



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL - PPGHIV/HV

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNOVIROLÓGICA EM INDIVÍDUOS
PORTADORES DO VÍRUS DA IMUDEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (HIV-1)
APÓS DOIS ANOS DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**

ANDRÉA CONY CAVALCANTI

RIO DE JANEIRO

2016



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL - PPGHIV/HV

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNOVIROLÓGICA EM INDIVÍDUOS
PORTADORES DO VÍRUS DA IMUDEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (HIV-1)
APÓS DOIS ANOS DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**

ANDRÉA CONY CAVALCANTI

Sob a orientação do professor
Luiz Claudio Pereira Ribeiro

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais na Área de Doenças infecciosas e parasitárias.

RIO DE JANEIRO

2016

C376 Cavalcanti, Andréa Cony.
Avaliação da resposta imunoviológica em indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV-1) após dois anos de terapia antirretroviral / Andréa Cony Cavalcanti, 2016.
45 f. ; 30 cm

Orientador: Luiz Cláudio Pereira Ribeiro.

Coorientadora: Ivete Auto Espíndola.

Dissertação (Mestrado Profissional em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais) – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

1. HIV (Vírus). 2. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade.
3. HIV-1. I. Ribeiro, Luiz Cláudio Pereira. II. Espíndola, Ivete Auto.
III. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Curso de Mestrado Profissional em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais. IV. Título.

CDD – 616.979201



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL - PPGHIV/HV

ANDRÉA CONY CAVALCANTI

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre **em Infecção HIV / AIDS e Hepatites virais** na Área de **DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 22 / 11 / 2016.

Prof. Luiz Claudio Pereira Ribeiro
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Jorge Francisco da Cunha Pinto
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Ivan Neves Junior
Fundação Instituto Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

Prof^a. Ivete Auto Espíndola
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof^a. Cássia Cristina Alves Gonçalves
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dedico este trabalho a Marina e João, meus
amados pais pelo incentivo constante ao estudo

Toda ação humana, quer se torne positiva ou negativa, precisa depender de motivação.

Dalai Lama

Agradecimentos

Ao Universo, por tudo de maravilhoso que nos oferece.

Ao meu orientador Ms. Luiz Claudio Pereira Ribeiro, pelo carinho e incentivo, pois num momento onde eu iria desistir, pode me sustentar e me fez acreditar que eu deveria ir adiante.

A minha orientadora Prof. Ms. Ivete Auto Espíndola pela dica e aprendizado oferecido.

Ao meu marido Ciro Brollo por toda a paciência. Ninguém me entenderia melhor que ele.

Ao meu filho Rafael Cony, razão da minha vida.

Ao Dr. Renato Cony Seródio e ao Prof. Dr. Adilson José de Almeida (em memória) por toda ajuda na elaboração desse projeto.

Ao Prof. Ms. Jorge Francisco da Cunha Pinto pelas dicas e por toda a ajuda na montagem da estatística. Sua ajuda foi essencial para o desenvolvimento desse projeto.

Aos professores, funcionários, colaboradores do Programa de Pós-Graduação em HIV/AIDS e Hepatites Virais pela cooperação e empenho em proporcionar o melhor.

Ao colega de mestrado Dulcino Pirovani, pelo companheirismo durante as aulas e estudos.

A amiga Celina Abreu pelas correções, mesmo estando tão distante, se fez tão presente em todos os momentos.

A Layla Mendes por toda ajuda na formatação deste projeto.

Ao meu irmão André Cony, que mesmo morando em Cuiabá, ajudou na formatação do texto.

A minha família por todo apoio e incentivo.

A todas as pessoas envolvidas, o meu sincero agradecimento.

Lista De Siglas E Abreviaturas

Aids: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

3TC: Lamivudina

ABC: Abacavir

AZT: Zidovudina

BRICS: Países Formados Por Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul.

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

CE: Controladores de Elite

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CTA: Centro de Testagem e Aconselhamento

CV: Carga Viral

DDC: Zalcitabina

DDI: Didanosina

EFV: Efavirenz

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

HIV-1: Vírus da Imunodeficiência Humana do tipo 1

HTLV: Vírus Linfotrópico da Célula T Humana

HUGG: Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

IST: Infecção sexualmente transmissível

ITRN: Inibidor de Transcriptase Reversa Nucleosídeo

ITRNN: Inibidor de Transcriptase Reversa Não Nucleosídeo

LTCD4: Linfócitos T CD4 Positivos

LTCD8: Linfócitos T CD8 Positivos

LTNP: Progressores de Longo Prazo ou *Long term non-progressors*

LTV/R: Lopinavir/Ritona

MRG: Médico Responsável Pela Genotipagem

MS: Ministério da Saúde

PVHA: Pessoas vivendo com HIV/AIDS

RNA: Ácido Ribonucleico

SIR: Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune

SUS: Sistema Único de Saúde

TARV: Terapia Antirretroviral

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDF: Tenofovir

UNAIDS: Programa Conjunto das Nações Unidas Sobre HIV/AIDS

UNIRIO: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Lista De Ilustrações

Figura 1 - Pessoas Vivendo com AIDS no Mundo em 2013. UNAIDS.....	13
Figura 2 - Evolução do Esquema TARV.....	20
Figura 3 - Plano de Ação 90 90 90.....	23
Figura 4 - Resgate da Terapia.....	25
Figura 5 - Carga Viral em Progressores Lentos e Rápidos.....	33
Figura 6 - LTCD4 em Progressores Lentos x Progressores Rápidos.....	34
Figura 7 - Linfócitos TCD4 em T0 em Progressores Lentos X Progressores Rápidos.	34
Figura 8 - Linfócitos TCD4 em Progressores em T1 Lentos X Progressores Rápidos.	35
Figura 9 - Linfócitos TCD4 em T2 Progressores Lentos X Progressores Rápidos.....	35
Figura 10 - Gráfica de Dispersão de LTCD4.....	36
Figura 11 - População de LTCD4 nos Grupos Estudados.....	36

Lista De Tabelas

Tabela 1– Média de LTCD4 em Progressores Lentos x Progressores Rápidos . . .	28
Tabela 2– Média de LTCD4 em Progressores Lentos e Progressores Rápidos nas fases sem TARV, início e após dois anos de TARV	29
Tabela 3– Média de CV em Log na base 10 em Progressores Lentos e Progressores Rápidos nas fases sem TARV, início e após dois anos de TARV	30

RESUMO

A infecção pelo HIV-1 cursa com um amplo espectro de apresentações clínicas, desde a fase aguda até a fase avançada da doença e desencadeia alterações durante todo o curso da infecção. O uso da terapia antirretroviral é o principal responsável pela diminuição da morbidade e mortalidade causada pela Aids. Desde o surgimento dos antirretrovirais, critérios para o início do seu uso foram definidos, porém tem se observado que esta realidade ainda não apresenta um padrão em todos os locais de tratamentos. O objetivo deste trabalho é avaliar a resposta imunoviológica antes e após dois anos de terapia antirretroviral em indivíduos com infecção pelo HIV-1 de diferentes grupos, com início precoce e tardio de TARV após o diagnóstico do HIV.

Desenho de estudo: Retrospectivo, de corte transversal, baseado na coleta de dados (sexo, idade, tempo transcorrido entre o diagnóstico e o início da TARV, quantificação da carga viral, contagem de LTCD4 e LTCD8) de prontuários de pacientes com infecção pelo HIV-1, no período compreendido entre 1987 e 2013, atendidos no Ambulatório de Imunologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Foram selecionados 35 pacientes que iniciaram o uso de TARV após 8 a 10 anos de diagnóstico, ou seja aqueles indivíduos considerados como progressão lenta da doença e que foram denominados de grupo A. Dentro dessa mesma planilha foram selecionados aleatoriamente 33 indivíduos que iniciaram a medicação antes de oito anos após o diagnóstico, e que foram denominados de grupo com progressão rápida ou grupo B. Dentro desses grupos foram avaliados as contagens de LTCD4, LTCD8 e quantificação de carga viral. Foi avaliado a média de LTCD4, LTCD8 e CV do total de indivíduos, dos indivíduos antes de iniciarem a TARV e após o início da TARV. Resultados: Dos 68 prontuários analisados, 27 eram do sexo masculino e 41 do sexo feminino, a faixa etária média era de 47 anos e todos estavam em uso de TARV. Conclusão: Foi observado que nem todos os pacientes apresentavam a contagem do LTCD4 como definidora para o início do tratamento. Houve uma diferença estatística significativa entre os grupos progressores lentos (A) e rápidos (B) quanto ao aumento do LTCD4 após 2 anos de tratamento. A quantificação da carga viral não apresentou diferença significativa após dois anos de tratamento. A TARV é recomendada para todos os indivíduos adultos com infecção pelo HIV-1. A terapia deve ser iniciada em todos os indivíduos que estão dispostos para iniciar o tratamento.

Palavras-chaves: Terapia Antirretroviral; HIV-1; progressores rápidos; progressores lentos.

ABSTRACT

HIV-1 infection has a broad spectrum of clinical presentations, from the acute phase to the advanced stage of the disease, and triggers changes throughout of progression to AIDS. The use of antiretroviral therapy is main responsible for the reduction of morbidity and mortality caused by AIDS. Since the onset of antiretrovirals, recommends that as soon as a person tests HIV positive they should start treatment. However has been observed that this reality does not yet present a standard in all treatment sites. The aim of this study is to evaluate the immuno-viral response before and after two years of antiretroviral therapy in individuals with HIV-1 infection in different groups, with early and late ART initiation after HIV diagnosis. Methodology: Retrospective, cross-sectional, based on data collection (sex, age, time elapsed between diagnosis and initiation of ART, quantification of viral load, LTCD4 and LTCD8 counts) from medical records of patients with HIV infection -1, in the period between 1987 and 2013, attended at the Immunology Outpatient Clinic of the Gaffrée and Guinle University Hospital of the Federal University of the state of Rio de Janeiro. Thirty-five patients who started ART were selected after eight eight years of diagnosis, ie those individuals considered to be slow progression of the disease and who were referred to as group A. Within that same worksheet, 33 individuals were randomly selected who started the medication before Seven years after diagnosis, and were referred to as group B. Within these groups, the counts of LTCD4, LTCD8 and viral load quantification were evaluated. The average of LTCD4, LTCD8 and viral load of the total individuals were evaluated of the subjects before and after the initiation of ART. Results: Of the 68 individual analyzed, 27 were males and 41 females, average age was 47 years and all individual were in treatment. There was no difference between the LTCD4 counts in both groups and viral load was undetectable in both groups. The recovered imunogical proved to be better in the group with early treatment. Conclusion: All patients presented the LTCD4 dosage as values that did not impact treatment introduction (early or late). In the other hand, there are difference between slow (A) and fast (B) groups regarding the increase in LTCD4 after 2 years of treatment. In addition, viral load quantification did not show difference after two years of treatment. These findings provide additional support for early initiation of ART in HIV-infected, however further studies to understand clinical aspect and adhesion in early treatment over time need to be made.

Key-words: Antiretroviral Therapy. HIV-1. Long Term No progressors

Sumário

Lista de ilustrações	7
Lista de tabelas	8
1. INTRODUÇÃO	12
1.1 Histórico	12
1.1.1 Cenário Epidemiológico da infecção pelo HIV/AIDS no mundo	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 O serviço de saúde no contexto do HIV/AIDS	15
2.2 Indicação para Início do Tratamento	16
2.3 Esquemas de Tratamento	19
2.4 Convivendo com a medicação	20
2.5 Meta 90-90-90	22
2.6 Falha do Tratamento	23
2.7 Terapia de Resgate	24
3. OBJETIVOS	26
3.1 Objetivo Geral	26
3.2 Objetivos Específicos	26
3.3 Critérios de Inclusão	26
3.4 Critérios de Exclusão	26
4. MATERIAL E MÉTODOS	27
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
6. RESULTADOS	30
7. DISCUSSÃO	37
8. CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS	42

1. INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

O Vírus da Imunodeficiência Humana do tipo 1 (HIV-1) é o agente etiológico da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). É um retrovírus da família *lentiviridae*, que apresenta período de incubação prolongado, infecção das células sanguíneas e sistema nervoso e supressão do sistema imune. A infecção pelo HIV-1 apresenta progressão com amplo espectro desde sua fase aguda até a fase avançada da doença e desencadeia alterações durante todo o curso da infecção, sendo a Aids uma manifestação clínica avançada que geralmente leva a imunossupressão progressiva, especialmente à imunidade celular (FIOCRUZ, 2013).

O HIV-1 pode ser transmitido através da relação sexual (secreção vaginal e esperma), exposição parenteral (sangue e hemoderivados ou compartilhamento de seringas) e transmissão vertical (durante a gestação, parto ou aleitamento materno), causando uma infecção crônica que se propaga na espécie humana. Devido ao seu tropismo pelos linfócitos TCD4 (LTCD4), macrófagos e células dendríticas, o HIV-1 provoca uma depleção no sistema imune, que é a característica mais importante da doença (SILVA, 2009). Durante a fase aguda da infecção que dura semanas, ocorre uma queda inicial nos níveis de LTCD4 e aumento da carga viral (CV). Em seguida os níveis de LTCD4 se estabilizam e posteriormente voltam a cair gradualmente ao longo dos anos (BARTLETT; GALLANT, 2004).

No ano de 1981, surgiram os primeiros casos de uma nova imunodeficiência nos Estados Unidos, quando casais homossexuais começaram a adoecer e morrer devido a infecções oportunistas, esses então foram publicados e denominados Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (BARNETT et al., 2008; GREENE, 2007). Casos com sinais similares a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana já haviam sido descritos também nos Estados Unidos no período de 1977/1978 no Haiti e África Central (CONTROL; (CDC et al., 2006).

Entre os anos de 1986 e 1997, a média de vida calculada para um indivíduo após diagnóstico era em torno de 10,3 meses (ROSSI et al., 2012). No decorrer dos últimos 35 anos, a epidemia trouxe consequências para as famílias, comunidades e países, e tornou-se um dos maiores desafios para a saúde pública e para a

economia. A doença é atualmente a 5ª causa de morte entre adultos no mundo (MARTINS et al., 2014).

1.1.1 Cenário Epidemiológico da Infecção pelo HIV/AIDS no Mundo

Estima-se que mais de 7.000 pessoas são infectadas com o vírus diariamente, e que uma pessoa morre a cada 20 segundos de uma doença relacionada à Aids. A África ainda é a região mais atingida e apresenta um quantitativo de 60% das pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) (MARTINS et al., 2014).

A epidemia de Aids é caracterizada pela sua contínua transformação e, a partir da segunda década, ela vem atingindo novos locais e diferentes segmentos populacionais de 2000 aids.

Figura 1: Pessoas vivendo com Aids no mundo em 2013. UNAIDS

Adults and children estimated to be living with HIV | 2013



Total: 35.0 million [33.2 million – 37.2 million]

Source: UNAIDS



Segundo dados estatísticos da UNAIDS (2015), em 2015, 36,9 milhões de pessoas vivem com HIV no mundo, sendo 30,7 milhões de adultos, entre esses, 16,7 milhões de mulheres e 3,4 milhões de menores de 15 anos.

A África Central Subsaariana concentra o maior número de pessoas, 23,5 milhões, seguida da Ásia Meridional e Sul-Oriental com 4,2 milhões. Na América Latina, são 1,6 milhão enquanto a Oceania tem a menor estimativa, 53 mil infectados (MARTINS et al., 2014).

Na América Latina, ocorrem 10 novas infecções por HIV a cada hora e a maior parte desses casos (75%) se concentra em apenas cinco países: Argentina, Brasil, Colômbia, México e Venezuela. O Brasil é o país que responde pela grande maioria dos casos, 47%. Estima-se que, atualmente, 752 000 pessoas vivam com o HIV-1 no Brasil. Esse número representa quase metade do total de casos na América Latina (1,6 milhão) e cerca de 2% do número de infectados no mundo (UNAIDS, 2014b).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O Serviço de Saúde no Contexto do HIV/AIDS

A política de assistência às PVHA no Brasil começou a ser estruturada no começo da década de 1990 e fundamentou-se na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Devido ao crescimento da demanda assistencial, o Ministério da Saúde (MS) criou um Programa de Alternativas Assistenciais (SILVA, 2007).

A expansão dos serviços dedicados às PVHA propôs uma articulação entre os serviços afim de garantir o acesso às tecnologias ao tratamento, fornecendo além do atendimento médico, uma atividade complexa e multiprofissional (MELCHIOR, 2003).

A utilização da droga Zidovudina (AZT) que foi a primeira droga aprovada para o tratamento da infecção pelo HIV nos anos de 1986/1987, foi um marco de esperança para os portadores, esta droga pertence a um grupo chamado inibidores de transcriptase reversa e reduzia a multiplicação do HIV. Nessa época o tratamento era baseado na monoterapia. Nos anos de 1987 a 1988 foi estimulado a criação em nível nacional dos Centros de Testagem e Aconselhamento em Aids (CTA), que disponibilizam testes e orientações às pessoas sobre doenças sexualmente transmissíveis, HIV e AIDS.

O processo para aquisição e distribuição gratuita de antirretrovirais iniciou em 1991. Com o lançamento do medicamento Didanosina (DDI), que assim como o AZT, também era um inibidor de transcriptase reversa, surgia mais uma opção para impedir a replicação viral. Em 1992 o MS incluiu os procedimentos para o tratamento da Aids na tabela do Sistema Único de Saúde (SUS) e em 1993 o Brasil quebrou a patente e começou a produzir o AZT. Outros medicamentos foram desenvolvidos e com isso aumentaram as opções do esquema terapêutico. Houve nessa fase um grande desafio para o aumento da sobrevivência de PVHA que antes disso, era considerada uma sentença de morte. Entre os anos de 1993 e 1994 surgem os primeiros trabalhos de drogas altamente combinadas, a TARV dupla e esta foi adotada como padrão no Brasil. Recebia o tratamento o indivíduo que apresentasse contagens de LTCD4 entre 200 e 500 cels/mL (BRASIL, 2013). As associações de medicamentos eram feitas por AZT + DDI, AZT + Zalcitabina (DDC) ou AZT + Lamivudina (3TC) e um inibidor de protease (IP) era acrescentado caso houvesse piora

clínica ou imunológica no quadro. A partir de 1995 com o surgimento desta nova classe, o IP, houve uma grande revolução no tratamento. Diante da combinação das drogas com foco nas fases do ciclo de replicação do HIV, foi possível controlar o vírus tornando a Aids uma doença potencialmente crônica. Em 1996 a TARV tríplice tornou-se mais eficaz no mundo (ROSSI et al., 2012). Nos anos de 1996 e 1997 o Programa Nacional de DST e Aids lança o primeiro consenso em terapia antirretroviral e faz a implantação da rede nacional de laboratórios para o monitoramento de pacientes, é o início da política pública para melhoria no atendimento e acolhimento do paciente. Ocorre uma queda na taxa de mortalidade, porém a infecção aumenta entre mulheres (BRASIL, 2013).

A necessidade de extensão dos serviços devido ao comportamento epidemiológico da epidemia, junto da complexidade tecnológica de sua abordagem, exige serviços especializados e constantes atualizações dos profissionais para o cuidado da população atingida (NEMES et al., 2004). Em 1999 o MS já disponibiliza quinze medicamentos antirretrovirais na rede. Em 2001 é implantado a Rede Nacional de Laboratórios de Genotipagem. Em 2006, o Brasil reduz em mais de 50% o número de casos de transmissão vertical. Em 2012 ocorre a ampliação do uso precoce de TARV para indivíduos com LTCD4 igual ou menor que 350 células/mm³. Em 2013 é anunciado o tratamento 3 em 1, unindo as drogas Lamivudina, Tenofovir (TDF) e Efavirenz (EFV) em um único comprimido. Nesta fase a política de tratamento como prevenção do HIV é adotada no país. A partir de então é recomendado estimular o início imediato de TARV para todas as PVHA, independentemente de sua contagem de LTCD4 (BRASIL, 2013). Porém conhecer a história da doença, garantir a presença das PVHA, dar segmentos à população mais vulnerável na elaboração de respostas e a necessidade de se trabalhar a curto, médio e longo prazo são fundamentais nos planejamentos e ações locais, nacionais e internacionais (CARVALHO, 2008).

2.2 Indicação para Início do Tratamento

A contagem do LTCD4, a quantificação da CV, juntamente com a avaliação clínica, são fundamentais para o monitoramento da condição imunológica e virológica de PVHA. Diante desses resultados, o clínico é capaz de decidir e

modificar o tratamento. O surgimento da TARV tem por objetivo diminuir a morbidade e mortalidade das PVHA, melhorando a qualidade de vida e principalmente suprimindo a replicação viral (BRASIL, 2013). Sem tratamento, o HIV-1 pode trazer danos ao sistema imunológico, facilitando as infecções e alguns tipos de câncer. Todavia, decidir o melhor momento para o início da terapia depende de diversos fatores (FIOCRUZ, 2013) e especialistas alertam que não se pode menosprezar que os medicamentos podem causar efeitos adversos importantes. Alguns estudos mostram uma expectativa média de vida de 32,5 anos (aos 25 anos no início do tratamento) (ROSSI et al., 2012).

Evidências de benefícios clínicos e principalmente a prevenção da transmissão, estão sendo abordados e incluem a recomendação do início mais precoce do TARV para todos os adultos com infecção pelo HIV-1. Um estudo multicêntrico (GRINSZTEJN et al., 2014) realizado em 9 países com 1763 pessoas infectadas com o HIV-1, onde 886 indivíduos iniciaram o tratamento precocemente e 887 iniciaram tardiamente avaliou que a média de LTCD4 de ambos os grupos, não variou significativamente. No grupo que iniciou o tratamento precoce, as dosagens ficaram em torno de 442 céls/mm³ e no grupo de início tardio, em torno de 428 céls/mm³. Porém as intercorrências foram relevantes nos grupos estudados. Os primeiros eventos clínicos foram reportados em 57 indivíduos que iniciaram o tratamento precocemente, contra 77 do grupo tardio. Eventos de AIDS foram encontrados em 40 participantes em TARV precoce e 61 em TARV tardia, assim como tuberculose em 17 indivíduos com início precoce de terapia versus 34 com terapia tardia.

Este estudo mostra que o início precoce da TARV retardou o tempo de eventos da AIDS e diminuiu a incidência de comorbidades. Os benefícios clínicos registrados, combinados com a redução no risco da transmissão (em torno de 96%), fornece suporte suficiente para o início precoce do tratamento (GRINSZTEJN et al., 2014).

Na maioria dos indivíduos, o início da TARV é acompanhado por elevação da contagem de LTCD4 e pela recuperação imunológica. Isto ocorre geralmente no primeiro ano de tratamento quando se observa uma estabilidade seguida de melhora após o segundo ano (BRASIL, 2013).

A terapia deve ser iniciada em todos os indivíduos que estão dispostos e prontos para iniciar o tratamento. Novas drogas com elevada potência, baixa

toxicidade e boa tolerabilidade aumentam essa viabilidade e atualmente existem diversos esquemas de medicamentos que possibilitam ao clínico a escolha do melhor para adesão pelo paciente (GÜNTHARD et al., 2014). Aconselhamento, medicação e apoio à adesão devem ser oferecidos. Entretanto, os indivíduos que não optem pelo início da TARV, devem permanecer no atendimento clínico, sendo acompanhados regularmente (MELCHIOR, 2003).

Estudos demonstram que os pacientes entram em estresse pós-traumático, com os sintomas equivalentes, ao receber o diagnóstico de HIV, mesmo com aconselhamentos pré e pós-testes (NOBRE; MATOS; UNIFOR, 2012). A adesão é vista como um dos processos mais importantes, interativo e gradual, o primeiro momento de sua abordagem é de extrema importância. Além de estar relacionada aos esquemas medicamentosos, está relacionada também a própria doença que traz estigma, discriminação e mudança no estilo de vida (GUIMARÃES; RAXACH, 2002). Estudos mostram que algum grau de não-adesão ocorre universalmente, tanto em países ricos como em países pobres, ocorrendo mesmo em doenças que envolvem potenciais riscos de vida. A história dos que têm boa adesão é uma história de superação de dificuldades (NOBRE; MATOS; UNIFOR, 2012).

Diversas ações já foram criadas para proporcionar melhor qualidade de vida das PVHA, uma delas foi à distribuição universal de medicamentos, ressaltando-se que o Brasil foi o primeiro país do terceiro mundo a adotar esta medida (NOBRE; MATOS; UNIFOR, 2012). Além de tratamento, o Brasil apresenta uma rede de laboratórios e estratégias de prevenção voltadas aos indivíduos em estado de vulnerabilidade (BONOLO; GOMES; GUIMARÃES, 2007).

Existem evidências também para iniciar TARV em pacientes com progressão lenta da doença, ou seja, aqueles pacientes que são classificados como não progressores de longo prazo, ou "*Long-term non-progressors*" (LTNP), os chamados "controladores virêmicos", pois mantêm uma CV entre 5 a 15 mil cópias de RNA/mL, sendo a maioria com menos de 10 mil cópias e alguns entre 50 e 2000 cópias/mL. Alguns desses LTNP mantêm-se sem carga viral detectável - são os chamados "controladores de elite" (CE) ou "supressores de elite" - e apresentam níveis de RNA indetectáveis sem nunca terem recebido TARV estando infectados por 8 anos, alguns deles, com 20-25 anos (MADEC et al., 2005; OKULICZ et al., 2009). Alguns estudos defendem que embora essas evidências estejam mais fortes que no

passado, ainda são insuficientes para garantir a recomendação do tratamento de rotina nesses pacientes (GÜNTARD et al., 2014). Devido ao quantitativo existente de CE representarem um número muito baixo de indivíduos, a indicação é que se inicie o tratamento para todos.

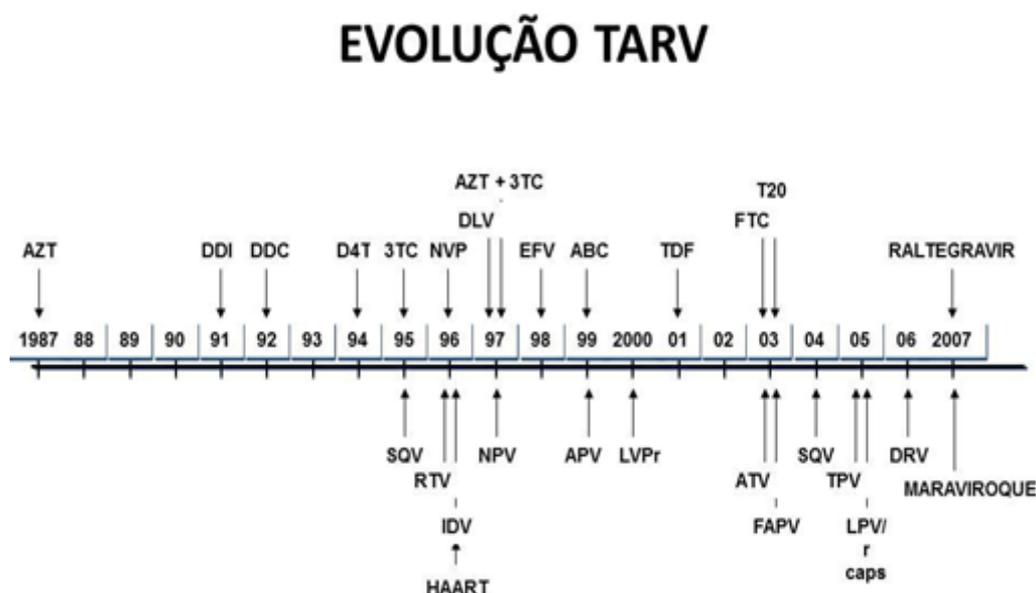
A imunossupressão severa pode persistir em algumas pessoas, especialmente naquelas que apresentam níveis muito baixos de LTCD4 ao iniciar o tratamento. Essa falha na recuperação imunológica do LTCD4 deve servir para alertar a equipe multiprofissional de saúde para potenciais problemas relativos a resposta primária a TARV ou relacionadas a adesão ao tratamento (BRASIL, 2013).

2.3 Esquemas de Tratamento

Desde os primeiros casos relatados, até os dias atuais, houve um grande avanço para o diagnóstico e tratamento da Aids. Estudos populacionais demonstram que com os avanços da TARV, houve um aumento na sobrevivência de PVHA. O primeiro medicamento aprovado para o tratamento da Aids, o AZT, em 1986/1987 que no Brasil, passou a ser fornecida em 1991, pelo MS, iniciou o esquema da monoterapia. Em 1993 e 1994, surgiram as combinações de antirretrovirais e essas eram indicadas para PVHA com contagem de linfócitos LTCD4 entre 200 e 500 cels/mm³. (ROSSI et al., 2012) Em 1996, a TARV tríplice tornou-se padrão no mundo e se mostrou mais eficaz no tratamento dos pacientes. A partir de 2001, foi definido pelo MS um novo protocolo recomendando o esquema antirretroviral tríplice para todos os casos sintomáticos e àqueles que apresentavam contagem de LCD4 menor que 350 cels/mm³. Nesse período a contagem de LTCD4 era o principal marcador prognóstico da infecção pelo HIV. Durante alguns anos esse protocolo foi seguido e para alguns especialistas ainda é a forma que se deve conduzir o início da TARV nos indivíduos assintomáticos (ROSSI et al., 2012).

A partir de 2013 um novo protocolo foi estabelecido pelo MS, recomendando estimular o início imediato de TARV para todas as PVHA, independentemente de sua contagem de LTCD4, ressaltando que quando o tratamento é iniciado precocemente, aumentam-se as chances de se alcançar níveis elevados de LTCD4, além de um impacto clínico favorável (BRASIL, 2013).

Figura 2: Evolução do esquema TARV



Fonte: FAMERP 2010

O tratamento inicial de escolha para PVHA é o comprimido diário em dose única contendo Tenofovir, Efavirenz e Lamivudina (TDF+3TC+EFZ), disponível na rede pública de saúde. A combinação de dois inibidores de transcriptase reversa nucleosídeo, (ITRN) associados a um inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo (ITRNN) é a primeira linha de tratamento segundo o consenso do MS. Como alternativa ao uso de Tenofovir está preconizado o uso de, em ordem de escolha, Zidovudina (AZT), Abacavir (ABC) e Didanosina (DDI). Em situações em que o uso de efavirenz e nevirapina esteja impossibilitado, deve-se proceder à sua substituição por um inibidor de protease, de modo que o esquema antirretroviral fique estruturado com dois ITRN associado a um IP/r. O lopinavir com booster de ritonavir (LPV/r) é a opção preferencial na classe dos inibidores da protease, quando da impossibilidade de uso de ITRNN na composição do esquema (BRASIL, 2013).

2.4 Convivendo com a Medicação

Apesar dos pontos positivos as dificuldades não deixam de existir. Alguns indivíduos ainda sofrem e sentem um grande desconforto ao tomar estas medicações todos os dias (ESSER et al., 2007).

Todo usuário precisa ser esclarecido sobre os efeitos colaterais potenciais de suas medicações, para que possa reconhecê-los e procurar seu médico caso eles

ocorram (ESSER et al., 2007). Para aderir ao tratamento, é necessário que as pessoas adquiram um comportamento que deve ser incorporado em sua rotina diária. As reações positivas do corpo, evidenciadas pelos resultados dos exames laboratoriais, devido a TARV, devem ser usadas para incentivar a adesão (VERVOORT et al., 2007).

Efeitos como a lipodistrofia associada a TARV, ou seja, a distribuição anormal de gordura no corpo que implica em complicações metabólicas, representa uma das reações adversas mais importantes da terapia a longo prazo e deve ser objeto de atenção dos profissionais de saúde (SANTOS et al., 2005).

O uso rotineiro dos medicamentos, inclusive perante outras pessoas, são tidos também como obstáculos quanto à adesão ao medicamento. Pessoas assintomáticas devem ser abordadas e informadas principalmente quanto a questão da diminuição na transmissão da doença. Quando se tem um indivíduo com os sintomas da doença, é muito mais fácil fazê-lo entender o uso da medicação, uma vez que os sintomáticos têm a doença como concreta. Por sua vez quando não apresentam sintoma algum, onde a única prova da existência da doença é associada ao resultado de um exame laboratorial, negam o tratamento por conflito e vontade de esconderem sua situação sorológica (MELCHIOR, 2003).

Os seis primeiros meses do início da TARV são os mais importantes. Nesse período em geral acontece uma melhora clínica e imunológica e uma supressão da CV. Entretanto, podem ocorrer infecções oportunistas e/ou a Síndrome Inflamatória de reconstituição Imune (SIR), assim como desenvolvimento precoce de reação às drogas, como hipersensibilidade, especialmente nos primeiros três meses de tratamento, principalmente em pacientes que iniciam o tratamento com doença avançada e severa imunodeficiência. A partir da elevação da sobrevida observada com a TARV, surgiram complicações crônicas não relacionadas ao HIV, essas se assemelham a processos degenerativos típicos do envelhecimento, podendo ser resultantes de processos diversos, tais como presença de comorbidades, toxicidade relacionada aos medicamentos e ativação inflamatória persistente (BRASIL, 2013).

Embora a TARV impeça complicações e prolongue a vida, não é capaz de restaurar completamente a saúde. Pacientes tratados a longo prazo, ainda por motivos desconhecidos, permanecem com maior risco do que o esperado para um número de complicações tipicamente associados com o envelhecimento, incluindo doenças cardiovasculares, osteoporose, câncer e outras doenças, mesmo em pessoas consideradas CE, mostram maior ativação imune do que pessoas HIV-

negativas e também estão com maior risco dessas doenças. O efeito potencial do HIV sobre a saúde é mais exposto por um número de anormalidades imunológicas que persistem apesar da eficaz supressão da replicação da carga viral (DEEKS, 2011). Diante as conseqüências a longo prazo da inflamação crônica, há uma necessidade de compreender as causas e desenvolver intervenções que atenuem os efeitos da inflamação e ativação imunológica em pessoas que vivem com a infecção pelo HIV. Normalmente, as respostas imunes são autolimitadas e cessam quando não são mais necessárias, mas quando são confrontadas com uma ameaça permanente, como a infecção pelo HIV crônica, o sistema imunológico apresenta elevação persistente de citocinas e outros processos imunológicos que podem danificar órgãos, incluindo o coração e o cérebro (ERLANDSON; CAMPBELL, 2015).

A inflamação apresenta conseqüências em diversos problemas de saúde, mas tornam-se piores em pessoas com HIV, pois a presença contínua do vírus mantém LTCD4 e LTCD8 em constante estado de ativação. A grande questão agora, é entender o processo de inflamação de alto nível e as doenças relacionadas a ele (ERLANDSON; CAMPBELL, 2015).

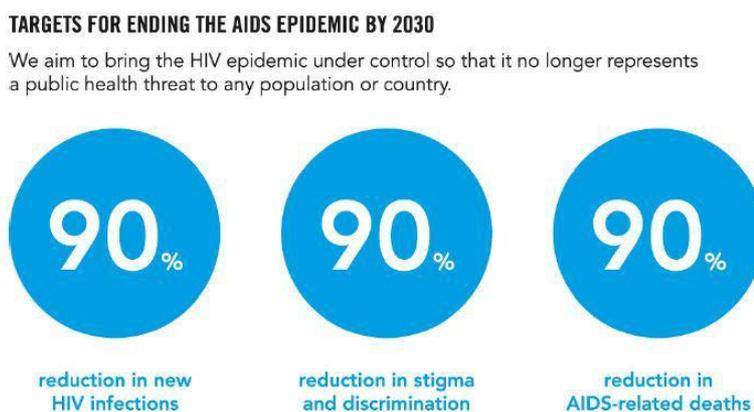
Essas diversas situações servem de alerta aos profissionais de saúde para que motivem e busquem a melhor forma de entendimento para o indivíduo, lembrando que isto deve implicar diretamente na qualidade de vida das PVHA, quebrando os obstáculos referentes à adesão (CARVALHO, 2008).

2.5 Meta 90-90-90

Momentos decisivos são aqueles que se escolhe um plano de ação dentre vários outros para uma situação-problema. Todo processo decisório produz uma escolha final e trazem reflexos em longo prazo. A escolha certa determinará o curso futuro da pandemia do HIV (UNAIDS, 2015). Com a intenção de por fim à epidemia de Aids até 2030 foram definidos no documento UNAIDS (2014a) três metas para o tratamento da síndrome a serem atingidas até 2020. A meta 90-90-90 estabelecida pelo país perante a ONU, e que foi assumida também recentemente pelo bloco dos BRICS (formado por Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul) e por outros países, consiste em ter até 2020, 90% das pessoas com HIV diagnosticadas. Deste grupo, 90% seguindo a terapia antirretroviral e, dentre as pessoas tratadas, 90% com carga viral indetectável, sem que possam transmitir o vírus. A meta mundial prevê novas infecções limitadas a 500 mil ao ano e zero discriminação. Segundo o documento,

essas metas possibilitarão atingir objetivos ainda mais ambiciosos para 2030, que possivelmente garantirão o fim da epidemia de AIDS. Estima-se que em 2030 haverá redução de 90% no número de novos casos, 90% no número de mortes por AIDS e 90% na discriminação de PVHA (BRASIL, 2013).

Figura 3: Plano de ação 90 90 90



METAS UNAIDS 90 90 90

2.6 Falha do Tratamento

A falha virológica é caracterizada quando a quantificação da CV plasmática é detectável após seis meses do início ou modificação do tratamento antirretroviral, ou por detecção da CV nos indivíduos que a mantinham indetectável na vigência de tratamento. Todavia, a resistência viral, a toxicidade das drogas e a necessidade de alta adesão ao tratamento permanecem como importantes barreiras ao sucesso prolongado da terapia. As taxas de quantificação viral devem ser confirmadas em coletas consecutivas após intervalo de pelo menos quatro semanas da anterior. A falha virológica, considerada uma das causas mais freqüentes de baixa adesão, pode reduzir os benefícios em relação à recuperação do sistema imune além de aumentar o risco de progressão de doença, caracterizando uma falha terapêutica, aumentando o risco à resistência aos antirretrovirais. Portanto, deve ser o principal parâmetro para a definição de falha à terapia antirretroviral, particularmente após a terapia inicial (BRASIL, 2013).

O aumento progressivo da complexidade da TARV vem exigindo contínua atualização do médico-assistente. A assistência de excelência ao paciente com HIV/AIDS requer a aplicação cotidiana de princípios de cuidado primário, medicina

de família e abordagem de doenças crônicas, além de conhecimento básico em múltiplas especialidades para o manejo das complicações frequentemente associadas à infecção pelo HIV (CECCATO et al., 2004).

Além dos prejuízos imunológico e clínico da viremia persistente, a falha virológica repercute em termos de resistência viral a drogas e, conseqüentemente, nas futuras opções terapêuticas. A manutenção dos antirretrovirais na presença de carga viral detectável leva a acúmulo de mutações de resistência. Cerca de 60% dos indivíduos mantidos nessa condição desenvolvem novas mutações de resistência após 18 meses, em um índice calculado como sendo de 1,61 nova mutação adquirida por ano (NAPRAVNIK et al., 2005). Após um ano de viremia persistente, há perda de uma opção de droga em cerca de 30% dos pacientes (HATANO et al., 2006). Quanto mais elevada a CV na presença da medicação, maior a chance de seleção de novas mutações de resistência (NAPRAVNIK et al., 2005).

Para iniciar o projeto de um novo esquema, deve se considerar a TARV anterior, exposição, perfil anterior de resistência, interações medicamentosas, e a história da intolerância ou efeitos tóxicos ocorridos para cada indivíduo (BRASIL, 2013).

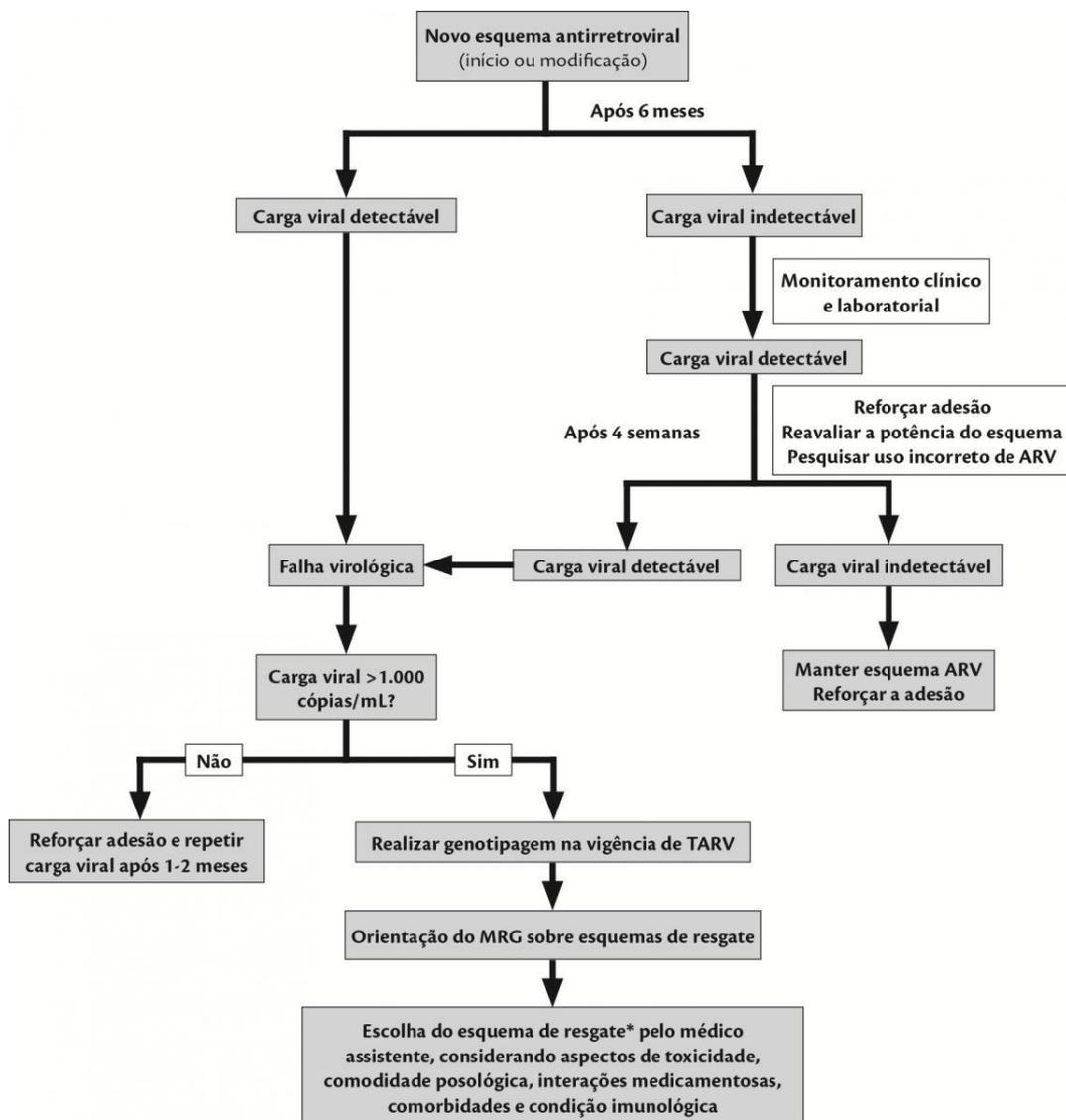
2.7 Terapia de Resgate

Embora as taxas de sucesso da TARV sejam elevadas, pacientes em falha virológica normalmente necessitam de mudanças em seus esquemas antirretrovirais, o tratamento denominado “esquema de resgate”. Durante a terapia, em decorrência de diversos fatores tais como natureza altamente mutável do vírus HIV e a falta de adesão ao tratamento, pode ocorrer a seleção de cepas virais resistentes, o que compromete a ação das drogas. O reconhecimento precoce da falha virológica e a escolha adequada e oportuna do novo tratamento são fundamentais para minimizar as conseqüências da supressão viral parcial ou incompleta (BRASIL, 2013). Importante salientar também que caso o vírus desenvolva resistência a alguma droga, é preciso considerar o risco de resistência cruzada entre medicamentos da mesma classe.

O exame de genotipagem do HIV-1 é usado como ferramenta de detecção de resistência aos antirretrovirais, pois este identifica mutações específicas dos genes virais que conferem resistência a um ou mais medicamentos (TONAMI, 2014).

O teste apresenta o benefício de escolha de esquemas antirretrovirais com maior chance de supressão viral. Com base na identificação de mutações de resistência propicia o uso de medicamentos ativos por períodos mais prolongados, evita trocas desnecessárias de antirretrovirais, evita a toxicidade de medicamentos inativos, além de melhorar a relação custo-efetividade (BRASIL, 2013). Os primeiros alvos da TARV foram as enzimas transcriptase reversa e protease do HIV-1, atualmente com o desenvolvimento de novas classes de antirretrovirais, um significativo progresso em indivíduos multi experimentados e com cepas resistentes tem sido avaliado de modo significativo (BRASIL, 2013).

Figura 4: Resgate da Terapia



* Solicitar autorização para câmaras técnicas ou Ministério da Saúde caso o esquema de resgate seja estruturado com medicamentos de terceira linha

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a resposta imunoviológica após dois anos de TARV em indivíduos com infecção pelo HIV-1 atendidos no Ambulatório de Imunologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

3.2 Objetivo Específico

- Determinar o tempo transcorrido do diagnóstico da infecção ao início da TARV, separando os grupos em progressores lentos e progressores rápidos.
- Determinar e comparar os valores de quantificação da CV do HIV-1 antes e após dois anos de TARV nos indivíduos com infecção pelo HIV-1;
- Determinar e comparar as contagens de LTCD4 antes e após dois anos de TARV nos indivíduos com infecção pelo HIV-1;
- Comparar os valores de CV e LTCD4 entre os grupos progressores lentos e progressores rápidos.

3.3 Critérios de inclusão

Indivíduos de ambos os sexos, infectados pelo HIV-1, em uso de TARV por um período mínimo de dois anos, adultos, progressores lentos e progressores rápidos atendidos no Ambulatório de Imunologia do HUGG.

3.4 Critérios de exclusão

Indivíduos com incompletude de dados laboratoriais (CV e LTCD4) nos prontuários médicos, indivíduos com achados laboratoriais com positividade para HTLV, crianças.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo transversal, com base na análise de 70 prontuários de pacientes infectados pelo HIV-1 em acompanhamento no Ambulatório de Imunologia do Serviço de Clínica Médica B do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade do Rio de Janeiro (UNIRIO), centro de referência para pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida. Entre uma coorte de 2900 indivíduos, foram selecionados 35 pacientes com início de TARV igual ou superior a 8 anos (progressores lentos - A) e 35 indivíduos de forma aleatória com início de TARV inferior a oito anos após o diagnóstico (progressores rápidos - grupo B). As médias de LTCD4 e CV foram definidas em tempos 0 (indivíduo sem TARV), 1 (indivíduo em início de TARV) e 2 (indivíduos após 2 anos de TARV).

O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) não foi necessário, por ser um estudo transversal e retrospectivo, que empregou apenas algumas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucional e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição. Os dados foram manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos sujeitos de pesquisa. Os resultados decorrentes do estudo foram apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos sujeitos de pesquisa. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) da instituição sob o número 47485415.9.0000.5258.

A CV do HIV-1 foi determinada utilizando-se os equipamentos seguintes: M2000 (RT-PCR em Tempo Real; Abbott, Chicago, IL, EUA), VERSANT HIV-1 RNA 3.0 (Bdna; Bayer HealthcareLLC/Bayer Corporation, EUA) e NucliSens HIV-1 QT (Siemens, bioMe-rieux, Inc Durham, North Carolina, EUA). A contagem de LTCD4 e LTCD8 foi realizada utilizando o citômetro de fluxo BD FACSCalibur (Becton e Dickinson, São Paulo, Brasil).

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no projeto acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste apenas para os fins descritos. Os dados como sexo, idade, quantificação da CV do HIV-1 e contagem de LTCD4 foram inseridos em uma planilha e utilizados para as análises estatísticas.

Foram consultadas revisões de artigos de literatura médica, publicado nos últimos anos, e as bases de dados utilizados para a pesquisa incluíram Pubmed/ Medline, Lilacs, SciElo e Bireme.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados como sexo, idade, quantificação da CV e contagem de LTCD4 foram inseridos em uma planilha do Microsoft Excel e foram utilizados para as análises estatísticas.

Os dados quantitativos foram apresentados como média, desvio-padrão ou mediana, valores mínimo e máximo, e os dados categóricos como frequências e seus intervalos de 95% de confiança. Foi utilizado o programa estatístico R (R Core Team, 2016) e as bibliotecas ggplot2 (WICKHAM, 2009) para os gráficos, lattice e plyr. Foi utilizado também o programa estatístico Welch t-test ou variâncias desiguais t-test, que é utilizado para testar a hipótese que duas populações tem médias iguais. Welch test é uma adaptação de Student t-test.

O pressuposto para o teste é que ambos os grupos são amostrados a partir de distribuições normais com variâncias iguais. A hipótese nula é que os dois meios são iguais, e a alternativa é que elas não são (WICKHAM, 2009).

6. RESULTADOS

Foram selecionados 70 indivíduos, sendo 27 do sexo masculino e 41 do sexo feminino. Os grupos apresentavam faixa etária média de 47 anos e todos estavam em uso de TARV. Não houve diferença estatística significativa em relação ao sexo.

Foram excluídos 2 indivíduos por apresentarem positividade para o exame de HTLV ou incompletude de exames laboratoriais.

Dos 35 pacientes estudados classificados como progressores lentos, apresentaram uma média de 12,43 anos para o início da TARV e desvio padrão de 4,32. Dos 33 pacientes estudados classificados como progressores rápidos, apresentaram uma média de 4,03 anos para o início da TARV e desvio padrão de 1,96. A diferença entre as datas de diagnóstico do HIV-1 até o momento de início da TARV apresentavam diferença entre os indivíduos com variação de 1 a 26 anos.

Todos os indivíduos na pesquisa iniciaram TARV pelo menos até 2013 para que pudessem ser avaliados num período de 2 anos. Não foi avaliado no estudo se as pessoas mantinham a adesão a TARV.

As médias da contagem de LTCD4 antes do início da TARV (tempo 0), nos grupos A e B foram 478 cells/mm³ e 411 cells/mm³. Não houve diferença significativa entre os grupos estudados ao nível de confiança de 95%. As médias da contagem de LTCD4 no início do tratamento (tempo 1), nos grupos A e B foram 393 cells/mm³ e 432 cells/mm³. Não houve diferença significativa entre os grupos estudados ao nível de confiança de 95%. As médias de contagem de LTCD4 após 2 anos de tratamento (tempo 2), nos grupos A e B foram 574 cells/mm³ e 723 cells/mm³ e apresentaram diferença significativa estatística ao nível de confiança de 95% entre os grupos estudados, conforme ilustrado na tabela 1 e 2.

Tabela 1: Média de LTCD4 em Progressores Lentos x Progressores Rápidos

Tempo	P. lentos (N=35) cells/mm ³	P. rápidos (N=33) cells/mm ³
0	478	411
1	393	432
2	574	723

Tempo: 0 sem uso de TARV, 1 início de TARV e 2 dois anos após.

Número total = 68 / * 2 indivíduos excluídos

Tabela 2: Média de LTCD4 em Progressores Lentos e Progressores Rápidos nas fases sem TARV, início e após dois anos de TARV

A 0	A 1	A 2	B 0	B 1	B 2
402	289	333	473	301	299
475	439	535	400	449	749
405	266	661	*	605	988
363	320	525	239	171	226
401	182	774	*	1028	1184
328	181	332	291	392	892
659	356	702	322	478	970
*	254	721	471	633	801
400	180	731	245	398	646
372	449	554	407	477	831
574	182	254	399	373	698
530	540	435	328	353	674
547	578	810	323	314	918
751	593	537	476	428	579
556	332	797	207	351	731
786	531	725	*	360	1212
382	392	625	354	386	244
449	305	332	462	488	847
425	236	315	311	394	748
417	249	163	627	467	1423
595	390	569	435	412	619
521	207	620	421	473	648
415	328	545	464	682	680
593	359	718	343	264	542
270	305	432	381	213	565
*	620	560	449	397	384
388	463	537	390	307	404
427	400	572	*	148	70
583	420	413	439	447	874
654	551	1333	341	381	339
478	454	648	566	607	1104
36	327	587	767	767	1096
595	771	649	502	510	907
536	487	385			
*	714	67			

* Dado não obtido

A: Progressores Lentos

B: Progressores Rápidos

0: Período sem medicação

1: Período de início da TARV

2: Período após dois anos de TARV

Tabela 3: Média de CV em Log na base 10 em Progressores Lentos e Progressores Rápidos nas fases sem TARV, início e após dois anos de TARV

A 0	A 1	A 2	B 0	B 1	B 2
3,87	3,18	3,2	4,34	3,21	3,77
3,31	1,6	1,6	4,36	2,77	1,6
4,11	2,92	1,6	3,73	2,33	*
4,63	4,76	1,6	*	*	1,91
4,89	5,15	1,69	*	*	2,15
3,38	2,19	1,6	*	3,42	2,81
3,6	2,73	1,6	4	2,44	1,6
*	*	1,6	4,4	2,57	1,69
4,27	3,13	1,6	4,9	2,48	1,6
3,75	2,78	1,6	2,79	1,6	1,6
3,85	2,06	2,72	4,05	2,38	1,86
3,63	3,3	2,49	4	2,48	1,6
1,6	1,82	1,6	3,61	2,81	1,6
3,11	2,75	2,52	5,14	3,57	1,6
4,09	2,83	1,6	4,31	3,09	3,74
4,51	2,51	1,6	5,2	2,76	1,6
3,87	2,18	1,6	*	2,56	1,6
3,8	2,73	4,11	4,23	4,32	4,74
4,57	4,25	1,76	3,37	2,08	1,6
4,66	5	3,47	*	2,17	1,61
4,45	2,86	1,95	4,19	3,88	1,62
4,21	3,53	1,85	4,39	2,49	1,6
3,52	2,36	1,6	5,32	2,29	1,6
3,8	2,9	1,6	3,39	2,32	1,6
4,05	2,58	1,63	4,86	2,63	1,62
*	3,74	1,6	3,55	5,5	1,6
4,03	2,04	1,6	3,99	3,26	3,2
3,16	2,89	1,6	4,96	2,96	1,67
3,07	4,76	1,6	*	6,04	6,1
4,64	2,19	1,71	4,75	2,84	1,6
4,05	2,85	1,7	4,04	3,37	2,08
NA	1,64	2,44	4,64	3,86	1,6
4,31	3,02	3,94	4,31	2,71	1,6
4,13	2,98	2,66	4,96	2,22	1,6
*	3,19	4,08			

* Dado não obtido

A: Progressores Lentos

B: Progressores Rápidos

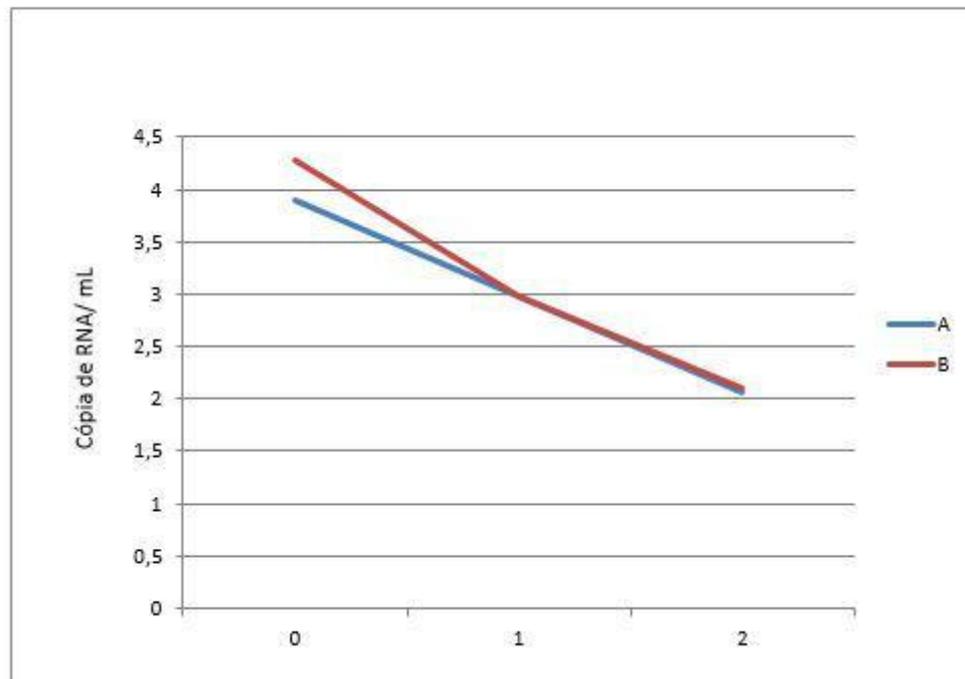
0: Período sem medicação

1: Período de início da TARV

2: Período após dois anos de TARV

As médias de quantificação da CV, nos três tempos avaliados, não apresentaram diferença estatística significativa nos grupos estudados ao nível de confiança de 95% conforme ilustrado na tabela 3. Os valores na Tabela 3 foram avaliados em escala logarítmica devido a facilidade de visualização dos resultados. O valor de 1.6 log corresponde à quantificação de CV de 40 cópias de RNA/mL ou CV indetectável. (log base 10)

Figura 5: Carga Viral em Progressores lentos e Rápidos



Tempo: 0 sem uso de TARV, 1 início de TARV e 2 dois anos após.

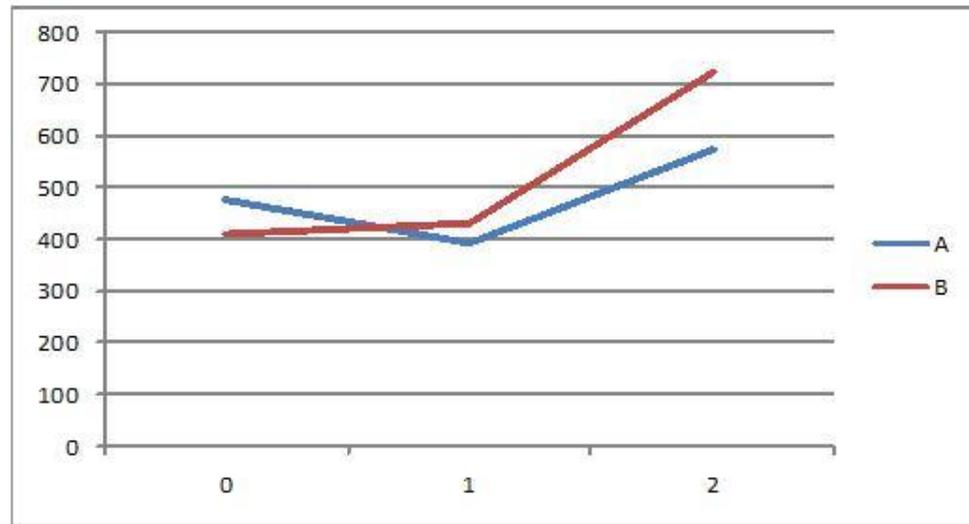
A = Progressores lentos

B = Progressores rápidos

Alguns exames não foram inseridos, devido a falta do mesmo em um determinado momento, mas estes dados não foram relevantes para a avaliação da estatística. Vale ressaltar que no grupo de progressores lentos estudado, oito indivíduos ficaram por um período de 15 anos ou mais sem o uso de TARV.

O gráfico de linhas mostra a média de contagens de LTCD4 para progressores lentos e rápidos, comparados nos tempos sem TARV, início e após dois anos de TARV.

Figura 6: LTCD4 em Progressores Lentos x Progressores Rápidos



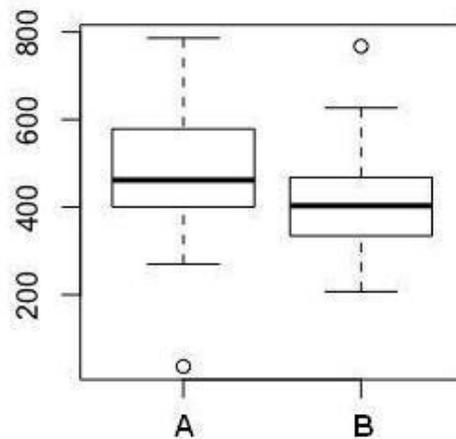
Tempo: 0 sem uso de TARV, 1 início de TARV e 2 dois anos após.

A = Progressores lentos

B = Progressores rápidos

Representação gráfica de média de contagem de LTCD4 para os grupos A e B. Utilizado análise do p-valor, que é a probabilidade de significância e onde p apresenta valor se menor ou igual a 0,05. todos os indivíduos da pesquisa sem uso de TARV. Hipótese alternativa: diferença verdadeira das médias é diferente de zero. Intervalo de confiança de 95% p-valor = 0,05339

Figura 7: Linfócitos TCD4 em T0 em Progressores Lentos X Progressores Rápidos



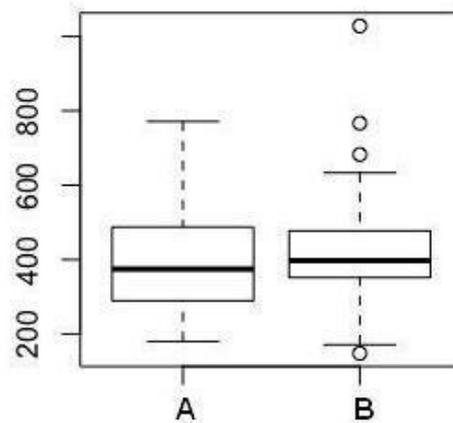
Welch two sample t-test p=0,05339

A = Progressores lentos

B = Progressores rápidos

Considerando as médias de tempo de início de tratamento a contagem de LTCD4 não foi determinante para uso da TARV, visto que os dois grupos tiveram valores de médias semelhantes. Hipótese alternativa: diferença verdadeira das médias é diferente de zero. Intervalo de confiança de 95% p-valor = 0,3403 Conforme ilustrado em figura 7.

Figura 8: Linfócitos TCD4 em Progressores em T1 Lentos X Progressores Rápidos



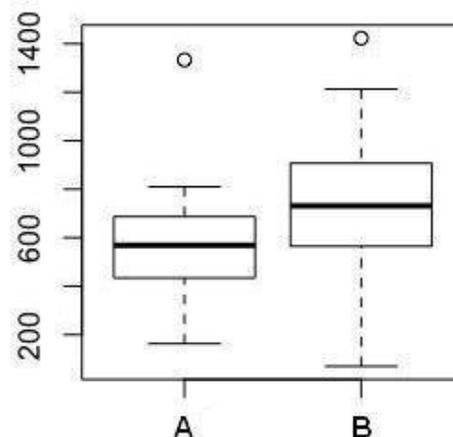
Welch two sample t-test $p=0,3403$

A = Progressores lentos

B = Progressores rápidos

O estudo mostrou que quando o tratamento é iniciado precocemente, aumentam-se as chances de se alcançar níveis mais elevados de LTCD4. Hipótese alternativa: diferença verdadeira das médias é diferente de zero. Intervalo de confiança de 95% p-valor = 0,02388 Figura 8.

Figura 9: Linfócitos TCD4 em T2 Progressores lentos X Progressores Rápidos



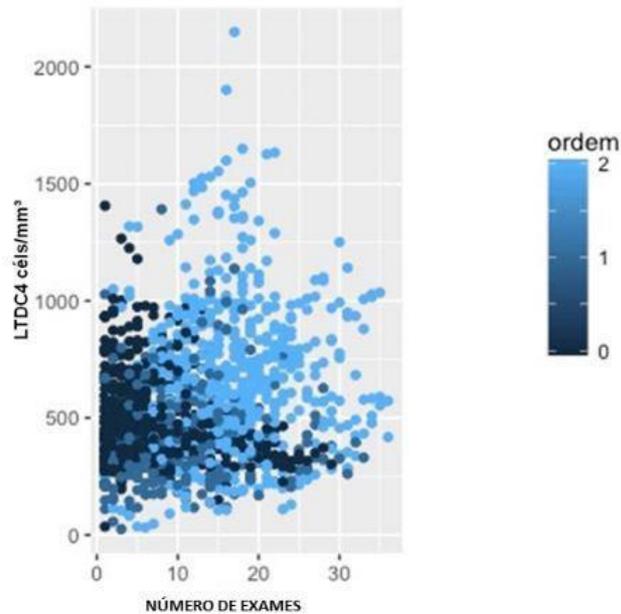
Welch two sample t-test $p=0,02388$

A = Progressores lentos

B = Progressores rápidos

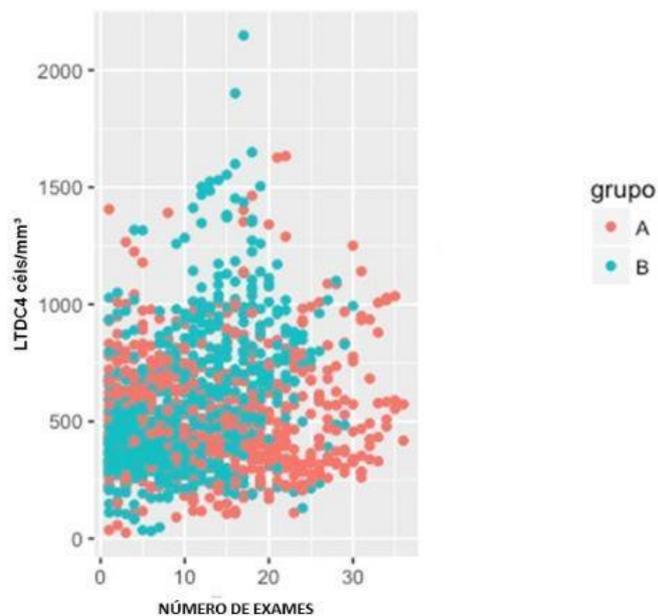
Os gráficos abaixo evidenciam a dispersão dos LTCD4 em períodos diferentes de uso de TARV por exames realizados e por progressores lentos e rápidos por exames realizados.

Figura 10: Gráfico de Dispersão de LTCD4



Progressores lentos e progressores rápidos nas fases sem tratamento, início e após dois anos de TARV.

Figura 11: População de LTCD4 nos Grupos estudados



7. DISCUSSÃO

Em 2016, o mundo vivenciou os 35 anos da epidemia de Aids no Brasil, a estimativa é que 752 mil pessoas vivam com o HIV em território nacional. Destas, 589 mil estão diagnosticadas (dados de 2013). Entre os diagnosticados, já aderiram a TARV 404 mil pessoas (49 mil delas somente no ano passado), e dentre os pacientes tratados, 338 mil encontram-se com a CV indetectável (45 mil deles somente em 2014). Três décadas após a publicação dos primeiros relatos da doença, observa-se a manutenção da epidemia a despeito de pesquisas e de novos medicamentos antirretrovirais. Desde a implementação do tratamento, em 1997, até os dias atuais, o crescente acesso à TARV combinada reduziu a mortalidade global por Aids (BRASIL, 2013).

O estudo aborda indivíduos em diferentes diretrizes de início do tratamento, pois possui análise de amostras entre 1987 a 2013. Até o ano de 2013, o critério definidor para o início do tratamento era a contagem de LTCD4 ou algum evento clínico relacionado à Aids. No Brasil, desde dezembro de 2013, com a adoção do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos, o MS indica aos profissionais de saúde o tratamento antirretroviral para todas as pessoas com HIV, independentemente dos níveis de LTCD4 (protocolo de diretrizes MS (2013)).

A tabela 1 mostra os achados encontrados para as contagens de LTCD4 no período em que os grupos estavam sem TARV e as contagens encontradas no período de início, com valores que não variaram (p -valor= 0,3403 e p -valor= 0,02388). De acordo com o estudo multicêntrico, podendo-se avaliar que o critério para o início de TARV, não foi o marcador imunológico LTCD4, mas provavelmente um evento clínico.

Os resultados do estudo apontaram uma recuperação maior da resposta imunológica no grupo de progressores rápidos após o uso de TARV, corroborando com os estudos descritos em literatura e com o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos MS (2013).

Ao analisar o impacto da CV após o uso de TARV, os grupos em sua maioria mantiveram um nível indetectável de cópias do RNA/mL do vírus. Independente do momento de início do tratamento, a TARV impede a replicação viral, e inibe a produção de partículas virais a níveis abaixo de 50 cópias/mL.

Grinsztejn et al. 2014, mostrou os benefícios clínicos registrados após o tratamento precoce, e principalmente a redução no risco da transmissão em torno de 96%.

Santos et al., descreveu em 2005 que o uso rotineiro dos medicamentos podem levar a seleção de cepas resistentes, causar inflamação crônica e lipodistrofia, além de diversos outros efeitos colaterais. Devido a estes aspectos o uso precoce do tratamento é questionável em indivíduos assintomáticos, principalmente em progressores lentos ou controladores de elite. Além disso, a adesão ao tratamento pode ser um fator limitante do tratamento precoce.

É fundamental que os indivíduos estejam dispostos a aceitar o início do TARV e aqueles que não optem pelo tratamento, devem permanecer no atendimento clínico. Uma vez que, a adesão é vista como um dos processos mais importante, interativo e gradual ao sucesso terapêutico (Guimarães e Raxach 2002). A adesão não foi avaliada nesta etapa do trabalho, porém sabe-se que a mesma pode impactar nos dados abordados.

Até o momento existem poucos estudos que evidenciam o tempo transcorrido entre o diagnóstico e o início do tratamento. Os estudos apontados demonstram relação entre o marcador LTCD4 em indivíduos com tratamento tardio e precoce, relacionados a comorbidades e eventos Aids. O estudo START, aberto em março de 2011, foi conduzido pela Rede Internacional para Iniciativas Estratégicas em Ensaio Globais de HIV (INSIGHT) em 215 locais de 35 países. O estudo envolveu 4.685 homens e mulheres infectados pelo HIV com 18 anos e mais, sendo a média de idade de 36 anos. Os participantes nunca haviam recebido TARV e foram recrutados com contagens de células LTCD4 na faixa normal – acima de 500 células/mm³). Aproximadamente metade dos participantes do estudo foram randomizados para iniciar terapia antirretroviral imediata (tratamento precoce), e os demais foram randomizados para adiar o tratamento até que sua contagem de LTCD4 caísse para 350 células/mm³. Em média, os participantes do estudo foram acompanhados durante três anos, o estudo randomizado (no qual os integrantes são escolhidos de forma aleatória) descobriu que indivíduos infectados pelo HIV têm um risco consideravelmente menor de desenvolver Aids ou outras doenças graves se começarem a tomar medicamentos antirretrovirais mais cedo, quando suas contagens de células

LTCD4 estiverem altas. Em conjunto com dados de estudos anteriores, os quais mostraram que a TARV reduziu o risco de transmissão do HIV a parceiros sexuais não infectados, esses achados apoiam a oferta de tratamento para todas as pessoas com HIV.

Como perspectiva desse estudo, é recomendado a avaliação clínica do indivíduo e eventos relacionados à Aids, além de efeitos colaterais medicamentosos e a resposta imunológica pelo marcador LTCD8.

É evidente que a TARV oferece benefícios às pessoas com o HIV-1 e os estudos apontados demonstram esses resultados, principalmente relacionado a redução da transmissão quando a CV tem níveis indetectáveis e a restauração das células LTCD4. Porém, o início do tratamento de forma individualizada pode ser a melhor diretriz, mediante análise da contagem de LTCD4, quantificação da carga viral e fatores clínicos. Uma vez que, o paciente com infecção pelo HIV, possui uma doença multifatorial, com alguns indivíduos tendo o controle virológico da infecção pelo HIV-1, porém os efeitos colaterais do medicamento afetam a qualidade de vida do indivíduo.

8. CONCLUSÃO

O tratamento dos indivíduos infectados pelo HIV-1 tem sido um desafio. Conhecer os diferentes fatores que podem influenciar na resposta terapêutica é fundamental para reduzir a letalidade da doença.

A decisão médica continua sendo soberana diante do quadro clínico, exames laboratoriais e principalmente se o indivíduo está pronto para o início do tratamento. É evidente que o primeiro momento da abordagem ao paciente quanto ao uso da sua medicação, é de extrema importância para a sua adesão ao tratamento.

Embora o início precoce generalizado aliado a falta de adesão ao tratamento possibilite a resistência viral e toxicidade das drogas podendo ocasionar falha terapêutica e a necessidade de terapia de resgate, os dados encontrados nesse estudo demonstraram benefícios para a maioria dos indivíduos, justificando seu uso à critério médico e de acordo com o paciente. A TARV melhora a taxa de sobrevivência, além de reduzir o número de transmissões.

O estudo oferece dados que apóiam as atuais diretrizes de tratamento do HIV-1 que recomendam que todos os indivíduos infectados e que estejam assintomáticos tomem antirretrovirais, independentemente da contagem de LTCD4, devido a sua maior recuperação quando o início do tratamento é precoce. Foi observado que há um maior benefício para a saúde de uma pessoa infectada pelo HIV, iniciar a TARV mais cedo, pois além de melhorar a saúde dos indivíduos ao baixar a carga viral, reduz o risco de transmitir o HIV a outras pessoas e esses resultados têm implicações em nível mundial para o tratamento do HIV.

Diante dos dados apresentados, torna-se indispensável mencionar a necessidade que as pessoas devem receber as orientações suficientes para entender o uso da TARV, entendendo que o HIV-1 causa danos persistentes ao sistema imune aumentando a incidência de doenças oportunistas e respostas inflamatórias contínuas.

Nos últimos 35 anos, a epidemia trouxe conseqüências para as famílias, países e pessoas, mas aliado a essas conseqüências, trouxe também um grande conhecimento científico, protocolos e diretrizes e uma imensa busca de profissionais de saúde para que se possa entender a cada dia os problemas

relacionados às dificuldades pertinentes a doença, garantindo boas condições de saúde e qualidade de vida às PVHA.

REFERÊNCIAS

BARNETT, D. et al. Cd4 immunophenotyping in hiv infection. *Nature Reviews Microbiology*, Nature Publishing Group, v. 6, p. S7–S15, 2008.

BARTLETT, J.; GALLANT, J. E. Tratamento clínico da infecção pelo hiv. *Vorsatz CM, tradutor. Rio de Janeiro: Viterbos*, p. 1–2, 2004.

BONOLO, P. d. F.; GOMES, R. R. d. F. M.; GUIMARÃES, M. D. C. Adesão à terapia anti-retroviral (hiv/aids): fatores associados e medidas da adesão. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde, v. 16, n. 4, p. 267–278, 2007.

BRASIL. *Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais - História da Aids*. 2013. <<http://www.aids.gov.br/pagina/historia-da-aids>>. Acesso em 14/04/2016.

BRASIL, M. S. *PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS*. 2013.

CARVALHO, G. d. S. *Pessoas vivendo com HIV/AIDS: vivências do tratamento antiretroviral*. Tese (Doutorado) — Dissertação de mestrado). Disponível em <http://www.uel.br/pos/saudecoletiva/Mestrado/diss/97.pdf>, 2008.

CECCATO, M. d. G. B. et al. Compreensão de informações relativas ao tratamento anti-retroviral entre indivíduos infectados pelo hiv hiv patients' understanding of information on antiretroviral therapy. *Cad. Saúde Pública*, SciELO Public Health, v. 20, n. 5, p. 1388–1397, 2004.

CONTROL, C. for D.; (CDC, P. et al. The global hiv/aids pandemic, 2006. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, v. 55, n. 31, p. 841, 2006.

DEEKS, S. G. Hiv infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annual review of medicine*, NIH Public Access, v. 62, p. 141, 2011.

ERLANDSON, K. M.; CAMPBELL, T. B. Inflammation in chronic hiv infection: What can we do? *Journal of Infectious Diseases*, Oxford University Press, v. 212, n. 3, p. 339–342, 2015.

ESSER, S. et al. Side effects of hiv therapy. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, Wiley Online Library, v. 5, n. 9, p. 745–754, 2007.

FIOCRUZ. *Agência Fiocruz de Notícias - Aids*. 2013. <<https://agencia.fiocruz.br/aids>>. Acesso em 14/03/2016.

GREENE, W. C. A history of aids: looking back to see ahead. *European journal of immunology*, Wiley Online Library, v. 37, n. S1, p. S94–S102, 2007.

GRINSZTEJN, B. et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of hiv-1 infection: results from the phase 3 hptn 052 randomised controlled trial. *The Lancet infectious diseases*, Elsevier, v. 14, n. 4, p. 281–290, 2014.

GUIMARÃES, M. d. S.; RAXACH, J. A questão da adesão: os desafios impostos pela aids no brasil e as respostas do governo, de pessoas e da sociedade. *Impulso*, v. 32, p. 69–89, 2002.

GÜNTHARD, H. F. et al. Antiretroviral treatment of adult hiv infection: 2014 recommendations of the international antiviral society–usa panel. *Jama*, American Medical Association, v. 312, n. 4, p. 410–425, 2014.

HATANO, H. et al. Rate of viral evolution and risk of losing future drug options in heavily pretreated, hiv-infected patients who continue to receive a stable, partially suppressive treatment regimen. *Clinical infectious diseases*, Oxford University Press, v. 43, n. 10, p. 1329–1336, 2006.

MADEC, Y. et al. Spontaneous control of viral load and cd4 cell count progression among hiv-1 seroconverters. *Aids*, LWW, v. 19, n. 17, p. 2001–2007, 2005.

MARTINS, T. et al. Cenário epidemiológico da infecção pelo hiv e aids no mundo. *Fisioterapia & Saúde Funcional*, v. 3, n. 1, p. 4–7, 2014.

MELCHIOR, R. *Avaliação da organização da assistência ambulatorial a pessoas vivendo com HIV/AIDS no Brasil: análise de 322 serviços em 7 estados brasileiros (CE, MA, MS, PA, RJ, RS, SP)*. Tese (Doutorado) — Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública. Departamento de Epidemiologia, 2003.

NAPRAVNIK, S. et al. Hiv-1 drug resistance evolution among patients on potent combination antiretroviral therapy with detectable viremia. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, LWW, v. 40, n. 1, p. 34–40, 2005.

NEMES, M. I. B. et al. Avaliação da qualidade da assistência no programa de aids: questões para a investigação em serviços de saúde no brasil evaluating quality of care in an aids program: health services research issues in brazil. *Cad. saúde pública*, SciELO Brasil, v. 20, n. Sup 2, p. S310–S321, 2004.

NOBRE, A. C. L.; MATOS, V. C. de; UNIFOR, C. Avaliação da adesão à terapia antirretroviral de pacientes portadores de hiv. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde. São Paulo* v, v. 3, n. 1, p. 37–41, 2012.

OKULICZ, J. F. et al. Clinical outcomes of elite controllers, viremic controllers, and long-term nonprogressors in the us department of defense hiv natural history study. *Journal of Infectious Diseases*, Oxford University Press, v. 200, n. 11, p. 1714–1723, 2009.

R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria, 2016. Disponível em: <<https://www.R-project.org/>>.

ROSSI, S. M. G. D. et al. Impacto da terapia antirretroviral conforme diferentes consensos de tratamento da aids no brasil. *Rev Panam Salud Publica*, SciELO Public Health, v. 32, n. 2, p. 117, 2012.

SANTOS, C. P. et al. Self-perception of body changes in persons living with hiv/aids: prevalence and associated factors. *Aids*, LWW, v. 19, p. S14–S21, 2005.

SILVA, C. G. S. d. Serviço de assistência especializada (sae): uma experiência profissional. *Psicologia: ciência e profissão*, Conselho Federal de Psicologia, v. 27, n. 1, p. 156–163, 2007.

SILVA, R. C. *Avaliação dos anticorpos monoclonais ANTI-CD3, ANTI-CD4 e ANTI-CD8 em um teste de imunofenotipagem para a quantificação de linfócitos T, utilizando a citometria de fluxo*. Tese (Doutorado) — Escola Nacional de Saúde Pública, 2009.

TONAMI, C. A. *Avaliação do perfil de mutações e resistência aos inibidores de transcriptase reversa e protease em pacientes pediátricos infectados pelo HIV-1*. Tese (Doutorado) — Universidade Estadual Paulista (UNESP), 2014.

UNAIDS. 90-90-90: an ambitious treatment target to help end the aids epidemic. *Geneva: UNAIDS*, 2014.

UNAIDS. The gap report. *Geneva: UNAIDS*, 2014.

UNAIDS. How aids changed everything. *Geneva, Switzerland: UNAIDS*, 2015.

VERVOORT, S. C. et al. Adherence in antiretroviral therapy: a review of qualitative studies. *Aids*, LWW, v. 21, n. 3, p. 271–281, 2007.

WICKHAM, H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York, 2009. ISBN 978-0-387-98140-6. Disponível em: <<http://ggplot2.org>>.