções oportunistas do passado. Complicações do sistema nervoso central ocorrem entre 39% a 70% dos pacientes com infecção pelo HIV e tanto as possíveis etiologias quanto a gravidade estão associadas ao grau de imunodeficiência². Dentre estas comorbidades, a epilepsia figura como uma das enfermidades neurológicas mais frequentes, podendo manifestar-se como seqüela de alguma doença oportunista/neoplásica ou então associada a distúrbios metabólicos, efeitos colaterais de medicamentos, doenças cerebrovasculares ou à própria infecção pelo HIV².

As doenças infecciosas oportunistas do sistema nervoso central geralmente ocorrem quando os linfócitos TCD4 estão abaixo de 200 células por mm³. O diagnóstico é baseado na apresentação clínica, evolução temporal, exames de líquido e de imagem. Infecções múltiplas estão presentes em aproximadamente 15% dos casos e muitas vezes apenas são identificadas após início da HAART. A terapia antimicrobiana geralmente é necessária até a recuperação imune¹.

Toxoplasmose, linfoma primário do sistema nervoso central, meningite tuberculosa ou criptocócica, sífilis e leucoencefalopatia multifocal progressiva estão associadas mais frequentemente a crises epiléticas²⁶⁻³⁰. A medicação isoniazida que é usada com bastante frequência em pacientes portadores de tuberculose, condição frequente na SIDA, também pode predispor a crises convulsivas³¹ assim como o uso de drogas, álcool e traumatismo cranioencefálico (TCE)³². Outras interações com outras drogas comumente usadas no paciente com SIDA podem ocorrer como trimetoprim- sulfametoxazol³³.

A incidência de epilepsia aumenta com a piora da condição imunológica e varia entre 3% a 11%³⁴. Pouco se sabe sobre pacientes previamente epiléticos que contraíram HIV/SIDA^{35:36}. A maior parte dos pacientes sofre de crises generalizadas e apenas 25% a 30% de crises focais. As crises focais não estão necessariamente relacionadas a lesões focais^{26:15:37}.

A terapêutica da epilepsia inclui mudança de hábitos de vida e dieta além de tratamento farmacológico. O tempo de duração do tratamento dependerá da etiologia, da possibilidade de tratamento curativo e do estado imunológico do paciente². Como as crises em pacientes com infecção pelo HIV tendem a ser recorrentes (cerca de 70% dos casos), recomenda-se o início de anticonvulsivantes mesmo após a primeira crise^{26:31}. Existem dados limitados na literatura sobre recorrência de crises em pacientes com HIV/ SIDA².

Revisões de literatura foram feitas sobre a interação farmacológica entre DAE e HAART³⁸⁻⁴⁰.

Existem algoritmos¹⁰ e protocolos que enfatizam as interações entre as DAE e HAART^{2 35:36}. Ligações proteicas e metabolismo pelo citocromo P450 teoricamente poderiam levar a efeitos adversos e falha de controle viral⁴¹. Os protocolos não retratam as realidades de países em desenvolvimento².

O protocolo da *International League Against Epilepsy* e da *American Academy of Neurology* faz referência a ajuste de doses e interações entre DAE e HAART como as abaixo descritas^{2:35:36:42:43}.

- (1) Pacientes em uso de fenitoína podem requerer aumento de dose de lopinavir/ ritonavir de cerca de 50% para manter as concentrações séricas estáveis.
- (2) Pacientes em uso de ácido valpróico podem requerer uma redução de dose de zidovudina para manter seus níveis séricos inalterados.
- (3) Administração conjunta de ácido valpróico e efavirenz pode não necessitar de ajuste de dose.
- (4) Pacientes recebendo ritonavir/ atazanavir podem requerer um aumento de dose de lamotrigina de 50% para manter os níveis séricos de lamotrigina estáveis.
- (5) Administração conjunta de raltegravir ou atazanavir e lamotrigina pode não necessitar de ajuste de dose de lamotrigina.

- (6) Administração conjunta de raltegravir e midazolan pode não necessitar ajuste de dose de midazolan.
- (7) Pacientes devem ser aconselhados que não está bem definido se ajustes de dosagens são necessárias se outras medicações anticonvulsivantes e HAART são utilizadas.
- (8) Deve ser importante evitar medicações anticonvulsivantes indutoras enzimáticas (por exemplo, fenitoína e carbamazepina) em pacientes com regimes de HAART que incluam inibidores de protease (IP) (atuam no CYP3A) ou inibidores de transcriptase reversa não nucleotídeos (ITRNN), pois interações farmacocinéticas podem resultar em falência de controle virológico, que tem implicações para evolução de doença e desenvolvimento de resistência a medicações. Se tais regimes forem necessários para controle das crises os pacientes deverão ser monitorados através de pesquisa farmacocinética para garantir a eficácia do regime HAART.

Pacientes infectados pelo HIV e com epilepsia estão sujeitos à interação farmacológica entre HAART e DAE. Esta interação pode ter impacto negativo no controle virológico e no controle das crises. Podem também determinar efeitos colaterais e disfunções orgânicas, tais como toxicidade a DAE e HAART^{2:35:36}. Entretanto, há poucos estudos sobre a interação entre drogas das duas classes.

Entre as toxicidades causadas pelo aumento do nível sérico das drogas pela interação entre ambas podemos citar o risco cardiovascular aumentado com o uso de inibidores de proteases e anticonvulsivantes, litíase renal com topiramato e zonisamida, atazanavir e indinavir, além de osteoporose e outras patologias osteoarticulares com fenitoína e tenofovir^{44:45}.

A literatura médica tem contraindicado drogas como carbamazepina (CBZ), fenitoína (FNT), fenobarbital (FNB), primidona, felbamato e oxcarbazepina enquanto tem sugerido drogas mais modernas como escolha para tais pacientes, entre as quais o levotiracetam, lacosamida, gabapentina, pregabalina e tiagabina^{2 31 41 43}, porém estas são pouco utilizadas em países em desenvolvimento devido a seu custo proporcionalmente mais elevado. Por outro lado, fenobarbital, fenitoína e carbamazepina, os mais disponíveis na rede pública, são indutores do sistema citocromo hepático P450. Inibidores de protease e inibidores não nucleotídeos de transcriptase reversa do HIV (ITRNN) são substratos e inibidores deste

sistema, podendo levar a falência antiretroviral. Muitos pacientes com HIV/ SIDA estão em uso de drogas para tuberculose, que também são indutoras enzimáticas^{35:36}.

Uma opção onde novas drogas anticonvulsivantes não estão disponíveis é o ácido valpróico, com menor perfil de interação farmacocinética com HAART^{35:36}. Existem relatos diversos e controversos na literatura sobre as ações deste fármaco. Estudos iniciais sugeriam que o uso de ácido valpróico poderia estimular a replicação de HIV *in vitro*, o que não foi confirmado *in vivo*^{2 41:46-50}. Em 2008, partindo do pressuposto que o ácido valpróico traria benefício, Sagot-Lerolle⁵¹, Archin⁵² e colaboradores não comprovaram esta hipótese e mostraram não haver impacto do ácido valpróico em combinação a DAE na redução do reservatório de carga viral e pouco impacto da combinação no HIV nas células de reservatório. Em 2010, o estudo de Lee e colaboradores⁴⁰, sugeriu aumento de linfócitos TCD4+ com o uso de anticonvulsivantes bloqueadores de canal de cálcio e sódio não ocorrendo o mesmo com o ácido valpróico. No mesmo ano, novamente Archin⁵² e colaboradores também mostraram não haver interferência do ácido valpróico no controle da carga viral. No ano de 2012 foram publicados os protocolos e diretrizes de tratamento^{35:36} com recomendações próprias para o uso de ácido valpróico, válidas até a presente data. Entretanto em 2012 e 2013, uma série de estudos novamente sugeriu benefícios do ácido valpróico no controle do vírus HIV nas células de reservatório^{53:54} e redução de mediadores inflamatórios⁵⁵. As controvérsias da literatura por muitas vezes trazendo efeitos positivos e por outras sendo negados traz até hoje dúvidas a respeito do efeito da droga. É possível que este conflito de informações possa também ter colaborado pela preferência de prescrição desta medicação em alguns serviços.

Outras condições neurológicas e psiquiátricas podem sugerir o uso específico de uma DAE em prol de outra, como, por exemplo, a concomitância de distúrbios de movimento, enxaqueca, polineuropatias com dor neuropática (25% a 50%) e transtornos de humor^{31:40}. Ademais até 55% dos pacientes com infecção pelo HIV podem precisar de anticonvulsivantes para tratamento de outras patologias ao curso de sua doença².

Quando um paciente persiste com crises após o uso de duas ou mais drogas antiepiléticas por período superior a dois anos ele é considerado como epilepsia de difícil controle ou epilepsia fármaco resistente⁵⁶. Os pacientes com HIV/AIDS devem mais precocemente ter terapias alternativas tais como cirurgia considerada². A literatura dispõe de poucos dados sobre epilepsia fármaco resistente neste grupo de pacientes.

O *status epilepticus* ocorre em 8% a 14% dos pacientes com infecção pelo HIV com crises de início recente. Tumores cerebrais e infecções do sistema nervoso são as principais etiologias. O tratamento agressivo das crises é recomendado nestes casos^{34:56-57}.

Devido à escassez de informações, novos estudos de interação de DAE e HAART em pacientes em países em desenvolvimento e indivíduos idosos são necessários^{2:32:35:36:58}. Este estudo propõe trazer maiores esclarecimentos ao tema.

3 JUSTIFICATIVA

A epilepsia e a infecção pelo HIV são condições prevalentes e apresentam grande morbimortalidade em todo o mundo. A interação entre HAART e DAE pode ter impacto negativo no controle virológico, no controle das crises e haver efeitos colaterais e disfunções orgânicas, tais como toxicidade a DAE e HAART^{1:2}.

Não há estudos sobre interação entre HAART e DAE em nosso meio. Devido à escassez de informações, são necessários novos estudos de interação de DAE e HAART em pacientes nos países em desenvolvimento para melhor entender o impacto desta combinação no controle das crises e no tratamento do HIV^{1:2}.

Acreditamos que a dissertação possa colaborar ao trazer melhor entendimento sobre a interação farmacológica, que pode no futuro reverter em outros estudos de farmacoeconomia e farmacovigilância e colaborar para melhoria no tratamento e recomendações em nível regional e nacional. A análise das medicações anticonvulsivantes utilizadas poderá contribuir para melhor indicação das mesmas no cenário da epilepsia associada ao portador de HIV e SIDA. Em última análise poderá auxiliar no melhor planejamento estratégico do manejo e tratamento das duas condições.

4 OBJETIVO GERAL

Determinar a frequência de epilepsia nos pacientes com infecção pelo HIV no INI/FIOCRUZ e o impacto da combinação de HAART e DAE no controle imunológico, controle das crises e na toxicidade / efeitos adversos.

5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a frequência de epilepsia nos pacientes com infecção pelo HIV no INI/ Fiocruz.
- Determinar o impacto da combinação de HAART e DAE na replicação viral e controle imunológico do HIV.
- Analisar as características clínicas e epidemiológicas da epilepsia nos pacientes com HIV/ AIDS.
- Determinar o impacto da combinação de HAART e DAE no controle de crises convulsivas.
- Determinar o impacto da combinação de HAART e DAE em possível toxicidade / efeitos adversos.
- Analisar a prevalência de crises de difícil controle, tempo para início de DAE, perfil de preferência para uso de DAE.

6 MÉTODOS

6.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizada a análise retrospectiva com revisão de prontuários de pacientes provenientes dos ambulatórios de infectologia e neurologia do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas / Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (INI/FIOCRUZ), que preenchessem os critérios do estudo durante o período de Janeiro 2004 a Fevereiro 2015.

6.2 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (INI / Fiocruz) com o número 24580113.2.0000.5262. Não há conflito de interesses com a indústria farmacêutica.

6.3 CASUÍSTICA

A análise foi realizada em duas etapas, cada qual com sua casuística. Na primeira etapa foram estudados dois grupos de pacientes com infecção pelo HIV, sendo um grupo portador de epilepsia (usuário de DAE e HAART) e outro grupo de pacientes apenas em uso de HAART (grupo controle) utilizando-se como base o banco de dados de pacientes que preenchessem os critérios para o estudo. O grupo controle foi determinado a partir de sorteio (realizado através de uso do software R e RStudio). Na segunda etapa foi estudado apenas o grupo portador de epilepsia, estabelecendo comparação entre dois subgrupos (usuários de ácido valpróico e outras drogas anticonvulsivantes) utilizando-se como base o banco de dados de pacientes que preenchessem os critérios para o estudo. A casuística está apresentada na Figura 8.

Os critérios de inclusão foram:

- Pacientes com diagnóstico de HIV/ SIDA e sem epilepsia, presentes na base de dados do INI processada em 12/02/2015 com início de HAART a partir de 2004, que não haviam feito esquema antirretroviral prévio;
- Idade acima de 18 anos;
- Pacientes com diagnóstico de HIV/SIDA e epilepsia, caracterizado pela ocorrência prévia de mais de uma crise epilética e/ou uso de anticonvulsivantes para profilaxia de crises epiléticas e usuários de HAART.

Os critérios de exclusão foram:

- Pacientes com diagnóstico de HIV/ AIDS que faziam uso de anticonvulsivantes por outra razão que não profilaxia de crises epiléticas;
- Uso de HAART \leq 3 meses (90 dias);
- Uso de anticonvulsivante para epilepsia \leq 3 meses (90 dias);
- Ausência de dados de linfócito TCD4+ ou linfócitos TCD4+ insuficientes até 6 meses posteriores ao início do anticonvulsivante.

Os critérios para criação do grupo controle foram: pacientes em uso de antirretroviral $>$ 3 meses (91 dias) sem uso de anticonvulsivantes.

Os critérios para criação do grupo caso foram: pacientes em uso de antirretroviral $>$ 3 meses (91 dias) com uso de anticonvulsivantes $>$ 3 meses (91 dias) para epilepsia.

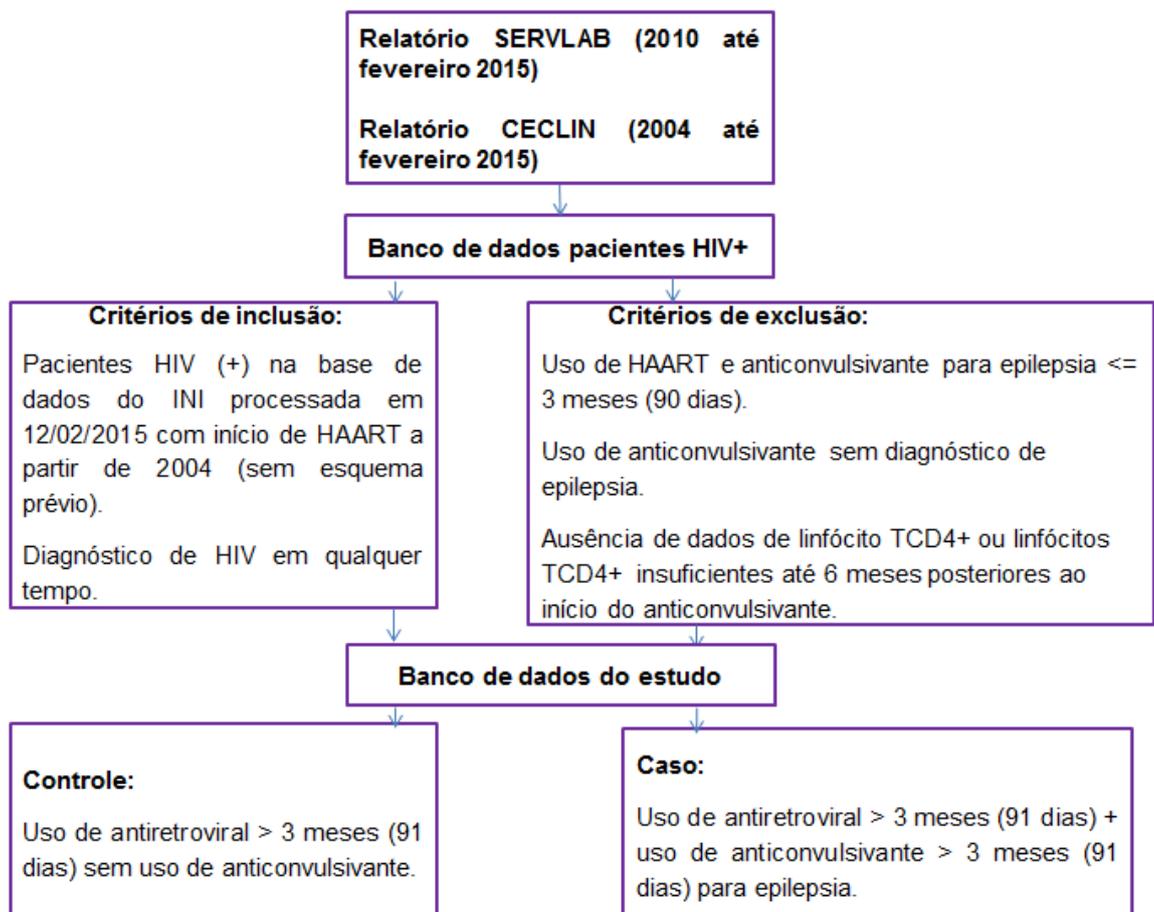


Figura 8- Casuística.

6.4 SELEÇÃO DE PRONTUÁRIOS

A seleção de prontuários foi realizada inicialmente utilizando os relatórios de prescrição de anticonvulsivantes para pacientes internados e atendidos no ambulatório do INI /FIOCRUZ.

Estes relatórios foram produzidos pelo serviço de informática do INI com base nos sistemas de prescrição eletrônicos identificados como banco de dados informatizado do centro laboratorial (SERVLAB) e banco de dados informatizado do centro de clínicas (CECLIN). A busca no sistema foi por pacientes que usaram TARV e DAE simultaneamente ou não e independentes da data de início de cada uma destas medicações durante o período de janeiro de 2004 a dezembro de 2014. O SERVLAB continha dados mais consistentes de 2010 a Dezembro de 2014, o que fez que fosse utilizado também o sistema CECLIN para busca de janeiro 2004 a dezembro 2014. A busca pelo CECLIN incluiu além da busca por medicações busca pelo código internacional de doenças (CID) de epilepsia e a ocorrência de crises convulsivas. Três relatórios foram emitidos para identificação dos pacientes.

Estes dados foram confrontados com o banco de dados dos portadores do vírus HIV ou indivíduos com SIDA atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). A comparação de dados buscou cumprir os critérios de inclusão e exclusão do estudo e dele foram extraídos dados do estudo que serão descritos a seguir⁵⁹.

O banco de dados dos portadores do vírus HIV ou indivíduos com SIDA foi criado em 1998 por uma equipe constituída por especialistas em infectologia, epidemiologia e estatística. Este banco passou por uma série de revisões, testes e atualizações. O formulário de revisão dos dados foi modificada ao longo dos anos e sua versão mais recente encontra-se no Anexo 1. O formulário contém dados de identificação e caracterização do paciente sua condição sócio-demográfica, além dos dados sobre a avaliação do risco da infecção, hábitos e comportamentos, informações clínicas, descrição e datas de doenças oportunistas, códigos das doenças (CID-10), resultados e datas de exames laboratoriais, marcadores sorológicos, esquemas de tratamento com anti-retrovirais, dados de internações, status vital, e em caso de óbito, data e causas. Buscas são realizadas periodicamente nos sistemas SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) e SIM (Sistema de Informação de Mortalidade) para os indivíduos com perda de seguimento.

Neste banco de dados os casos de AIDS foram definidos por um infectologista após o preenchimento completo do formulário, avaliando linfócitos TCD4+ e percentual de linfócitos, doenças oportunistas ou pontuação por escalas. Este especialista estabelece as datas do diagnóstico de AIDS por dois critérios de definição de caso, o estabelecido pelo Ministério da Saúde em 2004 e pelo CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) em 1993. Casos considerados mais complexos foram definidos por consenso entre os especialistas do grupo.

Foram então analisados os prontuários dos casos e preenchida ficha de dados criada para este estudo (Anexo 2). A revisão de prontuários foi realizada pelo pesquisador principal com supervisão de dois neurologistas, orientadores do projeto. Foram então coletados dados relacionados à epilepsia, controle das crises epiléticas, medicações anticonvulsivantes e exames complementares. Os mesmos dados não estavam disponíveis no banco dos portadores do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) ou indivíduos com SIDA.

6.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados foi realizada através de análise descritiva dos dados e análise de sobrevivência com modelos semi-paramétricos COX para avaliação de eventos múltiplos.

A análise descritiva foi realizada através da apresentação das variáveis através de sua frequência, média, valores mínimos e máximos. Os programas utilizados foram Excel for Windows e do programa R e R Studio, softwares livres. Foram analisados os pacientes sendo um grupo portador de epilepsia (usuário de DAE e HAART, dividido em grupo ácido valpróico e “outros”) e outro grupo de pacientes apenas em uso de HAART (grupo controle, apenas na análise 1).

O grupo controle foi constituído por sorteio com auxílio do programa R. O grupo “outros” refere-se aos usuários que utilizaram anticonvulsivantes diferentes do ácido valpróico. Devido ao reduzido número de pacientes em uso de anticonvulsivantes diferentes do ácido valpróico estes foram agregados em um mesmo subgrupo para permitir comparação estatística.

A opção pela análise de sobrevivência de eventos múltiplos foi para adequação aos dados, pois no estudo para cada indivíduo registrava-se mais de um tempo. Nesse caso a utilização direta do modelo de Kaplan Mayer ou de riscos proporcionais de Cox não seria adequada. Outra particularidade da análise de eventos múltiplos é a composição do grupo de risco. Ao contrário do que ocorre no modelo de Cox clássico e mesmo nos modelos com covariáveis

mutando no tempo quando os eventos são múltiplos, os indivíduos se mantêm no grupo de risco após a ocorrência de algum evento.

Foi utilizada a análise por eventos ordenados e independentes ou AG (Andersen Gill) onde se assume que o indivíduo sempre retorna ao grupo de risco após sofrer cada evento e que o momento de ocorrência de cada evento não depende dos tempos anteriores. São modelados por inclusão de covariáveis. Um dos pressupostos fundamentais é de que os tempos entre os eventos de um mesmo indivíduo são independentes entre si e ordenados no tempo e o risco de base não varia de um evento para outro.

A análise de sobrevida foi realizada de maneira distinta nas duas análises. Enquanto na análise 1 comparou 3 grupos (controle, ácido valpróico e outros), utilizando todas as informações de CD4 após início da terapia HAART, com o anticonvulsivante variável no tempo; na análise 2 comparou 2 grupos (ácido valpróico e outros), utilizando todas as informações de CD4 após início da terapia HAART, com o anticonvulsivante usado mais tempo relacionando o tempo de uso da medicação anticonvulsivante.

Para o desfecho utilizamos a contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 350 células / mm³, conforme critérios do Ministério da Saúde de 1998, que identifica casos com alteração de imunocompetência ainda sem doença oportunista para o diagnóstico precoce. Foi utilizado este ponto de corte por entender que linfócitos TCD4+ < 200 traduziria imunossupressão mais grave. Os dados relacionados a linfócitos TCD4+ são mais adequados que linfócitos TCD8 para correlacionar imunidade e não havia dados suficientes no banco de dados para se utilizar a carga viral como desfecho.

Para a análise 1 foi utilizado o linfócito TCD4+ ao longo do tempo para comparação entre os dois grupos e na análise 2 foi utilizado o linfócito TCD4+ imediatamente antes da categorização e o linfócito TCD4+ após categorização (mais próximo do intervalo de 6 a 12 meses após a primeira medicação anticonvulsivante).

Foram inicialmente realizados modelos simples de análise de sobrevida. Através da significância estatística do modelo simples e do referencial teórico biológico foram criados os modelos múltiplos. O modelo múltiplo final foi determinado através do seu referencial teórico biológico e da sua significância estatística. Os dados foram analisados com auxílio dos programas Excel for Windows e do programa R e R Studio, softwares livres.

As variáveis analisadas na análise descritiva e de sobrevida foram baseadas na disponibilização dos dados através das fontes previamente descritas, sendo utilizados dados demográficos e sociais, histórico de doenças associadas ao diagnóstico de epilepsia e HIV/SIDA, etiologia e características das crises epiléticas, dados radiológicos, presença de intercorrências clínicas tais como infecções oportunistas, toxicidade a drogas, controle de crises epiléticas, níveis de linfócitos TCD4/ TCD8 e carga viral, e HAART e DAE em uso. A seguir destacamos as variáveis fornecidas pelo banco de dados dos portadores do vírus HIV ou indivíduos com SIDA atendidos no IPEC, hoje denominado INI (tabela 1).

CATEGORIA	VARIÁVEIS	
Identificação	<ul style="list-style-type: none"> - N° do formulário - N° da amostra - N° do registro 	<ul style="list-style-type: none"> - Nome do paciente - Nome da mãe
Sócio-demográfica e epidemiológica	<ul style="list-style-type: none"> - Sexo - Cor da pele - Escolaridade - Naturalidade 	<ul style="list-style-type: none"> - Local de residência - Data de nascimento - Estado civil/conjugal - Profissão/ocupação - Categoria de exposição
Atendimento	<ul style="list-style-type: none"> - Data do primeiro atendimento - Data do primeiro resultado positivo - Tipo de acompanhamento 	
Resultados laboratoriais	<ul style="list-style-type: none"> - Contagens de carga viral - Contagem de linfócitos TCD4 e TCD8 - Genotipagem/ Fenotipagem - Sorologias para hepatite, citomegalovírus, toxoplasmose, rubéola, sífilis, HTLV e tuberculose. 	
Profilaxia das principais doenças oportunistas	<ul style="list-style-type: none"> - Realização de profilaxia - Tipo de tratamento profilático efetuado - Vacinações 	
Terapias	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-retrovirais utilizados. - Datas de início e término do esquema - Razão para a troca de medicamento - Adesão ao esquema anti-retroviral. 	

Clínicas	<ul style="list-style-type: none"> - Manifestações clínicas relacionadas à SIDA com o respectivo CID10. <li style="padding-left: 40px;">- Data de sua ocorrência. - Outras doenças, sinais e estados não relacionados diretamente a SIDA (com CID10) e a data de sua ocorrência. <li style="padding-left: 40px;">- Dados de internação.
Classificação da evolução da infecção e definição de casos de AIDS	<ul style="list-style-type: none"> - Classificação inicial por CDC 1993 - Classificação da evolução da síndrome por CDC 1993 e definição do caso de AIDS de acordo com os critérios CDC 1993 e Ministério da Saúde 2004 <li style="padding-left: 40px;">- Data de definição do caso de AIDS em cada critério <li style="padding-left: 40px;">- Condição definidora do caso de AIDS em cada critério
Dados de sobrevida	<ul style="list-style-type: none"> <li style="padding-left: 40px;">- Status vital - Dados sobre o óbito, caso tenha ocorrido, ou data do último atendimento. <li style="padding-left: 40px;">- Identificação da relação da causa do óbito com a AIDS <li style="padding-left: 40px;">- Fonte da informação do óbito

Tabela 1- Banco de dados INI ⁵⁹.

A seguir destacamos as variáveis (Tabela 2 e 3) estudadas na análise descritiva e na análise de sobrevida com uso do banco de dados IPEC e o criado para este estudo.

Variáveis avaliadas na Análise 1 - 3 grupos (controle, ácido valpróico e outros)

Demográficos

Idade do indivíduo no início da terapia HAART

Sexo

Cor

Escolaridade

Óbito

Imunologia

Carga Viral Log antes da primeira medicação anticonvulsivante

Linfócitos TCD4 análise antes da primeira medicação anticonvulsivante

Linfócitos TCD8 análise antes da primeira medicação anticonvulsivante

Tempo uso HAART

Tempo HIV ao tratamento HAART

Nadir Linfócitos TCD4+ em qualquer tempo da observação

Linfócitos TCD4+ inicial até 6 meses antes medicação anticonvulsivante variável no tempo

Linfócitos TCD4+ final até 6 meses após medicação anticonvulsivante variável no tempo

Outras condições

Tuberculose

Drogas e/ou Álcool

Internação por qualquer causa

Tabela 2- Variáveis avaliadas na Análise 1 - 3 grupos (controle, ácido valpróico e outros).

Variáveis avaliadas na Análise 2 - 2 grupos (ácido valpróico e outros)

Demográficos

Idade do indivíduo no início da terapia HAART

Sexo

Cor

Escolaridade

Óbito

Imunologia

Linfócitos TCD4 antes da primeira medicação anticonvulsivante

Linfócitos TCD4 depois da primeira medicação anticonvulsivante

Tempo uso HAART

Tempo HIV ao tratamento HAART

Linfócitos TCD4+ inicial até 6 meses antes medicação anticonvulsivante mais usada

Linfócitos TCD4+ final até 6 meses após medicação anticonvulsivante mais usada

Tempo HIV a epilepsia

Tempo HAART a epilepsia

HAART antes epilepsia

Outras condições

Tuberculose

Drogas e/ou Álcool

Internação por qualquer causa

Uso de Efavirenz no HAART

Uso de Zidovudina no HAART

Anticonvulsivante mais usado

Tempo uso total

Tempo uso individual

Epilepsia

Epilepsia Prévia

Crises Relatadas

Classificação Localização crises

Classificação crises

Etiologia crises

Outras condições neurológicas/ psiquiátricas associadas

Escala de Rankin início acompanhamento

Escala de Rankin final acompanhamento

Exames de Imagem

Exame de eletroencefalograma

Mudança de medicações anticonvulsivantes

Razão da mudança de medicações anticonvulsivantes

Número de trocas de medicações anticonvulsivantes

Uso de 2 ou mais anticonvulsivantes simultâneos por mais de 2 anos

Falha no controle de crises

Toxicidade a medicações anticonvulsivantes

Tipos de toxicidades a medicações anticonvulsivantes

Internações por crises epiléticas e/ou *status epilepticus*

Internações totais

Tabela 3- Variáveis avaliadas na Análise 2 - 2 grupos (ácido valpróico e outros).

7 RESULTADOS

7.1 ANÁLISE INICIAL DO BANCO DE DADOS

No banco de dados do INI existia um total de 5.816 pacientes infectados pelo HIV na coorte de pacientes com data de 12 fevereiro de 2015. Após avaliar o critério de inclusão de serem apenas pacientes sem tratamento antirretroviral prévio (HAART e não HAART), ou seja, em uso do primeiro antiretroviral a partir de 2004, permaneceu um total de 2.806 pacientes. Após avaliar o critério de inclusão de serem apenas pacientes usuários de 1º esquema HAART, permaneceu um total de 2.707 pacientes. Após avaliar critério de exclusão de serem apenas pacientes com tempo de uso de HAART > 90 dias permaneceu um total de 2421 pacientes. Foram identificados após comparação dos bancos de dados INI, CECLIN e SERVLAB 356 pacientes que preenchiam estes critérios e que faziam uso de DAE e antiretrovirais. Foi realizada análise manual com leitura dos prontuários dos 356 pacientes para identificar os usuários de HAART e DAE por motivo de Epilepsia e/ou profilaxia de crise convulsiva totalizando 165 pacientes (Figura 9).

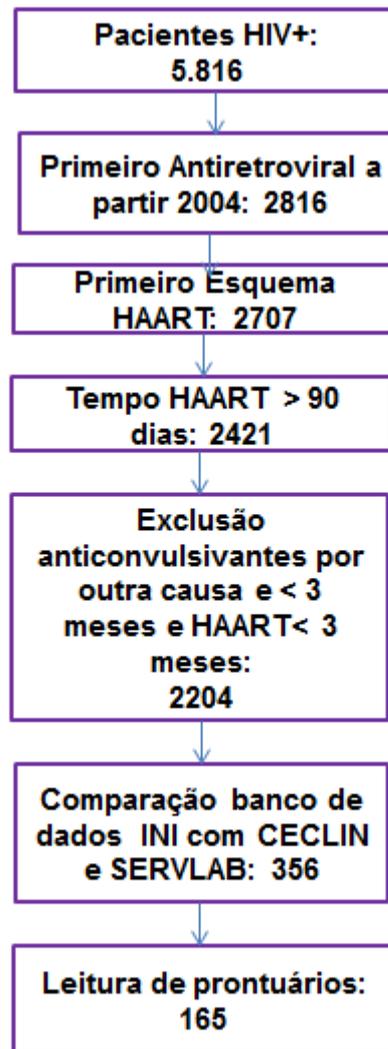


Figura 9- Análise inicial do banco de dados.

7.2 DESCRIÇÃO DOS USUÁRIOS DE DAE e HAART

Identificamos 365 pacientes em um total de 2421 pacientes usuários de primeira DAE e HAART e por mais que 90 dias de uso, o que demonstra a frequência de uso de anticonvulsivantes em 15,07% neste subgrupo. O percentual de uso total da instituição não pode ser aferido.

Foram avaliados 365 pacientes usuários de anticonvulsivantes e antirretrovirais HAART e por mais de 90 dias de uso, dos quais foram identificadas 379 condições (23 condições em combinação) dentre as quais se destacam: profilaxia para epilepsia/ crises convulsivas 165 pacientes (43,5%), dor neuropática em 59 pacientes (15,5%), neuropatia

periférica em 72 pacientes (19%), cefaléia em 35 pacientes (9,3%) e desordens psiquiátricas em 48 pacientes (12,7%) (Gráfico 1).

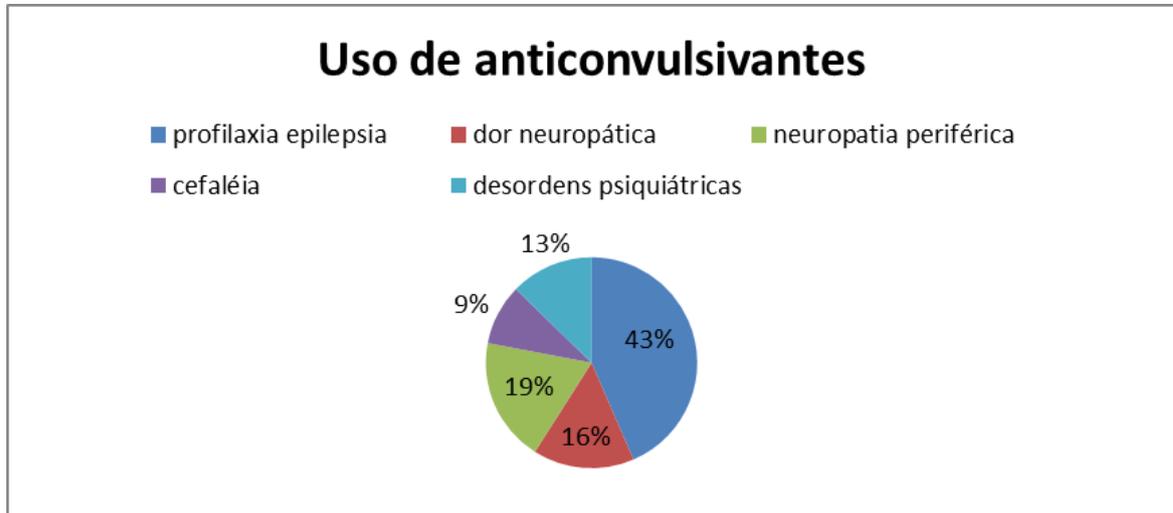


Gráfico 1 – Indicações de uso de anticonvulsivantes.

Os anticonvulsivantes usados neste grupo de 365 pacientes correspondiam a 592 amostras de uso, sendo: ácido valpróico em 268 amostras (45%), gabapentina em 170 amostras (29%), fenitoína em 95 amostras (16%), carbamazepina em 28 amostras (5%) e fenobarbital em 31 amostras (5%) (Gráfico 2).

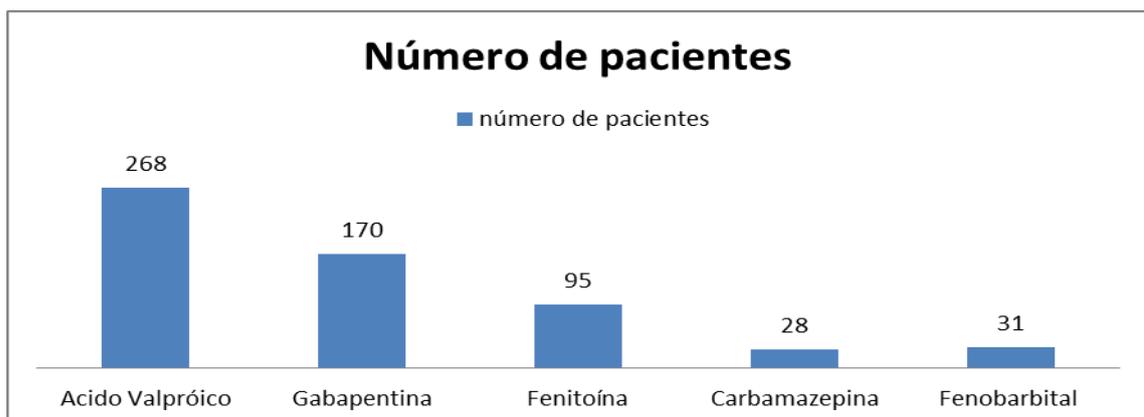


Gráfico 2 – Número de pacientes usuários de anticonvulsivantes.

7.3 DESCRIÇÃO DOS USUÁRIOS DE DAE e HAART PARA EPILEPSIA E FREQUÊNCIA DA EPILEPSIA

Foram identificados 165 pacientes em uso de DAE para epilepsia em um total de 2421 pacientes usuários de primeira medicação anticonvulsivante HAART e por mais que 90 dias de uso, o que demonstra a frequência de uso de anticonvulsivantes para epilepsia e/ou profilaxia de crises em 6,81% neste subgrupo. O percentual de uso total da instituição não pode ser aferido.

Os anticonvulsivantes mais usados no grupo de 165 pacientes com epilepsia e/ou profilaxia de crises foram: ácido valpróico em 120 pacientes (73%), gabapentina em 9 pacientes (5%), fenitoína em 17 pacientes (11%) , carbamazepina em 9 pacientes (5%) e fenobarbital em 10 pacientes (6%) (Gráfico 3).

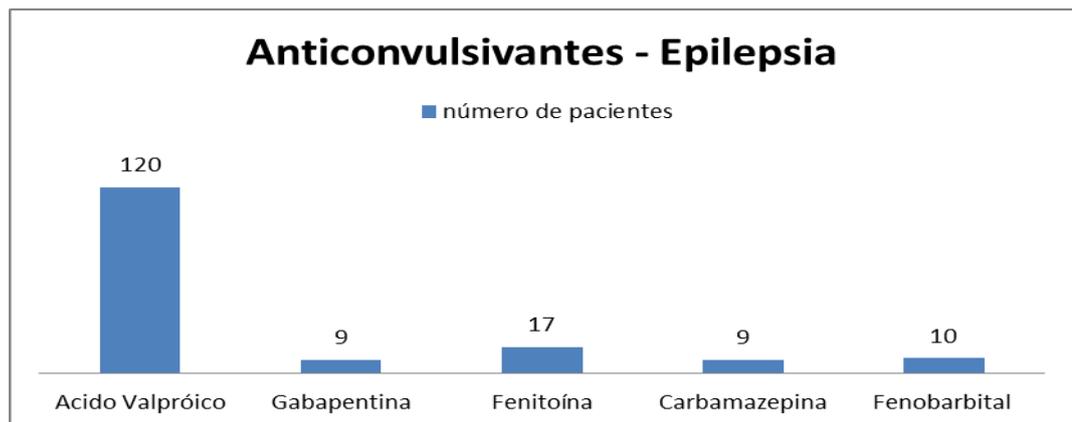


Gráfico 3 - Número de pacientes usuários de anticonvulsivantes para epilepsia.

7.4 ANTIRETROVIRAIS UTILIZADOS

Os antirretrovirais usados no grupo de 365 pacientes foram apresentados no banco de dados com a formulação e nomenclatura descritos no anexo 3.

Nos subgrupos estudados foi feita descrição dos antirretrovirais efavirenz e zidovudina que apresentam maior interação com a DAE ácido valpróico.

7.5 ANÁLISE SECUNDÁRIA DO BANCO DE DADOS

Após a análise primária dos dados, dos 2421 pacientes HIV (+), foram excluídos 92 por ter usado anticonvulsivante por menos de 3 meses (18 para epilepsia, 15 para outro diagnóstico, 59 sem verificação do diagnóstico) e 124 por ter usado anticonvulsivante para outra causa (121 com tempo de uso > 3 meses, 3 com tempo de uso não verificado) (Figura 10).

Após este passo, dos 2206 pacientes, totalizaram 99 possíveis casos – pacientes que utilizaram medicamento anticonvulsivante por tempo maior que 3 meses para epilepsia e/ou profilaxia de crises e que usaram HAART > 3 meses e 2105 pacientes que usaram HAART > 3 meses, sem uso de anticonvulsivante – possíveis controles (Figura 10).

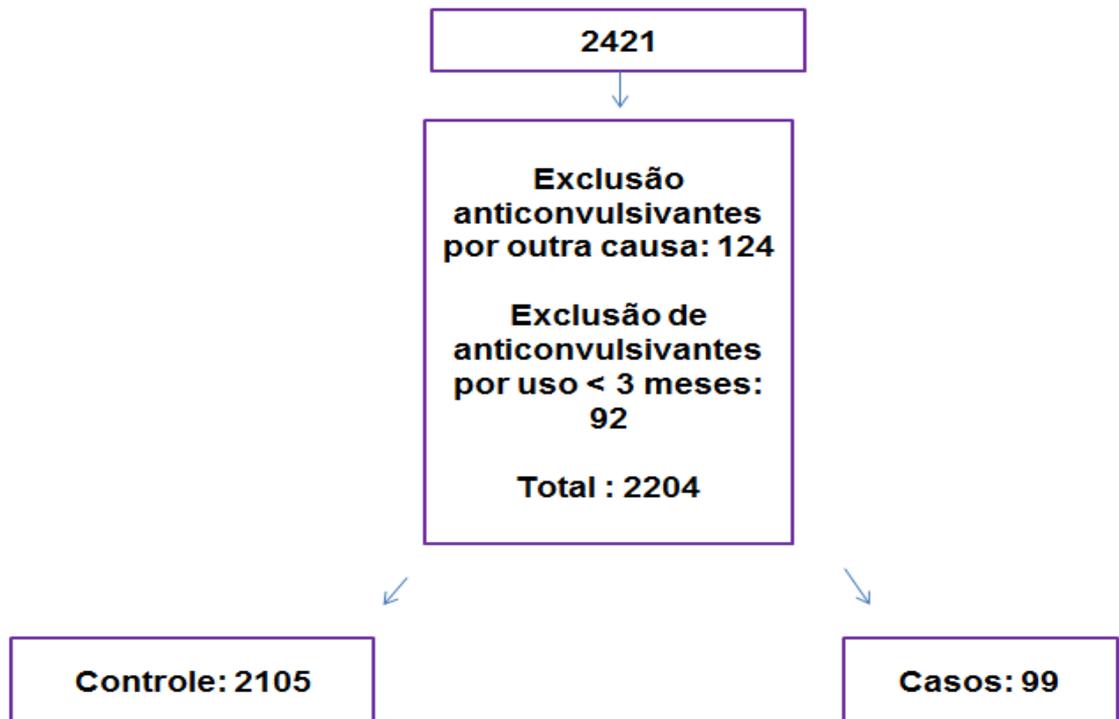


Figura 10- Análise secundária do banco de dados.

Após este passo foi realizada extração de pacientes que não tivessem dados de linfócitos TCD4 adequados para a análise (Figura 11).

Na análise 1 foram excluídos pacientes com dosagem de linfócitos TCD4+ insuficientes, ou seja, ao menos mais de uma dosagem de linfócitos TCD4, e pacientes sem primeira contagem de linfócitos TCD4+ antes da HAART, levando a um total de 74 casos.

Para apresentação dos dados na análise descritiva estão divididos em relação à medicação inicialmente utilizada, 56 pacientes usuários de ácido valpróico e 18 pacientes usuários de outros anticonvulsivantes. O grupo controle foi determinado a partir de sorteio utilizando-se como base o banco de dados de pacientes que preenchessem os critérios para grupo controle, com o dobro do número de casos, levando a um total de 148 pacientes (Figura 11).

Na análise 2 foram estudados apenas o grupo portador de epilepsia, sendo comparado seus dois subgrupos (usuários de ácido valpróico e outras drogas anticonvulsivantes). Após extração de pacientes com dosagem de linfócitos TCD4+ insuficientes, ou seja, ao menos mais de uma dosagem de linfócitos TCD4+, também extraídos pacientes que não tivessem dados de linfócitos TCD4+ entre 6 e 12 meses após início dos anticonvulsivantes, totalizaram 77 casos (58 usuários de ácido valpróico e 19 usuários de outros anticonvulsivantes) (Figura 11).

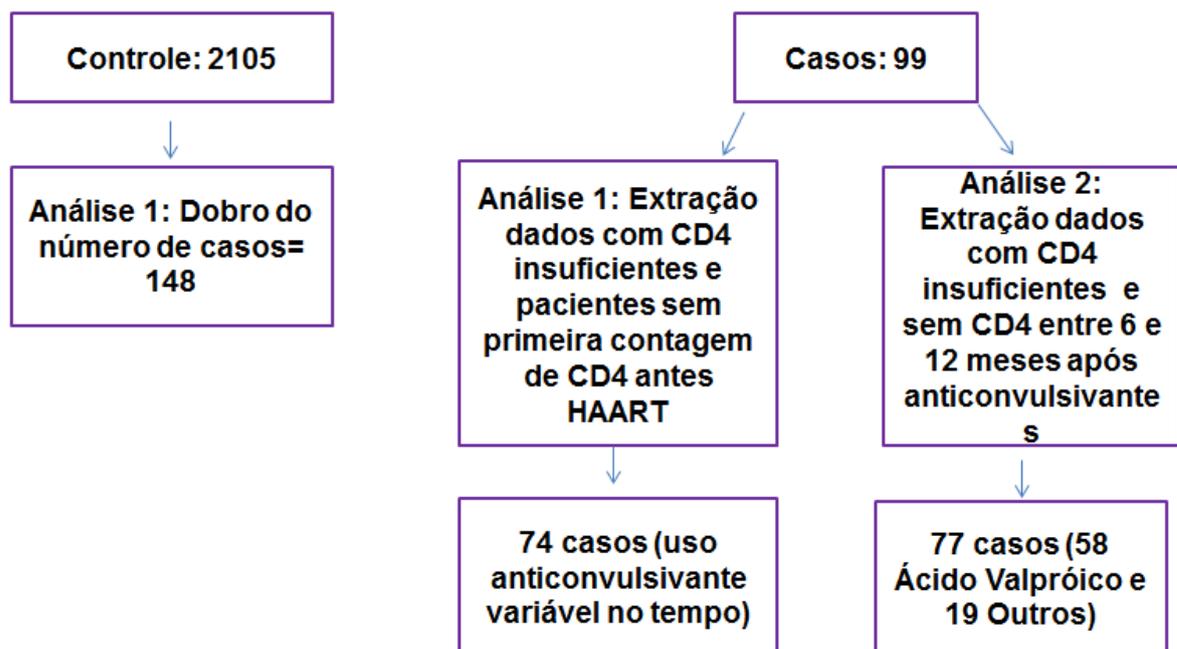


Figura 11- Análise secundária do banco de dados e formação dos grupos.

7.6 DESCRIÇÃO DO SUBGRUPO “OUTROS”

Este grupo se refere a outras DAE utilizadas que não o ácido valpróico, que correspondem a gabapentina, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital.

Nas análises 1 e 2 há referência ao subgrupo outros que foi estabelecido com o uso da medicação inicial na análise 1 e mais frequentemente utilizada na análise 2.

O grupo outros na análise 1 apresenta do total de 18 pacientes: 3 em uso de gabapentina, 7 em uso de fenitoína, 4 em uso de carbamazepina e 4 em uso de fenobarbital (Gráfico 4).

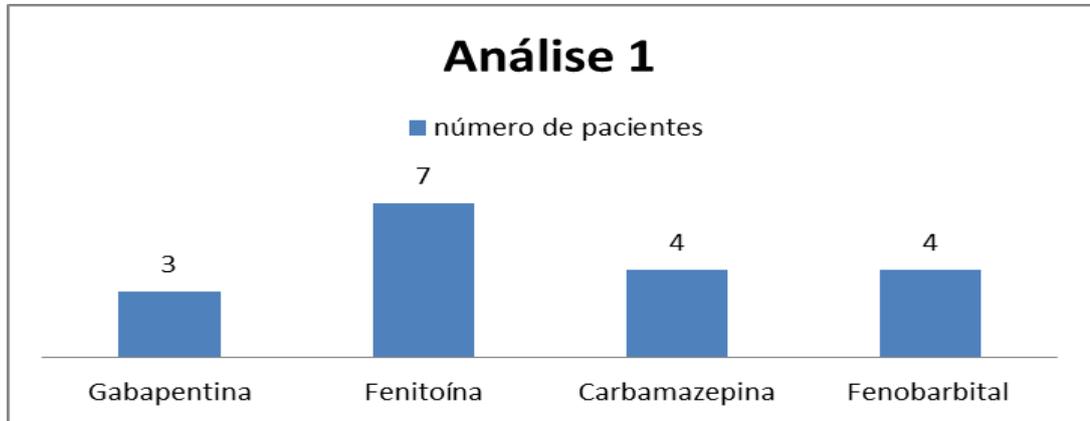


Gráfico 4- DAE utilizadas no grupo outros na análise 1.

O grupo outros na análise 2 apresenta do total de 19 pacientes, 4 em uso de gabapentina, 7 em uso de fenitoína, 4 em uso de carbamazepina e 4 em uso de fenobarbital (gráfico 5).

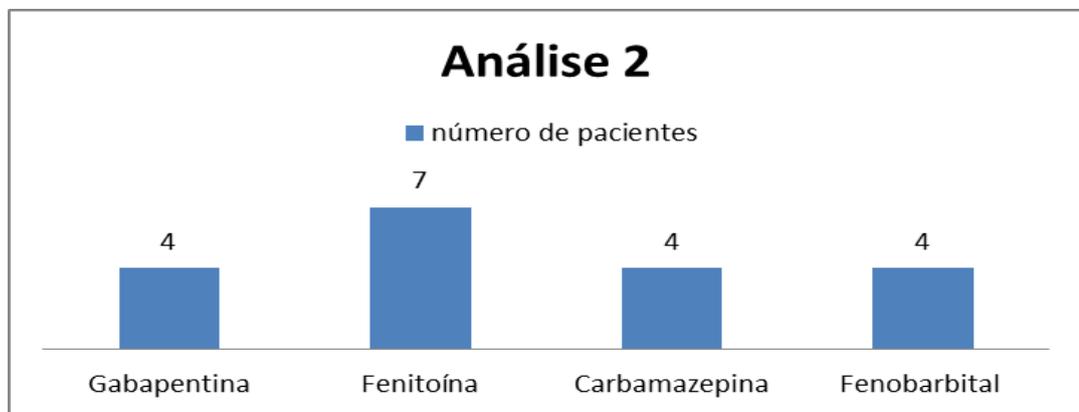


Gráfico 5- DAE utilizadas no grupo outros na análise 2.

DISCUSSÃO ANÁLISE 1 – COMPARAÇÃO GRUPO CONTROLE, ÁCIDO VALPRÓICO E OUTROS

Na análise 1 os dados estão divididos em 56 pacientes usuários de ácido valpróico e 18 pacientes usuários de outros anticonvulsivantes em relação à medicação inicialmente

utilizada. O grupo controle corresponde ao dobro do número de casos, correspondendo a um total de 148 pacientes.

7.7. 1 Descritiva

Variáveis

As variáveis descritas a seguir referem-se à primeira medicação utilizada, por exceção dos linfócitos TCD4+. Como a análise de sobrevivência dos dados foi feita com a medicação anticonvulsivante variável no tempo a análise descritiva destes dados não seria possível nem adequada. As variáveis podem também ser avaliadas no Anexo 6.

7.7.1.1 Demográficas

7.7.1.1.1 Idade do indivíduo no início da HAART

A média do grupo controle é de 37,25 anos (17- 82 anos), do grupo ácido valpróico de 36,41 anos (16- 57 anos) e do grupo outros de 44,4 anos (32 - 65 anos).

A faixa etária até 40 anos é de 87 pacientes (58,78%) no grupo controle, 37 (66,07%) no grupo ácido valpróico e 6 (33,33%) no grupo outros. A faixa etária de 41-59 anos é de 58 pacientes (39,19%) no grupo controle, 19 (33,93%) no grupo ácido valpróico e 9 (50%) no grupo outros. A faixa etária de mais de 60 anos é de 3 pacientes (2,03%) no grupo controle e 3 (16,67%) pacientes no grupo outros (Gráfico 6).

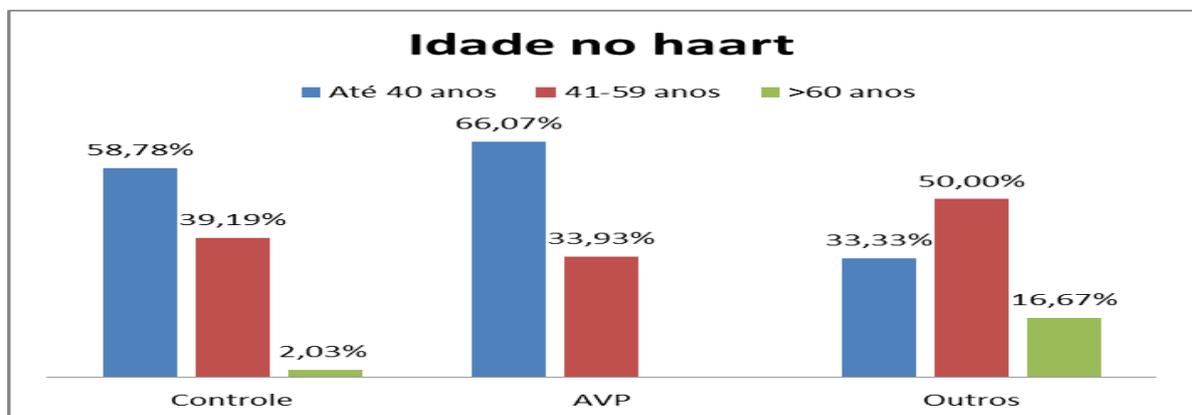


Gráfico 6 – Idade do indivíduo no início da HAART.

7.7.1.1.2 Sexo

Quanto à variável sexo, o sexo masculino é de 105 pacientes (70,95%) no grupo controle, 39 (69,64%) no grupo ácido valpróico e de 11 (61,11%) no grupo outros. O sexo feminino é de 43 pacientes (29,05%) no grupo controle, 17 (30,36%) no grupo ácido valpróico e de 7 (38,89%) no grupo outros (Gráfico 7).

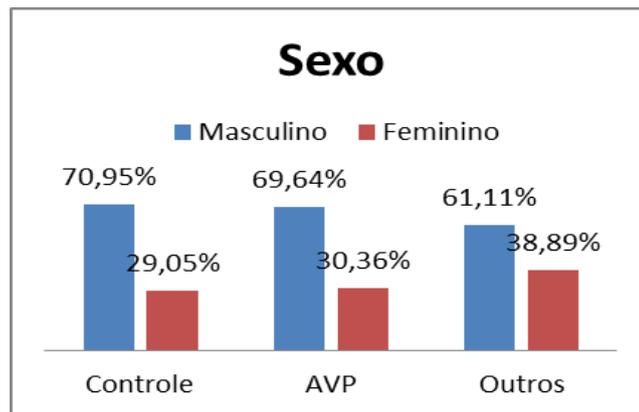


Gráfico 7 – Sexo.

7.7.1.1.3 Cor

Quanto à variável cor da pele, 72 pacientes (42,65%) são brancos no grupo controle, 21 (37,50%) no grupo ácido valpróico e 8 (44,44%) no grupo outros. Entre os não brancos, 30 pacientes são negros (20,27%) no grupo controle, 11 (19,64%) no grupo ácido valpróico e 5 (27,78%) no grupo outros; 44 pacientes (29,73%) são pardos no grupo controle, 23 (41,07%) no grupo ácido valpróico e 5 (27,78%) no grupo outros. A cor é desconhecida em 2 pacientes no grupo controle (1,35%) e 1 paciente (1,79%) no grupo ácido valpróico (Gráfico 8).

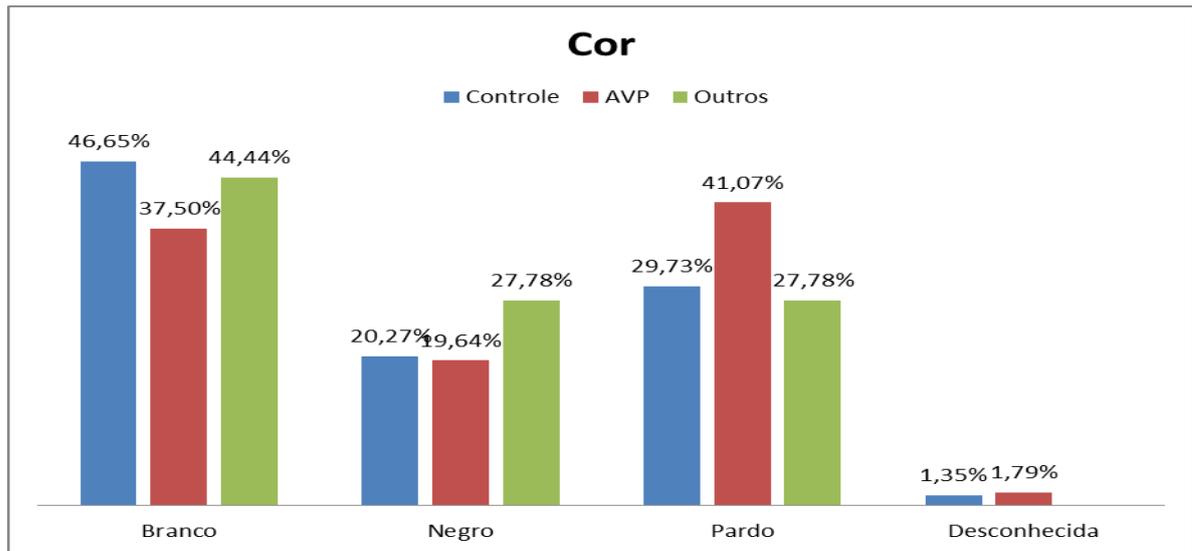


Gráfico 8 – Cor.

7.7.1.1.4 Escolaridade

No grupo com escolaridade até o primário o grupo analfabetos é de 4 pacientes (2,70%) no grupo controle, o grupo ácido valpróico de 1 paciente (1,79%) e grupo outros de 2 pacientes (11,11%); 1o ano 15 pacientes (10,13%) no grupo controle, 5 (8,93%) no grupo ácido valpróico e 2 (11,11%) no grupo outros; do 2º ao 5º ano 19 pacientes (12,84%) no grupo controle, 16 (28,57%) no grupo ácido valpróico e 4 (22%) no grupo outros. No grupo com escolaridade fundamental completo, do 6º ao 9º ano, é de 26 pacientes (17,57%) no grupo controle, 15 (26,79%) no grupo ácido valpróico e de 5 (27,78%) no grupo outros. No grupo com escolaridade médio e superior, segundo grau é de 61 pacientes (41,22%) no grupo controle, 18 (32,14%) grupo ácido valpróico e de 3 (16,67%) no grupo outros; superior é de 23 pacientes (15,54%) no grupo controle e de 2 (11,11%) no grupo outros (Gráfico 9).

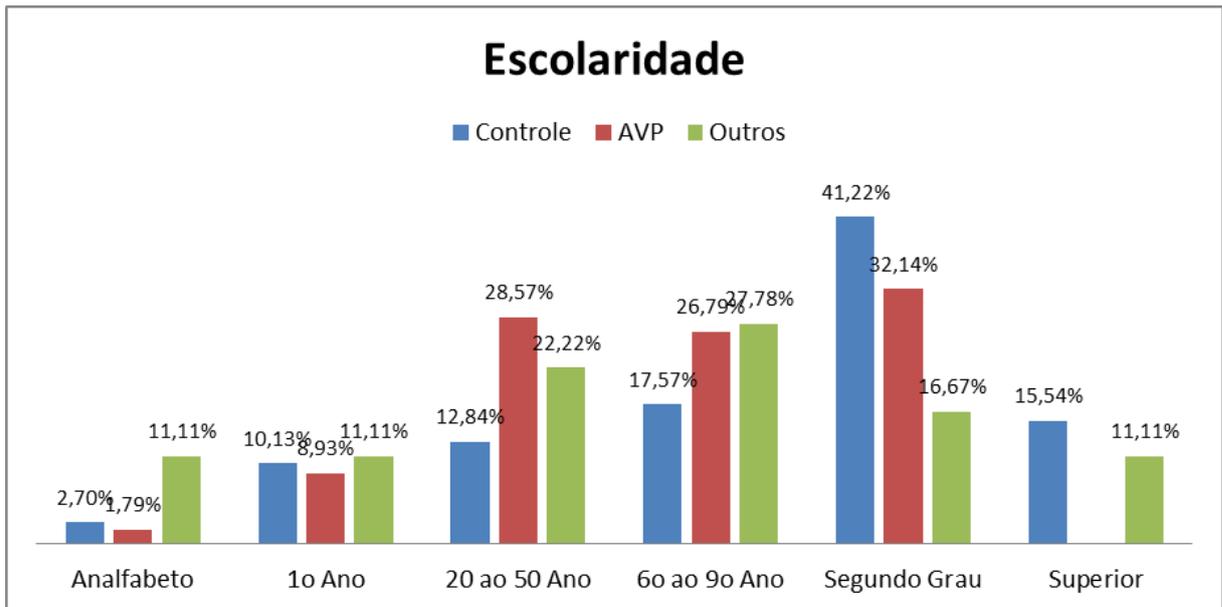


Gráfico 9 – Escolaridade.

7.7.1.1.5 Óbito

Ocorreram óbitos em 11 pacientes (7,43%) do grupo controle, 3 (5,36%) do grupo ácido valpróico e 1 (5,56%) do grupo outros. Houve perda de seguimento em 11 pacientes (7,43%) do grupo controle e 1 (5,56%) do grupo outros (Gráfico 10).

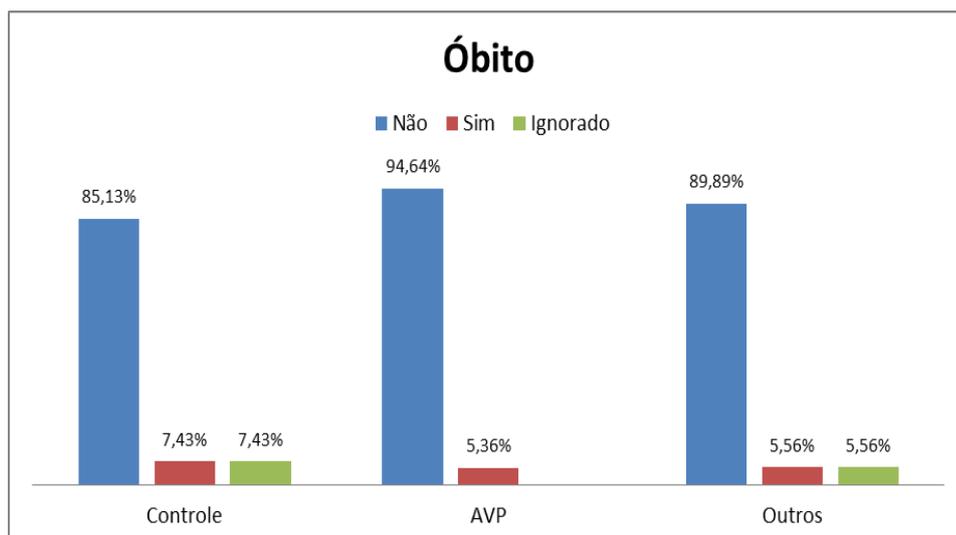


Gráfico 10 – Óbito.

7.7.1.2 Imunologia

7.7.1.2.1 Logaritmo da Carga Viral

Quanto ao logaritmo da carga viral, a média do grupo controle é de 2,933 (1,71 - 5,62) cópias/ml, do grupo ácido valpróico 3,1 (1,74 - 5,01) cópias/ml e do grupo outros 2,67 (1,7 - 5,15) cópias/ml. Os dados referentes ao grupo ácido valpróico e grupo outros se referem a valores antes da primeira medicação anticonvulsivante (Gráfico 11).

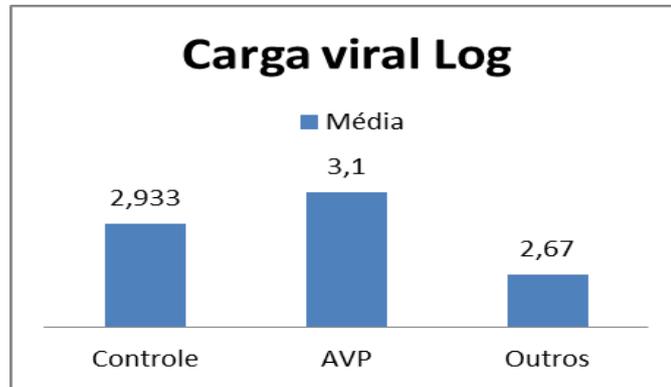


Gráfico 11 – Logaritmo da carga viral.

7.7.1.2.2 Linfócitos TCD4+

Quanto à variável linfócitos TCD4+, a média do grupo controle é de 358,7 (4- 1614), do grupo ácido valpróico 195,46 (16 – 666) e do grupo outros 317,6 (98 – 576). Os dados referentes ao grupo ácido valpróico e grupo outros se referem a valores antes da primeira medicação anticonvulsivante (Gráfico 12).

7.7.1.2.3 Linfócitos TCD8+

Quanto à variável linfócitos TCD8+, a média do grupo controle é de 1000,2 (11- 4680), do grupo ácido valpróico 880,1 (130 – 2242) e do grupo outros 1256,1 (382- 2616). Os dados referentes ao grupo ácido valpróico e grupo outros se referem a valores antes da primeira medicação anticonvulsivante (Gráfico 12).

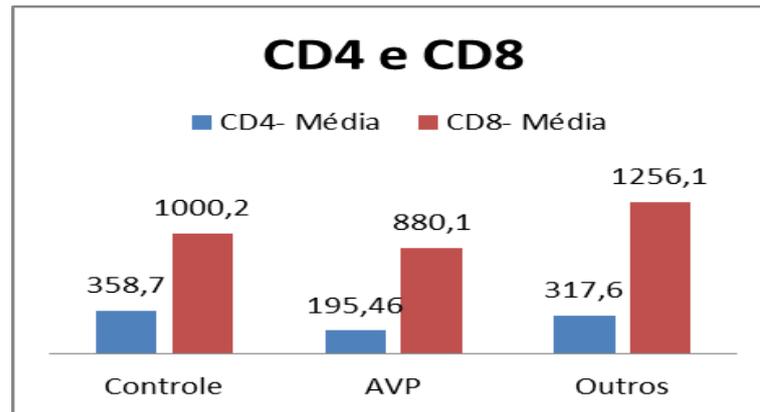


Gráfico 12 – Linfócitos TCD4+ e TCD8.

7.7.1.2.4 Tempo uso de HAART

Quanto à variável tempo de uso de HAART, a média do grupo controle é de 1167 dias (91 – 3089), do grupo ácido valpróico 1780 (350 – 3569) e do grupo outros 2018 (969- 3289).

Na faixa etária menor que 5 anos, a faixa de tempo até 6 meses é de 16 pacientes (10,81%) no grupo controle. A faixa de tempo de 6 meses a 1 ano é de 22 pacientes (14,86%) no grupo controle e de 1 (1,79%) no grupo ácido valpróico. A faixa de tempo 1 a 2 anos é de 19 pacientes (12,84%) no grupo controle e 6 (10,71%) no grupo ácido valpróico. A faixa de tempo 2 a 5 anos é de 52 pacientes (35,13%) no grupo controle, 24 (42,86%) no grupo ácido valpróico e de 8 (44,44%) no grupo outros (Gráfico 13).

A faixa de tempo maior que 5 anos, entre 5 a 6 anos é de 16 pacientes (10,81%) no grupo controle, 7 (12,50%) no grupo ácido valpróico e 2 (11,11%) no grupo outros. A faixa de tempo maior que 6 anos é de 23 pacientes (15,54%) no grupo controle, 18 (32,14%) no grupo ácido valpróico e 8 (44,44%) no grupo outros (Gráfico 13).

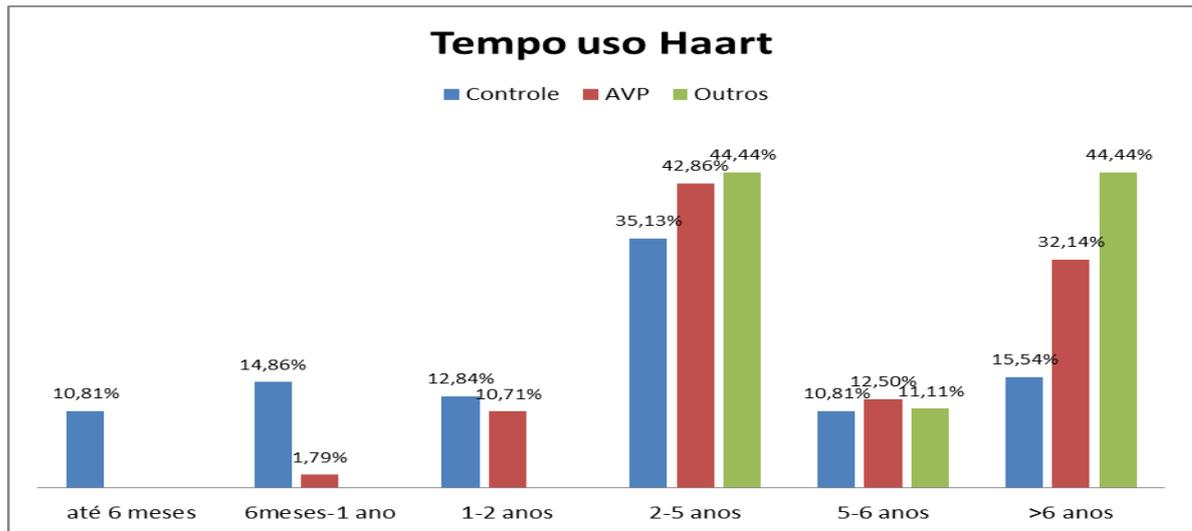


Gráfico 13 – Tempo uso de HAART.

7.7.1.2.5 Tempo diagnóstico HIV ao tratamento com HAART

Na variável tempo diagnóstico HIV ao tratamento com HAART, a média do grupo controle é de 870 dias (0 – 5770), do grupo ácido valpróico 669,6 (4 – 4146) e do grupo outros 632,8 (37 – 3467).

7.7.1.2.6 Nadir Linfócitos TCD4+ em qualquer tempo da observação

Quanto à variável nadir Linfócitos TCD4+, a média em qualquer tempo da observação do grupo controle é de 216,32 (2 – 791), do grupo ácido valpróico 111,6 (4 – 531) e do grupo outros 164,61 (7 – 333) (Gráfico 14a).

A estratificação por nadir demonstrou durante o período de observação *nadir* < 350 em 118 pacientes (79,93%) no grupo controle, 52 (92,97%) no grupo ácido valpróico e 19 (100%) no grupo outros; enquanto que *nadir* > 350 foi observado em 24 pacientes (16,22%) no grupo controle e 3 (5,36%) no grupo ácido valpróico. Houve dados incompletos em 6 casos do grupo controle (4,05%) e 1 (1,79%) do grupo ácido valpróico (Gráfico 14b).

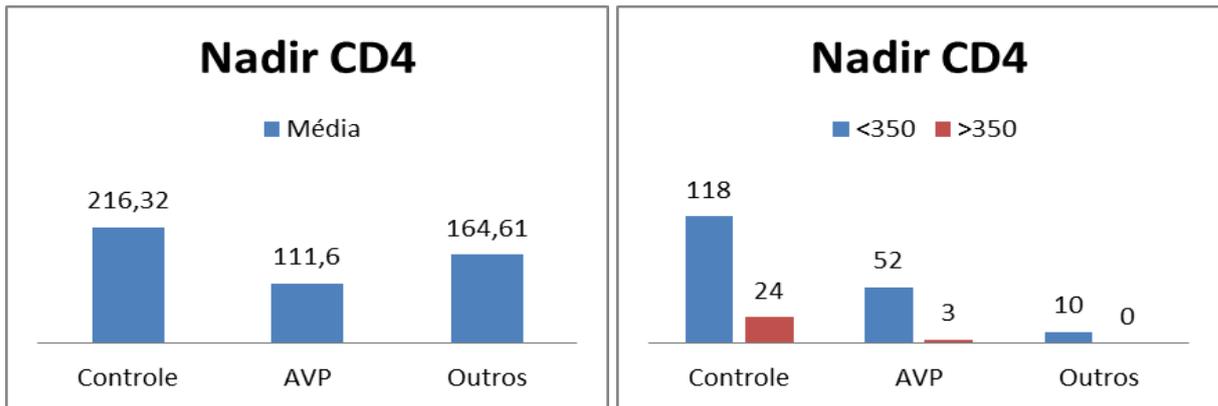


Gráfico 14 a e b - *Nadir* Linfócitos TCD4+ em qualquer tempo da observação. A) média b) classificação.

7.7.1.2.7 Linfócitos TCD4+ inicial até 6 meses antes medicação anticonvulsivante

A variável linfócitos TCD4+ inicial até 6 meses antes medicação anticonvulsivante é variável com o tempo. A média do CD4 do grupo controle se refere à média do CD4 antes da HAART. A média do grupo controle é de 2242 (303 – 3784), do grupo ácido valpróico 1765 (136 – 3501) e do grupo outros 1540 (368 – 2760) (Gráfico 15 e 16).

7.7.1.2.8 Linfócitos TCD4+ final até 6 meses após medicação anticonvulsivante

A variável linfócitos TCD4+ final até 6 meses após medicação anticonvulsivante é variável com o tempo. A média do CD4 do grupo controle se refere à média do CD4 após a HAART. A média do grupo controle é de 2344 (330 – 3850), do grupo ácido valpróico 1908 (211 – 3606) e do grupo outros 1632 (442 – 2830) (Gráfico 15 e 16).

A estratificação linfócitos TCD4+ final demonstrou durante o período de observação CD4 < 350 em 80 pacientes (54,05%) no grupo controle, 47 (83,93%) no grupo ácido valpróico e 11 (61,11%) no grupo outros enquanto que CD4 > 350 foi observado em 68 pacientes (45,95%) no grupo controle, 68 (49,95%) no grupo ácido valpróico e 7 (38,89%) no grupo outros.

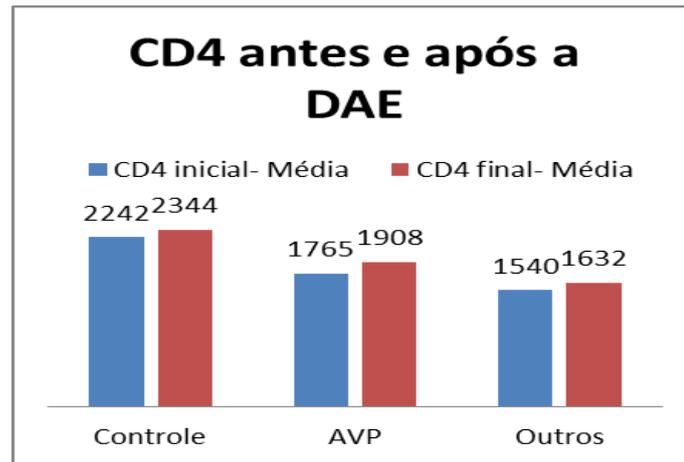


Gráfico 15- Linfócitos TCD4+ inicial até 6 meses antes medicação anticonvulsivante e Linfócitos TCD4+ final até 6 meses após medicação anticonvulsivante.

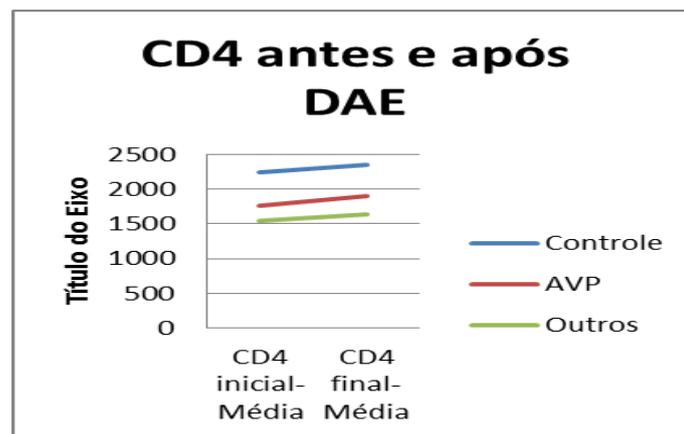


Gráfico 16- Comportamento temporal de linfócitos TCD4+ inicial até 6 meses antes medicação anticonvulsivante e Linfócitos TCD4+ final até 6 meses após medicação anticonvulsivante.

7.7.1.3 Outras condições

Houve relato de tuberculose em algum período da observação em 23 pacientes (15,54%) do grupo controle, 14 (25%) do grupo ácido valpróico e 3 (16,67%) do grupo outros (Gráfico 17).

As drogas utilizadas nesta análise estão descritas no Anexo 4. Houve relato de uso de drogas ilícitas e/ou álcool em algum período da observação em 112 pacientes (75,67%) do

grupo controle, 44 (78,57%) do grupo ácido valpróico e 14 do grupo outros (77,78%) (Gráfico 17).

Houve relato de internação em algum período da observação em 63 pacientes (42,57%) do grupo controle, 50 (89,29%) do grupo ácido valpróico e 13 do grupo outros (72,22%) (Gráfico 17).

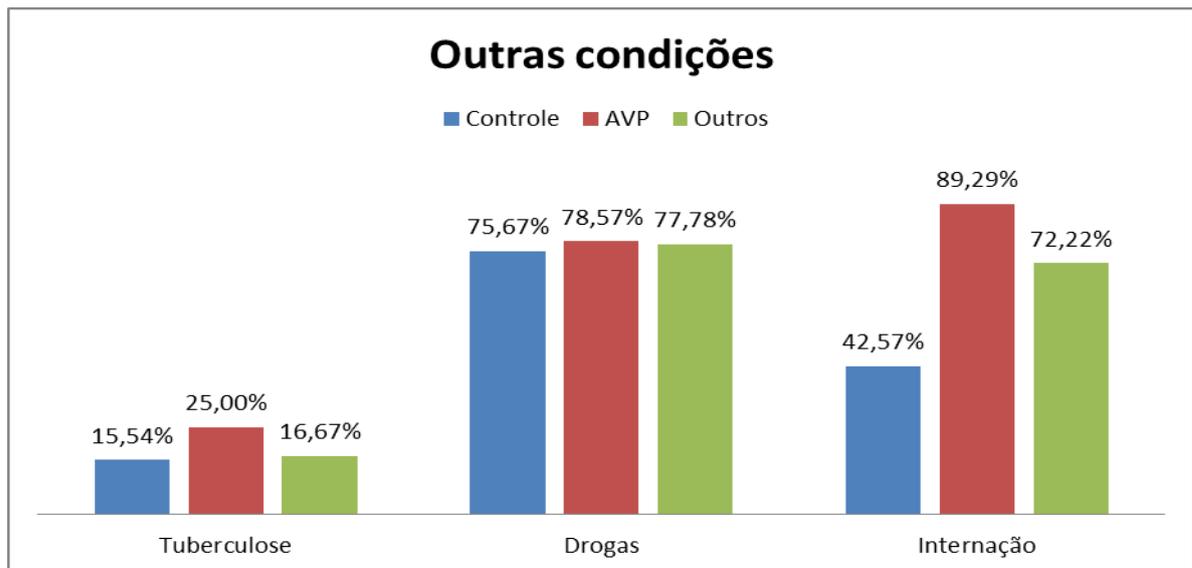


Gráfico 17 – Outras condições.

7.7.2 Análise Sobrevida

Para análise dos dados utilizamos análise de sobrevida com modelos semi-paramétricos COX para avaliação de eventos múltiplos.

Foram comparados 3 grupos (controle, ácido valpróico e outros), utilizando todas as informações de linfócitos TCD4+ após início da terapia HAART, com o anticonvulsivante variável no tempo. Ambos tiveram como desfecho os valores de linfócitos TCD4+ com ponto de corte < 350.

Realizado inicialmente modelos simples de análise de sobrevida. Através da significância estatística do modelo simples e do referencial teórico foram criados os modelos múltiplos. O modelo múltiplo final foi determinado através do seu referencial teórico e da sua

significância estatística. Os dados foram analisados com auxílio dos programas Excel for Windows e do programa R e R Studio, softwares livres.

As covariáveis analisadas na análise simples foram sexo, cor, idade, escolaridade, tempo de HAART, internação, drogas, tuberculose. As variáveis estudadas foram grupo ácido valpróico e outros comparados ao controle. A análise simples ajustada para grupo e cluster revelou significância estatística apenas nas variáveis de escolaridade e tempo de HAART. A escolaridade nível médio e superior apresentava fator de proteção comparado ao nível de educação mais baixo (HR 0,658). O tempo de HAART maior que cinco anos apresenta fator de proteção quando comparado ao grupo controle (HR 0,502). As demais variáveis não apresentaram significância estatística. Os grupos ácido valpróico e outros não tiveram significância estatística quando comparados ao grupo controle. (Tabela 4)

COMPARAÇÃO DE GRUPOS CONTROLE, ÁCIDO VALPRÓICO E OUTROS				
VARIÁVEL	CATEGORIA	HR	IC	P
SEXO	MASCULINO	1.043	0.725-1.503	0.818
	FEMININO	-	-	-
COR	NÃO BRANCO	1.004	0.716-1.408	0.982
	BRANCO	-	-	-
IDADE	41-59	1.342	0.944-1.908	0.101
	>60	1.972	0.807-4.821	0.136
	<40	-	-	-
ESCOLARIDADE	FUND COMPLETO	0.828	0.568-1.206	0.326
	MÉDIO, SUPERIOR	0.658	0,443-0,977	0.038*
	INCOMPLETO E	-	-	-
	OUTROS	-	-	-
TEMPO DE HAART	>5 ANOS	0.502	0.348-0.724	0.0002***
	<5 ANOS	-	-	-
INTERNAÇÃO	SIM	1.253	0.829-1.892	0.284
	NÃO	-	-	-
DROGAS	SIM	1.218	0.796-1.865	0.362
	NÃO	-	-	-

TUBERCULOSE	SIM	1.348	0.969-1.875	0.076
	NÃO	-	-	-
GRUPO	AC VALPROICO	1.335	0.948-1.879	0.097
	OUTROS	0.741	0.399-1.376	0.342
	CONTROLE	-	-	-

Tabela 4: Análise 1 – Comparação dos grupos controle, ácido valpróico e outros na análise de sobrevida com desfecho TCD4 *: Ajustados para grupo e cluster. (HR- Hazard Ratio, IC – Intervalo de Confiança, P- Valor de p).

Foi realizada análise múltipla com as variáveis de significância estatística e teórica. As covariáveis analisadas na análise simples foram idade, escolaridade e tempo de HAART. As variáveis estudadas foram grupo ácido valpróico e outros comparados ao controle. A análise com ajuste para grupo e cluster revelou significância estatística apenas nas variáveis tempo de HAART e grupo ácido valpróico. O tempo de HAART maior que 5 anos apresenta fator de proteção quando comparado ao grupo controle (HR 0,946). O grupo ácido valpróico apresentava fator de risco quando comparado ao grupo controle (HR 1,414). As demais variáveis não apresentaram significância estatística. O modelo utilizado foi $Y \sim \text{idade}_h + \text{escol} + \text{tempohaart2} + \text{grupo} + \text{cluster}(\text{ID01A_REGI})$. (Tabela 5)

COMPARAÇÃO DE GRUPOS CONTROLE, ÁCIDO VALPRÓICO E OUTROS				
VARIÁVEL	CATEGORIA	HR	IC	P
IDADE	41-59	1.340	0.943-1.906	0.102
	>60	2.104	0.931-4.752	0.074
	<40	-	-	-
ESCOLARIDADE	FUND COMPLETO	0.946	0.654-1.368	0.768
	MÉDIO, SUPERIOR	0.745	0,500-1,111	0.149
	INCOMPLETO E OUTROS	-	-	-
TEMPO DE HAART	>5 ANOS	0.496	0.345-0.713	0.00015***
	<5 ANOS	-	-	-
GRUPO	AC VALPROICO	1.414	1.019-1.963	0.038*

OUTROS	0.610	0.358-1.040	0.069
CONTROLE	-	-	-

Tabela 5: Análise 1 – Comparação dos grupos controle, ácido valpróico e outros na análise de sobrevida com desfecho TCD4 *: Ajustados para tempo HAART, grupo e cluster. (HR- Hazard Ratio, IC – Intervalo de Confiança, P- Valor de p).

Y~idade_h+escol+tempohaart2+grupo+cluster(ID01A_REGI)

Realizada análise múltipla para construção do modelo final com as variáveis de significância estatística e teórica. A análise progressiva havia demonstrado que a covariável tempo de HAART apresentava significância estatística enquanto as demais variáveis não apresentavam. Estas variáveis compuseram o modelo final: Y~tempohaart2+grupo+cluster(ID01A_REGI). A análise com ajuste para grupo e cluster revelou significância estatística nas variáveis tempo de HAART e grupo ácido valpróico. O tempo de HAART maior que 5 anos apresenta fator de proteção quando comparado ao grupo controle (HR 0,502). O grupo ácido valpróico apresentava fator de risco quando comparado ao grupo controle (HR 1,420). (Tabela 6)

COMPARAÇÃO DE GRUPOS CONTROLE, ÁCIDO VALPRÓICO E OUTROS				
VARIÁVEL	CATEGORIA	HR	IC	P
TEMPO DE HAART	>5 ANOS	0.502	0.348-0.723	0.00022***
	<5 ANOS	-	-	-
GRUPO	AC			
	VALPROICO	1.420	1.004-2.008	0.047*
	OUTROS	0.815	0.446-1.489	0.506
	CONTROLE	-	-	-

Tabela 6: Análise 1 – Comparação dos grupos controle, ácido valpróico e outros na análise de sobrevida com desfecho TCD4 *: Ajustados para tempo HAART, grupo e cluster. (HR- Hazard Ratio, IC – Intervalo de Confiança, P- Valor de p).

Y~tempohaart2+grupo+cluster(ID01A_REGI)

Os modelos simples e múltiplos têm análises similares (Tabela 7).

COMPARAÇÃO DE GRUPOS CONTROLE, ÁCIDO VALPRÓICO E OUTROS					
VARIÁVEL	CATEGORIA	HR	IC	HR	IC
		SIMPLES	SIMPLES	MÚLTIPLO	MÚLTIPLO
TEMPO DE HAART	>5 ANOS	0.502	0.348-0.724	0.502	0.348-0.723
	<5 ANOS	-	-	-	-
GRUPO	AC VALPROICO	1.335	0.948-1.879	1.420	1.004-2.008
	OUTROS	0.741	0.399-1.376	0.815	0.446-1.489
	CONTROLE	-	-	-	-

Tabela 7: Análise 1 – Comparação dos grupos controle, ácido valpróico e outros na análise de sobrevida com desfecho TCD4 *: Ajustados para tempo HAART, grupo e cluster. (HR- Hazard Ratio, IC – Intervalo de Confiança, P- Valor de p).

Y~tempohaart2+grupo+cluster(ID01A_REGI)

7.8 ANÁLISE 2 – COMPARAÇÃO DO GRUPO ÁCIDO VALPRÓICO E OUTROS

Na análise 2 os dados estão divididos em 58 pacientes usuários de ácido valpróico e 19 pacientes usuários de outros anticonvulsivantes em relação à medicação utilizada por mais tempo.

7.8.1 Descritiva

Variáveis

As variáveis podem também ser avaliadas no Anexo 7.

7.8.1.1 Demográficas

7.8.1.1.1 Idade do indivíduo no início da terapia HAART

A média do grupo do grupo ácido valpróico é de 36,35 anos (16 - 57 anos) e do grupo outros 43,58 anos (28 - 65 anos).

7.8.1.1.2 Sexo

Quanto à variável sexo, o sexo masculino é de 39 pacientes (67,24%) no grupo ácido valpróico e de 12 (63,16%) no grupo outros. O sexo feminino é de 19 (32,76%) pacientes no grupo ácido valpróico e de 7 (36,84%) no grupo outros (Gráfico 18).

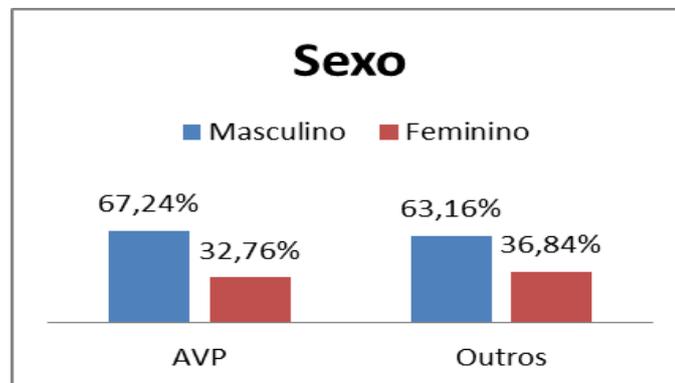


Gráfico 18 – Sexo.

7.8.1.1.3 Cor

Quanto à variável cor da pele, 21 (36,21%) pacientes são brancos no grupo ácido valpróico e 8 (42,11%) no grupo outros. Entre os não brancos, 11 (18,97%) pacientes são negros no grupo ácido valpróico (18,97%) e 8 (26,32%) no grupo outros; 25 (43,10%) pacientes são pardos no grupo ácido valpróico e 6 (31,58%) no grupo outros. A cor é desconhecida em 1 (1,72%) paciente no grupo no grupo ácido valpróico (Gráfico 19).

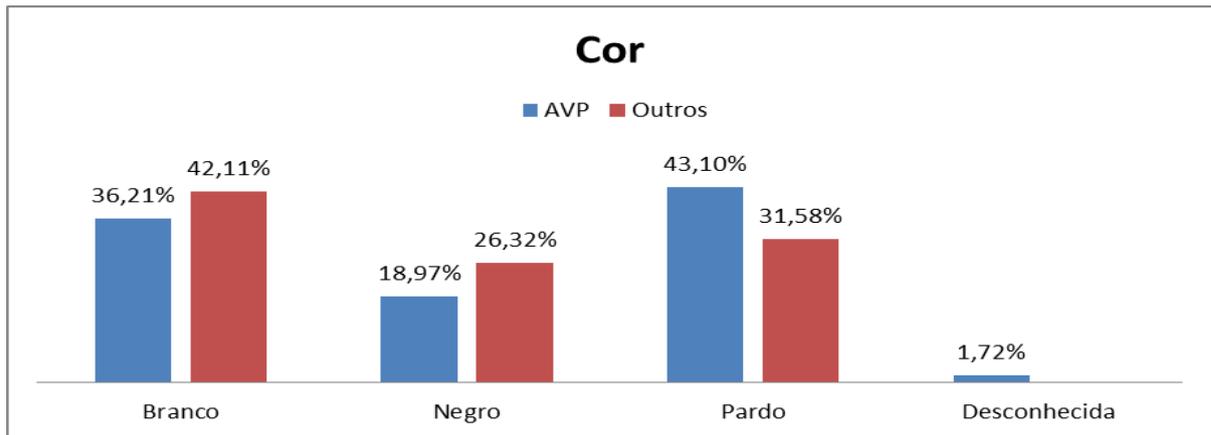


Gráfico 19 – Cor.

7.8.1.1.4 Escolaridade

No grupo com escolaridade até o primário o grupo analfabetos no grupo ácido valpróico é de 1 paciente (1,72%) e grupo outros de 2 pacientes (10,53%); 1o ano 5 (8,62%) pacientes no grupo ácido valpróico e 2 (10,53%) no grupo outros; do 2º ao 5º ano 18 (31,03%) pacientes no grupo ácido valpróico e 4 (21,05%) no grupo outros. No grupo com escolaridade fundamental completo, do 6º ao 9º ano, são 15 (25,86%) pacientes no grupo ácido valpróico e de 6 (31,58%) no grupo outros. No grupo com escolaridade média e superior, segundo grau é 18 (31,03%) pacientes grupo ácido valpróico e de 3 (15,79%) no grupo outros; superior é de 2 (10,53%) no grupo outros (Gráfico 20).

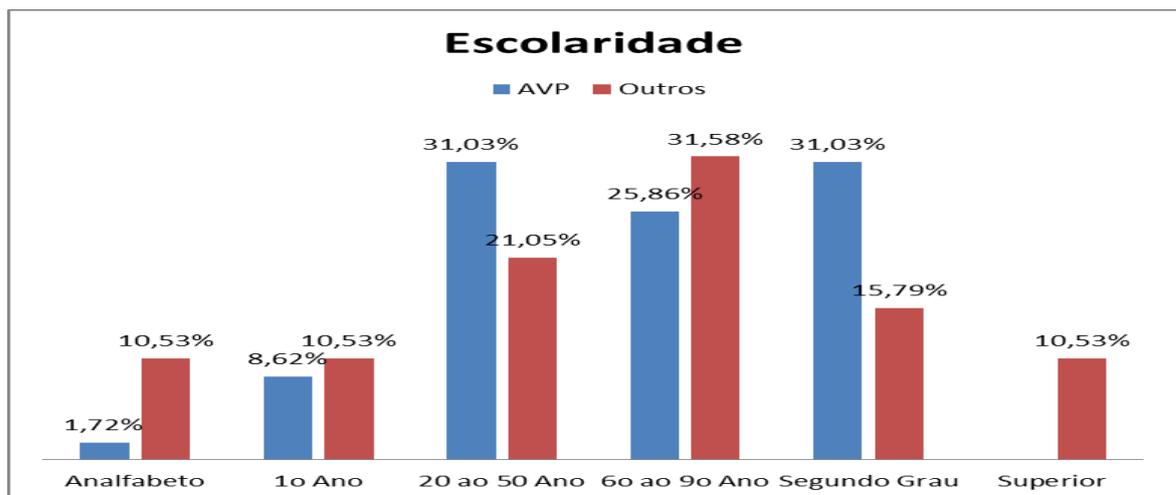


Gráfico 20 – Escolaridade.

7.8.1.1.5 Óbito

Ocorreram óbitos em 5 (8,62%) pacientes do grupo ácido valpróico e 1 (5,26%) do grupo outros. Houve perda de seguimento em 1 (5,26%) paciente do grupo outros (Gráfico 21).

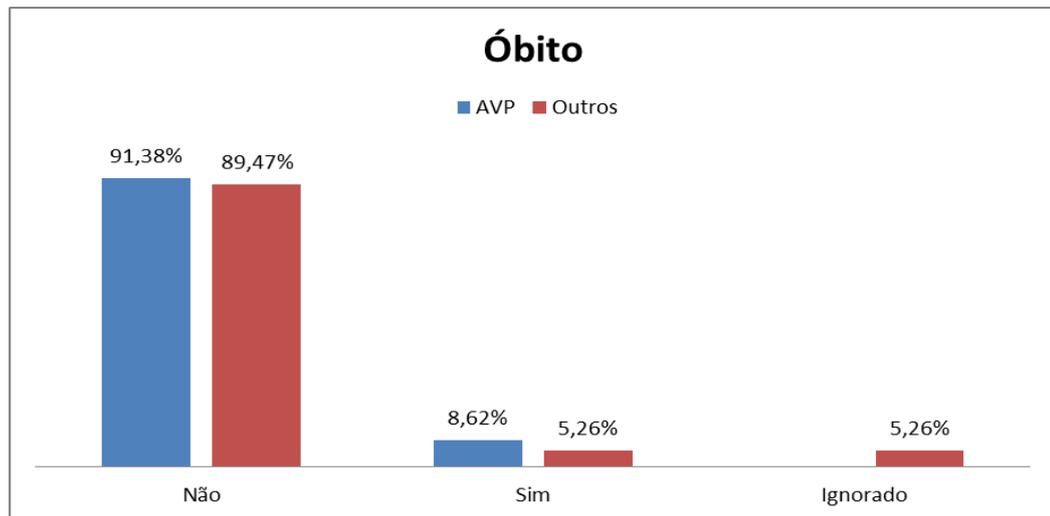


Gráfico 21 – Óbito.

7.8.1.2 Imunologia

7.8.1.2.1 Linfócitos TCD4+ antes 1ª medicação anticonvulsivante

Quanto à variável linfócitos TCD4+ antes da primeira medicação anticonvulsivante, a média do grupo ácido valpróico é de 232,5 (9 – 1390) e do grupo outros 292,1 (19 – 899) (Gráfico 22 e 23).

7.8.1.2.2 Linfócitos TCD4+ depois 1ª medicação anticonvulsivante

Quanto à variável linfócitos TCD4+ depois da primeira medicação anticonvulsivante, a média do grupo ácido valpróico é de 332,1 (16 – 2098) e do grupo outros 407 (111 – 798) (Gráfico 22 e 23).

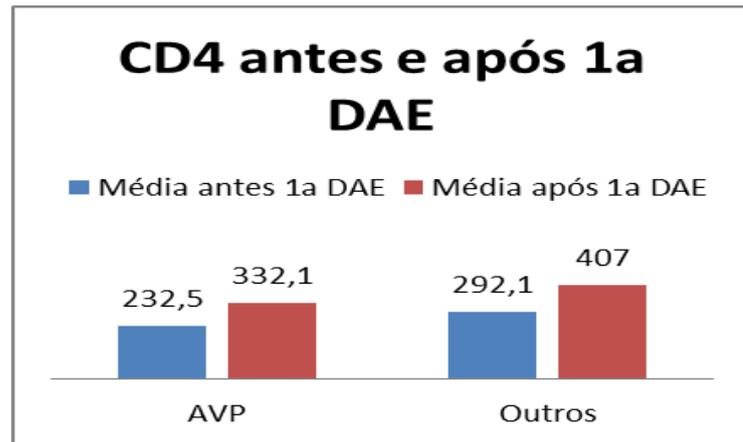


Gráfico 22- Linfócitos TCD4+ antes e depois 1ª medicação anticonvulsivante.

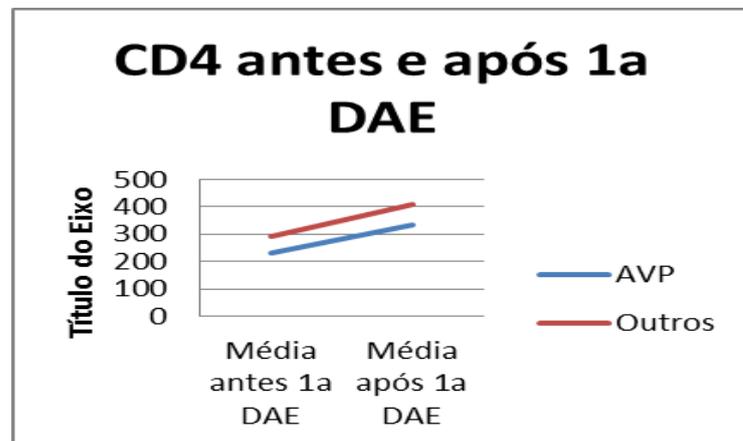


Gráfico 23 - Comportamento temporal de linfócitos TCD4+ antes e depois 1ª medicação anticonvulsivante.

7.8.1.2.3 Tempo uso de HAART

Quanto à variável tempo de uso de HAART, a média do grupo ácido valpróico é de 1789 dias (350 – 3569) e do grupo outros 2005 (969 – 3289) (Gráfico 24).

7.8.1.2.4 Tempo HIV ao tratamento com HAART

Na variável tempo diagnóstico HIV ao tratamento com HAART, a média do grupo ácido valpróico é de 741,6 dias (4 – 4146) e do grupo outros 604,8 (37 – 3467) (Gráfico 24).

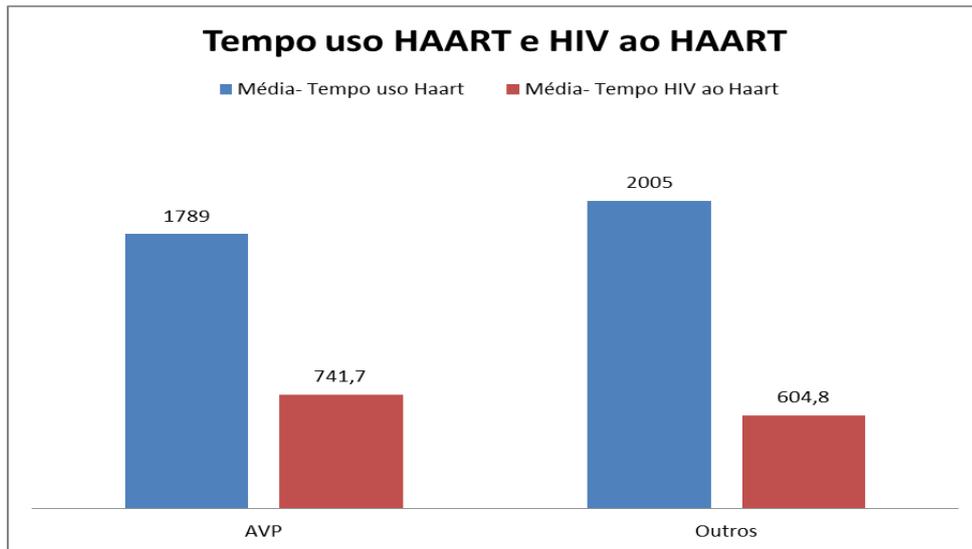


Gráfico 24 – Tempo uso de HAART e tempo HIV ao tratamento com HAART.

7.8.1.2.5 Linfócitos TCD4+ inicial (antes da categorização pelo medicamento anticonvulsivante usado mais tempo)

A variável linfócitos TCD4+ inicial antes da categorização é relacionada ao medicamento anticonvulsivante usado mais tempo, analisando o linfócito TCD4+ até 6 meses antes da medicação anticonvulsivante.

A estratificação revelou linfócitos TCD4+ < 350 em 12 (20,69%) pacientes no grupo ácido valpróico e 5 (26,32%) no grupo outros e linfócitos TCD4+ > 350 em 46 (79,31%) pacientes no grupo ácido valpróico e 14 (73,68%) no grupo outros (Gráfico 25).

7.8.1.2.6 Linfócitos TCD4+ final (após categorização pelo medicamento anticonvulsivante usado mais tempo)

A variável linfócitos TCD4+ final após a categorização é relacionada ao medicamento anticonvulsivante usado mais tempo, analisando o linfócito TCD4+ 6 a 12 meses após medicação anticonvulsivante.

A estratificação revelou linfócitos TCD4+ < 350 em 37 (63,79%) pacientes no grupo ácido valpróico e 8 (42,11%) no grupo outros e linfócitos TCD4+ > 350 em 21 (36,21%) pacientes no grupo ácido valpróico e 11 (57,89%) no grupo outros (Gráfico 25).

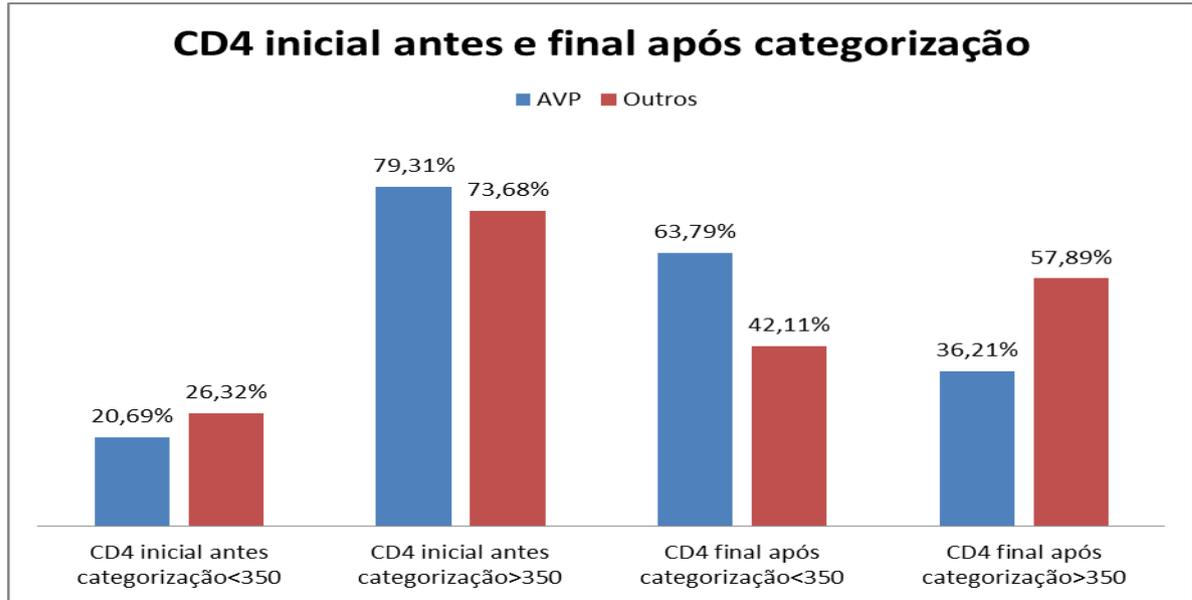


Gráfico 25 - Linfócitos TCD4+ inicial e final após categorização.

7.8.1.2.7 Tempo HIV a epilepsia

Quanto à variável tempo do diagnóstico HIV ao diagnóstico de epilepsia, entre aqueles não previamente epiléticos ou usuários *a posteriori* de HAART, a média do grupo ácido valpróico é de 1147,74 dias, com valor mínimo de 0 e máximo de 5227 e do grupo outros 902,57, com valor mínimo de 0 e máximo de 3620.

7.8.1.2.8 Tempo HAART a epilepsia

Quanto à variável tempo do início da HAART ao diagnóstico de epilepsia, entre aqueles não previamente epiléticos, a média do grupo ácido valpróico é de 756,37 dias, com valor mínimo de 14 e máximo de 2628 e do grupo outros 875,22, com valor mínimo de 94 e máximo de 3620.

7.8.1.2.9 HAART antes diagnóstico de epilepsia

Quanto à variável início HAART antes diagnóstico de epilepsia, no grupo ácido valpróico havia 31 (53,44%) e no grupo outros 9 (47,37%) que iniciaram HAART antes do diagnóstico de epilepsia. (Gráfico 26).

Entre os que não iniciaram HAART antes do diagnóstico de epilepsia, podemos subdividir entre aqueles que já apresentavam epilepsia prévia ao diagnóstico de HIV e aqueles que só iniciaram HAART após o diagnóstico de epilepsia. No grupo ácido valpróico havia 19 (32,76%) pacientes e no grupo outros 5 (26,31%) que não iniciaram HAART antes do diagnóstico de epilepsia. No grupo ácido valpróico havia 8 (13,79%) pacientes e no grupo outros 5 (26,31%) que não iniciaram HAART antes do diagnóstico de epilepsia por já apresentarem diagnóstico de epilepsia previamente ao diagnóstico de HIV (Gráfico 26).

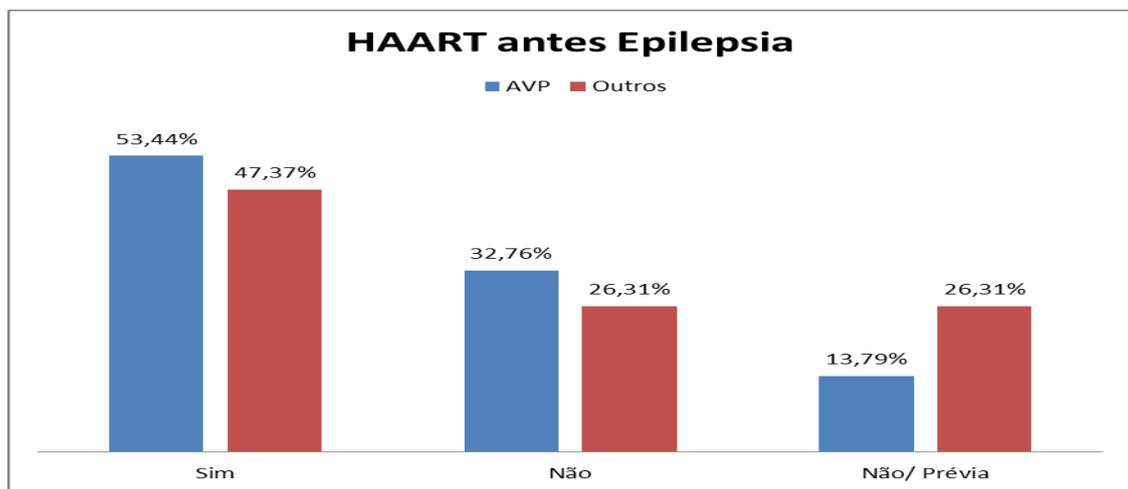


Gráfico 26 - Início HAART antes diagnóstico de epilepsia.

7.8.1.3 Outras condições

Houve relato de tuberculose em algum período da observação em 13 (22,41%) pacientes do grupo ácido valpróico e 4 (21,05%) do grupo outros (Gráfico 27).

As drogas estudadas estão descritas no Anexo 4. Houve relato de uso de drogas ilícitas e/ou álcool em algum período da observação em 45 (77,59%) pacientes do grupo ácido valpróico e 15 do grupo outros (78,95%) (Gráfico 27).

Houve relato de internação em algum período da observação em 52 (89,66%) pacientes do grupo ácido valpróico e 14 do grupo outros (73,68%) (Gráfico 27).

Houve relato uso de efavirenz em 22 (37,93%) pacientes do grupo ácido valpróico e 11 (57,89%) do grupo outros (Gráfico 27).

Houve relato uso de zidovudina em 23 (39,66%) pacientes do grupo ácido valpróico e 10 (52,63%) do grupo outros (Gráfico 27).

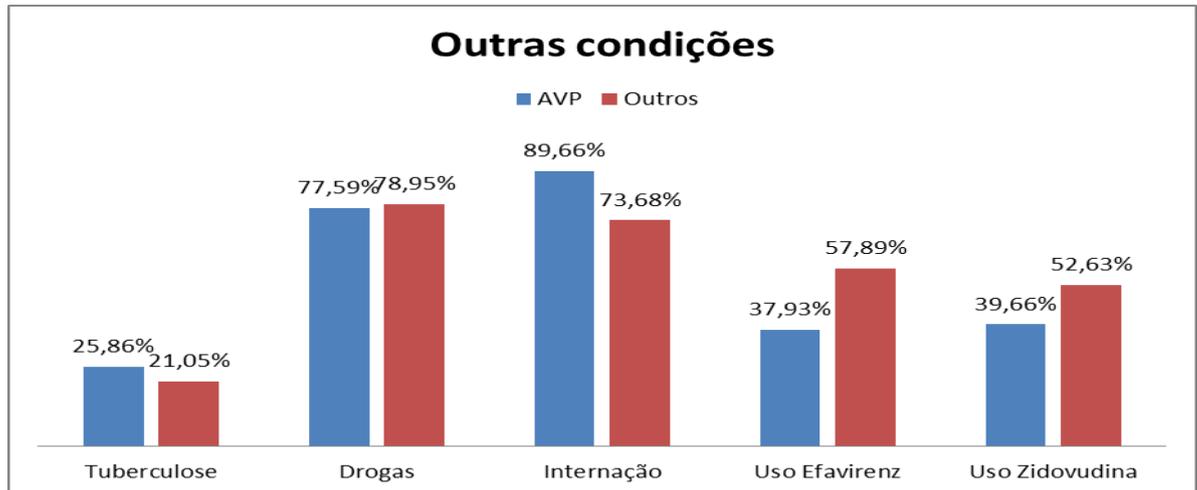


Gráfico 27 – Outras condições.

7.8.1.4 Anticonvulsivante mais utilizado

Quanto à variável tempo de uso do anticonvulsivante, os grupos ácido valpróico e outros foram divididos quanto ao anticonvulsivante usado mais tempo. Esta variável demonstra o tempo de uso destes anticonvulsivantes.

7.8.1.4.1 Tempo de uso total do anticonvulsivante

A variável tempo de uso total dos anticonvulsivantes corresponde ao tempo de introdução da DAE (antes desta data se extrai o linfócito TCD4+ imediatamente antes categorização) até avaliação do linfócito TCD4+ após categorização (mais próximo dos intervalo 6 a 12 meses). Esta variável foi criada para a análise de sobrevida e foram apenas avaliados tempos maiores que 180 dias, pois se desejava saber a influência do anticonvulsivante 6 a 12 meses após a introdução da DAE. Entretanto esta variável não foi utilizada na sobrevida porque está intimamente relacionada ao desfecho.

Quanto à variável tempo de uso total, a média do grupo ácido valpróico é de 232,1 dias (180 – 319) e do grupo outros 248,3 (180 – 335).

7.8.1.4.2 Tempo de uso individual do anticonvulsivante.

A variável tempo de uso individual dos anticonvulsivantes corresponde aos tempos de uso individuais acumulados de ácido valpróico e outros desde a data de dispensação do anticonvulsivante (antes desta data se extrai CD4 imediatamente antes categorização) até avaliação do CD4 após categorização (mais próximo dos intervalo 6 a 12 meses após a primeira medicação anticonvulsivante). Esta variável não foi utilizada na sobrevida porque está intimamente relacionada ao desfecho. Foram selecionados em relação à medicação mais tempo utilizada.

Quanto à variável tempo de uso individual, a média do grupo ácido valpróico é de 205,1 dias (14 – 319) e do grupo outros 243,7 (95 – 335).

O uso até 180 dias foi de 12 (20,69%) pacientes no grupo ácido valpróico e de 2 (10,53%) no grupo outros (Gráfico 28).

Destes 12 pacientes, três tiveram uso < que 90 dias, pois neste período estavam em uso de outro anticonvulsivante. Embora tenha sido o ácido valpróico a medicação mais tempo utilizada o ponto de corte gerado pelo CD4 depois da categorização (até 6 meses após a introdução do anticonvulsivante) fez com que na verdade estes três pacientes tivessem tempo de uso de outros anticonvulsivantes maior que de ácido valpróico. Dos três, um paciente teve uso de apenas 14 dias, outro de 75 e outro de 60 dias de ácido valpróico.

O uso maior que 180 dias foi de 46 (79,31%) pacientes no grupo ácido valpróico e de 17 (89,47%) no grupo outros (Gráfico 28).

Podemos concluir que todos os pacientes tiveram uso total de anticonvulsivantes maior que 180 dias, pois se desejava saber a influência do anticonvulsivante 6 a 12 meses após a introdução da DAE. O uso individual dos mesmos no período analisado foi menor que 180 dias em uma minoria de pacientes. Destes apenas um grupo ainda menor do ácido valpróico teve uso menor que 90 dias.

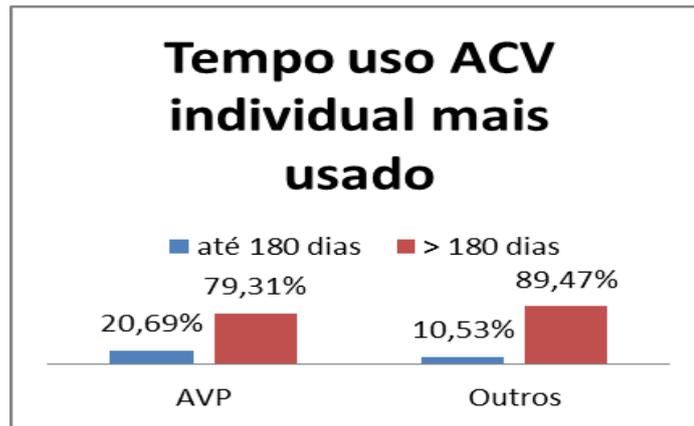


Gráfico 28 - Tempo de uso individual do anticonvulsivante.

7.8.1.5 Epilepsia

7.8.1.5.1 Epilepsia Prévia

Havia epilepsia prévia em 8 (13,79%) pacientes no grupo ácido valpróico e em 5 (26,32%) no grupo outros. (Gráfico 29)

7.8.1.5.2 Crises relatadas

Houve relato de crises durante o período de observação no prontuário em 53 (91,38%) pacientes no grupo ácido valpróico e em 13 (68,42%) no grupo outros. (Gráfico 29)

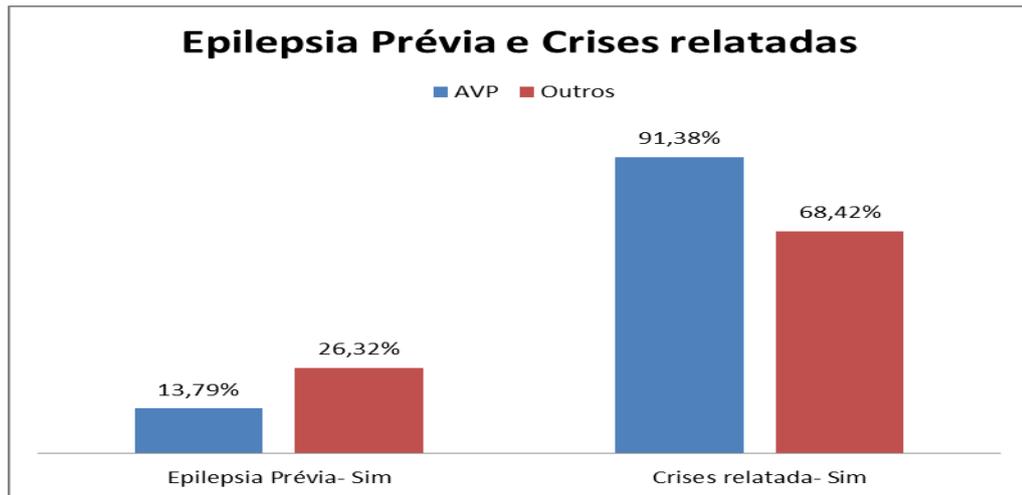


Gráfico 29 – Epilepsia prévia e crises relatadas.

7.8.1.5.3 Classificação de Localização das crises

Esta classificação foi baseada no relato das crises e na localização das lesões nos exames de imagem, pois não houve exames eletroencefalográficos em quantidade suficiente para localização eletrofisiológica.

Quanto à variável classificação da localização das crises, eram focais temporais em 2 (10,53%) pacientes no grupo outros, focais extra-temporais em 2 (3,45%) no grupo ácido valpróico e focal não localizável em 10 (17,24%) no grupo ácido valpróico e em 2 (10,53%) no grupo outros. Era não classificável ou generalizada em 46 (79,31%) pacientes no grupo ácido valpróico e 15 (78,95%) no grupo outros. (Gráfico 30 a e b)

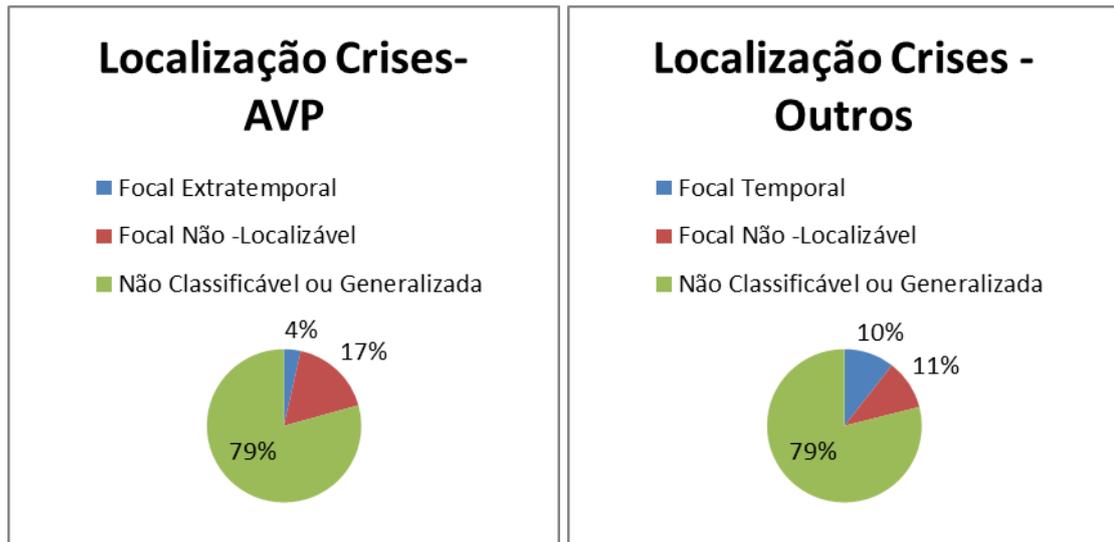


Gráfico 30 a e b- Classificação de Localização das crises. a) AVP b) Outros

7.8.1.5.4 Classificação das crises

Esta classificação foi baseada no relato das crises. Não houve relatos de prontuários confiáveis em relação à frequência das crises e seus relatos não eram constantes nos prontuários. A descrição das crises apresentadas pode ser encontrada no Anexo 7.

Quanto a variável classificação das crises¹⁵, eram únicas em 10 (17,24%) pacientes no grupo ácido valpróico e em 1 (5,26%) no grupo outros. Total de 45 (77,59%) pacientes teve mais de uma crise relatada no grupo ácido valpróico e 12 (63,16%) no grupo outros (Gráfico 36 a e b.)

As crises foram relatadas como generalizadas em 29 (50%) dos pacientes do grupo ácido valpróico e em 6 (31,58%) no grupo outros. Foram relatadas como parciais em 16 (27,59%) pacientes no grupo ácido valpróico e em 6 (31,58%) no grupo outros. As crises não eram classificáveis em 3 (5,17%) no grupo ácido valpróico e em 6 (31,58%) no grupo outros (Gráfico 31 a e b).

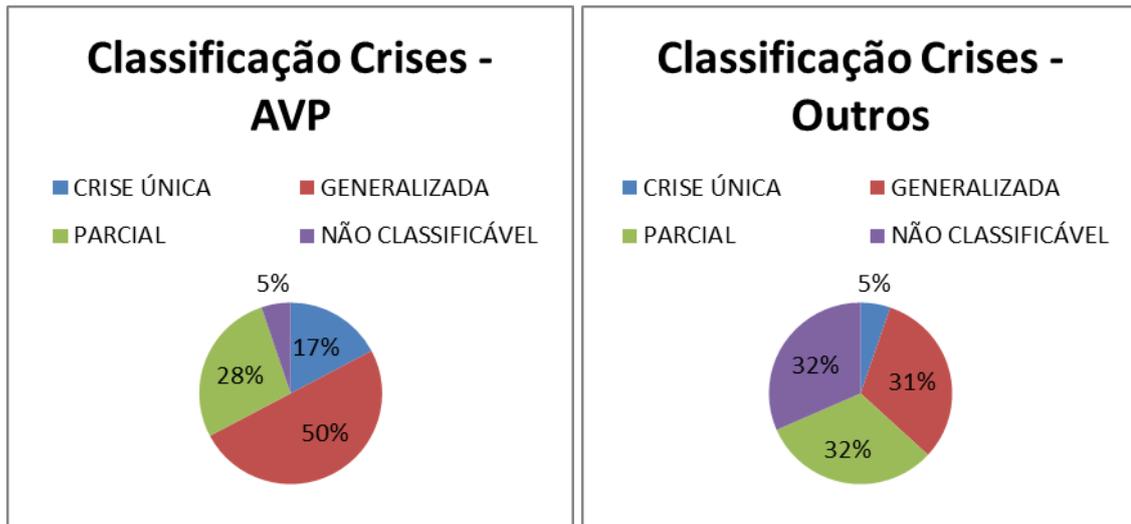


Gráfico 31 – Classificação das crises. a) AVP b) Outros.

7.8.1.5.5 Etiologia das crises

Quanto à variável etiologia das crises, classificamos em quatro categorias: a) causas infecciosas, que são maioria; b) encefalite / encefalopatia, que também incluem condições infecciosas; c) indeterminadas e d) outras. A descrição completa da etiologia das crises apresentadas pode ser encontrada no Anexo 7. Muitos dos pacientes apresentavam mais de uma condição colaboradora para crises epiléticas e são descritas no Anexo 7.

As encefalites/ encefalopatias foram descritas em 4 (6,9%) pacientes do grupo ácido valpróico e em 1 (5,26%) no grupo outros. Destacamos a encefalite por citomegalovírus, encefalopatia alcóolica, encefalopatia pelo HIV e a leucoencefalopatia multifocal progressiva (Gráfico 32 a e b).

As causas infecciosas foram descritas em 35 (60,34%) pacientes do grupo ácido valpróico e em 10 (52,63%) no grupo outros. Destacamos a neurotoxoplasmose como principal causa, seguida de neurocriptococose e tuberculose meníngea, entre outras causas (Gráfico 32 a e b).

As causas indeterminadas foram descritas em 17 (29,31%) pacientes do grupo ácido valpróico e em 8 (42,11%) no grupo outros (Gráfico 32 a e b).

Outras condições ocorreram em 2 (3,45%) pacientes do grupo ácido valpróico entre os quais citamos seqüela de traumatismo cranioencefálico e sepse, uso de isoniazida (Gráfico 32 a e b).

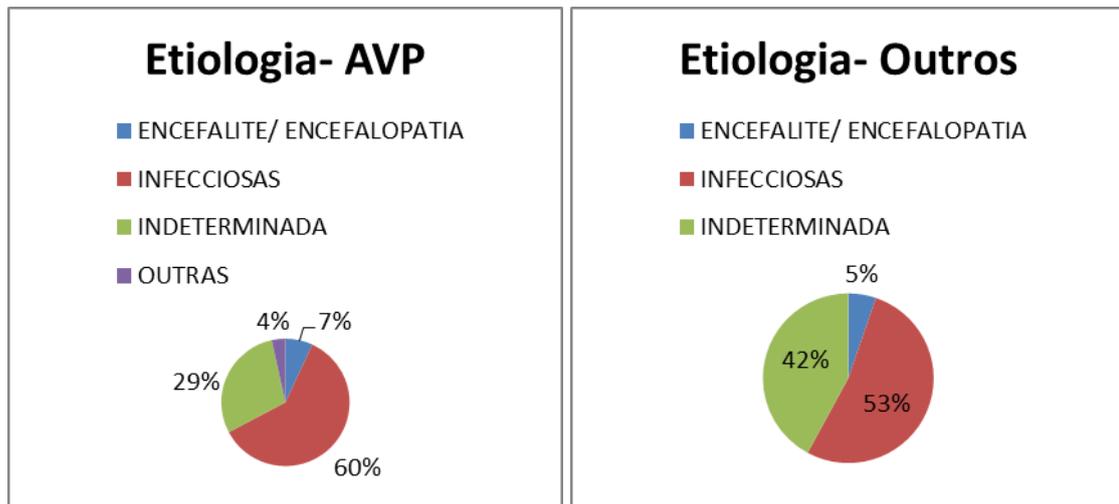


Gráfico 32 - Etiologia das crises. a) AVP b) Outros.

7.8.1.5.6 Outras condições neurológicas ou psiquiátricas associadas

Quanto à variável outras condições neurológicas ou psiquiátricas associadas, classificamos como nenhuma condição associada, cefaléia, déficit cognitivo, neuropatias, outras condições e condições psiquiátricas. A descrição completa das condições associadas pode ser encontrada no Anexo 7.

Nenhuma condição associada foi descrita em 20 (34,48%) dos pacientes do grupo ácido valpróico e em 7 (36,34%) do grupo outros (Gráfico 33 a e b).

As cefaléias foram descritas em 4 (6,9%) pacientes do grupo ácido valpróico e em 3 (15,79%) no grupo outros. Outras condições também associadas a esta condição foram descritas (Gráfico 33 a e b).

O déficit cognitivo foi descrito em 1 (1,72%) paciente do grupo ácido valpróico embora também tenha sido relatado associado a outras condições (Gráfico 33 a e b).

As neuropatias foram descritas em 12 (20,69%) pacientes do grupo ácido valpróico e em 2 (10,53%) no grupo outros. Outras condições também associadas a esta condição foram descritas. (Gráfico 33 a e b).

Outras condições ocorreram em 2 (3,45%) pacientes do grupo ácido valpróico entre os quais citamos hérnia de disco, aneurisma cerebral e insônia (Gráfico 33 a e b).

As condições psiquiátricas foram descritas em 19 (32,76%) pacientes do grupo ácido valpróico e em 7 (36,84%) no grupo outros. Outras condições também associadas a esta condição foram descritas. A ansiedade, depressão e uso de álcool e ilícitos foram as condições mais descritas (Gráfico 33 a e b).

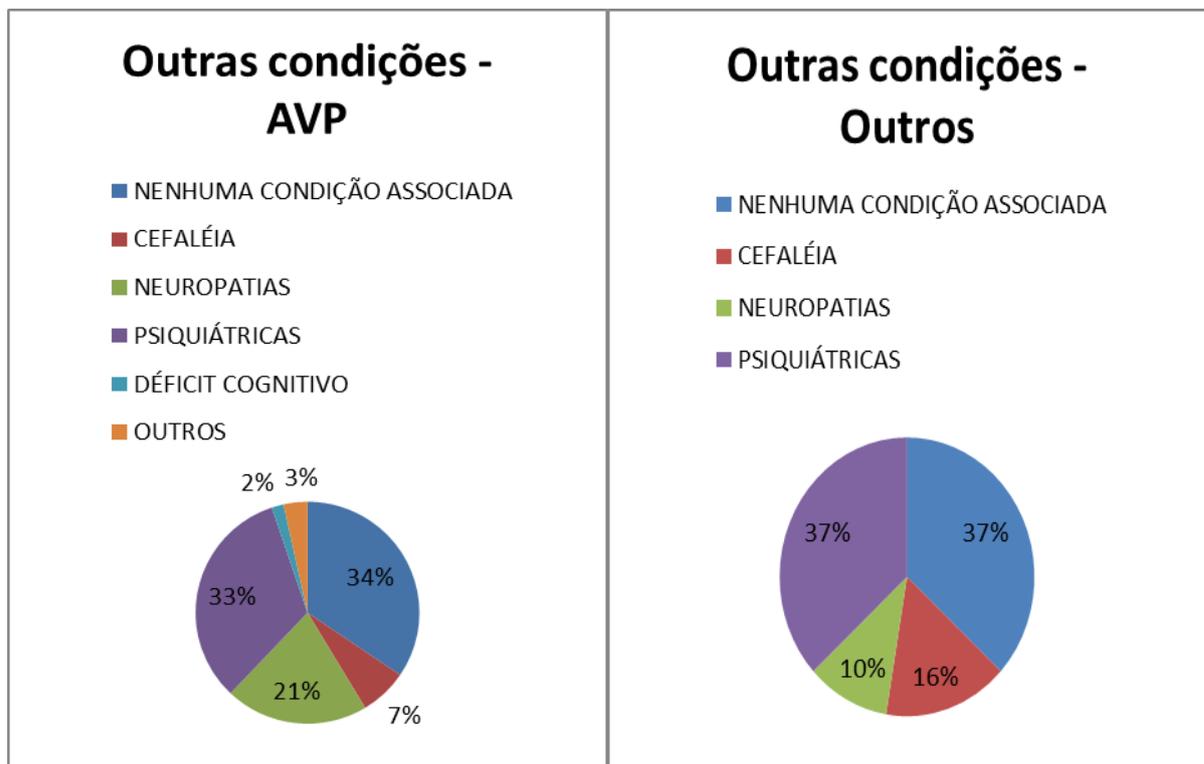


Gráfico 33 - Outras condições neurológicas ou psiquiátricas associadas.

a) AVP b) Outros.

7.8.1.5.7 Escala de Rankin modificada no início do acompanhamento

Para classificação da condição neurológica do paciente optamos pelo uso da escala de Rankin⁶⁰, em Anexo 5, que foi preenchida conforme as condições e exame físico descritos em prontuário. Esta avaliação foi feita com base nas 3 primeiras consultas descritas no prontuário.

No grupo ácido valpróico observamos classificação em escala de Rankin 1 em 42 (72,41%) pacientes, 2 em 7 (12,07%), 3 em 6 (10,34%), 4 em 1 (1,72%) e 5 em 2 (3,45%) dos pacientes. No grupo outros observamos classificação em escala de Rankin 1 em 16 (84,21%) pacientes, 2 em 2 (10,53%), 3 em 1 (5,26%) dos pacientes (Gráfico 34).

7.8.1.5.8 Escala de Rankin modificada no final do acompanhamento

Para classificação da condição neurológica do paciente optamos pelo uso da escala de Rankin modificada⁶⁰, no Anexo 5, que foi preenchida conforme as condições e exame físico descritos em prontuário. Esta avaliação foi feita com base nas 3 últimas consultas descritas no prontuário. Notar que como pode haver perda de seguimento as anotações referentes a óbito são mais confiáveis na variável referente a este item, pois não se relacionam apenas ao descrito no prontuário, mas é realizado também no caso de perda de seguimento através de contatos telefônicos aos pacientes e familiares e pesquisa no SIM.

No grupo ácido valpróico observamos classificação em escala de Rankin 1 em 44 (75,86%) pacientes, 2 em 8 (13,79%), 3 em 4 (6,90%), 5 em 1 (1,72%) e 6 em 1 (1,72%) dos pacientes. No grupo outros observamos classificação em escala de Rankin 1 em 17 (89,47%) pacientes, 2 em 1 (5,26%), 4 em 1 (5,26%) dos pacientes (Gráfico 34).

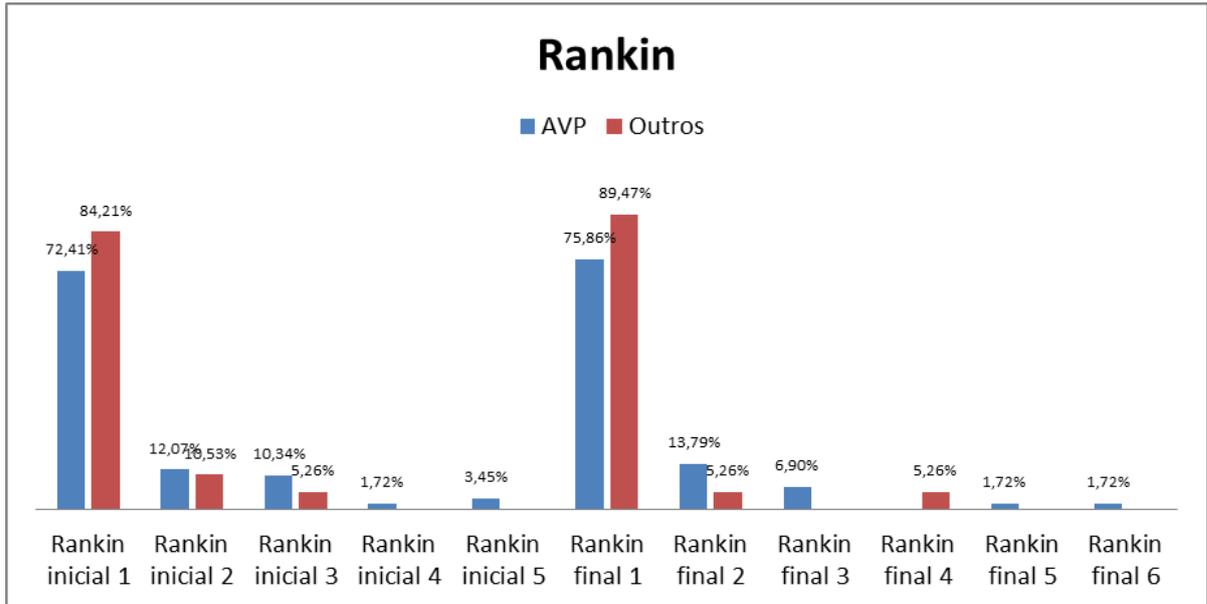


Gráfico 34 - Escala de Rankin modificada no início e final do acompanhamento.

7.8.1.5.9 Exames de imagem

Para esta variável, utilizamos apenas os dados contidos na evolução de prontuário do paciente, quando o profissional descrevia os achados dos exames de imagem realizados. Não foi feita busca ativa em banco do laboratório de imagens. Logo quando não havia descrição no prontuário, consideramos não haver exames de imagem embora os mesmos pudessem existir em outro banco de dados não investigado. Também pelo fato dos pacientes apresentarem por muitas vezes, vários exames de imagem ao longo de seu período de observação utilizamos para sua classificação os exames de imagem que mais se correlacionassem ao momento do início ou causa das crises epiléticas. Nesta classificação, foram incluídos pacientes que realizaram tomografia de crânio e ressonância nuclear magnética de crânio seja apenas um dos exames ou ambos. Devido a menor sensibilidade do exame de tomografia de crânio para patologias encefálicas pode se pressupor que quando descrevemos ausência de lesões talvez as mesmas fossem identificadas em pacientes que houvessem realizado ressonância nuclear magnética de crânio.

Os achados foram classificados em: a) focais (quando apenas uma lesão fosse identificada ou responsável), b) generalizados (quando mais de uma lesão ou um comprometimento global fosse identificado ou responsável), c) sem exame, quando não

houvesse descrição no prontuário ou d) sem lesões, quando os exames de imagem realizados fossem normais.

As alterações focais foram descritas em 28 (48,28%) pacientes do grupo ácido valpróico e em 6 (31,58%) no grupo outros. As causas generalizadas foram descritas em 8 (13,79%) pacientes do grupo ácido valpróico e em 2 (10,53%) no grupo outros. Hidrocefalia foi identificada em 1 paciente (1,72%) no grupo ácido valpróico. Não foram realizados exames em 7 (12,07%) pacientes do grupo ácido valpróico e em 5 (26,32%) no grupo outros. Não foram identificadas lesões em 14 (24,14%) pacientes do grupo ácido valpróico e em 6 (31,58%) do grupo outros. (Gráfico 35 a e b)

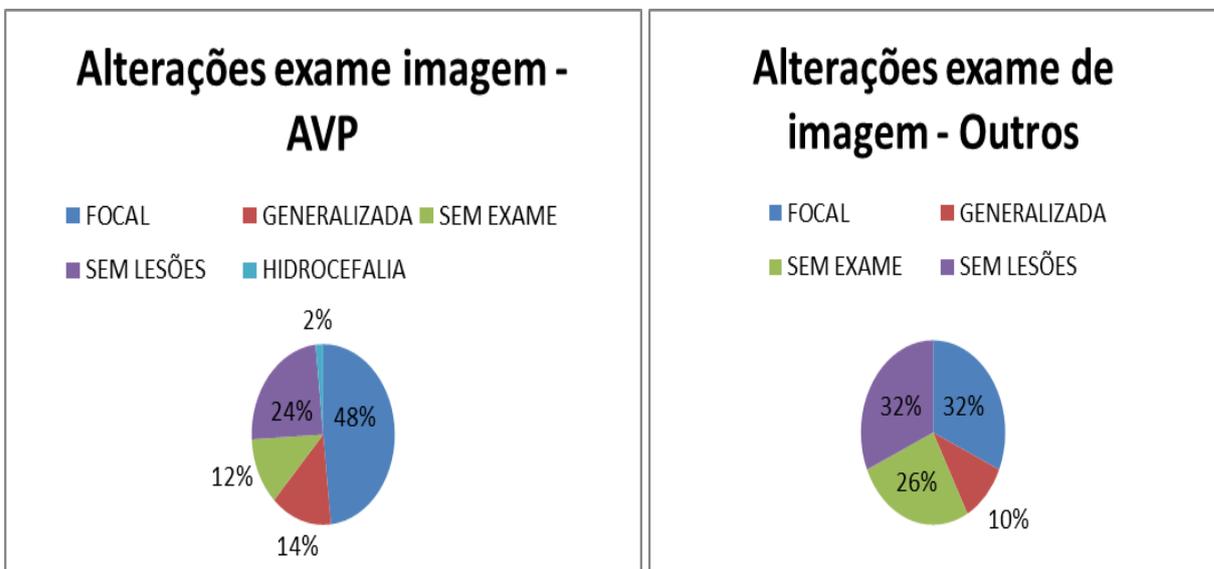


Gráfico 35 – Exames de imagem. a) AVP b) Outros.

7.8.1.5.10 Exame de eletroencefalograma

Foi realizado eletroencefalograma (EEG) em apenas 1 (1,72%) paciente do grupo ácido valpróico e 1 (5,26%) do grupo outros.

7.8.1.5.11 Mudança de medicações anticonvulsivantes

Houve relato de mudança de medicações anticonvulsivantes em 29 (50%) pacientes no grupo ácido valpróico e em 13 (68,42%) no grupo outros.

7.8.1.5.12 Razão da mudança de medicações anticonvulsivantes

Na análise dos pacientes que realizaram mudança de medicações anticonvulsivantes / DAE dividimos em a) indicação para controle de crises, ou seja, quando se compreendeu pela análise de prontuário que a troca facilitaria o controle das crises epiléticas, b) efeitos adversos, quando a troca ocorreu por efeito adverso da medicação anticonvulsivante, c) outras razões e d) para controle do HIV.

A mudança para controle de crises foi descrita em 10 (34,48%) pacientes do grupo ácido valpróico e em 3 (23,08%) no grupo outros. A mudança por efeitos adversos foi descrita em 5 (17,24%) pacientes do grupo ácido valpróico e em 2 (15,38%) no grupo outros. A mudança por outras razões foi descrita em 2 (6,89%) pacientes do grupo ácido valpróico e em 1 (7,69%) no grupo outros. A mudança para potencial controle do HIV ocorreu em 12 (41,37%) pacientes do grupo ácido valpróico e em 7 (53,85%) no grupo outros. A descrição completa das razões das mudanças pode ser encontrada no Anexo 7 (Gráfico 36 a e b).

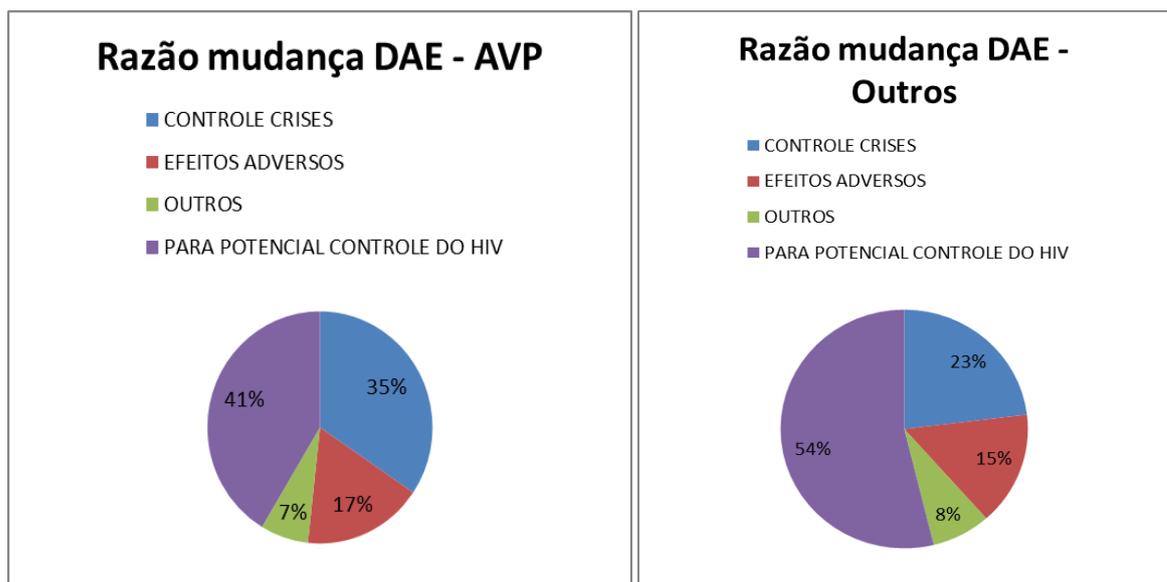


Gráfico 36 - Razão da mudança de medicações anticonvulsivantes. a) AVP b) Outros.

7.8.1.5.13 Número de trocas de medicações anticonvulsivantes

No grupo ácido valpróico, observamos nos pacientes que realizaram trocas de medicações, não incluído nesta avaliação troca de doses, 1 troca em 20 (68,96%) pacientes, 2 em 4 (13,79%), 3 em 3 (10,34%), 4 em 1 (3,45%) e 5 em 1 (3,45%) paciente. No grupo outros observamos nos pacientes que realizaram trocas de medicações, não incluído nesta avaliação troca de doses, 1 troca em 7 (53,85%) pacientes, 2 em 2 (15,38%), 3 em 3 (23,08%) dos pacientes e 5 em 1 (7,69%) paciente (Gráfico 37).

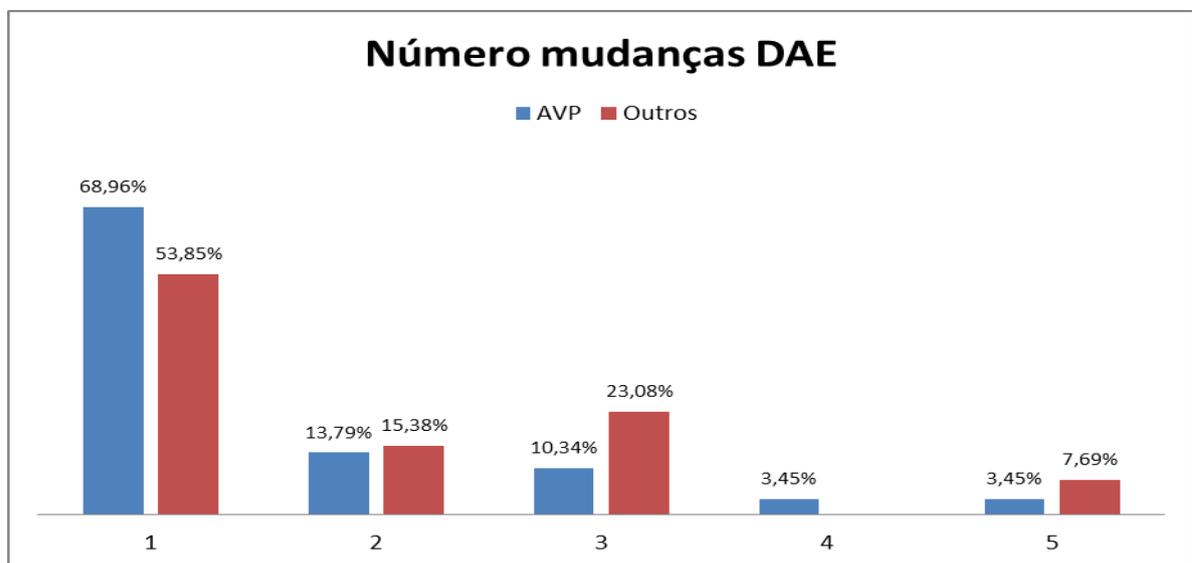


Gráfico 37 - Número de trocas de medicações anticonvulsivantes.

7.8.1.5.14 Uso de 2 ou mais anticonvulsivantes simultâneos por mais de 2 anos

Quanto ao uso simultâneo de duas ou mais medicações anticonvulsivantes por mais de dois anos podemos identificar 6 (10,34%) dos pacientes no grupo ácido valpróico e 3 (15,79%) no grupo outros. Não se identificam critérios de uso de 2 ou mais anticonvulsivantes simultâneos por mais de 2 anos em 52 (89,66%) pacientes no grupo ácido valpróico e em 16 (82,21%) no grupo outros (Gráfico 38).

7.8.1.5.15 Falha no controle de crises

Utilizando o critério de uso de duas ou mais medicações anticonvulsivantes consecutivas bem toleradas em um período de dois anos para se definir o critério de epilepsia de difícil controle ⁶¹ podemos identificar 7 (12,07%) dos pacientes no grupo ácido valpróico e 2 (10,53%) no grupo outros (Gráfico 38).

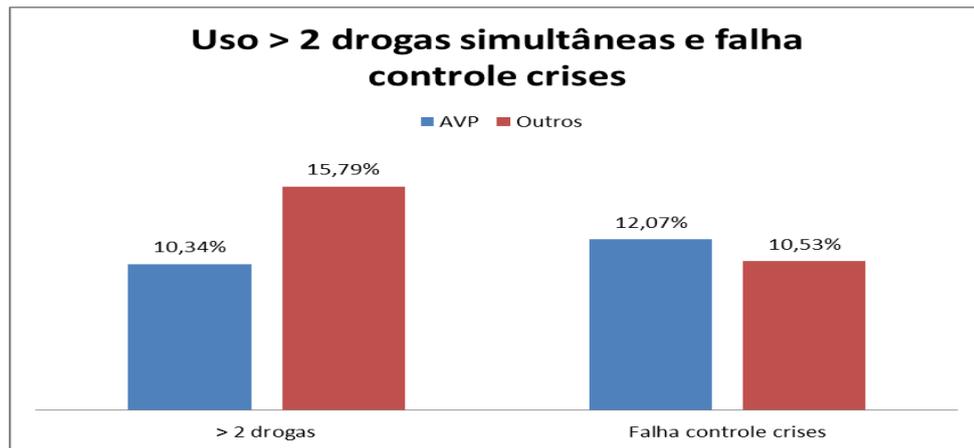


Gráfico 38 - Uso de 2 ou mais anticonvulsivantes simultâneos por mais de 2 anos e falha no controle de crises.

7.8.1.5.16 Toxicidade/ efeitos adversos a medicações anticonvulsivantes

Quanto à variável toxicidade / efeitos adversos a medicações anticonvulsivantes, havia relato de toxicidade durante o período de observação no prontuário em 11 (18,97%) pacientes no grupo ácido valpróico e em 4 (21,05%) no grupo outros.

7.8.1.5.17 Tipos de toxicidades / efeitos adversos a medicações anticonvulsivantes

Quanto à variável toxicidade aos anticonvulsivantes, classificamos como farmacodermia, toxicidade gastrointestinal, toxicidade hematológica e toxicidade ao sistema nervoso central nos indivíduos com relato de toxicidade. Não houve relato de toxicidade grave. A descrição completa das condições associadas pode ser encontrada no Anexo 7.

A farmacodermia foi descrita em 6 (54,54%) dos pacientes do grupo ácido valpróico e em 1 (25%) do grupo outros. A toxicidade gastrointestinal foi descrita em 2 (18,18%)

pacientes do grupo ácido valpróico e em 2 (50%) no grupo outros. A toxicidade hematológica foi descrita em 1 (9,09%) paciente do grupo ácido valpróico. A toxicidade ao sistema nervoso central foi descrita em 2 (18,18%) pacientes do grupo ácido valpróico e em 1 (25%) no grupo outros (Gráfico 39).

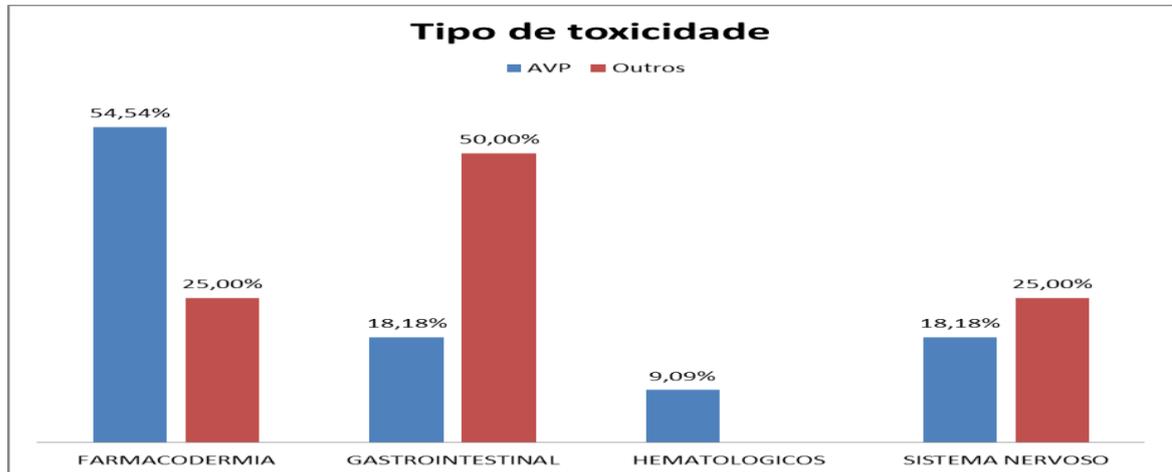


Gráfico 39 - Tipos de toxicidades / efeitos adversos a medicações anticonvulsivantes.

7.8.1.5.18 Internações por crises epiléticas e/ou *status epilepticus*

Embora não haja relato confiável das crises epiléticas, o banco de dados disponibiliza o número de internações por crise epilética e/ou *status epilepticus*⁵⁶ não sendo confiável a distinção entre estas duas condições através de relato de prontuário e do banco de dados.

Um total de 14 (24,13%) pacientes do grupo ácido valpróico e 3 (15,78%) pacientes do grupo outros internou por crise epilética e/ou *status epilepticus* (Gráfico 40).

No grupo ácido valpróico observamos em relação à internação por crises e/ou *status epilepticus* 1 internação em 10 (71,43%) pacientes, 2 em 3 (21,43%), 3 em 1 (7,14%) paciente. No grupo outros observamos 1 internação em 2 (66,67%) pacientes, 2 internações em 1 (33,33%) paciente (Gráfico 40).

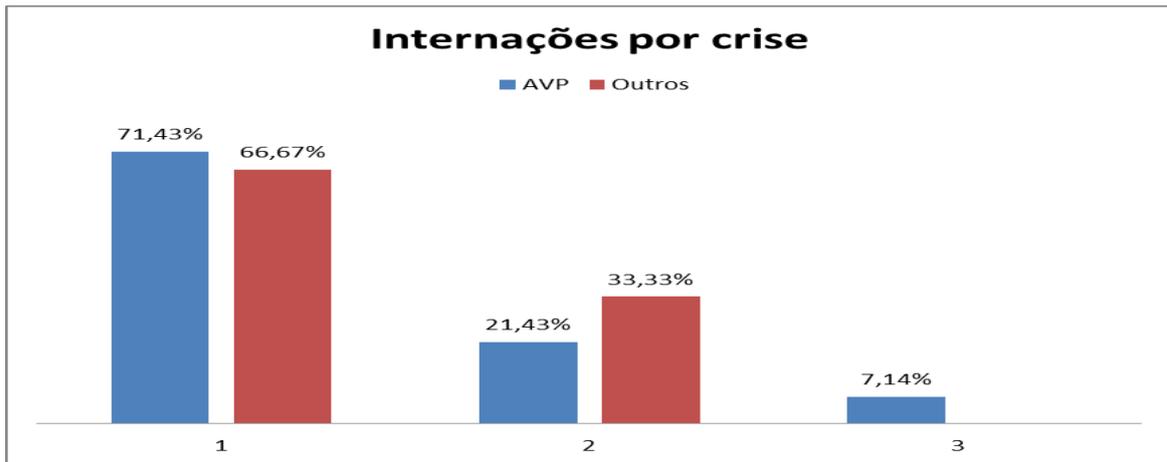


Gráfico 40 - Internações por crises epiléticas e/ou *status epilepticus*.

7.8.1.5.19 Internações totais

Para entendimento da variável internações por crises epiléticas e/ou *status epilepticus*, devemos considerar o número de internações totais dos pacientes.

No grupo ácido valpróico observamos em relação às internações totais menos de 6 internações em 41 (78,85%) pacientes, entre 6 e 10 internações em 10 (19,23%) e mais de 10 internações em 1 (1,92%) paciente. No grupo outros observamos menos de 6 internações em 12 (85,71%) pacientes e entre 6 e 10 em 2 (14,29%) pacientes (Gráfico 41).

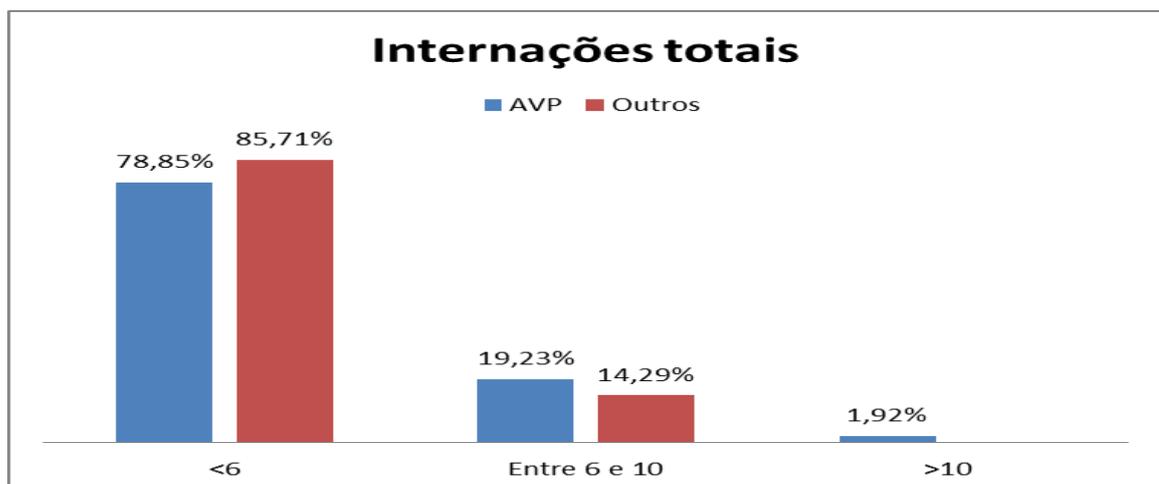


Gráfico 41 - Internações totais.

7.8.2 Análise Sobrevida

Para análise dos dados foi utilizada análise de sobrevida com modelos semi-paramétricos COX para avaliação de eventos múltiplos.

Foram comparados 2 grupos (ácido valpróico e outros), utilizando todas as informações de linfócitos TCD4+ após início da terapia HAART, com o anticonvulsivante mais usado ao longo do tempo. Ambos tiveram como desfecho os valores de linfócitos TCD4+ com ponto de corte < 350.

Realizado inicialmente modelos simples de análise de sobrevida. Através da significância estatística do modelo simples e do referencial teórico foram criados os modelos múltiplos. O modelo múltiplo final foi determinado através do seu referencial teórico e da sua significância estatística. Os dados foram analisados com auxílio dos programas Excel for Windows e do programa R e R Studio, softwares livres.

As covariáveis analisadas na análise simples foram sexo, tempo de uso de ácido valpróico, tempo de uso de outros anticonvulsivantes, linfócitos TCD4+ antes da categorização, internação, drogas, tuberculose. As variáveis estudadas foram medicamentos mais usados, grupo ácido valpróico comparado ao grupo de outros anticonvulsivantes. A análise simples sem ajuste revelou significância estatística apenas nas variáveis de medicamento mais usado e tempo de outros anticonvulsivantes. O grupo ácido valpróico apresentava fator de risco comparado ao grupo outros anticonvulsivantes (HR 3,308). O tempo de outros anticonvulsivantes maior que 180 dias apresenta fator de proteção quando comparado ao tempo de outros anticonvulsivantes menor que 180 dias (HR 0,234). As demais variáveis não apresentaram significância estatística (Tabela 8).

COMPARAÇÃO DE GRUPOS ÁCIDO VALPRÓICO E OUTROS				
VARIÁVEL	CATEGORIA	HR	IC	P
MAIS USADO	ACIDO VALPROICO	3.308	1,27-8,622	0,0143*
	OUTROS	-	-	-
TEMPO AVP	>180 DIAS	1.4	0,725-2,729	0,31
	<180 DIAS	-	-	-
TEMPO OUTROS	>180 DIAS	0.234	0,081-0,674	0,00715**
	<180 DIAS	-	-	*

SEXO	MASCULINO	0.624	0,318-1,222	0,169
	FEMININO	-	-	-
CD4 ANTES CATEG	>350	2.169	0,851-5,532	0,105
	<350	-	-	-
INTERNAÇÃO	SIM	2.724	0,652-11,38	0,169
	NÃO	-	-	-
DROGAS	SIM	0.773	0,36-1,658	0,509
	NÃO	-	-	-
TUBERCULOSE	SIM	1.521	0,799-2,895	0,201
	NÃO	-	-	-

Tabela 8: Análise 2- Comparação de grupos Ácido valpróico e Outros na Análise de sobrevida com desfecho linfócito TCD4 (HR- Hazard Ratio, IC- Intervalo de Confiança, P-Valor de p).

Realizada análise múltipla com as variáveis de significância estatística e teórica. A análise revelou significância estatística apenas nas variáveis medicamento mais usado e linfócitos TCD4+ antes da categorização. O grupo ácido valpróico apresenta fator de risco quando comparado ao grupo de outros anticonvulsivantes (HR 3,0056). A variável linfócitos TCD4+ antes da categorização menor que 350 apresentava fator de risco quando comparado ao grupo linfócitos TCD4 maior que 350 (HR 2,261). As demais variáveis não apresentaram significância estatística. O modelo utilizado foi $Y \sim \text{medicmaisusado} + \text{cd4antescateg} + \text{factor}(\text{drogas}) + \text{factor}(\text{internacao}) + \text{factor}(\text{tb})$. Não foram utilizadas as variáveis tempo de ácido valpróico e tempo de outros anticonvulsivantes, pois eram variáveis que se correlacionavam ao mesmo objeto do estudo (medicamento usado mais tempo) (Tabela 9).

COMPARAÇÃO DE GRUPOS ÁCIDO VALPRÓICO E OUTROS				
VARIÁVEL	CATEGORIA	HR	IC	P
MAIS USADO	ACIDO VALPROICO	3.0056	1.113-8.110	0.0298*
	OUTROS	-	-	-
CD4 ANTES CATEG	>350	2.261	0.8579-5.960	0.0989
	<350	-	-	-
INTERNAÇÃO	SIM	1.922	0.4229-0,8734	0.03976
	NÃO	-	-	-
DROGAS	SIM	0.572	0.2430-1.348	0.2015
	NÃO	-	-	-
TUBERCULOSE	SIM	1.597	0.789-3.232	0.1931
	NÃO	-	-	-

Tabela 9: Análise 2- Comparação de grupos Ácido valpróico e Outros na Análise de sobrevida com desfecho linfócito TCD4 (HR- Hazard Ratio, IC- Intervalo de Confiança, P-Valor de p).

$Y \sim \text{medicmaisusado} + \text{cd4antescateg} + \text{factor}(\text{drogas}) + \text{factor}(\text{internacao}) + \text{factor}(\text{tb})$

Realizada análise múltipla para construção do modelo final com as variáveis de significância estatística e teórica. A análise progressiva havia demonstrado que a covariável linfócitos TCD4 tinha significância estatística e as demais variáveis não tinham significância estatística ou teórica. Estas variáveis compuseram o modelo final: $Y \sim \text{medicmaisusado} + \text{cd4antescateg}$, onde a covariável era o linfócitos TCD4+. O grupo ácido valpróico apresenta fator de risco quando comparado ao grupo de outros anticonvulsivantes (HR 3,523). A variável linfócitos TCD4+ antes da categorização menor que 350 apresentava fator de risco quando comparado ao grupo linfócitos TCD4+ maior que 350 (HR 2,306) (Tabela 10).

COMPARAÇÃO DE GRUPOS ÁCIDO VALPRÓICO E OUTROS				
VARIÁVEL	CATEGORIA	HR	IC	P
MAIS USADO	ACIDO VALPROICO	3.523	1.318-9.422	0.012*
	OUTROS	-	-	-
CD4 ANTES CATEG	>350	2.306	0.901-5.901	0.081
	<350	-	-	-

Tabela 10: Análise 2- Comparação de grupos Ácido valpróico e Outros na Análise de sobrevida com desfecho linfócito TCD4* ajustado linfócito TCD4 antes da categorização. (HR- Hazard Ratio, IC- Intervalo de Confiança, P- Valor de p).

Y~medicmaiususado+cd4antescateg

Os modelos simples e múltiplo tem análises próximas (Tabela 11).

COMPARAÇÃO DE GRUPOS ÁCIDO VALPRÓICO E OUTROS					
VARIÁVEL	CATEGORIA	HR		IC	
		SIMPLES	IC SIMPLES	HR MULTIPLO	MULTIPLO
MAIS USADO	ACIDO VALPROICO	3.308	1,27-8,622	3.523	1.318-9.422
	OUTROS	-	-	-	-
CD4 ANTES CATEG	>350	2.169	0,851-5,532	2.306	0.901-5.901
	<350	-	-	-	-

Tabela 11: Análise 2- Comparação de grupos Ácido valpróico e Outros na Análise de sobrevida com desfecho linfócito TCD4* ajustado linfócito TCD4 antes da categorização. (HR- Hazard Ratio, IC- Intervalo de Confiança, P- Valor de p).

Y~medicmaiususado+cd4antescateg

8 DISCUSSÃO

Podemos identificar que o uso de medicações anticonvulsivantes é frequente, de acordo com a base do banco de dados, correspondendo a 15,07%, sendo o uso mais frequente em pacientes com condições psiquiátricas (43%) onde são usados na modulação do humor e em seguida neuropatia periférica (19%) e dor neuropática (16%), usados no manejo de dor e parestesias, além da cefaléia, usado na profilaxia da dor e na epilepsia, objeto deste estudo. O grupo estudado tem perfil semelhante a outras populações descritas na literatura^{2;31;40}.

A frequência de epilepsia no grupo estudado foi de 6,81%, compatível com o descrito na literatura, oscilando entre 3 a 11%, e descrito por Lee e colaboradores³⁴. A literatura descrevia valores mais elevados na década de 80 com valores mais baixos hoje^{24;25}. A medicação mais frequentemente utilizada foi o ácido valpróico. Este fato é explicado por não haver disponibilidade de drogas anticonvulsivantes mais modernas na instituição onde realizado o estudo e disponibilizados pela saúde pública, situação similar a outros países em desenvolvimento. O seu uso mais frequente quando comparado às demais drogas também é explicado pelo seu perfil de interação menor com as drogas antirretrovirais^{35;36} o que poderia lhe conceder algum benefício, pela sua disponibilidade e pela preferência dos profissionais da instituição.

Um pequeno grupo de 18 pacientes com crise convulsiva não usaram DAE por mais de 3 meses. Alguns apresentavam causas reversíveis de crise e não tinham indicações protocolares de continuidade de DAE. Pode haver outros pacientes não contabilizados, pois utilizamos banco de dados de prescrição ambulatorial para este estudo e não de pacientes hospitalizados. Acredita-se que pacientes usuários de drogas endovenosas por curto período possam não ter sido contabilizados neste estudo.

O estudo foi concebido buscando analisar a realidade do uso de medicações anticonvulsivantes em pacientes com epilepsia em nosso meio. Não há dados^{2;9;32;35;36;58} disponíveis na literatura sobre a situação em países em desenvolvimento. Há recomendações internacionais para que estudos sejam desenvolvidos.

O estudo foi realizado através de duas análises por serem os resultados da primeira análise não descritos na literatura e contrários ao pensamento científico atual. Como previamente descrito na seção métodos a primeira análise dos dois subgrupos de pacientes epiléticos usuários de medicamentos anticonvulsivantes foram comparados com grupo

controle (escolhido por sorteio) e na segunda análise os dois grupos de anticonvulsivantes foram comparados entre si com desfecho relacionado aos linfócitos TCD4+. A escolha pelo desfecho linfócitos TCD4+ se deu por não haver dados adequados quanto à carga viral.

A análise de sobrevida foi realizada de maneira distinta nas duas análises: na análise 1 comparou 3 grupos (controle, ácido valpróico e outros), utilizando todas as informações de linfócitos TCD4+ após início da terapia HAART, com o anticonvulsivante variável no tempo; na análise 2 comparou 2 grupos (ácido valpróico e outros), utilizando todas as informações de linfócitos TCD4+ após início da terapia HAART, com o anticonvulsivante usado mais tempo relacionando o tempo de uso da medicação anticonvulsivante.

Embora na primeira análise o anticonvulsivante variasse no tempo porque não podíamos comparar o seu tempo de uso com o grupo controle, na segunda análise, podíamos comparar os tempos de uso, o que permitiu a formação de grupos com a medicação mais tempo utilizada.

A composição do grupo outros poderia ter algum impacto nos resultados, em especial na segunda análise. A interação farmacológica da gabapentina com as drogas antirretrovirais é menor que as outras drogas incluídas no grupo outros. Entretanto para a análise a gabapentina não pode ser excluída pelo baixo número de pacientes em uso de medicações diferentes de ácido valpróico. Sua inclusão possibilitou a formação de grupos comparáveis.

Na primeira análise os dados estão divididos em 74 pacientes usuários de anticonvulsivantes e o grupo controle corresponde ao dobro do número de casos, correspondendo a um total de 148 pacientes.

Com relação às variáveis demográficas foi identificado equilíbrio na distribuição etária no início da HAART. Na distribuição dos grupos havia um percentual discretamente maior de indivíduos mais idosos no grupo de outros anticonvulsivantes, o que não afetou a análise. Sexo, cor, escolaridade e óbito tiveram equilíbrio na distribuição entre os três grupos.

Nas variáveis relacionadas à imunologia, os valores logaritmo da carga viral são discretamente superiores nos indivíduos com ácido valpróico quando comparados ao grupo controle e ao grupo outros. Por haver pouca disponibilidade de contagem de carga viral no banco de dados, além de termos um número menor de pacientes no grupo de outros anticonvulsivantes não é possível interpretar adequadamente esta variável. Também optamos por não escolher a carga viral como marcador de desfecho do estudo pela sua menor

disponibilidade de dados. A maioria dos pacientes estudados eram virêmicos no início da terapêutica, com logaritmos virais > 2 log cópias/ml. Utilizamos na análise os níveis de linfócitos TCD4, que podem substituir os dados de carga viral para análise da terapêutica, conforme recomendado por protocolos nacionais e internacionais⁶. Os valores de linfócitos TCD4+ e TCD8 estão equilibrados nos três grupos.

Na variável que se refere ao tempo de uso de HAART podemos apontar que o grupo estudado tem perfil que demonstra uso de HAART por período prolongado de tempo. Nos três grupos o tempo do diagnóstico do HIV ao início da terapia HAART é semelhante não sendo ainda afetado significativamente pelas novas políticas públicas de início precoce de antirretrovirais no diagnóstico do HIV.

A variável nadir de linfócitos TCD4+ demonstra que o grupo ácido valpróico tem nadir ligeiramente inferior quando comparado ao grupo outros anticonvulsivantes e grupo controle. Esta variável não pode ser estudada na análise de sobrevivência por ter íntima relação com o desfecho. Como possivelmente há sobreposição de dados de linfócitos TCD4+ inicial e nadir, sua inclusão levaria à falhas metodológicas. A variável linfócitos TCD4+ antes e após medicação anticonvulsivante, desfecho desta primeira análise, demonstra equilíbrio entre os três grupos e aumento de valores nos três grupos analisados, sendo a taxa média no grupo controle maior que nos grupos ácido valpróico e outros quando relacionado ao antes e depois das medicações anticonvulsivantes.

Avaliamos algumas variáveis confundidoras e identificamos percentual mais elevado de tuberculose nos grupos usuários de anticonvulsivantes quando comparado ao grupo controle e uso de drogas também elevado nos três grupos analisados. Considerada a possibilidade de interferência da isoniazida^{31;35;36} e das drogas e álcool³² na ação anticonvulsivante e piora no desfecho o que não foi confirmado por análise subsequente. Considerada também a possibilidade de interferência das internações no desfecho, seja por um efeito negativo relacionando-se à maior gravidade de doença ou positivo, denotando maior atenção com os cuidados. Identificada uma equilibrada, porém elevada taxa de internação hospitalar entre os grupos usuários de anticonvulsivantes quando comparados aos controles.

Na análise de sobrevida foi identificado que apenas a covariável tempo de uso de HAART maior que cinco anos tinha significância estatística e teórica após a elaboração do modelo final $Y \sim \text{tempohaart2} + \text{grupo} + \text{cluster}(\text{ID01A_REGI})$. O modelo final revelou que a covariável tempo de HAART maior que cinco anos tem efeito protetor (HR 0,502) quando

comparado ao grupo menor que cinco anos, enquanto que o grupo estudado ácido valpróico teve efeito de risco 42% maior quando comparado ao grupo outros com relação ao desfecho de queda de linfócitos TCD4+<350. Estes resultados motivaram a realização da segunda análise.

Realizamos segunda análise em que os dados estão divididos em 58 pacientes usuários de ácido valpróico e 19 pacientes usuários de outros anticonvulsivantes em relação à medicação utilizada por mais tempo.

Em relação às variáveis demográficas, identificado média de idade no início da HAART discretamente maior no grupo de outros anticonvulsivantes quando comparado ao grupo ácido valpróico. Sexo, cor, escolaridade e óbito tiveram equilíbrio na distribuição entre os dois grupos.

Na variável imunologia, não foi estudada nesta análise os valores logarítmicos de carga viral por não poder avaliá-los com segurança. Os valores de linfócitos TCD4+ antes e após primeira medicação anticonvulsivante mostraram-se equilibrados nos dois grupos e com aumento de valores nos dois grupos analisados.

Na variável que se refere ao tempo de uso de HAART podemos apontar equilíbrio entre os dois grupos. Nos dois grupos o tempo do diagnóstico do HIV ao início da terapia HAART é semelhante não sendo ainda afetado significativamente pelas novas políticas públicas de início precoce de antirretrovirais no diagnóstico do vírus HIV.

A variável *nadir* de linfócitos TCD4+ pelas razões supracitadas também não foi estudada nesta análise. Os valores de linfócitos TCD4+ antes e após categorização, desfecho desta segunda análise, na medicação mais tempo utilizada mostraram-se equilibrados nos dois grupos e com aumento de valores nos dois grupos analisados.

Novas análises foram realizadas tais como: a) tempo do diagnóstico HIV a epilepsia e b) tempo do início da HAART a epilepsia entre aqueles não previamente epiléticos, que demonstrou ser o evento epilepsia tardio tanto em relação ao HIV quanto a HAART entre os dois grupos. A análise demonstrou que a maioria dos pacientes dos dois grupos analisados já fazia HAART antes da epilepsia ou crise convulsiva, sendo minoria (maior no grupo outros) de indivíduos previamente epiléticos e pacientes que iniciaram HAART após epilepsia ou crise convulsiva (possivelmente por doença definidora de SIDA com acometimento de sistema nervoso central). Como os pacientes foram acompanhados por longo período

possivelmente a maioria dos pacientes com SIDA adquiriu epilepsia e/ ou crise convulsiva como complicação em longo prazo do seu tratamento, anos após tratamento com HAART. Os mesmos já tinham diagnóstico de SIDA por diagnósticos que não acometessem o sistema nervoso central ou não provocassem crises e possivelmente se somaram complicações do sistema nervoso central que levaram a crises e/ou epilepsia.

Também na segunda análise realizamos avaliação de algumas variáveis confundidoras. Houve equilíbrio das variáveis tuberculose, uso de drogas e álcool e internações entre os dois grupos estudados. Pelo potencial de interferência com o ácido valpróico estudou-se o uso de efavirenz e zidovudina como parte do esquema antirretroviral^{35;36} e notou-se uso maior no grupo outros que no grupo ácido valpróico. Não foi incluída esta variável na análise de sobrevida por considerar seu impacto menor que as variáveis anteriores.

Não foi avaliado o uso de medicações benzodiazepínicas, pois o relato de prontuário não descreve adequadamente o uso destas medicações e não há controle do banco de farmácia para todas as formulações destes medicamentos. Ademais muitos pacientes adquiriram medicamentos em farmácias fora da instituição.

Em relação ao anticonvulsivante mais usado, houve equilíbrio quanto ao anticonvulsivante total e individual mais utilizado, no seu maior percentual com uso maior que 180 dias, o que sugere confiabilidade dos resultados.

Em relação à epilepsia analisamos diversas características. A presença de epilepsia prévia era discretamente maior no grupo de outros anticonvulsivantes. Esta variável não foi analisada no estudo de sobrevida por haver poucos casos a serem analisados. Não há relato na literatura sobre estes pacientes^{35;36}. Com relação à descrição de crises nos prontuários dos pacientes, seja pela ocorrência recente ou prévia, havia maior notificação de pacientes do grupo ácido valpróico quando comparado com o grupo outros. Entretanto não havia relatos frequentes nos prontuário analisados e não foi possível informar a periodicidade das crises. Acreditamos que o fato do atendimento dos pacientes ser em sua maior frequência por não especialistas em neurologia possa ter colaborado com a descrição incompleta da frequência das crises. Quase a totalidade de pacientes teve mais de uma crise relatada e a minoria crise única. A classificação das crises quanto à localização e tipo de crise em sua maioria como generalizadas é mais frequente do que o descrito na literatura^{15;26;37} o que pode ser explicado por ser a descrição das crises feita na maior dos casos por profissionais não neurologistas. Na literatura são descritos achados de focalidade³⁰, mas em nosso estudo as crises generalizadas

são mais frequentes. A descrição inadequada pelos não especialistas também pode explicar este. As crises de localização focal e de tipo parcial são menos frequentes nos grupos analisados. A ocorrência de causas infecciosas como etiologia das crises nos grupos estudados é semelhante à descrita na literatura^{2;26;27}. As mais frequentes etiologias descritas foram a neurotoxoplasmose e neurocriptococose, assim como na literatura. Estas condições estiveram equilibradas nos dois grupos estudados.

Não houve coinfeção pelo vírus T linfotrófico humano (HTLV) em nenhum paciente dos grupos estudados. Portanto a probabilidade de valores falsamente aumentados de linfócitos TCD4+ é muito baixa.

As condições psiquiátricas e as neuropatias foram as condições mais frequentemente associadas à epilepsia. Não há descrição deste dado na literatura, porém reconhecemos que estas condições podem colaborar para a escolha da medicação anticonvulsivante^{2;31;40}. No grupo utilizado verificamos a preferência do uso do ácido valpróico para modulação do humor e o uso da gabapentina para o tratamento das dores relacionadas às neuropatias.

Identificamos incremento na pontuação na escala modificada de Rankin⁶⁰ na maior parcela dos pacientes sugerindo que a condição neurológica que determinou a ocorrência de crise foi superada, na maioria dos casos. Por estar a maior parcela dos pacientes no estágio 1 da escala modificada de Rankin podemos concluir que, quase a totalidade dos pacientes, não apresentava grave comprometimento neurológico, o que deve levar a extrapolações cautelosas deste estudo em pacientes com maior comprometimento neurológico. As pontuações estiveram equilibradas nos dois grupos estudados.

Quanto aos exames complementares observamos o predomínio de lesões focais nos grupos estudados, com discreta superioridade no grupo ácido valpróico. O eletroencefalograma foi pouco realizado e não foram realizados níveis séricos de anticonvulsivantes por não haver disponibilidade na instituição pesquisada.

Em relação à mudança das medicações anticonvulsivantes, a modificação foi maior no grupo outros comparado ao grupo ácido valpróico. A principal razão para troca de medicações foi potencial controle da replicação do vírus HIV, onde a troca ocorreu pela suposição de que o uso de outro anticonvulsivante provocaria menor interação farmacocinética com HAART em uso para o tratamento da infecção pelo HIV. Ressalta-se neste caso que a troca quase sempre ocorreu no sentido de uso de ácido valpróico. Outras justificativas encontradas foram

o controle de crises e efeitos adversos. Embora tenha ocorrido apenas uma troca na maior parte dos pacientes há casos em que ocorreram múltiplas trocas de anticonvulsivantes.

Para caracterização da epilepsia fármaco resistente, também denominada refratária ou de difícil controle^{56;61} foram utilizados dois critérios fazendo com que fosse de 10,34%/12,07% no grupo ácido valpróico e de 15,79%/ 10,53% no grupo outros. Os critérios utilizados foram 1) número de pacientes que precisou fazer uso de duas ou mais medicações anticonvulsivantes por mais de dois anos ou 2) número de pacientes que usou duas ou mais medicações anticonvulsivantes consecutivas bem toleradas em um período de dois anos. Ambos os critérios tiveram frequência pequena e equilibrada nos dois grupos. Não foi possível analisar individualmente estes casos e mesmo quando usados concomitantemente foram analisados individualmente o que pode ter levado à sobreposição de análises de linfócitos TCD4 em alguns poucos casos. Estudo recente sugeriu que a prevalência seria de 0,7 para cada 1000 italianos e de 0,8 para cada 1000 pessoas no mundo⁶². Aproximadamente 20 a 30% dos pacientes com epilepsia virão apresentar ao longo de sua evolução epilepsia fármaco-resistente, que está relacionado à base biológica da doença⁶³. Nosso estudo apresenta frequência semelhante, embora não existam trabalhos sobre epilepsia fármaco resistente no grupo de pacientes portadores do vírus HIV. Acreditamos que a fármaco resistência possa decorrer das patologias de base que podem ser progressivas nos pacientes com SIDA, mas também à interação farmacológica das DAE e HAART. A interação da HAART com mais de um anticonvulsivante, assim como as interações entre os anticonvulsivantes também são geradoras de maiores riscos de interação farmacológica e complicações no controle de crises e da replicação viral.

Quanto à toxicidade aos anticonvulsivantes, não houve relatos graves e ocorreu em 18,97% do grupo ácido valpróico e em 21,05% do grupo outros. Na literatura a toxicidade tem relação com a dose e com o medicamento utilizado. A farmacodermia foi a condição mais frequente, seguida de toxicidade gastrointestinal e ao sistema nervoso central e hematológica. Por algumas vezes não foi possível distinguir efeitos adversos de outras medicações. O estudo também não contemplou a toxicidade aos medicamentos antirretrovirais, porém em todos os prontuários analisados não há descrição de troca de antirretrovirais por qualquer interação ou toxicidade com os anticonvulsivantes. Também não encontramos descrição de ajuste de dose de antirretrovirais em pacientes em determinadas classes de anticonvulsivantes como descritos em consensos^{35;36}, porém como os antiretrovirais não foram analisados não podemos fazer afirmações. Também não analisamos dados laboratoriais tais como função hepática,

renal e hematológica e por isso os dados de toxicidade podem estar minimizados em sua frequência.

Embora não haja relato confiável das crises epiléticas, o banco de dados disponibiliza o número de internações por crise epilética e/ou *status epilepticus*⁵⁶ não sendo confiável a distinção entre estas duas condições através de relato de prontuário e do banco de dados. Um total de 14 (24,13%) pacientes do grupo ácido valpróico e 3 (15,78%) pacientes internaram por crise epilética e/ou *status epilepticus* tendo os mesmos grupos também múltiplas internações por outras causas. Na literatura encontramos dados de ocorrência de *status epilepticus* em 8% a 14% em pacientes com novas crises epiléticas³⁴. Nossos dados têm percentuais maiores por representarem todas as internações por crises convulsivas.

Na avaliação de sobrevida da análise 2 identificamos que apenas a covariável linfócito TCD4+ antes categorização maior que 350 tinha significância estatística e teórica após a elaboração do modelo final $Y \sim \text{medicmaiusado} + \text{cd4antes} + \text{cat} + \text{eg}$. A variável linfócito TCD4+ antes da categorização < 350 pode ser interpretada como ajuste de modelo. O modelo final revelou que a covariável linfócito TCD4+ antes da categorização maior que 350 têm efeito de risco 1,3 vezes maior que quando menor que 350, enquanto que o grupo estudado ácido valpróico tem efeito de risco 2,52 vezes maior quando comparado ao grupo outros com relação ao desfecho de queda de linfócitos TCD4+<350.

Com relação às análises realizadas podemos concluir que o ácido valpróico agrega risco de desfecho de linfócitos TCD4+ menor que 350 quando comparado ao controle e também quando comparado com outros anticonvulsivantes.

Existem poucos estudos comparando medicações anticonvulsivantes em relação ao desfecho de carga viral e linfócitos TCD4+. A maior parte dos estudos realizados analisou farmacocinética, farmacodinâmica na interação entre antirretrovirais e anticonvulsivantes^{2;35;36;42;43}.

Alguns estudos^{42;43} demonstraram que o ácido valpróico não apresentava efeito *in vivo* sobre replicação viral e níveis de linfócitos TCD4+. Outro estudo *in vivo*⁵² sugere que uso concomitante de um esquema estável de HAART com DAE bloqueadoras de canais de cálcio (gabapentina, pregabalina) e DAE bloqueadoras de canal de sódio (carbamazepina, fenitoína, lamotrigina), mantendo aviremia, exerce um efeito benéfico em termos de aumento dos níveis de linfócitos TCD4 no sangue em um período de observação de 12 meses.

Possíveis explicações para este fato são que o bloqueio de canais catiônicos poderia estabilizar os potenciais de membrana dos linfócitos e com isso suprimir sinais de vias de morte intracelular. Também o aumento de linfócitos TCD4+ poderia ser decorrente da maior adesão a HAART por estarem estes pacientes com melhor qualidade de vida pelo melhor controle de crises pelo uso das DAE.

O estudo mais consistente⁵² que avaliou estes desfechos demonstrou que o comportamento virológico e imune da interação dos antirretrovirais com o ácido valpróico não era melhor que com outras medicações anticonvulsivantes. O nosso estudo parece ter resultado semelhante.

Acreditamos que o efeito benéfico do grupo de outros anticonvulsivantes em nosso estudo tenha o mesmo comportamento benéfico de estudos anteriores *in vivo*. O efeito negativo do ácido valpróico em nosso estudo poderia ser explicado por efeitos ainda não comprovados *in vivo*, apenas *in vitro*, de influenciar a habilidade de linfócitos TCD4+ de dividir eficientemente. Esta influência negativa já foi também comprovada na proliferação de células malignas^{52;64-67}.

Embora este estudo colabore com os achados conhecidos na literatura não pode ser considerado definitivo ou estabelecer uma recomendação. Podemos citar dentre as limitações: a) falta de informações confiáveis sobre carga viral, b) dificuldade na determinação do efeito nadir linfócitos TCD4+, c) o grupo de pacientes estudado ser predominantemente composto por pacientes com baixo comprometimento neurológico, d) a presença de pacientes com epilepsia refratária que não puderam ser analisados separadamente, e) falha na frequência e descrição das crises, f) falta de informações confiáveis sobre uso de benzodiazepínicos, g) ausência de avaliações de farmacocinética e farmacodinâmica dos pacientes, não sendo avaliado níveis séricos de medicações anticonvulsivantes e h) falta de informações sobre o ajuste de medicações anticonvulsivantes.

Podemos citar, além das questões previamente mencionadas outras questões não avaliadas pelo estudo. Nossos pacientes foram atendidos em um serviço predominantemente ambulatorial que conta com serviço de emergência próprio, entretanto existe a possibilidade de indivíduos que desenvolveram crises epiléticas terem sido atendidos em outros centros e serviços de emergência e não terem sido contemplados.

No estudo, também não foi possível avaliar adesão aos medicamentos antirretrovirais e anticonvulsivantes. A análise estatística pressupõe que o indivíduo venha usando os medicamentos anticonvulsivantes entre os intervalos das visitas à farmácia. Entretanto como a variável tempo foi utilizada nas duas análises, caso o indivíduo interrompa o seu uso, há interferência na contagem do tempo e o efeito de falha de adesão sobre a análise pode ser minimizado. Pelo outro lado existe também a possibilidade do indivíduo interromper o uso na farmácia da instituição e fazer a compra em farmácia de serviço privado o que também pode interferir na análise. A adesão é especialmente importante nos pacientes com condições neurológicas e psiquiátricas, e usuários de drogas que são encontrados em percentual elevado neste estudo.

Também não analisamos as trocas dos antirretrovirais em combinação aos anticonvulsivantes na análise. Também não estudamos o efeito de uma ou outra droga antirretroviral no desfecho. Verificamos o uso de efavirenz e zidovudina em um pequeno percentual do grupo estudado e não o incluímos na análise.

Em relação aos anticonvulsivantes, não foi estudado o efeito da dose apenas a classe dos anticonvulsivantes em uso. Tampouco avaliamos níveis séricos dos anticonvulsivantes por sua indisponibilidade no laboratório da instituição.

Além disso não consideramos o uso de medicamentos para doenças oportunistas e do uso de outros medicamentos nas interações com os anticonvulsivantes e antirretrovirais. Fizemos a análise somente das condições mais frequentes: uso de álcool e drogas e presença de tuberculose, que poderia se correlacionar com uso da isoniazida. Estas condições não demonstraram interferir no desfecho.

Entre as avaliações futuras que podem ser realizadas propomos a avaliação da adesão, análise do conceito de falha terapêutica e análise mais apurada das interações entre os antirretrovirais e anticonvulsivantes entre si e com outras drogas utilizadas pelos pacientes com SIDA.

9 CONCLUSÕES

- A frequência de epilepsia nos pacientes com infecção pelo HIV no INI/ Fiocruz foi de 6,81%.
- Quanto ao impacto da combinação de HAART e DAE na replicação viral e controle imunológico do HIV podemos concluir que o ácido valpróico agrega risco de desfecho de linfócitos TCD4+ menor que 350 quando comparado ao controle e também quando comparado com outros anticonvulsivantes em pacientes HIV+ usuários de HAART. As demais drogas anticonvulsivantes parecem ter resultados semelhantes ao grupo controle para desfecho de linfócitos TCD4+ menor que 350 e parecem conferir proteção.
- Quanto às características clínicas e epidemiológicas da epilepsia nos pacientes com HIV/ AIDS, a principal razão para as crises foram doenças e complicações infecciosas. As principais crises descritas foram generalizadas.
- Não se pode avaliar adequadamente o impacto da combinação de HAART e DAE no controle de crises convulsivas, mas houve elevada taxa de internação para controle de crises convulsivas e/ou *status epilepticus*.
- Quanto ao impacto da combinação de HAART e DAE em possível toxicidade / efeitos adversos, não houve relatos graves e ocorreu em 18,97% do grupo ácido valpróico e em 21,05% do grupo outros.
- As crises de difícil controle foram de 10,34/ 12,07% no grupo ácido valpróico e de 15,79%/ 10,53% no grupo outros. Quanto ao tempo para início de DAE, na maior parcela dos pacientes as medicações antiepiléticas foram iniciadas tardiamente possivelmente por complicações associadas ao período de tratamento do HIV. O perfil de preferência de DAE foi pelo ácido valpróico em detrimento às outras medicações anticonvulsivantes.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tan IL, Smith BR, von Geldern G, Mateen FJ, McArthur JC. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol.* julho de 2012;11(7):605–17.
2. Siddiqi O, Birbeck GL. Safe treatment of seizures in the setting of HIV/AIDS. *Curr Treat Options Neurol.* agosto de 2013;15(4):529–43.
3. UNAIDS. Fact sheet 2015. Global statistics-2015. [Internet]. [acesso em: 4 abr. 2016]. Disponível em: <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/HowAIDSchangedeverything/factsheet>
4. Boletim Epidemiológico HIV/Aids - 2015 [Internet]. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais; 2016 [acesso em: 4 de abril de 2016]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/publicacao/2015/boletim-epidemiologico-aids-e-dst-2015>
5. Bhatti AB, Usman M, Kandi V. Current scenario of HIV/AIDS, treatment options, and major challenges with compliance to antiretroviral therapy. *Curēus.* 2016;8(3):e515.
6. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas [Internet]. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. [acesso em: 16 abr. 2016]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/tags/publicacoes/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas>
7. AIDS Study Group (GESIDA) of the Spanish Society of Infectious Diseases, Clinical Microbiology, the National AIDS Plan. Executive summary of the GESIDA/National AIDS Plan Consensus Document on Antiretroviral Therapy in Adults Infected by the Human Immunodeficiency Virus (Updated January 2016). *Enferm, Infecc, Microbiol. Clin.* 7 abr. 2016;
8. Experts Panel from the Secretary of the National AIDS Plan (SPNS), Spanish Society of Psychiatry (SEP), AIDS Study Group (GeSIDA), Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP). Electronic address: rpolor@msssi.es. Executive summary of the consensus document on psychiatric and psychological aspects in adults and children with HIV infection. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* jan. 2016;34(1):54–60.
9. Kvalsund MP, Birbeck GL. Epilepsy care challenges in developing countries. *Curr. Opin. Neurol.* abr. 2012;25(2):179-86.
10. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Wagner RG, Kakooza-Mwesige A, Ae-Ngibise K, et al. Prevalence of active convulsive epilepsy in sub-Saharan Africa and associated risk factors: cross-sectional and case-control studies. *Lancet Neurol.* mar. 2013;12(3):253-63.
11. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia.* set. 2011;52 Suppl 7:2-26.
12. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* abr. 2005;46(4):470–2.
13. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* abr. 2014;55(4):475–82.

14. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.319, de 25 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica da Epilepsia. [Internet]. [acesso em: 16 abr. 2016]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1319_25_11_2013.html
15. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. abr. 2010;51(4):676-85.
16. APPENDIX A: AAN Summary of Evidence-Based Guideline for Clinicians: Evaluating an Apparent Unprovoked First Seizure in Adults. *Contin. Minneap. Minn.* jun. 2010;16(3 *Epilepsy*):255-6.
17. Nunes VD, Sawyer L, Neilson J, Sarri G, Cross JH. Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2012;344:e281.
18. Planjar-Prvan M, Granić D. [Guidelines for management of epilepsy--commentary on Scottish ("SIGN") guidelines]. *Acta Medica Croat Časopis Hrvatske Akad Med Znan*. 2005;59(1):75-7.
19. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47(7):1094-120.
20. Betting LE, Kobayashi E, Montenegro MA, Min LL, Cendes F, Guerreiro MM, et al. [Treatment of epilepsy: consensus of the Brazilian specialists]. *Arq. Neuropsiquiatr.* dez. 2003;61(4):1045-70.
21. Antiseizure drugs: Mechanism of action, pharmacology, and adverse effects [Internet]. [acesso em: 23 jul. 2016]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/antiseizure-drugs-mechanism-of-action-pharmacology-and-adverse-effects>
22. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia*. jan. 2013;54(1):11-27.
23. Larson AM. Drugs and the liver: metabolism and mechanisms of injury [Internet]. [acesso em: 23 jul. 2016]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/drugs-and-the-liver-metabolism-and-mechanisms-of-injury#H1>
24. Holtzman DM, Kaku DA, So YT. New-onset seizures associated with human immunodeficiency virus infection: causation and clinical features in 100 cases. *Am. J. Med.* ago. 1989;87(2):173-7.
25. Wong MC, Suite ND, Labar DR. Seizures in human immunodeficiency virus infection. *Arch. Neurol.* jun. 1990;47(6):6402-2.
26. Kellinghaus C, Engbring C, Kovac S, Möddel G, Boesebeck F, Fischera M, et al. Frequency of seizures and epilepsy in neurological HIV-infected patients. *Seizure*. jan. 2008;17(1):27-33.
27. Satishchandra P, Sinha S. Seizures in HIV-seropositive individuals: NIMHANS experience and review. *Epilepsia*. ago. 2008;49:33-41.
28. Pascual-Sedano B, Iranzo A, Marti-Fàbregas J, Domingo P, Escartin A, Fuster M, et al. Prospective study of new-onset seizures in patients with human immunodeficiency virus infection: etiologic and clinical aspects. *Arch. Neurol.* maio 1999;56(5):609-12.
29. Chadha DS, Handa A, Sharma SK, Varadarajulu P, Singh AP. Seizures in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Assoc. Physicians India*. jun. 2000;48(6):573-6.

30. Kellinghaus C, Engbring C, Kovac S, Möddel G, Boesebeck F, Fischera M, et al. Frequency of seizures and epilepsy in neurological HIV-infected patients. *Seizure*. jan. 2008;17(1):27-33.
31. Mullin P, Green G, Bakshi R. Special populations: the management of seizures in HIV-positive patients. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* jul. 2004;4(4):308-14.
32. Mateen FJ, Shinohara RT, Carone M, Miller EN, McArthur JC, Jacobson LP, et al. Neurologic disorders incidence in HIV+ vs HIV- men: Multicenter AIDS Cohort Study, 1996-2011. *Neurology*. out. 2012;79(18):1873-80.
33. Romanelli F, Jennings HR, Nath A, Ryan M, Berger J. Therapeutic dilemma: the use of anticonvulsants in HIV-positive individuals. *Neurology*. abr. 2000;54(7):1404-7.
34. Lee KC, Garcia PA, Alldredge BK. Clinical features of status epilepticus in patients with HIV infection. *Neurology*. jul. 2005;65(2):314-6.
35. Birbeck GL, French JA, Perucca E, Simpson DM, Fraimow H, George JM, et al. Evidence-based guideline: Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Ad Hoc Task Force of the Commission on Therapeutic Strategies of the International League Against Epilepsy. *Neurology*. jan. 2012;78(2):139-45.
36. Birbeck GL, French JA, Perucca E, Simpson DM, Fraimow H, George JM, et al. Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: evidence-based guidelines from the ILAE and AAN. *Epilepsia*. jan. 2012;53(1):207-14.
37. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: critical review and contribution. *Epilepsia*. mar. 2012;53(3):399-404.
38. Liedtke MD, Lockhart SM, Rathbun RC. Anticonvulsant and antiretroviral interactions. *Ann Pharmacother*. mar. 2004;38(3):482-9.
39. Romanelli F, Pomeroy C. Concurrent use of antiretrovirals and anticonvulsants in human immunodeficiency virus (HIV) seropositive patients. *Curr. Pharm. Des.* 2003;9(18):1433-9.
40. Lee K, Vivithanaporn P, Siemieniuk RA, Krentz HB, Maingat F, Gill MJ, et al. Clinical outcomes and immune benefits of anti-epileptic drug therapy in HIV/AIDS. *BMC Neurol*. 2010;10:44.
41. Yacoob Y, Bhigjee AI, Moodley P, Parboosing R. Sodium valproate and highly active antiretroviral therapy in HIV positive patients who develop new onset seizures. *Seizure*. jan. 2011;20(1):80-2.
42. Okulicz JF, Grandits GA, French JA, Perucca E, George JM, Landrum ML, et al. The impact of enzyme-inducing antiepileptic drugs on antiretroviral drug levels: a case-control study. *Epilepsy Res*. fev. 2013;103(2-3):245-53.
43. Kirmani BF, Mungall-Robinson D. Role of anticonvulsants in the management of AIDS related seizures. *Front Neurol*. 2014;5:10.
44. Sarma AK, Khandker N, Kurczewski L, Brophy GM. Medical management of epileptic seizures: challenges and solutions. *Neuropsychiatr Dis. Treat.* 2016;12:467-85.

45. Stolbach A, Paziana K, Heverling H, Pham P. A Review of the Toxicity of HIV Medications II: Interactions with Drugs and Complementary and Alternative Medicine Products. *J. Med. Toxicol. Off. J. Am. Coll. Med. Toxicol.* set. 2015;11(3):326-41.
46. Taburet AM, Singlas E. Drug interactions with antiviral drugs. *Clin Pharmacokinet.* maio 1996;30(5):385-401.
47. Simon G, Moog C, Obert G. Valproic acid reduces the intracellular level of glutathione and stimulates human immunodeficiency virus. *Chem. Biol. Interact.* jun. 1994;91(2-3):111-21.
48. Simon G, Moog C, Obert G. Effects of glutathione precursors on human immunodeficiency virus replication. *Chem. Biol. Interact.* jun. 1994;91(2-3):217-24.
49. Witvrouw M, Schmit JC, Van Remoortel B, Daelemans D, Esté JA, Vandamme AM, et al. Cell type-dependent effect of sodium valproate on human immunodeficiency virus type 1 replication in vitro. *AIDS Res Hum Retroviruses.* jan. 1997;13(2):187-92.
50. Maggi JD, Halman MH. The effect of divalproex sodium on viral load: a retrospective review of HIV-positive patients with manic syndromes. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* maio 2001;46(4):359-62.
51. Sagot-Lerolle N, Lamine A, Chaix M-L, Boufassa F, Aboulker J-P, Costagliola D, et al. Prolonged valproic acid treatment does not reduce the size of latent HIV reservoir. *AIDS Lond. Engl.* jun. 2008;22(10):1125-9.
52. Archin NM, Cheema M, Parker D, Wiegand A, Bosch RJ, Coffin JM, et al. Antiretroviral intensification and valproic acid lack sustained effect on residual HIV-1 viremia or resting CD4+ cell infection. *PLoS One.* 2010;5(2):e9390.
53. Routy JP, Angel JB, Spaans JN, Trottier B, Rouleau D, Baril JG, et al. Design and implementation of a randomized crossover study of valproic acid and antiretroviral therapy to reduce the HIV reservoir. *HIV Clin. Trials.* dez. 2012;13(6):301-7.
54. Routy JP, Tremblay CL, Angel JB, Trottier B, Rouleau D, Baril JG, et al. Valproic acid in association with highly active antiretroviral therapy for reducing systemic HIV-1 reservoirs: results from a multicentre randomized clinical study. *HIV Med.* maio 2012;13(5):291-6.
55. Davidson DC, Schifitto G, Maggirwar SB. Valproic acid inhibits the release of soluble CD40L induced by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus infected individuals. *PLoS One.* 2013;8(3):e59950.
56. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.* out. 2015;56(10):1515-23.
57. Amare A, Zenebe G, Hammack J, Davey G. Status epilepticus: clinical presentation, cause, outcome, and predictors of death in 119 Ethiopian patients. *Epilepsia.* abr. 2008;49(4):600-7.
58. Epilepsy and HIV--a dangerous combination. *Lancet Neurol.* set. 2007;6(9):747.
59. Campos DP, Jashar E. Banco de dados de indivíduos HIV positivos para fins de pesquisa clínica: Elaboração e atualização. In: X Congresso Brasileiro de Informática em Saúde, 2006,

Santa Catarina; 2006 [acesso em: 4 abr. 2016]. Disponível em: <http://www.escavador.com/sobre/7947520/dayse-pereira-campos>

60. Wilson JTL, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UGR, Muir KW, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke J. Cereb Circ. set.* 2002;33(9):2243-6.
61. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia. jun.* 2010;51(6):1069-77.
62. Giussani G, Canelli V, Bianchi E, Franchi C, Nobili A, Erba G, et al. A population-based study of active and drug-resistant epilepsies in Northern Italy. *Epilepsy Behav EB. fev.* 2016;55:30-7.
63. Espinosa-Jovel CA, Sobrino-Mejía FE. Drug resistant epilepsy. Clinical and neurobiological concepts. *Rev Neurol. ago.* 2015;61(4):159-66.
64. Arbez J, Lamarthée B, Gaugler B, Saas P. Histone deacetylase inhibitor valproic acid affects plasmacytoid dendritic cells phenotype and function. *Immunobiology. ago.* 2014;219(8):637-43.
65. Song D-G, Ye Q, Santoro S, Fang C, Best A, Powell DJ. Chimeric NKG2D CAR-expressing T cell-mediated attack of human ovarian cancer is enhanced by histone deacetylase inhibition. *Hum Gene Ther. mar.* 2013;24(3):295-305.
66. Frikeche J, Simon T, Brissot E, Grégoire M, Gaugler B, Mohty M. Impact of valproic acid on dendritic cells function. *Immunobiology. jul.* 2012;217(7):704-10.
67. Rezácová M, Vávrová J, Vokurková D, Zášková D. Effect of valproic acid and antiapoptotic cytokines on differentiation and apoptosis induction of human leukemia cells. *Gen. Physiol. Biophys. mar.* 2006;25(1):65-79.
68. Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Campos DP, Barbosa MTS, Shimakura SE. *Análise de sobrevivência teoria e aplicações em saúde.* 2º ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2011.
69. Pagano M, Gauvreau K. *Principios de bioestatística.* 2º ed. São Paulo: Cengage Learning; 2004.

11 ANEXO 1

Indivíduos HIV/AIDS do Banco de Dados

INCLUSÃO

<input type="text"/> REGISTRO	<input type="text"/> NUMERO
----------------------------------	--------------------------------

A - DADOS DO PACIENTE

NOME DO PACIENTE	
NOME DA MÃE	
1 <input type="checkbox"/> Desconhecido	
DATA DO 1º ATENDIMENTO	DATA DE NASCIMENTO
<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
PROFISSÃO	Ocupação

TIPO (Av., Rua, Praça, etc.)	LOGRADOURO
1 <input type="checkbox"/> Desc	
NUMERO	COMPLEMENTO
	BAIRRO
MUNICIPIO	UF
	CEP
	<input type="text"/> - <input type="text"/>

TELEFONE FIXO	
<input type="checkbox"/> 0 Não	<input type="checkbox"/> 1 Sim
TELEFONE CELULAR	
<input type="checkbox"/> 0 Não	<input type="checkbox"/> 1 Sim
SEXO	
<input type="checkbox"/> 1 Masculino	<input type="checkbox"/> 2 Feminino
COR DA PELE	
<input type="checkbox"/> 1 Branca	<input type="checkbox"/> 4 Parda
<input type="checkbox"/> 2 Preta/Negra	<input type="checkbox"/> 5 Indígena
<input type="checkbox"/> 3 Amarela	<input type="checkbox"/> 9 Desconhecida
ESTADO CIVIL	
<input type="checkbox"/> 1 Casado	<input type="checkbox"/> 4 Solteiro
<input type="checkbox"/> 2 Divorciado/Separado	<input type="checkbox"/> 9 Ignorado
<input type="checkbox"/> 3 Viúvo	
ESTADO CONJUGAL	
<input type="checkbox"/> 1 Unido	<input type="checkbox"/> 9 Ignorado
<input type="checkbox"/> 2 Desunido	

ESCOLARIDADE	
<input type="checkbox"/> 1 Analfabeto	<input type="checkbox"/> 2 Alfabetizado/1ª série
<input type="checkbox"/> 3 Fundamental/Primário/2ª a 5ª série	<input type="checkbox"/> 4 Fundamental/Ginásio/6ª a 9ª série
<input type="checkbox"/> 5 Médio/Segundo grau	<input type="checkbox"/> 6 Universitário/Superior
<input type="checkbox"/> 9 Ignorado	
NACIONALIDADE	
<input type="checkbox"/> 1 Brasileiro	<input type="checkbox"/> 2 Estrangeiro
<input type="checkbox"/> 9 Ignorado	
NATURALIDADE	
<input type="text"/>	Sigla da UF
<input type="text"/>	88 Estrangeiro
<input type="text"/>	99 Ignorado
É OU FOI DOADOR DE SANGUE?	
<input type="checkbox"/> 0 Não	<input type="checkbox"/> 1 Sim
<input type="checkbox"/> 9 Ignorado	
FREQÜÊNCIA DA DOAÇÃO	
<input type="checkbox"/> 1 Uma a três vezes	<input type="checkbox"/> 2 Quatro ou mais
<input type="checkbox"/> 8 Não se aplica	<input type="checkbox"/> 9 Ignorado

B - RISCOS DE INFECÇÃO PELO HIV (Recoletar, na revisão, os itens assinalados com asterisco)

	Só com homens	Só com mulheres	Ambos os sexos	Não se aplica	Ignorado
(*) RELAÇÕES SEXUAIS DO PACIENTE	1	2	3	8	9
		Não	Sim	Não se aplica	Ignorado
RELAÇÕES SEXUAIS COM INDIVÍDUO SABIDAMENTE HIV/AIDS	0	0	1	8	9
(*) PACIENTE USUÁRIO DE DROGA INJETÁVEL	0	0	1	8	9
PACIENTE HEMOFÍLICO	0	0	1	8	9
HISTÓRIA DE TRANSFUÇÃO DE SANGUE/DERIVADOS (a partir de 1980)	0	0	1	8	9
<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Data 1ª transfusão <input type="checkbox"/> Outras transfusões					
				0 Não	
				1 Sim	
				9 Ignorado	
TRANSMISSÃO VERTICAL (MÃE/FILHO)	0	0	1	8	9
ACIDENTE COM MATERIAL BIOLÓGICO	0	0	1	8	9
(*) PACIENTE COM MÚLTIPLOS PARCEIROS	0	0	1	8	9
OUTROS RISCOS _____					

C - INFORMAÇÕES SOBRE PARCERIA SEXUAL

	Não	Sim	Não se aplica	Ignorado
PARCEIROS(AS) QUE MANTÊM RELAÇÕES SÓ COM HOMENS	0	1	8	9
PARCEIROS(AS) QUE MANTÊM RELAÇÕES SÓ COM MULHERES	0	1	8	9
PARCEIROS(AS) QUE MANTÊM RELAÇÕES COM HOMENS E MULHERES	0	1	8	9
PARCEIRO(A) COM MÚLTIPLOS PARCEIROS(AS)	0	1	8	9
PARCEIRO(A) QUE USA DROGAS INJETÁVEIS	0	1	8	9
PARCEIRO(A) QUE RECEBEU TRANSFUÇÃO DE SANGUE/DERIVADOS	0	1	8	9
PARCEIRO(A) HEMOFÍLICO	0	1	8	9

D - DADOS DO ATENDIMENTO

DATA DA NOTIFICAÇÃO DO CASO

/ /

PACIENTE VEIO/É DE INSTITUIÇÃO EXTERNA

0 Não
 1 Sim
 9 Ignorado

PARTICIPA OU PARTICIPOU DE ENSAIO CLÍNICO

0 Não
 1 Sim
 9 Ignorado

D.1 – TIPO DE ACOMPANHAMENTO INICIAL

D.1.1 – AMBULATORIAL

	Não	Sim	Ignorado
ACOMPANHAMENTO REGULAR NO IPEC	0	1	9
SOMENTE REALIZOU EXAMES/SOMENTE 1ª CONSULTA (SEM ACOMPANHAMENTO REGULAR)	0	1	9
SOMENTE RECEBE MEDICAMENTOS	0	1	9
OUTROS	0	1	9

D.1.2 - INTERNAÇÃO

	Não	Sim	Ignorado
NA 1ª CONSULTA OU IMEDIATAMENTE APÓS O 1º ATENDIMENTO	0	1	9
APÓS PELO MENOS 1 MÊS DE ACOMPANHAMENTO NO IPEC	0	1	9
HOSPITAL-DIA	0	1	9
ACOMPANHAMENTO REGULAR EM OUTRA UNIDADE	0	1	9
OUTROS	0	1	9

E - EXAMES**E.1 - EXAMES LABORATORIAIS****SOROLOGIA ANTI-HIV NEGATIVA PRÉVIA**

- 0 Não
 1 Sim
 9 Ignorado

SE SIM, DATA DA ÚLTIMA SOROLOGIA NEGATIVA

____/____/____

DATA DO 1º RESULTADO POSITIVO RELATADO OU ANEXADO AO PRONTUÁRIO

____/____/____

TIPO

- 1 HIV I 9 Ignorado
 2 HIV II 3 HIV I / HIV II

SUBTIPO ENVELOPE

- 1 B 4 D
 2 BBR 9 Ignorado
 3 C

SUBTIPO POLÍMERO

- 1 B 3 F
 2 BBR 0 Ignorado

E.2 – HEMOGRAMA

<input type="checkbox"/> Sem exame DATA	LEUCÓCITOS TOTAL	LINFÓCITOS (%)	HEMOGLOBINA

E.3 – GENOTIPAGEM

Perfil de resistência: 1 Alta 2 Intermediária 3 Baixa 4 Resistente 5 Inconclusivo 9 Ignorado

1 <input type="checkbox"/> Sem genotipagem		Drogas																								
		AZT	DDI	DDC	D4T	3TC	ABC	SQV	RTV	IDV	NFV	AMP	NVP	EFZ	DLV	KLT	T20	ATV	TDF	TIP	G1	G2	G3			
DATA	Perfil de resistência																									

Descrição: G1 _____ G2 _____ G3 _____

E.4 – FENOTIPAGEM

Perfil de sensibilidade: 1 Alta 2 Intermediária 3 Baixa 4 Sensível 5 Inconclusivo 9 Ignorado

1 <input type="checkbox"/> Sem fenotipagem		Drogas																								
		AZT	DDI	DDC	D4T	3TC	ABC	SQV	RTV	IDV	NFV	AMP	NVP	EFZ	DLV	KLT	T20	ATV	TDF	TIP	F1	F2	F3			
DATA	Perfil de sensibilidade																									

Descrição: F1 _____ F2 _____ F3 _____

E.5 - CARGA VIRAL, CD4 E CD8

1 <input type="checkbox"/> Sem CV, CD4 e CD8	NÚMERO DE CÓPIAS	LOG	CD4		CD8		RELAÇÃO CD4/CD8
			Absoluto	Percentual	Absoluto	Percentual	
DATA							

F - PROFILAXIAS SUBMETIDAS (Deve ser revisto a cada 6 meses)

Período avaliado: ____/____/____ a ____/____/____

Cod	Doença	Ind	Tip	Pres	Medicamentos					Real	Data indicação	Data da realização	Data término	Data último registro	Raz
01	Citomegalovirose		2												
02	Criptococose		2												
03	Herpes simples		2												
04	Histoplasmose disseminada		2												
05	Micobacteriose atípica														
06	Pneumocistose														
07	Toxoplasmose cerebral														
08	Tuberculose		1												

IND - Indicação

0 Não

1 Sim

9 Ignorado

TIP - Tipo

1 Primária

2 Secundária

PRES - Prescrição médica

0 Não

1 Sim

9 Ignorado

REAL - Realizou profilaxia

0 Não

1 Sim

9 Ignorado

RAZ - Razão

1 Melhora do CD4

2 Reativação da doença

3 Intolerância à droga

4 Falta de medicamento

5 Falta de adesão

____/____/____

____/____/____

____/____/____

99 Ignorado

MEDICAMENTOS

1 Aciclovir/Valaciclovir	____
2 Ácido fólico	____
3 Anfotericina	____
4 Atovaquona	____
5 Azitromicina	____
6 Bactrim	____
7 Cidofovir	____
8 Claritromicina	____
9 Clindamicina	____
10 Dapsona	____
11 Fluconazol	____
12 Ganciclovir(DHPG)/Citovene	____
13 Isoniazida	____
14 Itraconazol	____
15 Pentamidina	____
16 Pirimetamina/Daraprin	____
17 Primaquina	____
18 Sulfadiazina	____
91 a 98 Outro	____
	99 Ignorado

G - SOROLOGIAS

RESULTADO

0 Negativo
1 Positivo
9 Indeterminado

VDRL

0 Negativo (menor que 1/8)
1 Positivo (maior ou igual a 1/8)

PPD

0 Não reator (menor que 5mm)
1 Reator (maior ou igual a 5mm)

<input type="checkbox"/> Sem sorologia		DATA	RES	DATA	RES	DATA	RES
EXAME							
HEPATITE A	1	IGM					
	2	Total					
HEPATITE B	3	Hbs Ag					
	4	Anti Hbs Ag					
	5	Hbe Ag					
	6	Anti Hbe Ag					
	7	Anti Hbc Total					
	8	Anti Hbc IGM					
HEPATITE C	9	Anti Hcv					
CMV	10	IGG					
	11	IGM					
TOXOPLASMOSE	12	IGG					
	13	IGM					
RUBÉOLA	14	IGG					
	15	IGM					
VDRL	16						
FTABS/TPHA	17	IGG					
	18	IGM					
HTLV 1 e 2	19						
PPD	20						

H – VACINAÇÃO

Período avaliado: ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____

IND - Indicação de vacina: 0 Não 1 Sim 9 Ignorado
 PRESC - Prescrição médica: 0 Não 1 Sim 9 Ignorado
 REAL - Realizou vacinação: 0 Não 1 Sim 9 Ignorado
 ESQ COMP - Esquema completo: 0 Não 1 Sim 9 Ignorado

Cod	Vacina	Ind	Presc	Real	Data de indicação	Data de realização	Data 1º reforço	Data 2º reforço	Data revacinação	Esq comp
01	HAV									
02	HBV									
03	Tétano									
04	DT									
05	Influenza									
06	Pneumocócica									

I - INFORMAÇÕES CLÍNICAS

I.1 - TRATAMENTOS ANTIRETROVIRAIS SUBMETIDOS

1 <input type="checkbox"/> Sem ARV										Data início	Data término	Data último registro	Ade	Razão	Toxicidade
Medicamentos combinados (esquemas terapêuticos)															

MEDICAMENTOS

1 AZT - Zidovudina (Retrovir)
 2 DDI - Didanosina (Videx)
 3 DDC - Zalcitabina (Hivid)
 4 DAT - Estavudina (Zenit)
 5 3TC - Lamivudina (Epir)
 6 ABC - Abacavir (Ziagenavir)
 7 SQV - Saquinavir (Invirase)(Fortavase)
 8 RTV - Ritonavir (Norvir)
 9 IDV - Indinavir (Crixivan)

10 NFV - Nelfinavir (Viracept)
 11 AMP - Amprenavir (Agenerase)
 12 NVP - Nevirapina (Viramune)
 13 EFZ - Efavirenz (Stocrin)
 14 DLV - Delavirdina (Rescriptor)
 15 KLT - Kaletra®
 16 T20 - Enfuvirtida (Fuseon)
 17 ATZ - Atazanavir (BMS - 262232)
 18 TDF - Tenofovir (Viread)
 91 a 97 Outro

98 Uso de ARV - medicamento desconhecido
 99 Uso de HAART - medicamento desconhecido

*Lopinavir + Ritonavir = KLT (cód 15)
 Obs: Biovir = AZT + 3TC (cód. 1 e 5)
 Não anotar uso de Hydreia

ADE - Adesão

- 0 Não
 1 Sim
 9 Ignorado

RAZÃO - Razão da suspensão

- 1 Ausência de eficácia inicial
 2 Falha terapêutica clínica
 3 Falha terapêutica laboratorial
 4 Intolerância/toxicidade
 5 Interações medicamentosas
 6 Complexidade do medicamento
 7 Ensaios clínicos
 8 Gestação
 9 Por falta de adesão
 10 Genotipagem/Fenotipagem
 91 a 98 Outro

99 Ignorado

TOXICIDADE

- 1 Acidose láctica
 2 Anemia
 3 Diabetes Mellitus
 4 Diarréia
 5 Dislipidemia grave
 6 Esteatose hepática
 7 Ginecomastia
 8 Hepatite medicamentosa
 9 Hiperfosfatemia
 10 Hiperlactatemia
 11 Hipertriglicidemia
 12 Ictericia
 13 Insuficiência renal aguda
 14 Lipodistrofia
 15 Miopatia
 16 Neuropatia periférica
 17 Osteoporose
 18 Pancreatite aguda
 19 Rash cutâneo
 20 Síndrome de reconstituição imune
 21 Vômitos
 91 a 98 Outro

99 Não identificado

I.2 - MANIFESTAÇÕES RELACIONADAS À AIDS

DATA - Data do diagnóstico - Data da coleta do material para exame ou da consulta

DIAG - Diagnóstico: 1 Clínico 2 Laboratorial 3 Clínico e laboratorial 4 Prova terapêutica 5 Relato do paciente

Cod	Descrição	CID	Data	Diag	Data	Diag
01.	Actinomicose	A42.9				
02.	Amebíase (Entamoeba histolítica)	A06.9				
03.	Ancilostomíase (A. duodenales)	B76.0				
04.	Anemia (2 pontos)	D64.9				
05.	Angiomatose Bacilar	Q82.8				
06.	Artrite séptica e outras artropatias	M13.9				
07.	Ascariíase (Ascaris lumbricoides)	B77.9				
08.	Astenia maior ou igual a um mês (2 pontos)	R53		1		1
09.	Bacteremia (hemocultura positiva)	A49.9				
10.	Câncer cervical invasivo	C53.9				
11.	Candidíase (esôfago, traquéia, brônquios, pulmão)	B37.9				
12.	Candidíase de esôfago (presuntivo)	B37.8		1		1
13.	Candidíase mucocutânea (quelite angular / vaginal / pênis)			1		1
14.	Candidíase mucocutânea (vulvo vaginal) persistente, freqüente ou com baixa resposta terapêutica	B37.8		1		1
15.	Candidíase oral (5 pontos)	B37.0		1		1
16.	Caquexia ou perda de peso maior que 10% (2 pontos)	R64		1		1
17.	Citomegalovírus - Colite	B25.8				
18.	Citomegalovírus - Encefalite	B25.8		1		1
19.	Citomegalovírus - Esofagite	B25.8				

20.	Citomegalovirus - Retinite (com fundo de olho)	B25.8			
21.	Citomegalovirus disseminado ou não especificado	B25.9			
22.	Coccidioidomicose disseminada	B38.7			
23.	Colite inespecífica e outras doenças do intestino	K63			
24.	Colpite / Cervicite	N72			
25.	Complexo de Demência relacionado a Aids	B22.0		1	1
26.	Criptococose Disseminada (hemocultura positiva)	B45.7			
27.	Criptococose Pulmonar (escarro positivo com clínica de infecção pulmonar)	B45.0			
28.	Criptococose (extra-pulmonar) - exceto meningite	B45.9			
29.	Criptosporíase (com sinais e sintomas de infecção intestinal + diarreia > 1mes)	A07.2			
30.	Dengue Clássica ou Hemorrágica	A90			
31.	Dermatite Persistente (2 pontos)	L30.9		1	1
DIAG - Diagnóstico: 1 Clínico 2 Laboratorial 3 Clínico e laboratorial 4 Prova terapêutica 5 Relato do paciente					
32.	Dermatite Seborréica (candidíase)	L21.9		1	1
33.	Dermatofitose e outras micoses ou infecções fungicas de pele	B35.9			
34.	Diarréia maior ou igual a 1 mês (2 pontos)	A09		1	1
35.	Disfunção do Sistema Nervoso Central / Demência (5 pontos)	G93.4			
36.	Displasia cervical moderada ou severa (NIC II ou III)	N87.9			
37.	Doença de Castleman				
38.	Doença de Chagas	B57			
39.	Doença de Chagas (Reicidiva)	B57			
40.	Doença inflamatória pélvica	N73.5			
41.	Encefalites que não a do HIV	G04.8			
42.	Endocardite Bacteriana	I38			
43.	Erisipela / Tromboflebite	A46 / I80.9		1	1
44.	Escabiose	B86		1	1
45.	Esofagites não fungica e outras lesões esofágicas não especificadas	K20/K22			
46.	Esporotricose	B42.9			
47.	Esquistossomose (S. mansoni)	B65.9			
48.	Estrongiloidíase (Strongiloides stercoralis)	B78.9			
49.	Febre Amarela	A95.0			
50.	Febre maior ou igual a 38°C, por tempo maior ou igual a um mês (2 pontos)	A50.9		1	1
51.	Febre Tifóide e outras Salmoneloses	A01.1			
52.	Filariose	B74.9			
53.	Fistula anal / proctite e outras infecções ou alterações do reto	K60.3 / K62.8		1	1

54.	Furunculose / abcessos e outras coleções purulentas	L02.9		1		1
55.	Gastroenterite aguda e outras infecções intestinais	A09				
56.	Giardíase (Giárdia lamblia)	A07.1				
57.	Granuloma Piogênico	L98.0		1		1
58.	Herpes Simples (muco-cutâneo mais de um mês, esôfago, brônquios, pulmão). Com biópsia	B00.9				
59.	Herpes simples muco-cutâneo mais de um mês (presuntivo). Sem biópsia	B00.8		1		1
60.	Herpes Simples muco-cutâneo menos de um mês	B00.8				
61.	Herpes Zoster em indivíduo menor ou igual a 60 anos (5 pontos)	B02.9		1		1
62.	Histoplasmose Disseminada	B39.3				
63.	HPV (Papilomavirus)	B97.7				
64.	Impetigo / Folliculite / Celulite	L01.0 / L73.9 / L03.9		1		1
65.	Infecção Uninária	N39.0				
DIAG - Diagnóstico: 1 Clínico 2 Laboratorial 3 Clínico e laboratorial 4 Prova terapêutica 5 Relato do paciente						

66.	Infecção Uninária de repetição	N39.0				
67.	Infecções de Vias Aéreas Superiores (IVAS) bacterianas ou viral			1		1
68.	Isosporíase (com sinais e sintomas de infecção intestinal + diarreia >1mes)	A07.3				
69.	Leishmaniose Cutânea (LTA) ou Visceral / Calazar	B55.2				
70.	Leptospirose	A27.9				
71.	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	A81.2				
72.	Leucoplasia Pilosa (5 pontos)	K13.3		1		1
73.	Linfadenopatia maior ou igual a 1 cm, maior ou igual a 2 sítios extra-inguinais, por tempo maior ou igual a um mês (2 pontos)	R59.1				
74.	Linfoma não Hodgkin (Linfoma de Burkitt ou não-Burkitt, Imunoblastico ou de Celulas B)	C85.9				
75.	Linfoma primário do cérebro	N9590/3				
76.	Linfopenia (2 pontos)	D72.8				
77.	Listeriose	A32.9				
78.	Malária	B54				
79.	Meningite Bacteriana ou Viral / Outras infecções do SNC não especificada	G00.9 / A87.9				
80.	Meningite Criptocócica	B45.1				
81.	Micobacteriose (Não tuberculose - M. avium ou Kansaii e outras, com exceção da M. tuberculosis) - MAC	A31.9				
82.	Micobacteriose Disseminada (M. avium ou Kansaii e outras menos a M. tuberculosis) - MAC	A31.9				
83.	Microsporidíase	B60.8				
84.	Mielopatia pelo HIV e outras inespecíficas	G95.9				
85.	Molusco contagioso	B08.1				
86.	Mononucleose infecciosa	B27.9				

87.	MRSA infecção ou colonização por staphylococcus aureus metil resistente	A49.0			
88.	Neuropatia periférica	G62.9		1	1
89.	Nocardiose	A43.9			
90.	Onicomicose - Paroníquia	B35.1		1	1
91.	Osteomielite Aguda / Crônica	M86.1 / M86.6			
92.	Outras Doenças Infecciosas				
93.	Outras Infecções Bacterianas não especificadas	A49.9			
94.	Outras Infecções Ginecológicas não especificadas	N73.9			
95.	Outras Parasitoses (Teníase, Enterobiose, E.coli, E. nana, etc)				
96.	Paracoccidiodomicose	B41			
97.	Paracoccidiodomicose Disseminada ou inespecífica	B41.7/ B41.9			
98.	Parvovirose (Parvovirus B19)	B34.3			
DIAG - Diagnóstico: 1 Clínico 2 Laboratorial 3 Clínico e laboratorial 4 Prova terapêutica 5 Relato do paciente					

99.	Pneumocystis jirovecii (PCP - Pneumocistose)	B59			
100.	Pneumonia Bacteriana	J15.9			
101.	Pneumonia Bacteriana recorrente	J15.9			
102.	Prurigo	L28.2		1	1
103.	Púrpura trombocitopenica idiopática	D69.3			
104.	Púrpura trombocitopenica trombótica	M31.1			
105.	Rinite alérgica e outras alergias e farmacodermias	J30.4		1	1
106.	Rubéola	B06			
107.	Sarcoma de Kaposi (10 pontos)	C46.9			
108.	Septicemia ou Choque Séptico	A41.9		1	1
109.	Septicemia recorrente por Salmonelose	A02.0			
110.	Sífilis Primária / Secundária / Terciária (relato de tratamento)	A51.0/ A51.4/ A52.9			
111.	Síndrome de Reconstituição Imune			1	1
112.	Sinusite aguda, sub-aguda e crônica	J01.9			
113.	Sinusite de repetição (2 ou mais episódios em 1 ano)	J01.9			
114.	Tentativa de Suicídio	Z91.5			
115.	Tosse persistente ou qualquer pneumonia (exceto tuberculose) (2 pontos)	R05			
116.	Toxoplasmose aguda, ocular ou não cerebral	B20.8			
117.	Toxoplasmose Cerebral	B58.2			
118.	Trichiuriase / Triquiuriase	B79			
119.	Trombocitopenia ou Plaquetopenia (<150.000) (2 pontos)	D69.6			
120.	Tuberculose Disseminada/Extra Pulmonar/Não Cavitária – M. tuberculosis (10 pontos)	A19.9			

121.	Tuberculose Pulmonar Cavitária ou não especificada – M. tuberculosis (5 pontos)	A16.2				
122.	Uretrite inespecífica e outras DST's não relacionadas	N34.2				
123.	Uveíte e outras infecções oftalmológicas	H30.9				
124.	Varicela Zoster	B01		1		1
125.	Verruga Vulgar	B07				
126.	Vulvo Vaginite	N76.0				

I.3 - DROGAS LICITAS/ILICITAS

Período avaliado: ___/___/___ a ___/___/___

Cód	<input type="checkbox"/> Não usuário	Usou	Usa	Freq	Tip	Via	Data início (mês/ano)	Data fim (mês/ano)	Data Primeiro relato	Data Ultimo relato	Epo
01.											
02.											
03.											
04.											
05.											
06.											
07.											
08.											
09.											
10.											
11.											
12.											
13.											
14.											
15.											
16.											
17.											
18.											
19.											

USOU - Já fez uso

- 0 Não
1 Sim
9 Ignorado

USA - Faz uso atual

- 0 Não
1 Sim
9 Ignorado

FREQ - Frequência

- 1 Experimental
2 Ocasional
3 Habitual
4 Dependente
9 Ignorado

TIP - Tipo de usuário

- 1 Leve
2 Moderado
3 Pesado
9 Ignorado

VIA - Via ou forma de uso

- 1 Endovenosa
2 Inalatória
3 Oral
9 Ignorado

EPO - Época do uso

- 1 Antes do HIV
2 Após o HIV
9 Ignorado

I.4 - OUTRAS DOENÇAS/SINAIS/ESTADOS (Não relacionados à AIDS)

DATA - Data do diagnóstico - Data da coleta do material para exame ou da consulta

DIAG - Diagnóstico: 1 Clínico 2 Laboratorial 3 Clínico e laboratorial 4 Prova terapêutica 5 Relato do paciente

Cod	Doença/Sinal/Estado	CID	Data	Diag	Cod	Doença/Sinal/Estado	CID	Data	Diag
01.	Abortamento	O06		1	31. 2	Insuficiência supra- renal	E27		
02.	Aftas ou úlceras orais	K12.0		1	32. 8	Insuficiência vascular periférica (varizes)	I73.9		1
03.	Aritmia cardíaca e outras cardiopatias	I49.9			33.	Linfoma de Hodgkin	C81.9		
04.	Bronquite / asma / DPOC	J40 / J45.9/ J44.9			34.	Lipodistrofia (desaparecimento do tecido adiposo subcutâneo)	E88.1		1
05.	Cefaléia e/ ou enxaqueca	R51		1	35.	Nefrolitíase e outras doenças de vias urinárias	N20.0		
06.	Cimrose hepática / varizes de esôfago e outras hepatopatias	K74.8			36.	Neoplasias não relacionadas a AIDS			
07.	Colelitíase e outras doenças de vias biliares / colecistopatias	K80.2			37.	Osteoporose / osteopenia e outras alterações ósseas	M81.8		
08.	Diabetes Mellitus (glicemia > 126mg %)	E14.9			38.	Outras alterações dermatológicas			
09.	Disfunção erétil			1	39.	Outras alterações ginecológicas			
10.	Dislipidemia LDL>159 e/ou HDL<40	E78.8			40.	Outras alterações hematológicas			
11.	Distúrbio metabólico e hidroeletrólítico	E87.8			41.	Outras alterações oftalmológicas			
12.	Doença Arterial Coronariana (angina estável / instável / infarto)	I77.9			42.	Outras alterações proctológicas			
13.	Doença isquêmica dos membros inferiores (trombose)	I82.9			43.	Outras alterações pulmonares			
14.	Doença isquêmica Vascular cerebral (AVC)	I64			44.	Outras alterações urológicas			
15.	Gastrite aguda / crônica e outras gastropatias	K29.5			45.	Outras doenças intestinais			
16.	Gestação (início provável)	Z32.1			46.	Outras doenças não relacionadas			
17.	Hanseníase (relato médico)	A30.9			47.	Outras doenças reumáticas			
18.	Hemorróidas	I84.9		1	48.	Outras endocrinopatias			

19.	Hepatite B (em tratamento)	B16.9		49.	Outras neuropatias ou distúrbios neurológicos		
20.	Hepatite C (em tratamento)	B17.1		50.	Pancreatite (diagnóstico clínico e/ou laboratorial)	K85	
21.	Hepatites não viral ou não especificada	K75		51.	Parto cesáreo	O82.9	
22.	Hipercolesterolemia (colesterol > 239 mg %)	E78.0		52.	Parto normal	O80	
23.	Hipertensão arterial (PA min > 100 mm Hg)	I10		53.	Transtornos psiquiátricos	F00	1
24.	Hipertrigliceridemia (triglicerídeos > 199 mg %)	E78.1					
25.	Hiperuricemia (ácido úrico > 8,0)	E79.0					
26.	Hipotiroidismo / hipertiroidismo e outras alterações da tireóide	E03.9					
27.	Insuficiência hepática	K72.9					
28.	Insuficiência renal aguda	N17.9					
29.	Insuficiência renal crônica	N18.9					
30.	Insuficiência renal crônica com hemodiálise	E27.4					

I.5 – INTERNAÇÕES

EXT - Externa ao IPEC: 0 Não 1 Sim 9 Ignorado

TIP - Tipo saída: 1 Acompanhamento ambulatorial 2 Transferência 3 Evasão 4 Óbito

Ext	<input type="checkbox"/> Sem internação DATA	Diagnóstico(s) inicial(is)	DATA SAÍDA	Diagnóstico(s) final(is)	Tip

J - DADOS DA SOBREVIDA

ÓBITO

- 0 Não
 1 Sim
 9 Ignorado

DATA DO ÓBITO

___/___/___

INFORMAÇÃO DA DATA

- 1 Precisa
 2 Imprecisa

FONTE DA INFORMAÇÃO

- 1 Prontuário
 2 Informação familiar
 3 SIM/SINAN

NECRÓPSIA

- 0 Não
 1 Sim
 9 Ignorado

CAUSA DO ÓBITO

- 1- _____
 2- _____
 3- _____
 4- _____

- 1 Relacionada à AIDS
 2 Não relacionada
 9 Indeterminada

DATA DO ÚLTIMO ATENDIMENTO

___/___/___

K - AFASTAMENTOS

	Data do último atendimento antes do afastamento	Data do retorno ao acompanhamento		Data do último atendimento antes do afastamento	Data do retorno ao acompanhamento
1			2		

EM CASO DE AFASTAMENTO SEM RETORNO OU INTERRUÇÃO DO ACOMPANHAMENTO NO IPEC, INFORMAR MOTIVO (período superior a um ano):

- 1 Abandono
 2 Emigração
 3 Transferência para outra unidade: _____

L - COMENTÁRIOS OU ESCLARECIMENTOS ADICIONAIS

N - PREENCHIMENTO

Motivo: 1 Inclusão 2 Atualização 3 Supervisão

Data	Motivo	Responsável

M - CLASSIFICAÇÃO DA EVOLUÇÃO DA INFECÇÃO E DEFINIÇÃO DO CASO DE AIDS

SABIDAMENTE HIV(+) DESDE

___/___/___

DATA DE 1º ATENDIMENTO

___/___/___

M.1 - CRITÉRIO CDC REVISÃO DE 1993

DEFINIDO POR DOENÇA(S)?

- 0 Não
 1 Sim

CÓDIGO

DATA

___/___/___

___/___/___

___/___/___

___/___/___

DEFINIDO POR CD4<200?

- 0 Não
 1 Sim

VALOR

DATA

___/___/___

DEFINIDO POR CONTAGEM DE LINFÓCITOS?

- 0 Não
 1 Sim

CLASSIFICAÇÃO NA ENTRADA

___ 01 A 05 B 09 C
02 A1 06 B1 10 C1
03 A2 07 B2 11 C2
04 A3 08 B3 12 C3

VALOR

DATA

___/___/___

CLASSIFICAÇÃO

___ 01 A 05 B 09 C
02 A1 06 B1 10 C1
03 A2 07 B2 11 C2
04 A3 08 B3 12 C3

AIDS

DATA DA AIDS

- 0 Não
 1 Sim

___/___/___

M.2 - CRITÉRIO MS REVISÃO DE 2004

DEFINIDO POR DOENÇA(S)?

- 0 Não
 1 Sim

CÓDIGO

DATA

___/___/___

____ / ____ / ____

____ / ____ / ____

____ / ____ / ____

DEFINIDO POR CD4<350?

0 Não
 1 Sim

VALOR DATA

____ / ____ / ____

DEFINIDO POR CONTAGEM DE LINFÓCITOS?

0 Não
 1 Sim

VALOR DATA

____ / ____ / ____

DEFINIDO POR PONTOS?

0 Não
 1 Sim

VALOR DATA

____ / ____ / ____

CRITÉRIO EXCEPCIONAL DE ÓBITO?

0 Não
 1 Sim

AIDS DATA DA AIDS

0 Não
 1 Sim

STATUS DA DEFINIÇÃO DO CASO DE AIDS

- 1 AIDS - Revisão 1993 CDC
 2 AIDS - Revisão 2004 MS
 3 AIDS - Revisão 1993 CDC/2004 MS
 4 HIV - com possibilidade de avanço para AIDS
 5 HIV - sem possibilidade de avanço para AIDS

N - PREENCHIMENTO

Motivo: 4 (Re)classificação do caso

Data	Motivo	Responsável
	4	

12 ANEXO 2

Questionário referente ao projeto “Aspectos demográficos e clínicos da Interação de Anticonvulsivantes e Antiretrovirais em pacientes com a infecção/doença HIV/AIDS”

Nome: _____

Prontuário: _____

Epilepsia prévia: () sim () não Crises relatadas: () sim () não Uso de Anticonvulsivantes: () sim () não

Diagnóstico de HIV: _____

Diagnóstico de Epilepsia/ Crise: _____

Classificação da Epilepsia: Crise Epilética:

() Não classificável () Focal não localizável () Focal temporal () Focal extra temporal () Crise única
() Parcial Simples () Parcial complexa () Parcial com Generalização () Generalizada

Medicação Anticonvulsivante e dose:

Etiologia da Epilepsia: _____

Diagnóstico neurológico: () toxoplasmose; () criptococose; () tuberculose; () LMP; () linfoma primário do SNC; () CMV; () sífilis; () HSV-1; () HSV-2; () VZV; () HHV-6; () PCM; () AVC; () encefalopatia HIV; () encefalopatia tóxico-metabólica; () EBV (exceto linfoma); () AVC () TCE () Gestacionais e pós-parto () uso de álcool () uso de drogas () HAS () DM () Tumor SNC () Neurocirurgia () História Familiar () outros: _____

Outras condições neurológicas e/ou psiquiátricas associadas: () neuropatias () mielopatias () depressão () ansiedade () outros: _____

Escala de Rankin: () 1 nenhuma deficiência significativa; () 2 leve deficiência; () 3 deficiência moderada; () 4 deficiência moderadamente grave; () 5 deficiência grave; () 6 óbito.

Exames de Imagem relatados em prontuário (fase 2 de análise) : alterações: () sem imagens () sem lesões () cortical () subcortical () focal () generalizada _____

EEG (relato no prontuário): () sem exame () normal () alentecimento generalizado () alentecimento focal () alentecimento focal e generalizado () alentecimento focal com descargas epileptiformes

Nome: _____

Prontuário: _____

Acompanhamento: Anotar com data/ mudanças de esquemas:

Medicação Anticonvulsivante e dose / datas:

Mudança de drogas: () sim () não Por quê? _____

Epilepsia de difícil controle (>2 drogas por > 2 anos): () sim () não Quando? _____

Nível sérico de anticonvulsivantes: () sim () não _____ VR: _____

Falha controle Epilepsia/ Crise convulsiva: () sim () não Quando? _____

Identificada Toxicidade pelo anticonvulsivante? () sim () não De qual natureza? () hepática () gastrointestinal () SNC () hematológico () renal () cardiológico () outros _____

Quadro clínico das complicações acima referenciadas:

Últimas informações acerca do paciente: Escala de Rankin: () 1 nenhuma deficiência significativa; () 2 leve deficiência;

() 3 deficiência moderada; () 4 deficiência moderadamente grave; () 5 deficiência grave; () 6

óbito. Informações adicionais:

13 ANEXO 3

ANTIRETROVIRAIS UTILIZADOS

*RITONAVIR 80 MG/ML (SOLUÇÃO ORAL) FRASCO 240 ML – GELADEIRA

*DARUNAVIR, ETANOLATO 300 MG (COMPRIMIDO)

*EFAVIRENZ 200 MG (CAP) PROJETO TB/AIDS

*EFAVIRENZ 200 MG (CAP) PROJETO TB/AIDS

*ESTAVUDINA 30 MG (CÁPSULA)

*RITONAVIR 80 MG/ML (SOLUÇÃO ORAL) FRASCO 240 ML – GELADEIRA

*RITONAVIR 80 MG/ML (SOLUÇÃO ORAL) FRASCO 240 ML – GELADEIRA

DARUNAVIR 600MG (COMPRIMIDO)

DIDANOSINA 250 MG (CÁPSULA GRÂNULOS LIB PROLONGADA)

DIDANOSINA 400 MG (CÁPSULA GRÂNULOS LIB PROLONGADA)

EFAVIRENZ 600 MG (COMPRIMIDO)

ENFUVIRTIDA 90 MG/ML (PÓ P/ SOL INJ SC) F/A + DILUENTE + SERINGA + AGULHA

ETRAVIRINA 100 MG (COMPRIMIDO)

FOSAMPRENAVIR CÁLCICO 700 MG (COMPRIMIDO)

INDINAVIR, SULFATO 400 MG (CÁPSULA)

LAMIVUDINA 10 MG/ML (SOLUÇÃO ORAL) FRASCO 240 ML

LAMIVUDINA 150 MG (COMPRIMIDO)

LOPINAVER 200 MG + RITONAVIR 50 MG (COMPRIMIDO)

LOPINAVER 80 MG/ML + RITONAVIR 20 MG/ML (SOLUÇÃO ORAL) FRASCO 160 ML – GELADEIRA

MARAVIROQUE 150 MG (COMPRIMIDO)

NEVIRAPINA 200 MG (COMPRIMIDO)

RALTEGRAVIR 400 MG (COMPRIMIDO)

SAQUINAVIR 200 MG (CÁPSULA) – GELADEIRA

TENOFOVIR, FUMARATO 300 MG + LAMIVUDINA 300 MG (COMPRIMIDO)

TENOFOVIR, FUMARATO 300MG + LAMIVUDINA 300MG + EFAVIRENZ
600MG (COMPRIMIDO)

TENOFOVIR, FUMARATO DESOXIPROPILA 300 MG (COMPRIMIDO)

TIPRANAVIR 250 MG (CÁPSULA MOLE) – GELADEIRA

ZIDOVUDINA 10 MG/ML (SOL INJ) F/A 20 ML

ZIDOVUDINA 100 MG (CÁPSULA)

ZIDOVUDINA 300 MG + LAMIVUDINA 150 MG (COMPRIMIDO)

14 ANEXO 4

USO DE DROGAS E/OU ÁLCOOL

ÁLCOOL – DESTILADOS (CACHAÇA, UÍSQE, CONHAQUE)
ÁLCOOL – FERMENTADOS (CERVEJA, VINHO)
ANFETAMINA
COCAÍNA
CRACK
DMT (AYAUASCA OU SANTO DAIME)
INALANTES E SOLVENTES
LSD-25
MACONHA
MDMA - ECSTASY
MESCALINA
OPIÁCEOS (MORFINA, CODEÍNA, HEROÍNA E DOLANTINA)
PSILOCIBINA (COGUMELO)
LÍCITA DESCONHECIDA
ILÍCITA DESCONHECIDA

EXCLUÍDOS: ANABOLIZANTES, ANTICONÉRGICOS NATURAIS/SINTÉTICOS, BARBITÚRICOS, BROMAZEPAM, CACHIMBO, CETAMINA, DURA TESTON, ESTEROIDES ANABOLIZANTES, GHB, HORMONIO/SPECIAL KEY, HORMONIOS SINTETICOS, KETAMINA, NICOTINA, VIAGRA.

15 ANEXO 5

ESCALA DE AVALIAÇÃO FUNCIONAL PÓS-AVC – ESCALA DE RANKIN MODIFICADA

GRAU E DESCRIÇÃO

0 SEM SINTOMAS

1 NENHUMA DEFICIÊNCIA SIGNIFICATIVA, A DESPEITO DOS SINTOMAS. CAPAZ DE CONDUZIR TODOS OS DEVERES E ATIVIDADES HABITUAIS.

2 LEVE DEFICIÊNCIA. INCAPAZ CONDUZIR TODAS AS ATIVIDADES DE ANTES, MAS É CAPAZ DE CUIDAR DOS PRÓPRIOS INTERESSES SEM ASSISTÊNCIA.

3 DEFICIÊNCIA MODERADA. REQUER ALGUMA AJUDA, MAS É CAPAZ DE CAMINHAR SEM ASSISTÊNCIA (PODE USAR BENGALA OU ANDADOR).

4 DEFICIÊNCIA MODERADAMENTE GRAVE. INCAPAZ DE CAMINHAR SEM ASSISTÊNCIA E INCAPAZ DE ATENDER ÀS PRÓPRIAS NECESSIDADES FISIOLÓGICAS SEM ASSISTÊNCIA.

5 DEFICIÊNCIA GRAVE. CONFINADO À CAMA, INCONTINENTE, REQUERENDO CUIDADOS E ATENÇÃO CONSTANTE DE ENFERMAGEM.

6 ÓBITO

16 ANEXO 6

Dados	Controle n=148	AVP n=56	Outros n=18	AVP + Outros n=74
Demográficos				
Idade HAART				
Mediana	37	36	41,5	38
Média	37,25	36,41	44,4	38,36
Min	17	16	32	16
Max	82	57	65	65
Até 40 anos	87	37	6	43
41-59 anos	58	19	9	28
>60 anos	3	0	3	3
	58,78%	66,07%	33,33%	58,11%
	39,19%	33,93%	50,00%	375,84%
	2,03%		16,67%	4,05%
Sexo				
Masculino	105	39	11	50
Feminino	43	17	7	24
	70,95%	69,64%	61,11%	67,57%
	29,05%	30,36%	38,89%	32,43%
Cor				
Branco	72	21	8	29
Não Branco	30	11	5	16
Negro	44	23	5	28
Pardo	2	1	0	1
Desconhecida	46,65%	37,50%	44,44%	39,19%
	20,27%	19,64%	27,78%	21,62%
	29,73%	41,07%	27,78%	37,84%
	1,35%	1,79%		1,35%
Escolaridade				
Até Primário	4	1	2	3
Analfabeto	15	5	2	7
1o Ano	19	16	4	20
2 ao 5o Ano	17,57%	26,79%	27,78%	27,03%
Fundamental Completo	26	15	5	20
6o ao 9o Ano	41,22%	32,14%	16,67%	28,38%
Médio e Superior	61	18	3	21
Segundo Grau	23	0	2	2
Superior	2,70%	1,79%	11,11%	4,05%
	10,13%	8,93%	11,11%	9,46%
	12,84%	28,57%	22,22%	27,03%
	17,57%	26,79%	27,78%	27,03%
	41,22%	32,14%	16,67%	28,38%
	15,54%		11,11%	2,70%

	Ignorado		0		0		0		
Óbito			85,13		94,64				
	Não	126	%	53	%	16	89,89%	69	93,24%
	Sim	11	7,43%	3	5,36%	1	5,56%	4	5,41%
	Ignorado	11	7,43%	0		1	5,56%	1	1,35%
Imunologia									
Carga Viral Log									
	Mediana	2,675		2,81		2,38		2,63	
	Média	2,933		3,1		2,67		2,96	
	NA	66		26		3		29	
	Min	1,71		1,74		1,7		1,7	
	Max	5,62		5,01		5,15		5,15	
CD4									
	Mediana	326,5		166		282		194,5	
	Média	358,7		195,4		317,6		225,2	
	Min	4		16		98		16	
	Max	1614		666		576		666	
CD8									
	Mediana	927		768		944,5		796	
	Média	1000,2		880,1		1256,1		546,5	
	Min	11		130		382		130	
	Max	4680		2242		2616		4680	
Tempo uso HAART									
	Mediana	964,5		1718		2062		1741	
	Média	1167		1780		2018		1838	
	Min	91		350		969		350	
	Max	3089		3569		3289		3569	
	até 6 meses	16	10,81%	0		0		0	
	6meses-1 ano	22	14,86%	1	1,79%	0		1	1,35%
	1-2 anos	19	12,84%	6	10,71%	0		6	8,11%
	2-5 anos	52	35,13%	24	42,86%	8	44,44%	32	43,24%
	5-6 anos	16	10,81%	7	12,50%	2	11,11%	9	12,16%
	>6 anos	23	15,54%	18	32,14%	8	44,44%	26	35,13%

Tempo HIV ao HAART									
	Mediana	297	210,5	157	168				
	Média	870	669,6	632,8	660,6				
	Min	0	4	37	4				
	Max	5770	4146	3467	4146				
Nadir CD4									
	Mediana	186	77	139	89				
	Média	216,32	111,6	164,61	124,7				
	Min	2	4	7	4				
	Max	791	531	333	531				
	NA	6	1						
	<350	118	79,73 %	52	92,86 %	18	100,00 %	70	94,59%
	>350	24	16,22 %	3	5,36%	0		3	4,05%
	NA	6	4,05%	1	1,79%	0		1	1,35%
CD4 inicial									
	Mediana	2154	1812	1507	1664				
	Média	2242	1765	1540	1710				
	Min	303	136	368	136				
	Max	3784	3501	2760	3501				
CD4 final									
	Mediana	2347	1990	1598	1814				
	Média	2344	1908	1632	1841				
	Min	330	211	442	211				
	Max	3850	3606	2830	3606				
	<350	80	54,05 %	47	83,93 %	11	61,11%	58	78,38%
	>350	68	45,95 %	9	16,07 %	7	38,89%	16	21,62%
Outras condições									
Tuberculose									
	Não	125	84,46 %	42	75,00 %	15	83,33%	57	77,03%
	Sim	23	15,54 %	14	25,00 %	3	16,67%	17	22,97%
Drogas									
	Não	36	24,32 %	12	21,42 %	4	22,22%	16	21,62%
	Sim	112	75,67 %	44	78,57 %	14	77,78%	58	78,38%

Internação	Não	85	57,43 %	6	10,71 %	5	27,78%	11	14,86%
	Sim	63	42,57 %	50	89,29 %	13	72,22%	63	85,14%

17 ANEXO 7

Dados	AVP n= 58	Outros n=19	Total n=77
Demográficos			
Idade HAART			
Mediana	36	41	38
Média	36,35	43,5	38,14
Min	16	28	16
Max	57	65	65
Sexo			
Masculino	39	67,2 4%	63,1 6%
Feminino	19	32,7 6%	36,8 4%
Cor			
Branco	21	36,2 1%	42,1 1%
Não Branco			
Negro	11	18,9 7%	26,3 2%
Pardo	25	43,1 0%	31,5 8%
Desconhecida	1	1,72 %	1,30 %
Escolaridade			
Até Primário			
Analfabeto	1	1,72 %	10,5 3%
1o Ano	5	8,62 %	10,5 3%
2 ao 5o Ano	18	31,0 3%	21,0 5%
Fundamental Completo			
6o ao 9o Ano	15	25,8 6%	31,5 8%
Médio e Superior			
Segundo Grau	18	31,0 3%	15,7 9%
Superior			10,5 3%
Ignorado			6 %
Óbito			
Não	53	91,3 8%	89,4 7%
Sim	5	8,62	5,26

			%		%		%
					5,26		1,30
	Ignorado		1	%		1	%
Imunologia							
CD4							
antes 1a DAE							
	Mediana	129,5	221		145		
	Média	232,5	292,	1	247		
	Min	9	19		9		
	Max	1390	899		1390		
após 1a DAE							
	Mediana	272,5	389		308		
	Média	332,1	407		350,7		
	Min	16	111		16		
	Max	2098	798		2098		
Tempo uso HAART							
	Mediana	1718	1994		1753		
	Média	1789	2005		1843		
	Min	350	969		350		
	Max	3569	3289		3569		
Tempo HIV ao HAART							
	Mediana	240,5	151		171		
	Média	741,7	604,	8	707,9		
	Min	4	37		4		
	Max	4146	3467		4146		
CD4 inicial antes categorização							
	<350	12	20,6	9%	5	26,3	22,0
	>350	46	79,3	1%	14	73,6	77,9
						8%	2%
CD4 final após categorização							
	<350	37	63,7	9%	8	42,1	58,4
	>350	21	36,2	1%	11	57,8	41,5
						9%	6%
Tempo HIV Epilepsia							
	Média	1147,74	902,		1125,1		
	Max	5227	57		5		
	Min	0	3620		5227		
			0		0		

Tempo HAART Epilepsia							
	Média	756,37		875,22			845,79
	Max	2628		3620			3620
	Min	14		94			14
HAART antes Epilepsia							
	Sim	31	53,4 4%	9	47,3 7%	40	51,9 4%
	Não	19	32,7 6%	5	26,3 1%	24	31,1 6%
	Não/ Prévia	8	13,7 9%	5	26,3 1%	13	16,8 8%
Outras condições							
Tuberculose							
	Não	43	74,1 4%	15	78,9 5%	58	75,3 2%
	Sim	15	25,8 6%	4	21,0 5%	19	24,6 8%
Drogas							
	Não	13	22,4 1%	4	21,0 5%	17	22,0 8%
	Sim	45	77,5 9%	15	78,9 5%	60	77,9 2%
Internação							
	Não	6	10,3 4%	5	26,3 2%	11	14,2 9%
	Sim	52	89,6 6%	14	73,6 8%	66	85,7 1%
Uso de Efavirenz no HAART							
	Não	36	62,0 7%	8	42,1 1%	44	57,1 4%
	Sim	22	37,9 3%	11	57,8 9%	33	42,8 6%
Uso de Zidovudina no HAART							
	Não	35	60,3 4%	9	47,3 7%	44	57,1 4%
	Sim	23	39,6 6%	10	52,6 3%	33	42,8 6%
Anticonvulsivante mais usado							
Tempo uso total							
	Mediana	225		235		231	
	Média	232,1		248,3		236	

	Min	180	180	180			
	Max	319	335	335			
Tempo uso individual	Mediana	208	235				
	Média	205,1	243,7	227,5			
	Min	14	95	14			
	Max	319	335	335			
	até 180 dias	12	20,6 9%	2	10,5 3%	14	18,1 8%
	> 180 dias	46	79,3 1%	17	89,4 7%	63	81,8 1%
Epilepsia							
Epilepsia Prévia							
	Não	50	86,2 1%	14	73,6 8%	64	83,1 2%
	Sim	8	13,7 9%	5	26,3 2%	13	16,8 8%
Crises Relatadas							
	Não	5	8,62 %	6	31,5 8%	11	14,2 9%
	Sim	53	91,3 8%	13	68,4 2%	66	85,7 1%
Classificação Localização							
	Focal Temporal			2	10,5 3%	2	2,60 %
	Focal Extratemporal	2	3,45 %			2	2,60 %
	Focal Não-Localizável	10	17,2 4%	2	10,5 3%	12	15,5 8%
	Não Classificável ou Generalizada	46	79,3 1%	15	78,9 5%	61	79,2 2%
Classificação Crises							
	CRISE ÚNICA	10	17,2 4%	1	5,26 %	11	14,2 9%
	CRISE ÚNICA, GENERALIZADA	6		1		7	
	CRISE ÚNICA, PARCIAL COM GENERALIZAÇÃO	1				1	
	CRISE ÚNICA, PARCIAL COMPLEXA	2				2	
	CRISE ÚNICA, PARCIAL SIMPLES	1				1	
	MAIS DE UMA CRISE	45	77,5 9%	12	63,1 6%	57	74,0 3%
	GENERALIZADA						
	GENERALIZADA	29	50,0 0%	6	31,5 8%	35	45,4 5%

		27,5	31,5	28,5
PARCIAL	16	9%	6 8%	22 7%
PARCIAL COMPLEXA	2		1	3
PARCIAL COMPLEXA E COM GENERALIZAÇÃO	1			1
PARCIAL COMPLEXA, GENERALIZADA	5		3	8
PARCIAL COMPLEXA E COM GENERALIZAÇÃO, GENERALIZADA			1	1
PARCIAL SIMPLES	3			3
PARCIAL SIMPLES E COM GENERALIZAÇÃO, GENERALIZADA	1			1
PARCIAL SIMPLES E COMPLEXA	1			1
PARCIAL SIMPLES, GENERALIZADA	3			3
PARCIAL SIMPLES E COM GENERALIZAÇÃO			2	2
NÃO CLASSIFICÁVEL				
NÃO CLASSIFICÁVEL	3	5,17 %	6 31,5 8%	9 11,6 9%
Etiologia				
		6,90	5,26	6,49
ENCEFALITE/ ENCEFALOPATIA	4	%	1 %	5 %
ENCEFALITE POR CMV	1			1
ENCEFALOPATIA ALCOOLICA, ENCEFALOPATIA HIV	1			1
ENCEFALOPATIA PELO HIV	1		1	2
LMP	1			1
INFECCIOSAS	35	60,3 4%	10 52,6 3%	45 58,4 4%
HISTOPLASMOSE COM VASCULITE SNC	1			1
NEUROCRÍPTOCOCOSE	3			2
NEUROCRÍPTOCOCOSE, LMP	1			1
NEUROTOXOPLASMOSE	24		6	30
NEUROTOXOPLASMOSE, ENCEFALOPATIA PELO HIV	1			1
NEUROTOXOPLASMOSE, GLIOMA DE BAIXO GRAU	1			1
NEUROTOXOPLASMOSE, TUBERCULOMA SNC	1			1
NEUROTOXOPLASMOSE, TUBERCULOSE MENINGEA	1		1	2
NEUROTOXOPLASMOSE, USO ILÍCITOS			1	1
TUBERCULOSE MENÍNGEA	1		2	3
TUBERCULOSE MENÍNGEA, NEUROCRÍPTOCOCOSE	1			1
INDETERMINADA	17	29,3 1%	8 42,1 1%	25 32,4 7%
INDETERMINADA	15		7	22
INDET, NEUROTOXOPLASMOSE	1			1
INDETERMINADA (MIOCLONICA JUVENIL)	1			1
INDETERMINADO, MENINGITE			1	1
OUTRAS	2	3,45 %		2 %
EPILEPSIA APÓS TCE	1			1

SEPSE, ISONIAZIDA?	1			1	
Outras condições					
NENHUMA CONDIÇÃO ASSOCIADA		34,4		36,8	35,0
NENHUMA CONDIÇÃO ASSOCIADA	20	8%	7	4%	27 6%
		6,90		15,7	9,09
CEFALÉIA	4	%	3	9%	7 %
CEFALÉIA	2		1		3
CEFALÉIA, DEMÊNCIA	1				1
CEFALÉIA, ESQUIZOFRENIA	1				1
ENXAQUECA, HÉRNIA DE DISCO			1		1
ENXAQUECA, TRAUMA CERVICAL ARMA FOGO			1		1
DEFICIT COGNITIVO		1,72			1,30
DEFICIT COGNITIVO	1	%			1 %
		20,6		10,5	18,1
NEUROPATIAS	12	9%	2	3%	14 8%
NEUROPATIA FIBULAR E	1				1
NEUROPATIA PERIFÉRICA	5		1		6
NEUROPATIA PERIFÉRICA, ANSIEDADE, USO ILÍCITOS	1				1
NEUROPATIA PERIFÉRICA, DEFICIT COGNITIVO	1		1		2
NEUROPATIA PERIFÉRICA, DEPRESSÃO, ANSIEDADE	1				1
NEUROPATIA PERIFÉRICA, DEPRESSÃO, ANSIEDADE, USO ILÍCITOS	1				1
NEUROPATIA PERIFÉRICA, DEPRESSÃO, USO ILÍCITOS, DEMÊNCIA	1				1
NEUROPATIA PERIFÉRICA, MIELOPATIA POR DEFICIÊNCIA DE B12	1				1
		3,45			2,60
OUTROS	2	%			2 %
HÉRNIA DE DISCO, ANEURISMA CEREBRAL	1				1
INSÔNIA	1				1
		32,7		36,8	33,7
PSIQUIÁTRICAS	19	6%	7	4%	26 7%
ANSIEDADE	3				3
ANSIEDADE, INSÔNIA, ETILISMO	1				1
DEPRESSÃO	3		1		4
DEPRESSÃO, ANSIEDADE	3		3		6
DEPRESSÃO, ANSIEDADE, CEFALÉIA, TRANSTORNO BORDERLINE			1		1
ESQUIZOFRENIA, USO ILÍCITOS	1				1
ETILISMO	1				1
TRANSTORNO BIPOLAR	1				1
USO ILÍCITOS	4		1		5
USO ILÍCITOS E ALCOOL, DEFICIT COGNITIVO	1				1
USO ILÍCITOS, CEFALÉIA, PSICOSE (ALUCINAÇÕES)	1				1

USO ILÍCITOS, INSÔNIA			1	1
Rankin início acompanhamento				
		72,4	84,2	75,3
1	42	1%	16	2%
		12,0	10,5	11,6
2	7	7%	2	9%
		10,3	5,26	9,09
3	6	4%	1	%
		1,72		1,30
4	1	%		1
		3,45		2,60
5	2	%		2
				%
Rankin fim acompanhamento				
		75,8	89,4	79,2
1	44	6%	17	2%
		13,7	5,26	11,6
2	8	9%	1	9%
		6,90		5,19
3	4	%		4
			5,26	1,30
4			1	1
		1,72		1,30
5	1	%		1
		1,72		1,30
6	1	%		1
				%
Imagem				
		48,2	31,5	44,1
FOCAL	28	8%	6	6%
		13,7	10,5	12,9
GENERALIZADA	8	9%	2	9%
		1,72		1,30
HIDROCEFALIA	1	%		1
		12,0	26,3	15,5
SEM EXAME	7	7%	5	8%
		24,1	31,5	25,9
SEM LESÕES	14	4%	6	7%
EEG				
		98,2	94,7	97,4
Não	57	8%	18	0%
		1,72	5,26	2,60
Sim	1	%	1	%
Mudança de Drogas				
		50,0	31,5	45,4
Não	29	0%	6	5%
		50,0	68,4	54,5
Sim	29	0%	13	5%
Razão da mudança				
		29	13	42
		34,4	23,0	30,9
CONTROLE CRISES	10	8%	3	5%

CONTROLE CRISES	9		2		11	
CONTROLE CRISES E EFEITO COLAT	1		1		2	
		17,2		15,3		16,6
EFEITOS ADVERSOS	5	4%	2	8%	7	7%
FARMACODERMIA	4		1		5	
GANHO PONDERAL	1					
HEPATITE MEDICAMENTOSA			1		1	
		6,89		7,69		2,38
OUTROS	2	%	1	%	1	%
FALTA FARMÁCIA	1				1	
INTERNAÇÃO	1				1	
CONTROLE SINTOMA PSIQUIÁTRICO			1		1	
		41,3		53,8		45,2
PARA POTENCIAL CONTROLE DO HIV	12	7%	7	5%	19	4%
HIV	11		5		5	
HIV E GRAVIDEZ	1				1	
HIV E CEFALÉIA			1		1	
HIV E INTOLERÂNCIA			1		1	
Número de trocas	29		13		42	
		68,9		53,8		64,2
1	20	6%	7	5%	27	9%
		13,7		15,3		14,2
2	4	9%	2	8%	6	9%
		10,3		23,0		14,2
3	3	4%	3	8%	6	9%
		3,45				2,38
4	1	%			1	%
		3,45		7,69		4,76
5	1	%	1	%	2	%
Epilepsia de Difícil controle						
		89,6		84,2		88,3
Não	52	6%	16	1%	68	1%
		10,3		15,7		11,6
Sim	6	4%	3	9%	9	9%
Falha controle crises						
		87,9		89,4		88,3
Não	51	3%	17	7%	68	1%
		12,0		10,5		11,6
Sim	7	7%	2	3%	9	9%
Toxicidade						
		81,0		78,9		80,5
Não	47	3%	15	5%	62	2%
		18,9		21,0		19,4
Sim	11	7%	4	5%	15	8%
Tipos de Toxicidade	11		4		15	
		54,5		25,0		46,6
FARMACODERMIA	6	4%	1	0%	7	7%

FARMACODERMIA	1		1		2	
FARMACODERMIA, SONO FNT	1				1	
FARMACODERMIA COM AVP	1				1	
FARMACODERMIA COM FNT	2				2	
FARMACODERMIA, LEUCOPENIA	1				1	
GASTROINTESTINAL	2	18,1 8%	2	50,0 0%	4	26,6 7%
DIARRÉIA	1				1	
CONSTIPAÇÃO COM CARBAMAZEPINA			1		1	
HEPATITE MEDICAMENTOSA FNT	1				1	
NÁUSEA COM AVP			1		1	
HEMATOLOGICOS	1	9,09 %			1	6,67 %
TROMBOCITOPENIA	1				1	
SISTEMA NERVOSO	2	18,1 8%	1	25,0 0%	3	20,0 0%
ATAXIA E AGRESSIVIDADE COM AVP	1				1	
CEFALÉIA			1		1	
SONOLÊNCIA COM FNB	1				1	
Internações por crise	14		3		17	
		71,4		66,6		70,5
1	10	3%	2	7%	12	9%
		21,4		33,3		23,5
2	3	3%	1	3%	4	3%
		7,14				5,88
3	1	%			1	%
Internações totais	52		14		66	
		78,8		85,7		80,3
<6	41	5%	12	1%	53	0%
		19,2		14,2		18,1
Entre 6 e 10	10	3%	2	9%	12	8%
		1,92				1,52
>10	1	%			1	%

18 GLOSSÁRIO DE METODOLOGIA ESTATÍSTICA^{68;69}

1- Análise de sobrevivência

A análise de sobrevivência, também chamada de análise de sobrevida, é utilizada quando o tempo for o objeto de interesse, seja este interpretado como o tempo até a ocorrência de um evento ou o risco de ocorrência de um evento por unidade de tempo.

Este estudo se utilizou de eventos múltiplos, que são eventos que podem ocorrer mais de uma vez para um mesmo indivíduo ou diferentes tipos de evento para um mesmo fator de risco em estudo.

A classificação dos eventos múltiplos pode ser: a) competitivos - só é possível observar o tempo até a ocorrência do primeiro evento que impede a realização de qualquer outro (óbito por diferentes causas e um mesmo fator de risco); b) paralelos - a ocorrência de um evento não exclui a ocorrência de outro evento e não há qualquer ordem preferencial; c) ordenados.

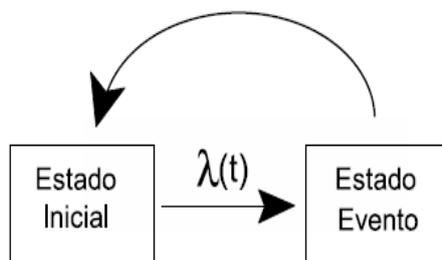
Modelo	Desfecho	Risco de base
Eventos competitivos	Desfechos são mutuamente exclusivos	Não varia de um desfecho para o outro
Eventos paralelos	Desfechos independentes, em número variável	Pode variar de um desfecho para o outro

Este estudo é classificado em eventos ordenados, onde a sucessão de tempos segue obrigatoriamente uma ordem, que é dada seja pela estrutura de datas de início e fim de cada evento, seja por assumir-se uma ordem nos estratos de risco relacionados a cada desfecho ou ambos. Podem ser eventos ordenados independentes, ordenados estruturados, ordenados com risco concomitante.

Modelo	Desfecho	Risco de base
Marginal WLW	Desfechos ordenados tratados como se fossem um problema de eventos competitivos	Varia de um evento para o outro
Incrementos independentes AG	Supõe observações mutuamente independentes para um indivíduo	Não varia de um evento para o outro
Condicional PWP	Assume estrutura de dependência entre os eventos	Associa a cada evento, um diferente estrato, em que a função de risco basal varia

Este estudo tem seus eventos classificados como eventos ordenados independentes, onde o risco basal é o mesmo em todos os intervalos de tempo analisados. O indivíduo retorna ao grupo de risco após cada evento.

Neste subgrupo utilizamos o modelo de incrementos independentes ou de Andersen-Gill (AG), onde o indivíduo retorna ao estado inicial sempre com o mesmo risco de sofrer qualquer evento. O pressuposto de risco igual para qualquer evento assume que o histórico do indivíduo não afeta seu risco presente. É necessário incluir o termo para a correção da variância (`cluster()`), pois os tempos até a ocorrência de cada evento se superpõem. A ordenação é dada no programa R pelo `Surv(ini.fim,status)`. A sintaxe no R para AG é `coxph(Surv(inicio,fim,status) ~ covariáveis + cluster(id),data=banco)`, que utilizamos no estudo.



2- Hazard ratio

A medida de associação utilizada na análise de sobrevivência para comparar grupos é o Hazard Ratio (HR), que tem significado semelhante ao Risco Relativo.

Hazard é a probabilidade de algum participante que não teve o evento até determinado momento, tê-lo nesse momento. HR compara a incidência instantânea com que os eventos ocorrem nos diferentes grupos.

Hazard Ratio é muitas vezes classificado como "redução no risco de morte ou progressão". Esta redução é calculada como 1 menos a taxa de risco. Também pode ser classificada como aumento no risco de morte ou progressão.

3- Intervalo de confiança

Um intervalo de confiança (IC) é o intervalo estimado onde a média de um parâmetro de uma amostra tem uma dada probabilidade de ocorrer. Comumente define-se como o intervalo onde há 95% de probabilidade da média verdadeira da população inteira ocorrer.

4- Valor de P

O valor- p (também chamado de nível descritivo ou probabilidade de significância), é a probabilidade de se obter uma estatística de teste igual ou mais extrema que aquela observada em uma amostra, sob a hipótese nula. Na prática, o valor de p representa a chance ou a probabilidade do efeito (ou da diferença) observada entre os tratamentos/categorias ser devido ao acaso, e não aos fatores que estão sendo estudados. Comumente se utiliza o valor de p menor que 0,05.