



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊTICAS

CAMILLA DOS SANTOS MATEUS

**ANTICORPOS IgM E IgG CONTRA *ESCHERICHIA COLI* HS, CITOCINA TGF- β ,
C3 E PROTEÍNA C-REATIVA EM PACIENTES HIV POSITIVOS**

FORTALEZA

2018

CAMILLA DOS SANTOS MATEUS

ANTICORPOS IgM E IgG CONTRA *ESCHERICHIA COLI* HS, CITOCINA TGF- β , C3 E
PROTEÍNA C-REATIVA EM PACIENTES HIV POSITIVOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas Área de concentração: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Aparecida Tiemi Nagao-Dias

FORTALEZA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M377a Mateus, Camilla dos Santos.
Anticorpos IgM e IgG contra Escherichia coli HS, citocina TGF- β 1, C3 e proteína C-reativa em
pacientes HIV positivos / Camilla dos Santos Mateus. – 2018.
78 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e
Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2018.
Orientação: Profa. Dra. Aparecida Tiemi Nagao-Dias .

1. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; Anticorpos; Biomarcadores.. I. Título.

CDD 615

CAMILLA DOS SANTOS MATEUS

ANTICORPOS IGM E IGG CONTRA *ESCHERICHIA COLI* HS, CITOCINA TGF- B, C3 E
PROTEÍNA C-REATIVA EM PACIENTES HIV POSITIVOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas Área de concentração: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Aparecida Tiemi Nagao-Dias (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Jeová Keny Baima Colares
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Prof^ª. Dr^ª. Silvia Fernandes Ribeiro da Silva
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Ao meu querido e companheiro Rafael.
Aos meus amados pais, Carlos e Socorro.
Ao meu amigo, fiel e leal irmão Gabriel.

AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo financiamento do projeto mediante ao Edital Universal nº 01/2016, processo: 427005/206-7.

A Prof. Dr^a Aparecida Tiemi Nagao- Dias, não apenas pela excelente orientação e dedicação mas também pelo exemplo de ser humano que é. Obrigada também pela confiança, paciência e incentivo.

Ao professor Dr. Jeová Keny Baima Colares e todos os outros professores e alunos da Universidade de Fortaleza (UNIFOR) participantes do Estudo Chronos que me deram a chance de colaborar e participar desse grupo de estudo.

Aos colegas do Laboratório de Imunologia da Universidade Federal do Ceará, em especial ao Raphael e Milena pela ajuda, troca de experiências, incentivo e companheirismo recebidos.

Aos colegas Renato e Ederson pelo empenho e disponibilidade sempre que foi preciso.

Aos profissionais que atuam no setor de Análises Clínicas do Núcleo de Atendimento Médico Integrado (NAMI), que sempre se dispuseram com simpatia e disponibilidade em ajudar no processo da pesquisa.

Enfim, agradeço a todos que contribuíram para o sucesso deste trabalho e da minha vida.

RESUMO

A ativação crônica do sistema imunológico é característica da infecção progressiva pelo HIV. Isso pode estar relacionado com a replicação viral e/ou outras causas, como a translocação microbiana. O presente trabalho tem como objetivo avaliar marcadores de alteração da resposta imune e correlacioná-los com a resposta à terapia antirretroviral em pacientes infectados com HIV. Um total de 130 pacientes atendidos no Serviço de Atenção Especializada em HIV/AIDS do Núcleo de Atenção Médica e Integrada, Universidade de Fortaleza, foram incluídos nesse estudo. A determinação dos níveis de anticorpos IgG, IgM, IgG1, IgG2 foi realizada através de método imunoenzimático em fase sólida, utilizando-se extrato de *Escherichia coli* HS rico em lipopolissacárideos. As determinações de C3, imunoglobulina G, IgM e proteína C reativa (PCR) foram realizadas através de método imunoturbidimétrico. Os pacientes foram classificados em três grupos: Grupo I: pacientes HIV sem terapia antirretroviral (TARV); Grupo IIA (avirêmicos): pacientes HIV que apresentaram supressão viral completa após um ano de TARV; Grupo IIB (virêmicos): pacientes HIV que apresentaram supressão viral incompleta após um ano de TARV. Os anticorpos IgM anti- *E.coli* HS estavam significativamente mais elevados no Grupo HIV-negativo comparado ao Grupo II B ($p < 0,001$). Os títulos de IgM anti-LPS apresentaram correlação com os níveis totais de IgM total no Grupo HIV-negativo ($r = 0,532$; $p = 0,0004$) e no Grupo IIA avirêmico ($r = 0,327$; $p = 0,001$). Os níveis de IgG anti- LPS e de IgG 2 anti- *E.coli* HS estavam mais elevados no Grupo HIV-negativo em comparação ao Grupo IIB virêmico ($p = 0,05$; $p = 0,05$). Os títulos de IgG anti- LPS estavam correlacionados com os níveis séricos totais de IgG no Grupo HIV-negativo ($r = 0,378$; $p = 0,016$), Grupo I sem terapia ($r = 0,96$; $p = 0,002$) e Grupo IIB virêmico ($r = 0,378$; $p = 0,00016$). Observou-se também correlação entre IgG anti- *E.coli* HS e PCR nos indivíduos em uso de TARV ($r = 0,024$; $p = 0,012$). Os níveis de C3 estavam na faixa de normalidade para todos os grupos; no entanto, mesmo assim, foram observados valores mais altos no Grupo HIV-negativo do que nos Grupos I e IIA ($p > 0,0001$) e no Grupo IIB ($p = 0,05$). Os níveis da citocina TGF- β estava significativamente mais elevados no Grupo HIV-negativo, quando comparados ao Grupo II B ($p = 0,03$). Observou-se correlação entre TGF- β e IgM anti- *E.coli* HS no Grupo I sem terapia ($r = -0,462$; $p = 0,027$). Podemos sugerir que os marcadores estudados no presente estudo podem de alguma forma, contribuir para o seguimento de indivíduos HIV positivos que usam TARV. Eles apresentam custo relativamente baixo e podem ser facilmente implantados em qualquer laboratório clínico. Estudos adicionais com maior número de pacientes sob uso de TARV com supressão viral incompleta são necessários.

Palavras-chave: Anti-LPS; HIV; Terapia antirretroviral; TGF- β ; C3; Biomarcadores

ABSTRACT

Chronic activation of the immune system is characteristic of progressive HIV infection. This may be related to viral replication and/or other causes, such as microbial translocation. The present work aims to evaluate markers which could represent altered immune response and to correlate them with the response to antiretroviral therapy in patients infected with HIV. A total of 130 patients attended in the HIV / AIDS Specialized Attention Service of the Nucleus of Medical and Integrated Attention, University of Fortaleza, were included in this study. The levels of IgG, IgM, IgG1, IgG2 antibodies were determined using a solid-phase immunoenzymatic method using lipopolysaccharide-rich *Escherichia coli* HS extract. C3, immunoglobulin G, IgM and C-reactive protein (CRP) determinations were performed by immunoturbidimetric method. Patients were classified into three groups: Group I: HIV patients without antiretroviral therapy (ART); Group IIA (aviremic): HIV patients who had complete viral suppression after one year of ART; Group II B (viraemic): HIV patients who presented incomplete viral suppression after one year of ART. Anti-*E. coli* HS IgM antibodies were significantly higher in the HIV-negative group compared to other groups ($p < 0.01$) and also compared to viremic Group IIB it was even more significant ($p < 0.0001$). Anti-LPS IgM titres correlated with total IgM levels in the HIV-negative group ($r = 0.532$, $p = 0.0004$) and aviremic Group IIA ($r = 0.327$, $p = 0.001$). Anti-LPS IgG and anti-*E. coli* HS IgG levels were higher in the HIV-negative group compared to viremic Group IIB ($p = 0.05$; $p = 0.05$). Anti-LPS IgG titres were correlated with total IgG serum levels in the HIV-negative group ($r = 0.378$, $p = 0.016$), Group I without therapy ($r = 0.96$, $p = 0.002$), and viremic Group IIB ($r = 0.378$, $p = 0.00016$). There was also a correlation between anti-*E. coli* HS IgG and CRP in individuals using ART ($r = 0.24$; $p = 0.012$). C3 levels were in the normal range for all groups; nonetheless, higher values were observed in the HIV-negative group than in the Groups I and IIA ($p > 0.0001$) and in the Group IIB ($p = 0.05$). TGF- β cytokine levels were significantly higher in the HIV-negative group when compared to the Group II A ($p = 0.03$). A correlation was observed between TGF- β and IgM anti- *E. coli* HS in Group I without therapy ($r = -0.462$; $p = 0.027$). We can suggest that the markers studied in the present study may somehow contribute to the follow-up of HIV positive individuals using ART. The markers are relatively low in cost and can be easily deployed in any clinical laboratory. Further studies with higher number of patients under ARV treatment are necessary to demonstrate their usefulness.

Keywords: Anti-LPS; HIV; ARV therapy; TGF beta; C3; biomarkers

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	– Níveis totais IgM (A) e IgG (B) em indivíduos HIV negativos (Grupo controle) e positivos (Grupo I, sem tratamento, Grupo IA, em tratamento avirêmico e Grupo IIB, em tratamento, virêmicos)	40
Gráfico 2	– Níveis de anticorpos IgM anti- LPS em indivíduos HIV negativos (Grupo controle) e positivos (Grupo I, sem tratamento, Grupo II A, em tratamento avirêmico e Grupo II B, em tratamento, virêmicos)	42
Gráfico 3	– Níveis de anticorpos IgG anti- LPS e de IgG2 anti -LPS em indivíduos HIV negativos (Grupo controle) e positivos (Grupo I, sem tratamento, Grupo IIA, em tratamento avirêmico e Grupo IIB, em tratamento, virêmicos)	43
Gráfico 4	– Correlação entre níveis totais de IgM e IgM anti-LPS no Grupo controle (HIV negativos); B) Correlação entre níveis totais de IgM e IgM anti-LPS no Grupo I (sem tratamento); C) Correlação entre níveis totais de IgM e IgM anti-LPS no Grupo IIA (em tratamento, avirêmico); D) Correlação entre níveis totais de IgM e IgM anti-LPS no Grupo IIB, em tratamento, virêmico)	44
Gráfico 5	– A) Correlação entre níveis totais de IgG e IgG anti-LPS no Grupo controle (HIV negativos); B) Correlação entre níveis totais de IgG e IgG anti-LPS no Grupo I (sem tratamento); C) Correlação entre níveis totais de IgG e IgG anti-LPS no Grupo IIA (em tratamento, avirêmico); D) Correlação entre níveis totais de IgG e IgG anti-LPS no Grupo IIB (em tratamento, virêmico)	45
Gráfico 6	– Níveis de C3 do complemento em indivíduos HIV negativos (Grupo controle) e positivos (Grupo I, sem tratamento, Grupo IIA, em tratamento avirêmico e Grupo IIB, em tratamento, virêmicos)	47
Gráfico 7	– Correlação entre IgG anti- LPS e C3 do complemento nos pacientes sob uso de TARV	48
Gráfico 8	– Correlação entre proteína C reativa ultrasensível (PCR- us) e IgG anti-LPS em pacientes sob uso de TARV	48

Gráfico 9	– Níveis de TGF- β em indivíduos HIV negativos (Grupo controle) e positivos (Grupo I, sem tratamento, Grupo IIA, em tratamento, avirêmico e Grupo IIB, em tratamento de virêmicos)	49
Gráfico 10	– Correlação entre TGF beta e índices de IgM anti- LPS no Grupo I (sem tratamento)	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Idade, sexo e comorbidades infecciosas e não infecciosas em pacientes infectados com HIV (n= 130)	37
Tabela 2	– Linfócitos T CD4 e carga viral nos indivíduos HIV positivos dos Grupos I (sem tratamento), IIA (em tratamento, avirêmicos) e IIB (em tratamento, virêmicos) de antes do início da terapia antiretroviral (T ₀) e após 6 meses de terapia (T ₁).....	38
Tabela 3	– Níveis séricos totais de IgM e de IgG, de anticorpos IgM, IgG, IgG1 e IgG2 anti-LPS em indivíduos HIV positivos dos Grupos I (sem tratamento), IIA (em tratamento, avirêmico) e IIB (em tratamento, virêmico) e controles HIV negativos	41
Tabela 4	– Fração de Complemento C3 e proteína C reativa em indivíduos HIV negativos (controles) e HIV positivos dos Grupos I (sem tratamento), IIA (em tratamento, avirêmico) e IIB (em tratamento, virêmico)	46
Tabela 5	– Correlação entre TGF beta (pg/mL) e diferentes marcadores sorológicos nos Grupos I (sem tratamento), IIA (em tratamento, avirêmico) e IIB (em tratamento, virêmico) e controles HIV negativos.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CTL	Linfócitos T Citotóxicos
Células NK	Células Natural killer
CV	Carga Viral
ELISA	Ensaio Imunoenzimático de Fase Sólida
EndoCab	Núcleo de Endotoxina
HCV	Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HIV- 1	Vírus da Imunodeficiência Humana-1
HIV-2	Vírus da Imunodeficiência Humana-2
HTLV-III	Vírus Linfotrópico de Células Humanas- III
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HSH	Homens que fazem sexo com homens
IFN α	Interferon Gama
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IL- 6	Interleucina- 6
IL-10	Interleucina- 10
IL-15	Interleucina- 15
IL-1 β	Interleucina-1 beta
IN	Integrase
LBP	Proteína Ligante de LPS
LPS	Lipopolissacarídeo
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
NF- κ B	Fator de transcrição nuclear kappa B
PCR	Proteína C- Reativa
PR	Protease
SHN	Soro Humano Normal
SIV	Vírus da Imunodeficiência Símia
TARV	Terapia Antirretroviral
TGF- β	Fator de Crescimento Transformador beta
Th17	T <i>helper</i> 17

TLR	Receptores <i>toll like</i>
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TR	Transcriptase Reversa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Origem e disseminação do HIV-1.....	16
1.2 Aspectos epidemiológicos da infecção por HIV/ AIDS.....	17
1.3 Classificação e características do HIV-1	18
1.4 História Natural e Imunopatogenia da infecção pelo HIV-1.....	19
1.5 Ativação imunológica crônica e translocação microbiana.....	20
1.6 Marcadores de ativação imunológica e inflamação.....	23
1.6.1 Marcadores de translocação microbiana.....	23
1.6.2 Marcadores de inflamação e coagulação	24
1.6.2 Marcadores de inflamação não específicos	25
1.7 Imunidade humoral na infecção por HIV-1.....	26
1.8 Fator de crescimento transformador beta (TGF beta)	27
2 JUSTIFICATIVA	29
3 OBJETIVOS	30
3.1 Geral	30
3.2 Específicos	30
4 MATÉRIAS E MÉTODOS	31
4.1 Desenho do estudo	31
4.2 Local da pesquisa.....	31
4.3 Aspectos Éticos.....	35
4.4 População / Amostra	31
4.5 Coleta de dados e amostras biológicas.....	32
4.6 Testes sorológicos.....	33
4.6.1 Obtenção de extrato bruto de lipopolissacárideo (LPS) a de <i>Escherichia coli</i> HS.....	33
4.6.2 Determinação dos títulos de IgM e IgG anti- lipopolissacárideo (LPS).....	33
4.6.3 Determinação dos títulos de IgG 1e IgG 2 anti- lipopolissacárideo	34
4.6.4 Dosagem da fração C3 do complemento e imunoglobulinas.....	34
4.6.5 Determinação de proteína C- reativa	35
4.6.6 Quantificação de citocina de TGF- β	35
4.7 Análise Estatística.....	35
5 RESULTADOS	36
5.1 Apresentação clínica dos grupos	36

5.2 Linfócitos T CD4 e carga viral	38
5.3 Imunoglobulinas séricas e anticorpos contra LPS	40
5.4 Marcadores inflamatórios C3 e proteína C reativa.....	46
5.5 Citocina TGF beta	49
6. DISCUSSÃO	51
7 CONCLUSÕES.....	57
REFERÊNCIAS	58
APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	69
APÊNDICE B – PRONTUÁRIO	73
APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	75
ANEXO A- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	77

1 INTRODUÇÃO

1.1 Origem e disseminação do HIV-1

A Aids, é causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Essa doença foi reportada pela primeira vez no início da década de 80, mais precisamente em maio de 1981 nos Estados Unidos, a partir da descoberta de infecção por *Pneumocystis jiroveci* que causou pneumonia em alguns homens que não apresentavam história pregressa de imunodeficiência (GOTTLIEB *et al.*, 1981). Desse modo, em meados de 1980 foram registradas as primeiras definições sobre os sintomas da Aids (GOTTLIEB *et al.*, 1981; LEE *et al.*, 2009; CDC, 2012).

Em 1980, após estudos com retrovírus isolados de humanos e de outros animais, Gallo e Montagnier conseguiram isolar o vírus causador de infecção naqueles indivíduos que desenvolveram pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, denominando-o de vírus linfotrópico de células humanas III- HTLV-III. Posteriormente, os isolados virais foram denominados de HIV pelo Comitê Internacional de Taxonomia Viral (GALLO; MONTAGNIER, 1983).

Estudos posteriores indicaram que o HIV-1 teve origem a partir do vírus da imunodeficiência símia (SIV) que infecta a subespécie de chimpanzé *Pantroglodytes troglodytes*, e que o HIV-2 teve origem de SIV que infecta o primata *Sooty mangabey*. Assim, foi sugerido que a infecção humana por SIV se deu pela exposição ao sangue de macacos durante o processo de caça e abate desses animais (GAO *et al.*, 1999; PAPATHANASOPOULOS *et al.*, 2003).

O vírus se originou na África Equatorial aproximadamente no ano de 1960 a partir de um agravo ocorrido em símios e posteriormente em nativos africanos. A disseminação do HIV para outros continentes teve início na década de 1970, mesmo antes do seu descobrimento, pois o tempo de latência clínica até a manifestação da doença é de aproximadamente dez anos, fato que foi descoberto posteriormente. Desta forma, revela-se a dimensão e gravidade como epidemia uma vez que o indivíduo que não apresenta nenhum sintoma pode transmitir o vírus sem saber da sua condição (MELLO, 1999; GALVÃO, 2000).

Segundo o Sistema de Vigilância Epidemiológica do Brasil, o vírus foi identificado pela primeira vez em nosso meio no ano de 1982, a partir do registro de 7 casos ocorridos em pacientes provenientes do Estado de São Paulo (CASTILHO; CHEQUER, 1997).

No início a epidemia ficou restrita apenas nas regiões Sudeste e Sul do Brasil. O homo/bissexual, os usuários de hemoderivados, especialmente os hemofílicos, profissionais do sexo e usuários de drogas endovenosas eram os mais acometidos no começo da epidemia e pareciam constituir fator determinante para a transmissão. Ao longo do tempo a epidemia foi

se disseminando e tomando outras características, atingindo também heterossexuais, mulheres e pessoas de baixa renda, além do processo de interiorização e feminilização, fazendo com que o HIV se disseminasse por todo o Brasil (BRITO *et al.*, 2000).

1.2 Aspectos epidemiológicos da infecção por HIV/ AIDS

No decorrer dos últimos 30 anos a epidemia de aids trouxe consequências devastadoras para famílias, comunidades e países, constituindo-se um dos maiores problemas de saúde pública. Em 2016, 1 milhão de pessoas morreram no mundo por causas relacionadas ao vírus e a cada 17 segundos ocorria um novo caso de infecção totalizando 1,8 milhão de novos casos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2017).

Neste mesmo ano havia pelo menos 36,7 milhões de pessoas que vivem com HIV/aids (PVHA) no mundo. Do total, 34,5 milhões eram adultos, sendo 51,6% mulheres com idade acima 15 anos. Apesar desses números, pela primeira vez houve uma redução nessas taxas desde de 2005, principalmente devido a mais de metade de todas PVHA (53%) agora terem acesso ao tratamento contra esse vírus. Além disso, as mortes relacionadas a aids reduziram quase pela metade desde 2005 (GLOBAL, 2017).

Segundo as últimas estimativas da UNAIDS, cerca de 1,8 milhões de PVHA na América Latina. Entre 2010 e 2016, o número de mortes relacionadas a Aids na região reduziu em 12%, entretanto, houve aumento em alguns países, como na Guatemala e no Paraguai. Quase metade (49%) dos casos novos por HIV na América Latina ocorreram no Brasil, que compreende o maior número de PVHA (830 mil) na região (GLOBAL, 2017 a).

No Brasil, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificações (SINAN) 194.217 casos de infecção pelo HIV, sendo que a taxa de detecção e mortalidade por aids tem se mantido estável quando considerado todo o país, mas apresentam-se crescentes nas regiões Norte e Nordeste, sendo decrescentes no Sul e Sudeste. Vale ressaltar que dos pacientes que conhecem seu diagnóstico, 19,8% são homens que fazem sexo com homens (HSH) com 25 anos ou mais de idade, enquanto 9,4% são HSH de 18 a 24 anos (BRASIL, 2017).

A taxa de detecção de Aids vem caindo gradativamente no Brasil nos últimos anos. Em um período de dez anos, apresentou queda de 5,1%, a taxa foi de 19,9 casos/100 mil habitantes em 2006 para 18,5/100 mil habitantes em 2016 (BRASIL, 2017).

Em relação ao Nordeste, a epidemia do HIV apresenta características peculiares, pois apesar de ter bem estabelecido a atenção em saúde e acesso gratuito e universal com distribuição de terapia antirretroviral (TARV) no país, ainda apresenta aumento da ocorrência de casos

novos e morbimortalidade, que permanece relacionada a ocorrência de doenças oportunistas (GUIMARÃES *et al.*, 2017).

No Ceará em 2017 foram notificados 6.460 casos de HIV. A taxa de detecção de HIV em adultos passou de 1,2 casos/ 100 mil habitantes em 2007 para 15,8 em 2016. Foram notificados 18.970 casos de Aids entre os anos de 1980 até 2017. O maior número de casos entre os anos de 2007 a 2017 concentrou-se no sexo masculino, no entanto, a razão de sexo (masculino/ feminino) passou de 2,0 em 2007 para 4,0 em 2017. A maior ocorrência da doença se dá na faixa etária dos adultos jovens de 25 a 34 anos, seguidos da faixa etária 35 a 44 anos. Dentre os casos notificados, a categoria de exposição com maior ocorrência é a heterossexual, representando 42,9% das notificações, sendo que a exposição é ignorada em 31,9% dos casos (CEARÁ, 2017).

O coeficiente de mortalidade no Brasil é de 5,6 por 100 mil habitantes. No Ceará, o coeficiente de mortalidade vem mantendo-se abaixo da média nacional desde 2007 (CEARÁ, 2017).

1.3 Classificação e características do HIV-1

O HIV é um vírus da família dos *Retroviridae*, gênero *Lentivirus* e possui significativa variabilidade genética (ICTV, 2017). Existem dois tipos envolvidos com a epidemia, o HIV-1 e o HIV- 2, onde o primeiro é mais infeccioso e mais prevalente e o segundo, progride de maneira mais lenta. (LEVER, 2005).

O HIV-1 é um vírus de formato esférico com diâmetro de aproximadamente 110 nm. Apresenta envelope de constituição lipoprotéica que envolve o capsídeo proteico, e contém material genômico (RNA) assim como as enzimas transcriptase reversa, protease e integrase necessárias para sua replicação (TURNER; SUMMERS, 1999; FREED, 2002).

O genoma do HIV-1 apresenta 9,8 kilobases e possui nove genes. Os genes dividem-se em dois grupos: os que codificam as proteínas estruturais (*gag e env*) e os que codificam as proteínas não estruturais (*tat, pol, rev, nef, vif, vpu, e vpr*) (MUESING *et al.*,1985).

A região *gag* codifica as proteínas da matriz, p17, do capsídeo viral, p24, núcleocapsídica, p7 e p6. Região *pol* codifica a PR p10, TR p66/p51, e IN p32. A região *env* é responsável pela codificação das glicoproteínas do envoltório, gp120 de superfície e gp41 da transmembrana (VAISHNAV; WONG-STAAAL, 1991; FRANKEL; YOUNG, 1998). O vírus ainda possui dois genes regulatórios (*tat e rev*) e quatro acessórios (*nef, vif, vpu e vpr*) que codificam proteínas essenciais para regulação da replicação.

A infecção depende da interação da glicoproteína viral gp120 com receptores CD4 presentes em macrófagos, monócitos, células da micróglia, células dendríticas e principalmente linfócitos T CD4 e também com co- receptores de quimiocinas, CXCR4, presente em linfócitos T, e o receptor CCR5, presente em macrófagos, células dendríticas e linfócitos T (SCHOFERNEKER; FISCHER, 2007). Após alterações conformacionais das glicoproteínas, há liberação do material genético do HIV no citoplasma celular e a fita simples de RNA é processada pela transcriptase reversa resultando na dupla fita de DNA. A partir disso o DNA viral é inserido no genoma do hospedeiro com o auxílio da integrase (GALLO *et al.*, 1993; TANCREDI, 2003). A depender da ativação da célula do hospedeiro, haverá transcrição e tradução das poliproteínas virais. A enzima protease atuará clivando as poliproteínas em proteínas funcionais e, a partir de então, dar-se-á a montagem e liberação dos vírions da célula através do processo de brotamento. Há cepas de vírus que induzem a formação de sincícios, levando à morte por apoptose de células infectadas e não infectadas. Nestas circunstâncias, a taxa de linfócitos T CD4 reduz rapidamente, contribuindo para uma pior evolução da infecção pelo HIV (RANG *et al.*, 2011).

Dessa forma, o principal prejuízo causado pelo HIV é o acometimento progressivo do sistema imune, levando à grave imunodepressão, o que torna o indivíduo mais suscetível às doenças oportunistas e a alguns tipos de neoplasias (MAARTENS; CELUM; LEWIN, 2014).

1.4 História Natural e Imunopatogenia da infecção pelo HIV-1

A história natural da infecção pelo HIV-1 divide-se em três fases: fase aguda, fase de latência clínica e fase sintomática ou Aids (WINGG, 2008).

A fase aguda tem início com a transmissão do vírus e caracteriza-se por sintomas clínicos inespecíficos e, comuns a diversas outras doenças infecciosas, dessa forma é conhecida como síndrome retroviral aguda e pode durar de 4 a 8 semanas. Caracteriza-se também e por altos níveis de replicação viral acompanhada por uma queda significativa do número de linfócitos T CD4 (QUIN, 1997; SCHACKER *et al.*, 1996).

Na fase de latência clínica ocorre ausência de sintomas e o decréscimo da carga viral no plasma com aparecimento de uma resposta imune específica ao HIV. A resposta de linfócitos T CD8 assim como aparecimento de anticorpos anti-HIV são importantes no controle da replicação viral. Neste período a capacidade de replicação é bastante lenta e pode-se observar discreta e continua queda do número de linfócitos TCD 4 no sangue. (MC MICHAEL; ROWLA-JONES, 2001). Essa fase pode perdurar por muitos anos e permanece até que o controle viral seja perdido e que se tenha o aparecimento das doenças definidoras de AIDS

dando início a fase sintomática (LEWIS, 2013). Nessa fase ocorre contínua e gradual de linfócitos T CD4, cujos valores não serão mais recuperados sem a presença de terapia antirretroviral. Quando o indivíduo apresentar valores inferiores a 200 linfócitos T CD4/mm³, instala-se o quadro de Aids ou quando ele apresentar neoplasias e/ou infecções definidoras de Aids (WIGG, 2008; MCDERMOTT, KOUP, 2012).

Os indivíduos infectados que não progridem para aids e mantêm contagens de células T CD4 dentro da normalidade, com carga viral baixa em ausência de TARV, são conhecidos como controladores de elite (POROPATICH SULLIVAN, 2011).

A infecção pelo HIV também se caracteriza por aumento acentuado da ativação imune, que inclui tanto resposta inata quanto a adaptativa. Os linfócitos T CD4 ativados perfil Th1 são essenciais para a ativação de macrófagos e geração de linfócitos T citotóxicos (CTL). Uma das características principais do controle da replicação do HIV é a presença de linfócitos T CD8 ativados específicos com elevada capacidade proliferativa sendo que, a inibição da replicação mediada por CTL pode ocorrer por meio de vários mecanismos relacionados, tanto com sua capacidade citolítica, quanto com a produção de moléculas não citotóxicas com atividade antiviral. Além da imunidade celular, a resposta humoral também desempenha papel importante no controle da replicação viral, pela produção de anticorpos neutralizantes e não neutralizantes, levando à opsonização viral e, por atuar em conjunto com o sistema complemento (MIGUELES *et al.*, 2002; HUBER *et al.*, 2006; MONTEFIORI; MASCOLA, 2009).

1.5 Ativação imunológica crônica e translocação microbiana

A ativação crônica do sistema imune é uma das principais características da infecção pelo HIV-1. Atualmente é aceito que este processo esteja diretamente relacionado à progressiva depleção de linfócitos T CD4 e conseqüentemente à progressão para Aids (DOUEK *et al.*, 2009). A princípio, esta ativação celular não deveria ser diferente daquela observada frente a outros patógenos. No entanto, enquanto nas demais infecções a resposta imune declina ou é adequadamente controlada, na infecção pelo HIV-1, essa ativação persiste indefinidamente (PICKER, 2006).

Vários mecanismos podem contribuir para ativação do sistema imune entre eles, ativação policlonal de células B, aumento de linfócitos T CD4 e T CD8 ativados, aumento de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas. Entretanto, está não parece ser apenas decorrente da replicação viral contínua, mas representa um fenômeno complexo e multifatorial que, em última instância, afeta a função imunológica normal (DOUEK; ROEDERER; KOUP, 2009).

As células T ativadas tornam-se alvos para a infecção do HIV, criando um ciclo vicioso entre replicação viral e ativação da resposta imune. Por esta razão, a magnitude dessa ativação imune crônica tem sido considerada como um dos principais determinantes da progressão da doença, independentemente da carga viral. (MARCHETTI; TINCATI; SILVESTRI, 2013).

A microbiota intestinal é composta de inúmeros tipos de microrganismos, dos quais muitos ainda não foram descritos, sendo que ela é fundamental para o funcionamento da mucosa do trato gastrointestinal. Esta colonização é importante para a manutenção da barreira epitelial intestinal, além da capacitação do sistema imune e defesa contra enteropatógenos (LUPP *et al.*, 2007).

O epitélio intestinal contém células epiteliais, imunoglobulina A (IgA), macrófagos, células dendríticas, células T em abundância. As moléculas e células atuam de forma sinérgica de forma a constituírem uma barreira para o conteúdo luminal, incluindo bactérias e endotoxinas. Esses e outros fatores estruturais, não estruturais e imunológicos do hospedeiro mantêm a integridade do epitélio, prevenindo que produtos microbianos atravessem o lúmen intestinal e atinjam o sangue periférico. (MCGOWAN *et al.*; 2004; LUPP *et al.*, 2007). No entanto, em indivíduos com HIV, desde a fase precoce da infecção aguda e ao longo do curso da infecção crônica, o trato gastrointestinal sofre uma perturbação imunológica substancial e estrutural incluindo a depleção de linfócitos T CD4, com uma perda considerável da subpopulação de células T *helper* 17 (Th17) (MEHANDRU *et al.*, 2004).

Este desequilíbrio, conseqüentemente, cria locais de hiperativação imune da mucosa, esgotamento da função fagocítica de macrófagos intestinais, danos epiteliais (apoptose de enterócitos e perturbações das junções intercelulares). Coletivamente, essas alterações podem resultar no aumento da passagem de microrganismos e de seus produtos da mucosa intestinal para a circulação sistêmica. Vários aspectos do HIV associados com disfunção imune da mucosa foram descritos, incluindo a presença de uma perda rápida e grave das linfócitos T CD4 e células do trato gastrointestinal em macacos infectados com SIV e seres humanos infectados com HIV (GUADALUPE *et al.*, 2003; MEHANDRU *et al.*, 2004; MATTAPALLIL *et al.*, 2005).

Macacos *Rhesus* infectados experimentalmente com SIV, apresentaram depleção de linfócitos T CD4 e progressão para Aids, de forma similar ao que ocorre no ser humano. Em contraste, macacos *Mangabey* que são hospedeiros naturais podem se infectar com SIV, mas não apresentam depleção de linfócitos T CD4 e não desenvolverem Aids. Observou-se que macacos *Rhesus* cronicamente infectados com SIV apresentavam quantidade aumentada de produtos provenientes de uma bactéria comensal (*Escherichia coli*) na lâmina própria do cólon

e no fígado. A presença desses produtos em gânglios linfáticos distais indica translocação microbiana sistêmica. Por outro lado, macacos Mangabey infectados com SIV não apresentavam depósito aumentado de produtos microbianos em quaisquer dos órgãos citados anteriormente (BRENCHLEY; SILVESTRI; DOUEK, 2010).

Brenchley e colaboradores (2006) propuseram que a translocação de produtos microbianos do intestino para a circulação sistêmica poderia constituir mecanismo central para a patogênese e ativação do sistema imune na infecção pelo HIV. A translocação microbiana pode ser definida como a passagem de produtos microbianos do lúmen intestinal para circulação sistêmica. Sob circunstâncias normais, os produtos microbianos são fagocitados na lâmina própria e nos nódulos linfáticos mesentéricos. No entanto, se o sistema imune da mucosa do hospedeiro estiver comprometido, esses mecanismos de defesa podem falhar, permitindo assim a saída e disseminação de bactérias para locais distantes do intestino (SANDLER; DOUEK, 2012).

Os produtos de microrganismos, como de bactérias e fungos, podem incluir peptidoglicano, ácido lipoteicóico, lipopolissacarídeo (LPS), DNA, flagelina e RNA. Tais produtos microbianos são potentes indutores de resposta pró-inflamatória devido à ativação de um variável número de receptores. Entre eles, pode -se destacar os receptores de tipo *toll like* (TLR), expressos por muitos tipos celulares. Em monócitos, macrófagos e células dendríticas, a ligação dos receptores com produtos microbianos ativa uma cascata de sinalização, que levam à produção de citocinas, tais como interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina- 6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF) e interferon gama (IFN γ) (JIANG, 2009; ZIEGLER, 2008).

Essas respostas são essenciais para o hospedeiro na fase aguda das infecções, porém, elas podem contribuir para a persistência de reações inflamatórias em outras situações. As citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1 β , IL-6 e TNF podem induzir inflamação e danos no tecido vascular, bem como a proliferação de monócitos ou macrófagos locais e células do músculo liso, resultando em doenças cardiovasculares. Elas também podem prejudicar a apoptose de células pré-malignas e células malignas, além de estimular a reabsorção óssea, levando à osteoporose (HANSSON; HERMANSSON, 2011; GRIVENNIKOV; KARIN, 2011; RAISZ, 2005).

1.6 Marcadores de ativação imunológica e inflamação

1.6.1 Marcadores de translocação microbiana

A extensão da translocação microbiana pode ser avaliada, quer diretamente pela medição de subprodutos bacterianos no plasma, tais como LPS e fragmentos de DNA ou RNA bacterianos, ou indiretamente pela detecção de proteína ligante de LPS (LBP), anticorpos contra o núcleo de endotoxina (EndoCAb) e anticorpos antiflagelina. Recentemente, os níveis plasmáticos de proteína de ligação de ácido graxo intestinal, um marcador de danos no enterócito, foram utilizados para correlacionar disfunção intestinal e translocação microbiana (MARCHETTI; TINCATI; SILVESTRI, 2013).

O LPS é componente da membrana celular externa de bactérias Gram-negativas e liga-se ao receptor *toll like 4* (TLR-4), considerado importante marcador de translocação microbiana. Além da defesa local contra translocação microbiana a nível da mucosa gastrointestinal e no fígado, várias linhas de proteção são ativadas na circulação sistêmica para neutralizar o LPS e os seus efeitos, limitando assim os efeitos prejudiciais da translocação microbiana (BEUTLER, 2000; CARADONNA *et al.*, 2000).

Os fatores protetores incluem IgM, IgG e IgA específicos para o antígeno LPS e anticorpos EndoCAb. Assim em condições clínicas agudas que apresentam excesso de endotoxina circulante, como na sepse, ocorre o consumo de EndoCAb, pois eles se ligam e neutralizam o LPS. Já em outras situações clínicas crônicas, como na doença inflamatória do intestino, a translocação microbiana resulta em elevados níveis de LPS que estão associados a níveis elevados de EndoCAb (SCHIETROMA *et al.*, 2006). No contexto da infecção por HIV, encontra-se níveis de LPS relativamente normais na infecção aguda com níveis aumentados de LBP, sCD14 e EndoCAb em comparação com níveis desses marcadores em indivíduos não infectados. Portanto sugere-se que a translocação contínua do LPS é rapidamente neutralizada por resposta de anticorpo. No entanto, os títulos de EndoCAb diminuem progressivamente na infecção crônica pelo HIV, caracterizada por níveis plasmáticos mais elevados de LPS (MARCHETTI; TINCATI; SILVESTRI, 2013).

Na maioria dos estudos publicados, LBP e EndoCAb são quantificados no plasma ou soro utilizando ensaio imunoenzimático de fase sólida ligado a enzima do tipo sanduíche (ELISA), geralmente produzem resultados confiáveis e reprodutíveis. Por outro lado, o lisado de *Limulus amoebocyte* comercial (LAL), permite a determinação quantitativa de LPS em referência a concentrações de endotoxina conhecidos e, portanto, é uma medida direta de endotoxemia. Um método alternativo para avaliar a translocação microbiana é a detecção e

quantificação do gene 16S rRNA microbianos conservadas no plasma. A maioria dos ensaios de reação em cadeia de polimerase são concebidos para a detecção qualitativa dos produtos de amplificação do gene 16SrRNA, o que permite a identificação de bactérias de diferentes espécies. Uma técnica de reação em cadeia de polimerase em tempo real, foi desenvolvida com foco na quantificação precisa de sequencias de genes 16S rRNA (KRAMSKI *et al.*, 2011; NIXON; LANDAY, 2010).

1.6.2 Marcadores de inflamação e coagulação

Monócitos e macrófagos expressam uma variedade de receptores de reconhecimento de padrões de antígenos, e estimulação dessas células através desses receptores pode contribuir para a inflamação e doença cardiovascular (ZIEGLER, 2007). Níveis plasmáticos elevados de marcadores solúveis de ativação de monócitos e macrófagos (sCD14 e sCD163) foram relatados na infecção por HIV (BURDO *et al.*, 2011).

Os níveis plasmáticos aumentados de sCD14 podem está relacionados com aumento da mortalidade em indivíduos infectados pelo HIV tratados com TARV e níveis plasmáticos elevados de sCD163 podem estar associados com aumento do risco de inflamação da artéria coronária e aterosclerose. A presença de CD16+ em monócitos ativados também pode estar associada com risco de progressão de doenças coronárias (BAKER *et al.*, 2013; BURDO *et al.*, 2011; SANDLER *et al.*, 2011).

A ativação pode contribuir também para o aumento do risco de trombose observado em indivíduos HIV positivos. De fato, monócitos e plaquetas, no sangue periférico desses indivíduos expressam altos níveis de fator tecidual (MAYNE *et al.*, 2012). O fator tecidual pode iniciar a cascata da coagulação e, potencialmente levar ao aumento dos níveis plasmáticos de D-dímeros (produtos de degradação da fibrina) (KULLER *et al.*, 2008). Comparando-se indivíduos saudáveis com pacientes infectados pelo HIV foi demonstrado níveis aumentados de marcadores inflamatórios, tais como, IL-6, sCD14 e D-dímero. Pacientes com níveis mais elevados destes biomarcadores apresentam um risco aumentado de mortalidade por doenças hepáticas, metabólicas e renais. Alterações cardiovasculares podem ser observadas nesses pacientes, apesar de ausência de viremia. Os níveis desses biomarcadores estavam diretamente correlacionados com os níveis de RNA do HIV após a descontinuação da TARV (KULLER *et al.*, 2008; BAKER *et al.*, 2013).

Além disso, tem sido constantemente descrito na literatura que na infecção pelo HIV pode- se encontrar maior frequência de linfócitos T CD8 CD38 positivos na progressão da

infecção (CARVALHO *et al.*, 2016). Estudos também sugerem que a expressão de CD38 em células TCD4+ indicam mau prognóstico (TICANTI *et al.*, 2012).

1.6.2 Marcadores de inflamação não específicos

Outros marcadores inflamatórios inespecíficos, tais como a proteína C-reativa (PCR) e cistatina C apresentam aumentos variáveis na infecção por HIV (BAKER *et al.*, 2013; BURDO *et al.*, 2011; SANDLER *et al.*, 2011). A PCR é sintetizada pelo fígado após um estímulo como lesão tecidual, inflamação e/ou infecção e em resposta a secreção de citocinas. Sua produção também ocorre nas lesões ateroscleróticas por células musculares lisas e macrófagos, rins, neurônios, alvéolos pulmonares e tecido adiposo (DENARDI; CASELLA; CHAGAS, 2008).

No contexto da infecção crônica por HIV, estudos demonstraram que a PCR pode estar aumentada nesses pacientes em comparação com a população geral. A PCR ultrasensível (PCR-us) tem sido um marcador amplamente empregado e associado a risco cardiovascular em vários estudos com pacientes infectados por HIV em uso de TARV. No entanto, continua a ser desconhecido se a PCR possui valor prognóstico em indivíduos HIV positivos pois observou-se mesma associação da PCR-us ao risco cardiovascular na população geral (DOS ANJOS *et al.*, 2012).

Vários estudos demonstraram associação entre a infecção pelo HIV não tratada e diminuição dos fatores do complemento não clivados disponíveis (HUBER *et al.*, 2011; TENORIO *et al.*, 2014).

Os fatores do complemento 3 e 4 (C3 e C4) são proteínas de fase aguda, que são sintetizadas por estimulação de citocinas pró-inflamatórias. Embora a síntese hepática seja mais importante, foi demonstrado que macrófagos e células endoteliais podem produzir C3 e C4 (WALPORT, 2001; RITCHIE *et al.*, 2004).

Síntese local de complemento também ocorre no cérebro, coração, pulmão, articulações, intestinos, músculo esquelético e medula óssea. Especificamente no cérebro, em condições normais, os níveis de complemento são muito inferiores ao do plasma. No entanto, a produção de complemento pode ser significativamente aumentada no cérebro em doenças inflamatórias. Evidências clínicas e experimentais recentes indicam que os níveis de proteínas do complemento em indivíduos infectados com HIV-1 podem estar associados com o desenvolvimento de distúrbios neurocognitivos (FENGMING *et al.*, 2014).

1.7 Imunidade humoral na infecção por HIV-1

A infecção por HIV afeta as principais populações de linfócitos. Anormalidades na função das células B incluem hipergamaglobulinemia, hiperatividade policlonal de células B e baixa capacidade de resposta aos novos antígenos *in vivo* e ao estímulo das células B *in vitro* (MOIR *et al.*, 2008).

Esse estado de hiperatividade parece levar a um sério comprometimento da produção de imunoglobulinas induzida por mitógenos *in vitro* e a produção de anticorpos antígeno específicos após a imunização estão gravemente comprometidas (MILITO, 2001; MOIR; AGEMATSU 2001; NAGASE, 2001).

A hipergamaglobulinemia pode estar associada com surgimento de anticorpos contra antígenos próprios, como por exemplo, auto-anticorpos contra fosfolipídios, neutrófilos, moléculas HLA (antígeno leucocitário humano), antígenos nucleares, DNA, actina e miosina, podendo levar ao desenvolvimento de doenças autoimunes (QUAN, 2001). Observam-se também outros sinais de hiperatividade das células B, como aumento do risco de transformação neoplásica (GAIDANO, 2000) e aumento da expressão de marcadores de ativação, como CD5, CD21 (MOIR, 2001) e CD38 (FOURNIER, 2002). A disfunção das células B pode ser decorrente de um conjunto de fatores: i) perfil de citocinas característico da infecção pelo HIV, como TNF- α , IL-6, IL-10 e IL-15 (FOURNIER, 2002; MILITO, 2004); ii) diminuição da população de células T CD4 e conseqüente comprometimento da cooperação entre as células T e as células B (MALASPINA, 2003); iii) efeito direto do HIV e suas proteínas (*tat*, *nef*, gp120) sobre as células B (NAGASE, 2001).

Estudos demonstraram que a viremia induz ao aparecimento de uma subpopulação de células B CD21 negativas, com características de plasmócitos e secreção elevada de imunoglobulinas. Esta população celular pode contribuir para a hipergamaglobulinemia observada nos pacientes (MOIR, 2001; MALASPINA, 2003; MILITO, 2004).

Observa-se também a diminuição da população de linfócitos B expressando CD27, característica dos linfócitos B de memória. O CD27 é uma glicoproteína transmembrana tipo I da família dos receptores do TNF. Quando interage com seu ligante CD27L, expresso nos linfócitos T ativados, promove a diferenciação dos linfócitos B de memória em plasmócitos (NAGASE, 2001). Nagase e colaboradores (2001) observaram o aumento da expressão do CD27L em linfócitos T ativados isolados de indivíduos HIV positivos e sugeriram que a interação CD27L está implicada na plasmocitose, na hipergamaglobulinemia e na diminuição das células de memória nesses pacientes. De acordo com Milito e colaboradores (2004), os altos níveis de expressão do CD27L nas células T contribuem para a diminuição das células B CD27,

induzindo a diferenciação das células B em plasmócitos, privando essas células de fatores de crescimento, e desencadeando a apoptose. Milito e colaboradores (2001) relataram que o número de células B CD27 não está correlacionado com a contagem de linfócitos T CD4, pois os mesmos números de células B de memória foram encontrados em pacientes HIV positivos com contagens de linfócitos T CD4 acima ou abaixo de 390 células/mm³. De forma similar, pacientes submetidos à TARV e pacientes que ainda não iniciaram o tratamento, apresentaram os mesmos valores de células B CD27. Estes achados sugerem que a perda das células B de memória ocorre no início da infecção e não é corrigida após a terapia antirretroviral (MILITO, 2001). Associado com a diminuição do número de células B CD27, a maior parte das células B de indivíduos HIV positivos é composta por células B *naive* (NAGASE, 2001), que respondem de maneira ineficiente aos antígenos. (MILITO, 2004).

1.8 Fator de crescimento transformador beta (TGF beta)

As citocinas desempenham um papel importante durante a patogênese do HIV, seja pela regulação da replicação viral ou pelo seu papel na modulação das respostas imunes inata e adaptativa (LOTZ; SETH, 1993).

Embora a fase aguda da infecção esteja associada com o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, a relação entre as concentrações de citocinas e a patogênese do HIV ainda não está totalmente compreendida (MEDEIROS, 2016).

O TGF β (fator de crescimento transformador beta) é uma citocina anti-inflamatória pertencente a uma família multigênica composta por cinco membros descritos. Os efeitos inibitórios únicos do TGF β são principalmente mediados pelo TGF β_1 . Essa citocina foi relatada como sendo regulado por *tat* em células infectadas pelo HIV. A expressão aumentada de TGF β acarreta à supressão da função de linfócitos B e T, incluindo a inibição de outras citocinas, como o IFN α e γ (OHTA *et al.*, 1987; REINHOLD *et al.*, 1999; SOUSA *et al.*, 1999).

TGF β é uma citocina que está envolvida com a regulação de diferentes aspectos das respostas de defesa do hospedeiro a lesões. A superexpressão do TGF β pode levar à conversão de suas funções protetoras em manifestações patogênicas. TGF β é um fator potente na promoção de aspectos anabolizantes no metabolismo do tecido conjuntivo, e a produção descontrolada de TGF β tem sido associada ao desenvolvimento de fibrose (MENG; NIKOLIC; LAN, 2016).

Com relação aos seus efeitos nas respostas imunes e inflamatórias, TGF β é um importante fator imunossupressor endógeno que fisiologicamente pode proteger o organismo do dano tecidual causado pela ativação crônica de leucócitos. Como resultado da superprodução

na infecção pelo HIV, esta função do TGF β pode contribuir para mecanismos não citopáticos de imunodeficiência (JÓZEFA *et al.*, 2006).

O TGF β está envolvido em vários aspectos da infecção pelo HIV-1, incluindo a inativação de macrófagos e apoptose de linfócitos T CD4 através de vários mecanismos. Foi relatado que em indivíduos infectados com HIV-1, houve aumento da produção de TGF β por células mononucleares de sangue periférico e isso foi sugerido como responsável pela incapacidade desses indivíduos de montar respostas inflamatórias efetivas. A produção de TGF β após infecção pelo HIV-1 em macrófagos pode contribuir com a replicação do vírus dentro dessas células, o que aumenta a infectividade do HIV-1 em macrófagos (MAINA *et al.*, 2016).

Assim, através de seus e amplos efeitos inibitórios em diferentes mecanismos de defesa antivirais, o TGF β também facilita a progressão mais rápida da infecção do vírus e aumenta a susceptibilidade a infecções oportunistas e malignidades. Embora essas descobertas sejam largamente baseadas em sistemas *in vitro*, a demonstração de superexpressão de TGF β em pacientes infectados pelo HIV apoia o conceito de que essa citocina é um importante mediador patogênico na infecção pelo HIV e suas doenças associadas (MOHAMMED *et al.*, 2002).

A contribuição da imunossupressão de TGF β e associação com infecções virais, incluindo citomegalovírus, hepatite B e vírus Epstein-Barr foram sugeridos. Embora os níveis plasmáticos do TGF β tenham sido determinados em várias doenças, a importância dos níveis circulantes deste fator profibrótico na progressão da doença do HIV-1 permanece obscura. TGF β 1 e IL-10 estão diminuídos em pacientes com infecção não progressiva em comparação com indivíduos com HIV-1 progressivo. Além disso, níveis plasmáticos elevados de TGF β 1 foram inversamente correlacionados com variáveis conhecidas por associar-se à progressão da doença incluindo contagens de células T CD4 e razões CD4: CD8. Esses achados sugerem que o TGF β 1 pode ser importante na patogênese da infecção pelo HIV-1, achados esses que podem ter implicações para intervenções, incluindo desenvolvimento de vacinas e terapias sistêmicas, utilizando-se de antagonistas de TGF β 1 na infecção pelo HIV-1 (BLOBE, 2000; MAINA *et al.*, 2016).

2 JUSTIFICATIVA

Apesar dos avanços na terapia antirretroviral terem aumentado a sobrevivência de pacientes infectados com o vírus HIV, esses pacientes apresentam risco aumentado de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, hepáticas, renais, ósseas e neoplasias. Existem hipóteses que o risco de ocorrência de tais eventos podem estar de alguma forma associados a mecanismos de hiperativação imune, inflamação e restauração imune deficiente.

Estudos mostram que a translocação microbiana é responsável por diversos níveis de ativação imune em pacientes infectados com HIV. O desenvolvimento de pesquisas que abordem marcadores de ativação do sistema imune e inflamação são necessários para um maior entendimento da evolução da infecção pelo HIV.

Dessa forma, pretende-se no presente estudo avaliar marcadores de alteração da resposta imune e correlacioná-los com uso de terapia antirretroviral em pacientes HIV positivos.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Determinar os níveis séricos de marcadores de resposta imune em indivíduos com infecção pelo HIV, correlacionando-os com suas características clínicas e laboratoriais.

3.2 Específicos

- Determinar as características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais.
- Determinar os níveis de imunoglobulinas, anticorpos contra *Escherichia coli* HS, proteínas de fase aguda e citocinas.
- Correlacionar os níveis dos marcadores entre si e com os parâmetros clínicos e laboratoriais dos participantes.

4 MATÉRIAS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal com abordagem quantitativa realizado em pacientes vivendo com HIV/Aids acompanhados em serviço especializado no município de Fortaleza-Ceará. O presente estudo constitui parte do projeto de pesquisa integrado intitulado “*Complicações não oportunistas da infecção pelo HIV: Avaliação da prevalência, fatores relacionados, marcadores clínicos e laboratoriais*” (Estudo CHRONOS), desenvolvida por pesquisadores da Universidade de Fortaleza (UNIFOR) em parceria com a Universidade Federal do Ceará (UFC).

4.2 Local e período da pesquisa

A pesquisa foi realizada do Serviço Ambulatorial Especializado em HIV/aids (SAE) que funciona no Núcleo de Atenção Médica e Integrada (NAMI), unidade de referência secundária vinculada a UNIFOR e credenciada à rede assistencial da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Fortaleza, localizado na Regional VI.

O SAE NAMI iniciou atendimento em agosto de 2010, dispondo de equipe multiprofissional composta por três médicos infectologistas, uma enfermeira, duas assistentes sociais, uma farmacêutica e um bioquímico, envolvidos diretamente no atendimento aos usuários do serviço. Durante este período o SAE NAMI cadastrou cerca de 520 usuários com o diagnóstico de infecção pelo HIV/Aids no serviço especializado em infectologia. O atendimento dos pacientes é feito mediante consultas previamente agendadas e ocorre em 3 turnos da semana. O serviço tem implementada atividade de busca ativa de pacientes em situação ou risco de abandono.

4.3 População / Amostra

A população de interesse do estudo foi formada por indivíduos com infecção pelo HIV, vinculados ao serviço, independentemente do tempo de diagnóstico ou uso de TARV. Os indivíduos foram convidados para participar do estudo, por amostragem não probabilística do tipo conveniente no momento que eles compareciam ao serviço para o atendimento de rotina.

Cada indivíduo foi admitido segundo os critérios de inclusão e exclusão. Como critérios de inclusão foram considerados os pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV/Aids e idade mínima de 18 anos. Como critérios de exclusão considerou-se indivíduos em condição clínica descompensada que impedisse a realização dos testes propostos.

Participaram do estudo 200 pacientes e foi realizada coleta de amostras biológicas em 137 destes pacientes. Entraram para análises do presente trabalho 130 pacientes HIV positivos. Estes foram divididos em 3 grupos de acordo com uso de TARV e carga viral. O grupo I (n= 23; sem TARV) era constituído por aqueles recém diagnosticados, e, portanto, não estavam sob uso de TARV. O grupo II A (n= 98; avirêmicos) compreendia os pacientes que estavam sob uso de TARV há mais de 6 meses, cujos níveis de carga viral atingiram valores indetectáveis (50 cópias/mL). O grupo II B (n= 9; virêmicos) era constituído por aqueles que estavam sob uso de TARV há mais de 6 meses, mas que apresentavam supressão incompleta da carga viral. 7 pacientes não entraram nas análises pois haviam iniciado TARV antes de completar 6 meses.

Um total de 50 doadores de sangue provenientes do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), com resultados negativos para HIV, compôs o grupo de Controles HIV negativos do presente estudo.

4.4 Coleta de dados e amostras biológicas

A coleta de dados do estudo CHRONOS foi realizada de forma integrada e colaborativa entre os participantes dos diversos subestudos a partir de instrumento desenvolvido e validado pelos pesquisadores envolvidos (**APÊNDICE A**). A entrevista para preencher o instrumento da pesquisa foi realizada no dia do comparecimento à consulta de rotina (eletiva), em sala anexa ao consultório de enfermagem, onde os pacientes eram convidados a contribuir com o estudo. A participação foi ofertada a todos os pacientes que se adequavam aos critérios estabelecidos e o recrutamento foi realizado nos três turnos de atendimento no período de junho de 2016 a março de 2017.

Ainda foi utilizada coleta de dados no prontuário físico afim de complementar informações relacionadas à situação histórica e atual do paciente em relação à doença. No prontuário eletrônico (*Master Tools*) foram verificados os resultados dos exames laboratoriais solicitados na rotina do serviço importantes para o estudo. Além disso, foi utilizado o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais de Rede Nacional de Contagem de Linfócitos (SISCEL), onde foi verificada a condição imunológica e carga viral do paciente. Todos os dados foram alimentados em planilha do programa Excel (Microsoft Corporation, 2010). A partir desse banco de dados foram retiradas variáveis utilizadas no presente estudo.

As amostras biológicas dos pacientes foram coletadas semanalmente no período de junho de 2016 a maio de 2017 no laboratório de análises clínicas do NAMI seguindo a rotina do serviço. Foram coletados 10 mL de sangue divididos em três tubos, sendo dois destinados para amostra de soro e um tubo contendo como anticoagulante a heparina. Os tubos foram

centrifugados por 10 minutos a 3000 rpm, sendo as amostras de soro acondicionadas a - 80°C até o momento das análises.

Amostras de soro de doadores com sorologia negativa para HIV foram armazenadas a - 80°C.

4.5 Testes sorológicos

4.5.1 Obtenção de extrato bruto de lipopolissacárideo (LPS) de *Escherichia coli* HS

Foi obtido extrato bruto de cepas de *Escherichia coli* (*E. coli* HS), gentilmente cedido pelo Prof. Dr. Aldo Ângelo Moreira Lima, Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, segundo o protocolo descrito por Nagao e colaboradores (1995) realizou-se inicialmente semeadura das bactérias em caldo Mueller Hinton (Himedia, Índia). Após 18h de incubação em estufa bacteriológica Quimis, (Diamantina, Brasil), um repique da cultura foi realizada em ágar Mueller Hinton (Himedia, Índia). Em seguida à incubação, três colônias foram selecionadas e semeadas em 10 mL de caldo Mueller Hinton. Após incubação de 18h, um volume correspondente a 0,1mL de caldo por placa foi semeado em cada placa contendo Muller Hinton (total de 15 placas) com auxílio de uma alça de Drigalski. Após nova incubação de 24 h a 37° C em estufa, foram adicionados 4 mL de salina tamponada com fosfato (PBS), pH 7,4, estéril nas placas e com auxílio de uma alça de Drigalski e pipetas de Pasteur, o material de crescimento de bactérias era homogeneizado e transferido para um recipiente de vidro estéril. Uma alíquota de 100 µL de suspensão de bactérias foi retirada, diluída em 4,5 mL de PBS estéril, e realizada sua leitura em 560 nm (Espectrofotômetro Visível. Quimis. Diadema, SP). A seguir, o a suspensão de bactérias foi deixado em banho maria (B. Braun, Alemanha) a 100° C durante 2 h. Em seguida, após centrifugação por 20 minutos a 2500 rpm, foram realizadas alíquotas a partir do sobrenadante, sendo as mesmas estocadas a - 20° C até o momento da análise. A leitura realizada no espectrofotômetro serviu como referência para o cálculo do volume necessário de extrato para atingir uma densidade óptica (D.O.) de 0,74.

4.5.2 Determinação dos títulos de IgM e IgG anti- lipopolissacárideo (LPS)

Anticorpos específicos para LPS foram detectados através de teste ELISA indireto, conforme descrito por Nagao *et al.* (1995).

Microplacas de poliestireno (código 3590, Costar, USA) foram revestidas com 50 µL do extrato contendo LPS (D.O.₅₆₀ 0,74) durante 24 h a 4° C. Após e lavagens com PBS contendo

Tween 0,05% (PBS-T) em lavadora automática de placas (Atlantis- Asys, Biochrom, USA) as amostras de pacientes e de indivíduos HIV negativos foram diluídas a 1/200 com solução de PBS- NaCl 0,5 M- Tween 0,2% (PBS-NaCl-T) e incubadas em triplicatas nos poços. Foram também incluídos amostras de um *pool* de 50 amostras (obtidos do HEMOCE) de soro humano normal (SHN) como controle em três diluições (1/50, 1/100 e 1/200). Após 2 h a 37° C, foram realizadas novas lavagens e, a seguir, foram adicionados aos poços, anti- IgM e IgG conjugados com peroxidase (Codigo: SAB3701404) Sigma, USA) na diluição de 1: 1000 com PBS-NaCl-T foram incubados nos poços durante (1 h a 37°C. Após novas lavagens, foram adicionados aos poços, um volume de 10 µL de solução de substrato cromogênico, contendo ortofenilenodiamina (Sigma, USA) 0,4 mg/mL e H₂O₂ na concentração final de 0,01% em tampão citrato fosfato 0,1M, pH 5,0. As placas foram deixadas durante 20 minutos a temperatura ambiente sob abrigo da luz. A seguir, as reações foram interrompidas pela adição de 25 µL de H₂SO₄ 1,0 N. As leituras foram realizadas em leitor de placas (ASYS Expert Plus, Biochrom, RU) em comprimento de onda de 492 nm. Os resultados foram expressos em índices conforme a seguinte fórmula: média das D.O. das amostras/média das D.O.da amostra pool de SHN na diluição de 1/200.

4.5.3 Determinação dos títulos de IgG1e IgG2 anti- lipopolissacárideo

Microplacas foram revestidas conforme citado no item 5.6.1. Após 4 lavagens com PBS -T, as amostras de pacientes e indivíduos HIV negativos foram incubadas em triplicatas nas placas durante 2 h a 37°C na diluição 1/200 e o *pool* de SHN em diluições seriadas (1/50, 1/100 e 1/200). Em seguida, após lavagens, os poços foram adicionados de anticorpos primários anti-IgG 1 (CDC, USA) e anti IgG 2 (CDC, USA) na diluição 1/1000 e 1/2000, respectivamente em PBS-NaCl-T e incubados durante 24 horas a 4°C. Após lavagens com PBS-T, incubou-se o anticorpo anti IgG de camundongo (código A-0168, Sigma, USA) na diluição 1/1000 em PBS-NaCl-T durante 1h e 30min a 37°C em estufa (Odontobras, São Paulo). Após novas lavagens, procedeu-se conforme 5.6.1 para revelação da cor.

4.5.4 Dosagem da fração C3 do complemento e imunoglobulinas

Foram utilizados kits comerciais para a quantificação C3, IgG e IgM (Turbiquest, Labtest, Brasil). O protocolo foi feito de acordo com as instruções do fabricante. As leituras foram feitas no equipamento Bioclin BS 120 Mindray (Minas Gerais, Brasil).

4.5.5 Determinação de proteína C-reativa

Para a dosagem das concentrações de proteína C-reativa foi utilizado kit comercial PCR *ultrasensible*- Linha turbiquest AA (Wiener, Argentina). Empregou-se o método imunoturbidimétrico através do equipamento Konelab 30i (ThermoFisher Scientific, EUA) e procedeu-se de acordo com as instruções do fabricante.

4.5.6 Quantificação de citocina de TGF- β

Foi utilizado um kit comercial de ELISA para quantificação de TGF - β 1 (Invitrogen, EUA). O protocolo foi realizado de acordo com as recomendações do fabricante.

4.6 Aspectos Éticos

O projeto foi aceito pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFOR, sob o parecer nº 957.848 (ANEXO A). Ressalta-se que componente ético foi respeitado em todas as etapas da pesquisa, como preconiza o Conselho Nacional de Saúde (CNS) por meio da Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.

4.7 Análise Estatística

As variáveis como sexo e idade foram expressas em mediana e intervalo interquartil. As demais variáveis foram analisadas utilizando-se o programa GraphPad Prism versão 5.0 (Graph Pad, USA). Para comparar as variáveis não paramétricas IgM, IgG, IgG1, IgG2 anti-LPS e fragmento C3 entre os grupos I e II e controles empregou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis com pós teste de Dunn's (para comparação entre três grupos não pareados entre si) ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney (para comparação entre dois grupos não pareados entre si). A correlação entre duas variáveis numéricas foi realizada através da correlação de Spearman. Para todas as análises estatísticas foi considerado significativo o valor de $p \leq 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização dos pacientes

Dentre os 130 pacientes analisados observou-se que maioria era do sexo masculino (106; 81,5 %) e apresentava estado civil solteiro (94; 72,3%). A mediana de idade foi de 36 anos com intervalo interquartil entre 18 e 67. Mais da metade dos pacientes (31,5 %) afirmou possuir nível médio completo de escolaridade e 32,3 % trabalhavam com vínculo empregatício com renda de 1 a 3 salários mínimos (50,0 %).

A **tabela 1** apresenta a caracterização e as comorbidades clínicas dos pacientes. Não foram observadas diferenças significativas comparando-se os 3 grupos.

Tabela 1- Idade, sexo e comorbidades infecciosas e não infecciosas em pacientes infectados por HIV (n= 130)

Variável	Grupo I		Grupo II A		Grupo II B		
	Sem tratamento (n= 23)		Avirêmico (n= 98)		Virêmico (n= 9)		<i>P</i>
Mediana	36		26		37		
IQ idade	(18- 58 anos de idade)		(18- 67 anos de idade)		(25- 49 anos de idade)		NS ^a
Variável	n	%	n	%	n	%	
Sexo (masculino)	17	73,91	83	84,69	6	66,66	NS ^b
Sexo (feminino)	6	26,08	15	15,30	3	33,33	NS ^b
Tuberculose	0	0	6	6,12	1	11,11	NS ^b
Sífilis	5	21,73	18	18,36	0	0	NS ^b
Hepatite B	0	0	2	2,04	0	0	NS ^b
Toxoplasmose	0	0	2	2,04	0	0	NS ^b
Doença Renal	0	0	1	1,02	0	0	NS ^b
Doença Hepática	0	0	0	0	0	0	NS ^b
Diabetes	0	0	7	7,14	0	0	NS ^b
Hipertensão	1	4,34	3	3,06	0	0	NS ^b
Dislipidemias	0	0	10	10,20	1	11,11	NS ^b

^ateste de Kruskal-Wallis; ^bTeste de Fisher; NS: não significante; IQ: intervalo interquartil.

5.2 Linfócitos T CD4 e carga viral

Quanto ao número de linfócitos T CD4, observou-se que o Grupo IIA (avirêmico) teve um aumento significativo do número dessas células com mediana inicial de 426 células/mm³ para mediana após 6 meses de tratamento de 670 células/mm³ (Teste de Wilcoxon, $p < 0,0001$). Quanto ao Grupo IIB (virêmico) não foi observada diferença significativa comparando-se os níveis de linfócitos T CD4 antes e após 6 meses de tratamento (Teste de Wilcoxon, $p = 0,359$). Observou-se também que os números de linfócitos de T CD4 estavam significativamente mais elevados em T₁ (após 6 meses de terapia), quando se comparou os grupo II A e grupo II B (Teste de Mann-Whitney, $p < 0,05$). A mediana da carga viral expressa em logaritmo foi de 4,1 log₁₀ cópias/mL no Grupo I, 3,7 log₁₀ cópias/mL no grupo II A e 3,9 log₁₀ cópias/mL no Grupo IIB antes do início da terapia. Após um ano de terapia, a mediana da carga viral apresentada pelo Grupo IIA foi de 1,0 log₁₀ cópias/mL e pelo Grupo IIB foi de 3,5 log₁₀ cópias/mL. Foi observado uma diferença significativa na carga viral do Grupo IIA comparando-se os tempos inicial e final (Teste de Wilcoxon, $p < 0,0001$). O mesmo não ocorreu no Grupo IIB (Teste de Wilcoxon, $p = 0,652$) (**Tabela 2**).

Tabela 2- Linfócitos T CD4 e carga viral nos indivíduos HIV positivos dos Grupos I (sem tratamento), IIA (em tratamento, avirêmicos) e IIB (em tratamento, virêmicos) obtidos antes do início da terapia antiretroviral (T₀) e após 6 meses de terapia (T₁)

TCD4+	Grupo I (n=23) (células/mm³)	Grupo II A (n=98) (células/mm³)		Grupo II B (n=9) (células/mm³)	
Período de tratamento	T ₀	T ₀	T ₁	T ₀	T ₁
Mediana	464	426	670	528	310
IQ	(259- 680)	(273- 628)	(508- 911)	(372- 824)	(46- 845)
Teste de Wilcoxon		<0,0001		0,359	
Teste de Mann-Whitney				<0,05 ^a	
	Grupo I (n=23) (log₁₀ cópias/mL)	Grupo II A (n=98) (log₁₀ cópias/mL)		Grupo II B (n=9) (log₁₀ cópias/mL)	
Período de tratamento	T ₀	T ₀	T ₁	T ₀	T ₁
Mediana	4,1	3,7	1,0	3,9	3,5
IQ	(2,7 – 4,7)	(2,4- 4,4)	(1,0- 1,0)	(2,4- 4,2)	(2,4- 4,7)
Teste de Wilcoxon		<0,0001		0,652	

IQ= intervalo interquartil; ^acomparação entre T₁ nos grupos II A vs grupo II B

5.3 Imunoglobulinas séricas e anticorpos contra LPS

Os níveis séricos totais de IgM e IgG foram significativamente diferentes entre os grupos ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$, respectivamente) demonstrados na (**Tabela 3**). Verificou-se que o Grupo controle, constituído por doadores de sangue HIV negativos, apresentaram níveis de IgM significativamente mais elevados do que o Grupo IIA ($p < 0,0001$) e Grupo IIB ($p = 0,03$). Quanto aos níveis de IgG verificou-se diferença significativa entre o Grupo controle e Grupo I ($p < 0,0001$), Grupo IIA ($p = 0,016$) e Grupo IIB ($p = 0,014$) (**Gráfico 1**).

Tabela 3- Níveis séricos totais de IgM, IgG, e de anticorpos IgM, IgG, IgG1 e IgG2 anti-LPS em indivíduos HIV positivos dos Grupos I (sem tratamento), IIA (em tratamento, avirêmico) e IIB (em tratamento, virêmico) e controles HIV negativos

Variáveis		Controle (n=40)	Grupo I (n=23)	Grupo II A (n=98)	Grupo II B (n=9)	<i>p</i>
IgM total (mg/dL)	M	124	139	69	78	<0,0001
	IQ	88 - 150	98 - 198	52 - 204	59 - 117	
IgG total (mg/dL)	M	1422	2111	1465	1802	<0,0001
	IQ	1222 - 1680	1612 - 2527	1239 - 1664	1497 - 2154	
IgM anti-LPS (índice)	M	1,0	0,90	0,80	0,60	0,016
	IQ	0,78 - 1,2	0,60 - 1,3	0,60 - 1,1	0,50 - 0,75	
IgG anti-LPS (índice)	M	0,80	0,80	0,65	0,50	NS
	IQ	0,60 - 1,0	0,40 - 1,1	0,50 - 1,1	0,25 - 0,85	
IgG1 anti-LPS (índice)	M	0,75	0,90	0,60	0,70	NS
	IQ	0,50 - 1,3	0,40 - 1,5	0,38 - 1,4	0,15 - 1,0	
IgG2 anti-LPS (índice)	M	0,85	0,60	0,60	0,20	NS
	IQ	0,28 - 1,9	0,10 - 1,7	0,1 - 1,1	0,05 - 0,70	

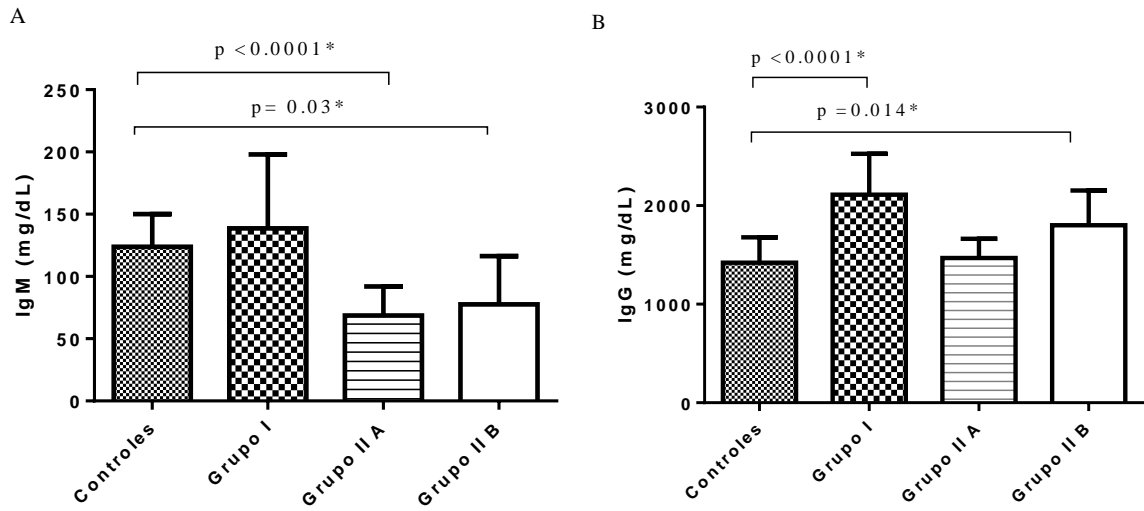
^aTeste de Kruskal-Wallis

M= mediana

IQ= intervalo interquartil

NS: não significante

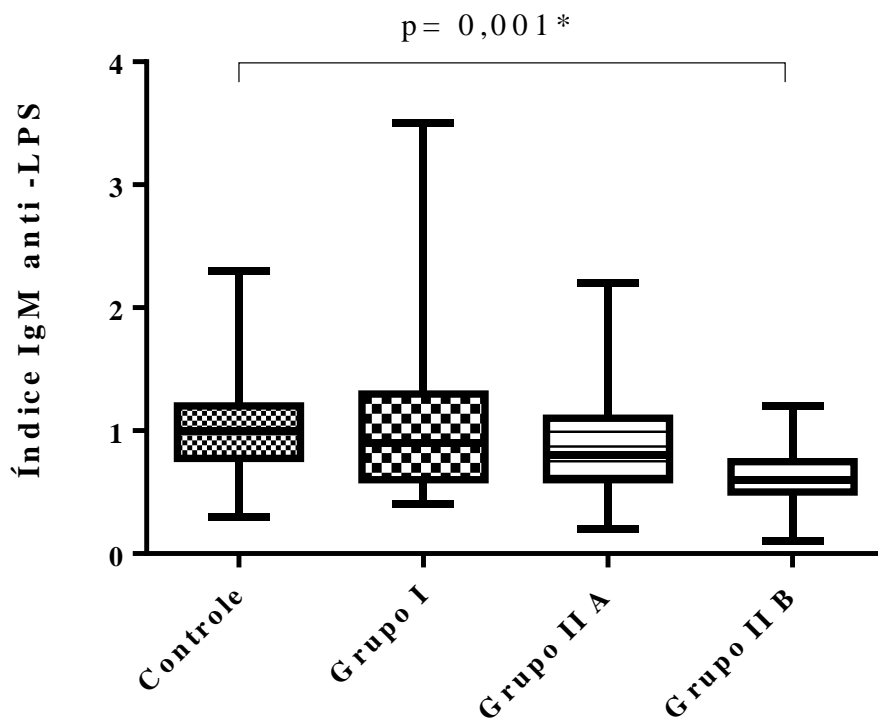
Gráfico 1- Níveis totais de IgM (A) e IgG (B) em indivíduos HIV negativos (Grupo controle) e positivos (Grupo I, sem tratamento, Grupo IIA, em tratamento avirêmico, Grupo IIB, em tratamento, virêmicos).



* Teste de Mann-Whitney

Quanto aos níveis de anticorpos IgM anti- LPS, o Grupo controle apresentou níveis significativamente mais elevados do que os demais grupos (Teste de Kruskal-Wallis e Dun'n, $p < 0,016$). Quando comparou-se apenas os Grupos controle e IIB, a diferença mostrou-se ainda mais significativa (Teste de Mann-Whitney, $p = 0,001$) (**Gráfico 2**).

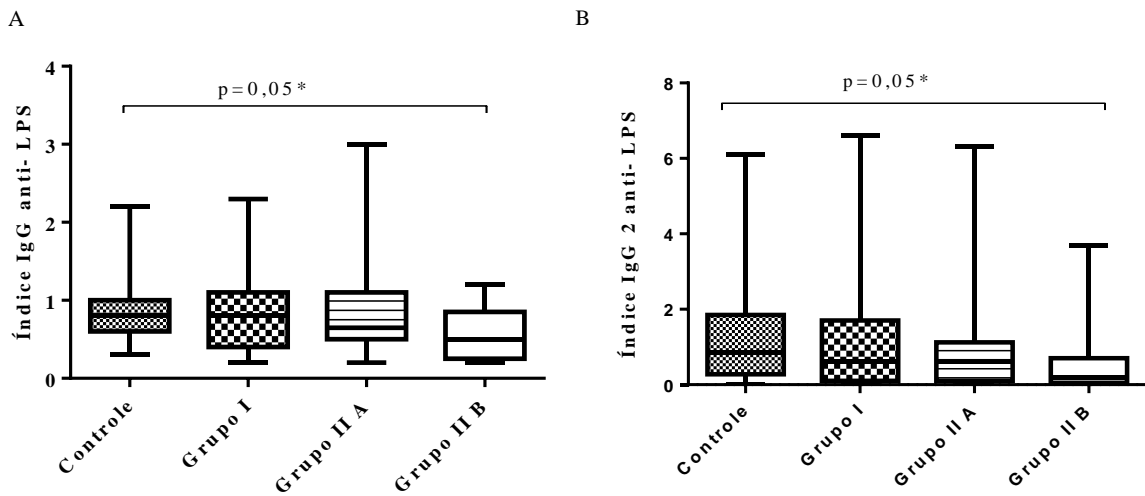
Gráfico 2- Níveis de anticorpos IgM anti- LPS em indivíduos HIV negativos (Grupo controle) e positivos (Grupo I, sem tratamento, Grupo IIA, em tratamento avirêmico, Grupo IIB, em tratamento, virêmicos).



*Teste de Mann-Whitney

Quanto aos níveis de IgG anti-LPS e da subclasse IgG2 anti- LPS, observou-se níveis mais baixos no Grupo IIB em relação ao Grupo controle (Teste de Mann-Whitney; $p= 0,05$; $p= 0,05$, respectivamente) (**Gráfico 3**). Os níveis de IgG1 anti-LPS não mostraram diferenças significativas entre os grupos (dados não apresentados).

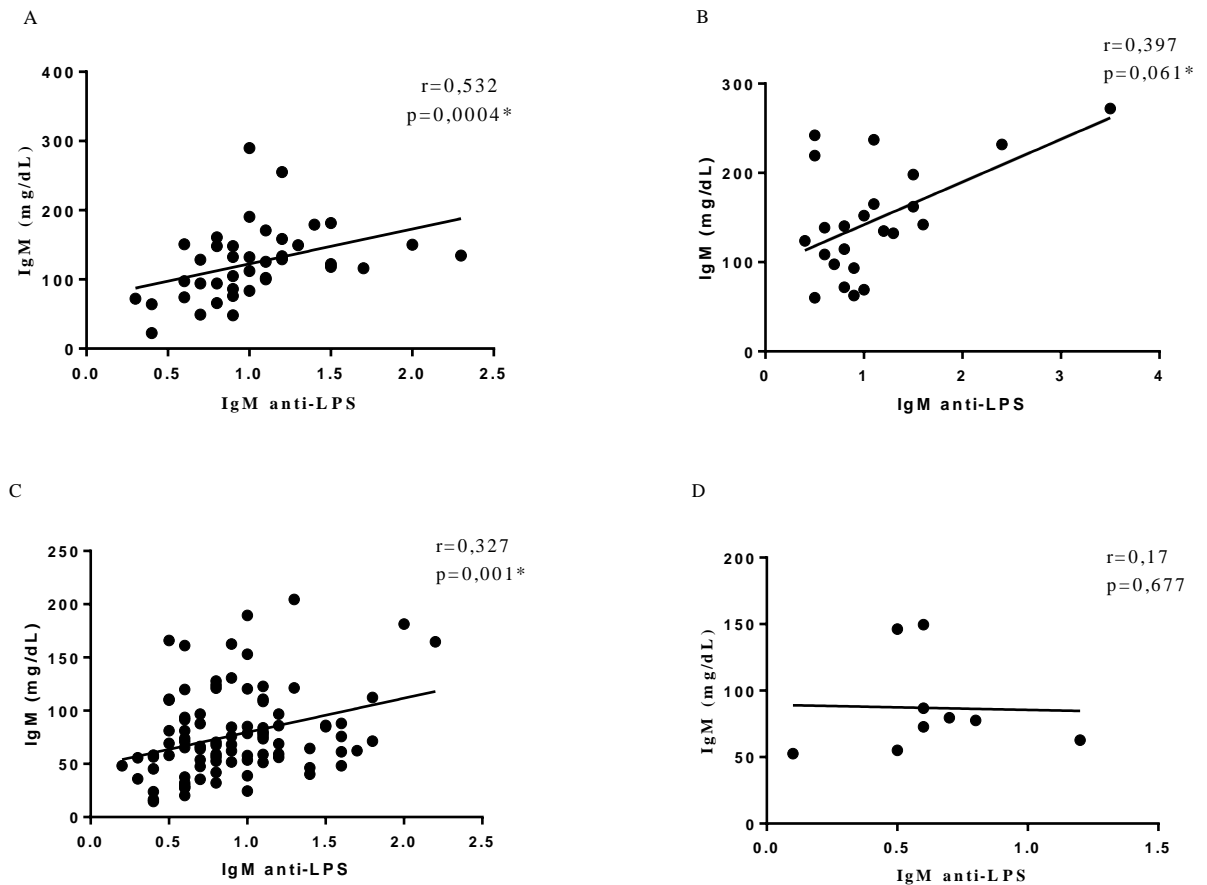
Gráfico 3- A) Níveis de anticorpos IgG anti- LPS (A) e de anticorpos IgG2 anti- LPS (B) em indivíduos HIV negativos (Grupo controle) e positivos (Grupo I, sem tratamento, Grupo IIA, em tratamento avirêmico e Grupo IIB, em tratamento, virêmicos).



*Teste de Mann-Whitney

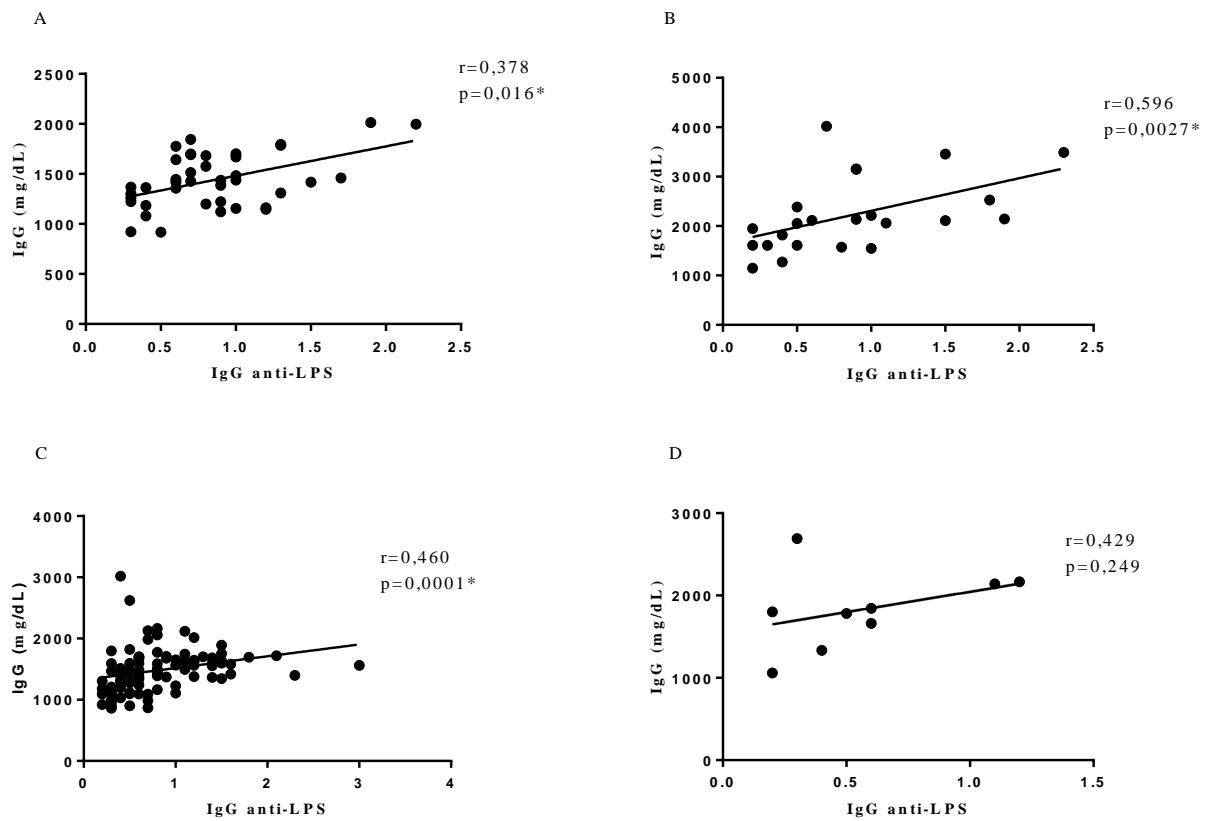
Foram realizadas análises de correlações entre níveis séricos totais e específicos anti-LPS do isotipo IgM entre os grupos. No Grupo controle, houve uma correlação positiva significativa entre os parâmetros ($r=0,532$; $p=0,0004$). No Grupo IIA obteve-se uma correlação positiva fraca entre os parâmetros ($r=0,327$; $p=0,001$). Não foi observado correlação entre essas variáveis no Grupo I, tampouco no Grupo IIB (**Gráfico 4**).

Gráfico 4- A) Correlação entre níveis totais de IgM e IgM anti-LPS no Grupo controle (HIV negativos); B) Correlação entre níveis totais de IgM e IgM anti-LPS no Grupo I (sem tratamento); C) Correlação entre níveis totais de IgM e IgM anti-LPS no Grupo IIA (em tratamento, avirêmico); D) Correlação entre níveis totais de IgM e IgM anti-LPS no Grupo IIB, em tratamento, virêmico)



Correlações entre níveis séricos totais de IgG e níveis de IgG específicos contra LPS foram também realizadas entre os grupos. Verificou-se uma correlação positiva fraca entre IgG total e níveis de IgG anti- LPS no Grupo controle ($r= 0,378$; $p= 0,016$) e uma correlação positiva moderada no grupo dos pacientes sem tratamento (Grupo I) e Grupo IIA com $r= 0,596$; $p= 0,0027$ e $r= 0,378$; $p= 0,00016$, respectivamente. Não foi observado correlação entre IgG total e níveis de IgG anti- LPS no Grupo IIB (**Gráfico 5**).

Gráfico 5- A) Correlação entre níveis totais de IgG e IgG anti-LPS no Grupo controle (HIV negativos); B) Correlação entre níveis totais de IgG e IgG anti-LPS no Grupo I (sem tratamento); C) Correlação entre níveis totais de IgG e IgG anti-LPS no Grupo IIA (em tratamento, avirêmico); D) Correlação entre níveis totais de IgG e IgG anti-LPS no Grupo IIB (em tratamento, virêmico)



5.4 Marcadores inflamatórios C3 e proteína C reativa

No que diz respeito à proteína C reativa não houve diferença entre os indivíduos HIV positivos dos diferentes grupos. O marcador não foi determinado nos indivíduos HIV negativos. Foi avaliado também no estudo os níveis séricos de fragmento C3 do complemento (**Tabela 4**). Embora todos os grupos apresentem níveis de C3 dentro da faixa de normalidade (Valor referência: 88 a 201 mg/ dL), houve diferença estatística comparando-se os grupos. Os níveis de C3 estavam significativamente maiores no Grupo controle, quando comparados com o Grupo I (Teste de Mann-Whitney; $p < 0.0001$), Grupo IIA e Grupo IIB (Teste de Mann-Whitney; $p < 0.0001$ e $p = 0.05$, respectivamente) (**Gráfico 6**).

Tabela 4- Fração de Complemento C3 e proteína C reativa em indivíduos HIV negativos (controles) e HIV positivos dos grupos I (sem tratamento), II A (em tratamento, avirêmico) e II B (em tratamento, virêmico)

Variável		Controle (n=40)	Grupo I (n=23)	Grupo II A (n=98)	Grupo II B (n=9)	<i>p</i>
C3 (mg/dL)	M	186	144	161	159	<0,0001
	IQ	167 - 208	123 - 153	137 - 180	132 - 186	
PCR (mg/L)	M	n.d.	2,4	2,3	1,9	NS
	IQ		1,5 - 4,2	0,88 - 4,4	1,5 - 2,3	

^aTeste de Kruskal-Wallis

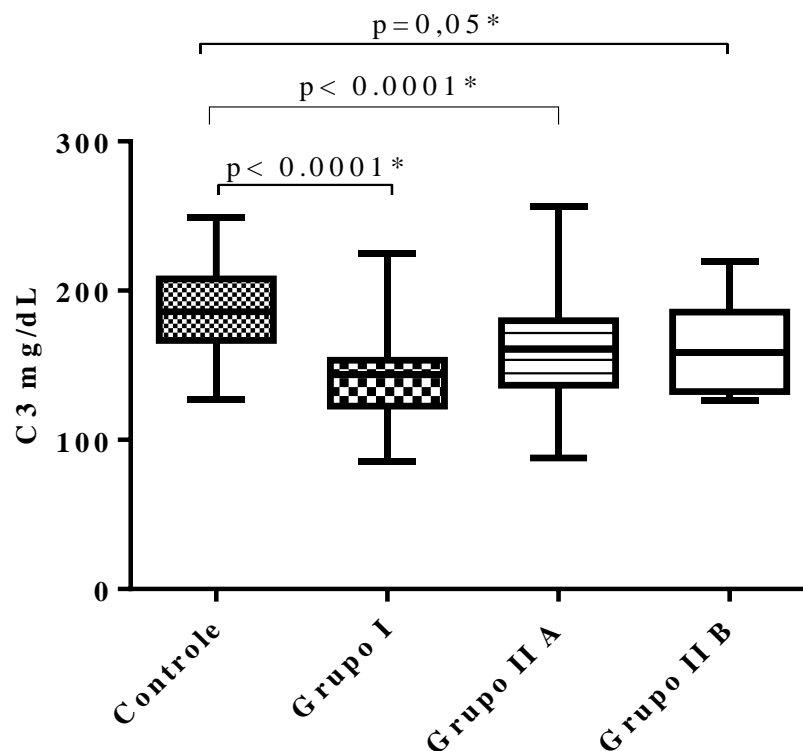
M= mediana

IQ= intervalo interquartil

n.d. não determinado

NS: não significante

Gráfico 6- Níveis de C3 do complemento em indivíduos HIV negativos (Grupo controle) e positivos (Grupo I, sem tratamento, Grupo IIA, em tratamento avirêmico, Grupo IIB, em tratamento, virêmicos)



*Teste de Mann-Whitney

As análises de correlação que serão mostradas a seguir foram realizadas com amostras de todos os pacientes em tratamento, pois não foi observada diferença, comparando-se os grupos avirêmico (Grupo IIA) e virêmico (Grupo IIB). Observou-se uma correlação positiva fraca entre os índices de IgG anti- LPS e os níveis de C3 do complemento ($r = 0,259$; $p = 0,007$) nos pacientes que estavam sob uso de TARV (**Gráfico 7**). Entretanto, não se verificou correlação significativa entre IgM anti- LPS e C3 ($r = 0,107$; $p = 0,272$; dados não demonstrados).

Foi encontrada também uma correlação positiva fraca entre os índices de IgG anti- LPS e de proteína C reativa nos os pacientes em uso de TARV ($r = 0,24$; $p = 0,012$) (**Gráfico 8**). Não foi observado correlação entre proteína C reativa e IgM anti- LPS ($r = 0,07$; $p = 0,477$; dados não demonstrados), assim como também não foi encontrada correlação entre proteína C reativa e C3 do complemento ($r = 0,00088$; $p = 0,93$; dados não demonstrados).

Gráfico 7- Correlação entre IgG anti- LPS e C3 do complemento nos pacientes sob uso de TARV

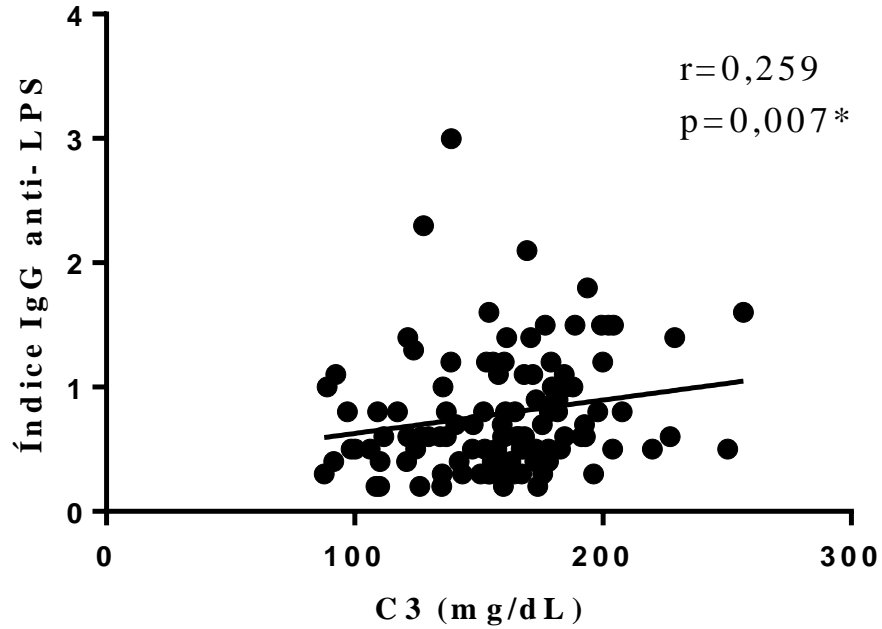
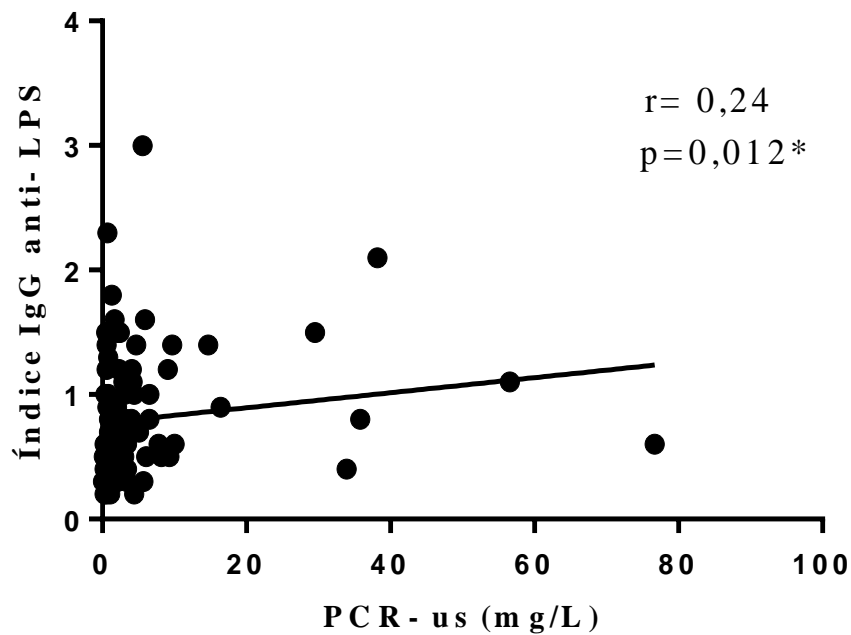


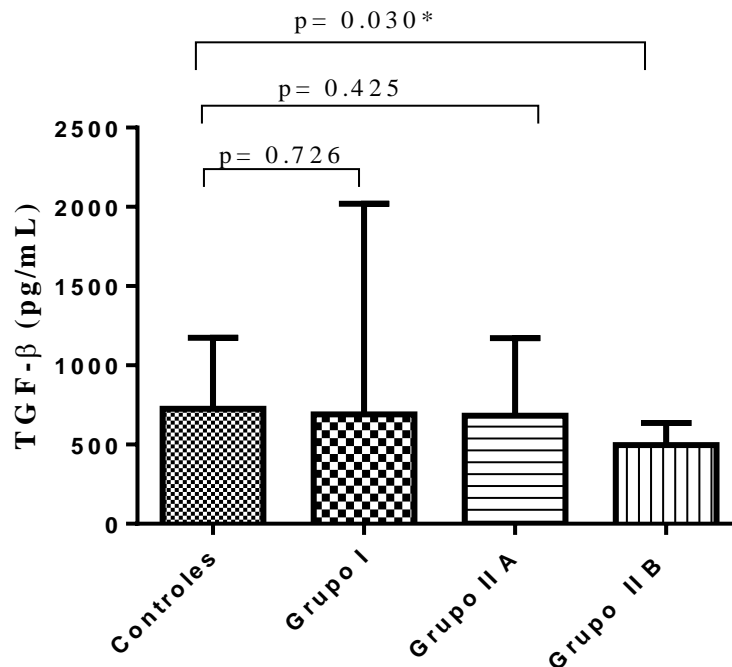
Gráfico 8 -Correlação entre proteína C reativa ultrasensível (PCR- us) e IgG anti- LPS em pacientes sob uso de TARV



5.5 Citocina TGF- beta

Quanto aos níveis da citocina TGF- β foi obtido resultados que mostraram diferença significativa entre o grupo controle e Grupo IIB (teste de Mann-Whitney), ou seja os níveis séricos de TGF- β estavam mais elevados em controles HIV negativos do que em pacientes sob uso de TARV que não apresentavam supressão viral completa (Grupo IIB) (**Gráfico 6**).

Gráfico 9- Níveis de TGF- β em indivíduos HIV negativos (Grupo controle) e positivos (grupo I, sem tratamento, Grupo IIA, em tratamento avirêmico, Grupo IIB, em tratamento, virêmicos)



*Teste de Mann-Whitney

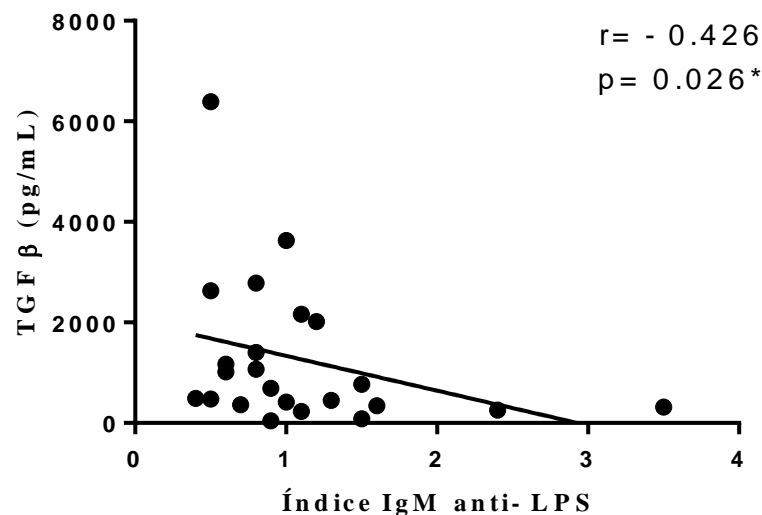
Observou-se uma correlação negativa moderada entre níveis séricos de TGF- β e índices de IgM anti- LPS no grupo dos pacientes sem TARV (Grupo I) conforme demonstrado na tabela 5 e gráfico 10. Foi encontrada correlação positiva fraca entre TGF- β e proteína C reativa no Grupo IIA (avirêmicos) ($r=0,210$; $p=0,038$; dados não demonstrados). Não foram observadas correlações entre TGF- β e demais marcadores.

Tabela 5. Correlação entre TGF beta (pg/mL) e diferentes marcadores sorológicos nos grupos I (sem tratamento), II A (em tratamento, avirêmico) e II B (em tratamento, virêmico) e controles HIV negativos

	IgM anti-LPS (índice)	IgG anti-LPS (índice)	C3 (mg/dL)	Proteína C reativa (mg/L)
Controle	r=0,107; p=0,51	r=0,08; p=0,62	r= -0,04 p=0,79	n.d.
Grupo I	r=-0,462 p=0,027*	r=-0,358; p=0,09	r=0,296 p=0,17	r=0,141 p=0,52
Grupo II A	r= -0,001 p=0,99	r=0,127 p=0,21	r=0,172 p=0,09	r= 0,210; p=0,038*
Grupo II B	r=-0,136; p=0,73	r=-0,240; p=0,52	r=-0,433; p=0,25	r=-0,450; p=0,23

*A análise foi realizada através do teste de correlação não paramétrica de Spearman.
n.d. não determinado

Gráfico 10- Correlação entre TGF beta e índices de IgM anti- LPS no grupo I (sem tratamento)



6. DISCUSSÃO

O primeiro aspecto a ser destacado no trabalho é que do ponto de vista socioeconômico os participantes do estudo apresentavam características similares aos apresentados por outros autores (CARVALHO *et al.*, 2016; SALDANHA, 2009). A maioria era constituída por adultos do sexo masculino (81,5%), acima de 30 anos de idade (mediana: 36), solteiros (72,3%), com trabalho fixo (32,3%) ou desempregados (30%).

A terapia antirretroviral reduz drasticamente a mortalidade decorrente da infecção por HIV. Além disso, ela melhora a saúde do indivíduo, prolonga sua vida e reduz substancialmente o risco de transmissão do vírus (JOHNSON *et al.*, 2013). Em nosso estudo, nem todos os indivíduos apresentam sucesso terapêutico. Para fins de entendimento do que significa eficácia terapêutica, estabeleceu-se que após o início do uso da TARV, deve ocorrer uma supressão da carga viral plasmática para níveis abaixo de 50 cópias por mL ($1,7 \log_{10}$ cópias / mL), considerada o limite de sensibilidade analítica dos testes, dentro de três meses (CHOUDHARY; MARGOLIS, 2011). Estende-se por um período variável de até seis meses após o início da TARV, em países com população de baixo poder aquisitivo, como ocorre no Brasil (MAARTENS *et al.*, 2014; CARVALHO *et al.*, 2016). A avaliação da carga viral é considerada o padrão-ouro para monitorar a eficácia da TARV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Por outro lado, os níveis de linfócitos T CD4 podem revelar como está se comportando o sistema imunológico (CARVALHO, *et al.*, 2016), uma vez que se espera um aumento do número dessas células após o início da TARV. Cinquenta por cento dos indivíduos HIV positivos sob uso de TARV são capazes de suprimir a carga viral e de recuperar substancialmente a quantidade de linfócitos T CD4. Entretanto, cerca de um quinto suprimem a carga viral mas não conseguem recuperar os níveis de linfócitos T CD4 e alguns não melhoram nenhum dos dois marcadores laboratoriais (MAARTENS, *et al.*, 2014).

Em nosso trabalho, 91,6% dos indivíduos suprimiram a carga viral após 6 meses sob uso de TARV, sendo chamados de 'avirêmicos' e 8,4% dos participantes não conseguiram suprimir a carga viral, sendo denominados de 'virêmicos'. Carvalho e colaboradores (2016), em seu estudo, observaram uma supressão da carga viral após 12 meses de TARV no grupo avirêmico ($p < 0,000$). Observou-se ainda aumento significativo de células T CD4 + após 12 meses do início do uso da TARV no grupo avirêmico, mas só após 2 anos no grupo virêmico.

Quanto aos aspectos clínicos, não se observou diferença estatística entre os grupos para as comorbidades apresentadas. Os dados corroboram com estudo de Carvalho e colaboradores (2016).

A carga viral suprimida e contagem aumentada de linfócitos T CD4+ parecem não ser fatores únicos para garantir o aumento da sobrevivência de um indivíduo infectado com HIV. Existem outros aspectos direta ou indiretamente relacionados com HIV que parecem influenciar a morbi-mortalidade. Um dos principais fatores pode estar relacionado com o estado crônico de ativação da resposta imune, também denominado de hiperativação imune. Neste sentido, tem sido proposto a utilização de uma infinidade de marcadores de ativação, tais como CD38, HLA-DR, lipopolissacárideos de bactérias Gram negativas, de proteína C reativa, interleucina- 6 e D-dímero (HUNT *et al.*, 2011; SANDLER *et al.*, 2011; BAKER *et al.*, 2011; BORGES *et al.*, 2014).

Uma das hipóteses baseia-se no fato de que a presença do HIV nas mucosas leva a uma perda da integridade do epitélio, além de induzir uma redução sustentada dos níveis de linfócitos TCD4 perfil Th17 nessas regiões (HUNT, 2012). Sabe-se da importância desse perfil de linfócitos na defesa contra microrganismos, principalmente bactérias e fungos (STEELE *et al.*, 2014). Com isso, há uma propensão ao aumento de translocação microbiana e, portanto, a possibilidade de detecção de partes dos microrganismos na circulação sistêmica, tais como, LPS (MARCHETTI; TICANTI; SILVESTRE, 2013). Isto pode ocorrer mesmo em indivíduos sob uso de TARV (HUNT, 2012).

A presença de LPS induz várias respostas no sistema imune inato, como a interação de LPS com TLR- 4 levando a ativação do fator nuclear- *kapaa* beta (NF- κ β) e produção de citocinas, determinando assim um estado de ativação imune (KLATT; FUNDERBURG; BRENCHLEY, 2013). O estado constante de ativação imune acarreta no decorrer do tempo uma perda de eficácia dos mecanismos imunológicos de proteção, pois, como exemplo, quando linfócitos T CD4 e TCD8 passam a expressar a molécula CD38, que indica que os mesmos estão ativados, paradoxalmente significa que estão em estado de supressão (CARVALHO *et al.*, 2016). No caso da proteína C reativa, sabe-se que níveis elevados são encontrados em pacientes com HIV e que estes se associam ao risco elevado de cardiopatias (TRIANI *et al.*, 2009). Interleucina 6 é uma citocina pró-inflamatória que indica mau prognóstico em pacientes com sepse, dengue, assim como no indivíduo HIV positivo. Níveis elevados de IL- 6 e outras citocinas pró-inflamatórias podem estar associados com maior mortalidade e eventos cardiovasculares em indivíduos HIV tratados (KULLER *et al.*, 2008).

Na busca de outros marcadores que pudessem contribuir na evolução da infecção por HIV em pacientes com e sem uso da TARV, procuramos no presente trabalho avaliar os níveis das principais classes de imunoglobulinas e subclasses de IgG anti-LPS nesses grupos, assim como naqueles que não estavam ainda sob uso de TARV e em controles HIV negativos. Para

que não houvesse interferência de sorotipos diferentes de antígeno O, buscamos utilizar LPS de uma bactéria comensal, *Escherichia coli* HS.

A *E. coli* HS possui genes funcionais relacionados a produção de LPS do sorotipo O9, um sorotipo não representado nos outros genomas de *E. coli* enteropatogênicas. Além disso, a *E. coli* é comumente encontrada na microbiota normal do trato gastrointestinal humano e ela pode ser cultivada prontamente, e sua genética são facilmente manipuladas no laboratório (RASKO *et al.*, 2008). No caso, empregamos nos testes do presente estudo um extrato de *E. coli* HS, rico em LPS.

No presente estudo, observamos que o controle HIV negativo foi o grupo que apresentou níveis mais elevados de IgM anti- LPS, tendo sido significativa a diferença, quando comparado ao grupo em tratamento virêmico (grupo II B, $p < 0,001$). Da mesma forma, os níveis de IgG e da subclasse IgG 2 anti- LPS ($p = 0,05$). Estes dados corroboram como o entendimento de que anticorpos contra bactérias comensais desempenham um papel crítico na manutenção do equilíbrio intestinal e na prevenção da disseminação sistêmica destas (MACPHERSON, 2007), sendo que na circulação sistêmica, eles estariam neutralizando o LPS, limitando seus efeitos prejudiciais (BEUTLER, 2000; CARADONNA *et al.*, 2000).

No estudo de Lim e colaboradores (2011) foram encontrados níveis significativamente mais elevados de LPS no grupo de pacientes não tratados assim como em pacientes tratados em comparação ao grupo controle. No mesmo estudo, verificou-se ainda correlação negativa entre os níveis de LPS e os de anticorpos IgG e IgA contra LPS no grupo de pacientes não tratados. Em nosso estudo, não foi possível a determinação dos níveis sistêmicos de LPS, tendo sido este fator limitante.

Brencheley e colaboradores (2006) demonstraram que a translocação microbiana é menor em indivíduos tratados do que em indivíduos não tratados e significativamente mais elevada, quando comparado a indivíduos não infectados. Acredita-se que a sustentada disfunção imunológica nas mucosas seja decorrente de reservatórios de vírus próximos a essas localidades, além de co-infecções que provocam ativação imunológica crônica, mesmo em indivíduos sob uso de TARV (KLATT *et al.*, 2013).

A infecção pelo HIV induz hipergamaglobulinemia via ativação policlonal de células B e secreção espontânea de imunoglobulinas por células B anormalmente ativadas (MOIR *et al.*, 2008; MOIR; FAUCI, 2008).

Com objetivo de se avaliar possível hipergamaglobulinemia entre os grupos, que poderia de alguma forma interferir nos resultados mostrados anteriormente, procuramos avaliar os níveis totais de imunoglobulina nos grupos. De fato, os pacientes não tratados foram os

únicos a apresentarem hiper-IgG. Outros Estudos transversais que avaliaram o efeito da TARV especificamente nos níveis de imunoglobulina G (IgG) e IgA como marcador da disfunção das células B mostraram redução nos níveis dessas imunoglobulinas entre os pacientes infectados pelo HIV em uso de TARV comparativamente àqueles que não estavam em uso de TARV (grupo I discussão pg 40 e 41). Entretanto, os indivíduos HIV positivos, apresentaram níveis de IgG e IgA acima do intervalo normal (SERPA *et al.*, 2010). Outro estudo destacou que a secreção espontânea de IgG por células B tornou-se comparável ao dos controles normais após 48 semanas de uso de TARV, quando a replicação viral era completamente suprimida enquanto que permaneceu elevado em pacientes infectados pelo HIV que tiveram persistência do RNA viral detectável (JACOBSON *et al.*, 2005). Além disso, as mudanças nos níveis plasmáticos de IgG total correlacionaram-se com as mudanças nos níveis de RNA do HIV em pacientes com recuperação viral após vários meses de TARV bem-sucedido (REDGRAVE *et al.*, 2005). Contudo, os níveis plasmáticos de IgG não retornam ao normal em todos os pacientes infectados pelo HIV que atingem carga viral indetectável em TARV, sugerindo que fatores diferentes da replicação do HIV podem também contribuir para a hipergamaglobulinemia persistente. Dessa forma, é importante determinar se a hipergamaglobulinemia em pacientes infectados pelo HIV em uso de TARV refletem ativação persistente de células B e/ ou disfunção dessas células (SOGAARD *et al.*, 2008; TESHAE *et al.*, 2003). Segundo e Milito colaboradores (2001) a hipergamaglobulinemia e a secreção aumentada de anticorpos pelas células B são características precoces da infecção pelo HIV, demonstrando o estado hiperativo dessas células desde os estágios iniciais da infecção (MILITO, 2001).

Foi observado no presente estudo correlação positiva entre IgM específico para LPS e IgM total no grupo controle e grupo avirêmico, assim como uma correlação positiva entre IgG total e IgG específico para LPS nos Grupos controles, Grupo I e Grupo IIA, mas não no Grupo IIB.

Quanto aos marcadores inflamatórios foi realizada a determinação dos níveis de proteína C reativa ultrasensível (PCR- us) e ao contrário do que se observou em outros estudos (MASIA *et al.*, 2007; GUIMARAES *et al.*, 2008; BORATO, 2011), onde os pesquisadores encontraram uma elevação significativa da PCR- us em pacientes em uso de TARV em comparação com aqueles que não estavam em terapia, no nosso estudo, não houve diferença significativa entre esses grupos. Nosso estudo teve uma limitação nesse sentido, pois não foi realizada a dosagem de PCR- us no grupo controle. No estudo de Malherbe e colaboradores (2014) e Marzzulo (2016) que avaliaram as concentrações de PCR- us considerando grupo controle, grupo com TARV e grupo sem terapia, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos.

No entanto, a PCR- us é um marcador que pode ser utilizado para monitorar a progressão da doença e é uma alternativa mais acessível para o monitoramento de doenças de rotina e a previsão de resultados relacionados ao HIV, especialmente em países em desenvolvimento onde muitas vezes os recursos são escassos. Porém, estudos adicionais são necessários para entender as mudanças nos níveis de PCR- us após o início da TARV, já que os dados atualmente disponíveis são contraditórios ou insuficientes (VISHWANATH, QUAISER, KHAN, 2016).

No presente trabalho, procuramos ainda avaliar os níveis de C3, um outro marcador de inflamação. Alguns estudos demonstraram uma associação entre a infecção não tratada do HIV e a ativação do complemento, com uma diminuição dos fatores de complemento não clivados disponíveis (JARVIS *et al.*, 1997; JARVIS, TAYLOR, IOBIDZE, 1995). Acredita-se que a infecção por HIV não tratada ativa a via clássica tanto através de anticorpos específicos anti-HIV que ligam os vírus do HIV, quanto pela ligação da proteína gp 41 da superfície do HIV C1q-18. Além disso, a proteína da superfície do HIV gp120 pode ligar a lectina ligante de manose e ativar a via das lectinas (YU *et al.*, 2010). A infecção por HIV não tratada produz níveis elevados de subclasses IgG 1 e 3, fortemente ativadoras do complemento, em contraste com as subclasses 2 e 4, que ativam minimamente o complemento (MCGOWAN; SHAH; SMALL, 2006; YU; QUIN, 2010). Mecanismos adicionais de ativação do complemento induzido pelo HIV através da via clássica poderiam incluir translocação microbiana do intestino (BRENCHLEY *et al.*, 2006) e ativação policlonal de células B (MOIR; FAUCI, 2013).

Embora os valores estivessem dentro da faixa de normalidade, verificamos níveis menores de C3 no grupo dos pacientes não tratados (Grupo I) em comparação com grupo controle, assim como no grupo avirêmico (IIA) e virêmico (IIB), indicando um consumo baixo, porém presente de C3 nos grupos. Um estudo recente demonstrou um aumento significativo nos níveis de C3a no grupo em tratamento com infecção controlada quando comparado ao grupo controle de HIV negativos (ROSSHEIM *et al.*, 2017). Em outro estudo os pesquisadores descobriram que a infecção pelo HIV estava associada à ativação do complemento em indivíduos assintomáticos e que essa ativação do complemento estava correlacionada com a carga viral do HIV (HUSON *et al.*, 2015).

Um outro marcador avaliado em nosso trabalho, foi à citocina anti-inflamatória TGF- β . Esta citocina apresenta função paradoxal, isto é, em níveis elevados está geralmente associada a mecanismos regulatórios, no entanto, em níveis baixos, juntamente com IL-6 e IL-1 pode induzir o perfil Th17 pro- inflamatório (YOSHIMURA; MUTO, 2011).

Na infecção pelo HIV, a presença de TGF- β 1, parece estar associado como uma importante causa de imunossupressão (WIERCIŃSKA-DRAPALO *et al.*, 2004; MAINA *et al.*,

2016). Nessas circunstâncias, ela estaria exercendo uma atividade profibrótica, e de supressão da função inflamatória de células T e macrófagos (ZENG, 2011).

Em nosso estudo, foi mostrado aumento significativo de TGF- β 1 no Grupo controle em relação ao Grupo IIB (tratamento e virêmicos). Ao contrário, outros estudos (WIERCÍŃSKA-DRAPALO *et al.*, 2004; MAINA *et al.*, 2016; MALHERBE *et al.*, 2014) demonstraram aumento significativo de TGF- β 1 entre pacientes em uso de TARV comparado com controles saudáveis.

No estudo realizado por Gaardbo e colaboradores (2014) constatou-se que as porcentagens de linfócitos T regulatórios (Treg) e os níveis de TGF- β 1 não eram diferentes em controles saudáveis e indivíduos infectados pelo HIV, controladores de elite, não-progressores de longo prazo e progressores. Segundo os autores, porcentagens semelhantes de Tregs e níveis de TGF- β 1 poderiam ser atribuídos ao fato de que nesse estudo todos os pacientes apresentavam contagem de células T CD4+ normal, como evidência sugere que as porcentagens aumentadas de Treg são preferencialmente encontradas em pacientes com baixa contagem de linfócitos T CD4 . No nosso estudo, a mediana dos níveis de T CD4 foram acima de 300 células/ mm³. Wiercińska-Drapalo e cols. (2004) não observaram correlação significativa entre TGF- β 1 e carga viral do HIV, tampouco entre o uso de TARV e os níveis de TGF- β 1. No entanto, os autores encontraram níveis mais elevados da citocina entre aqueles que estavam sintomáticos (WIERCÍŃSKA-DRAPALO *et al.*, 2004).

Um dado interessante em nosso estudo, foi o fato de ter ocorrido correlação moderada inversamente proporcional entre os níveis de TGF- β 1 e de IgM anti-LPS no grupo não tratado (correlação de Spearman, $r=-0,462$; $p=0,027$). Por outro lado, observou uma correlação positiva, embora baixa, entre essa citocina e a proteína C reativa no grupo sob uso de TARV avirêmico ($r=0,210$; $p=0,038$). Estudos posteriores serão necessários para se avaliar melhor o significado destas correlações. Por fim, como considerações finais, podemos sugerir que os marcadores estudados no presente trabalho podem de alguma forma contribuir no acompanhamento de indivíduos HIV positivos em uso de TARV. Os marcadores apresentam custo relativamente baixo e são de fácil implantação em qualquer laboratório clínico.

7 CONCLUSÕES

- A maioria dos indivíduos HIV positivos era constituída por adultos do sexo masculino, com mediana de 36 anos de idade, solteiros, com ou sem trabalho.
- Os níveis de IgM, IgG e de IgG2 anti-*Escherichia coli* HS estavam diminuídos no grupo em tratamento virêmico em comparação ao grupo controle.
- Observou-se correlação diretamente proporcional entre níveis totais de IgM e de IgM anti- *E.coli* HS nos controles HIV negativos e no grupo em tratamento avirêmico e também entre os níveis totais de IgG e de IgG anti-*E.coli* HS nos controles HIV negativos, no grupo sem tratamento e no grupo em tratamento;
- Os valores de proteína C reativa não se mostraram diferentes, quando comparados os grupos em tratamento e aqueles sem tratamento e apresentaram correlação positiva baixa com os níveis de IgG anti- *E.coli* HS.
- Embora os níveis de C3 estivessem dentro da faixa da normalidade em todos os grupos estudados, os mesmos se encontravam inferiores aos dos controles HIV negativos nos grupos sem tratamento e em tratamento avirêmicos e virêmicos. C3 apresentou correlação positiva baixa com IgG anti- *E.coli* HS;
- Os níveis de TGF beta estavam significativamente mais elevados no grupo controle HIV negativo do que no grupo em tratamento virêmico. Além disso, observou-se correlação inversamente proporcional entre os níveis da citocina e de IgM anti-LPS no grupo sem tratamento e diretamente proporcional entre a citocina e proteína C reativa no grupo avirêmico.

REFERÊNCIAS

- BAKER, J V, *et al.* Changes in inflammatory and coagulation biomarkers: a randomized comparison of immediate versus deferred antiretroviral therapy inpatients with HIV infection. **Journal of Acquired Immune Deficienc.** v. 56, n. 1, p. 36–43, 2011
- BRASIL. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção por HIV em adultos. Programa Nacional de DST e Aids. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 15 de janeiro de 2018. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
- BRENCHLEY, J. M. *et al.* Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. **Nat Med**, v. 12 p. 1365-1371, 2006
- BRENCHLEY, J. M.; SILVESTRI, G. DOUEK, D. C. Nonprogressive and progressive primate immunodeficiency lentivirusinfections. **Immunity.** v. 32, n.6, p. 737-742, 2010
- BRITO, A. *et al.* AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** v. 34, n. 2, p. 207-217, 2000
- BURDO, T H, *et al.* Soluble CD163, a novel marker of activated macrophages, is elevated and associated with noncalcified coronary plaque in HIV-infected patients. **J Infect Dis.** v. 204, n. 8, p. 1227-36 2011
- CARADONNA, L *et al.* Enteric bacteria, lipopolysaccharides and related cytokines inflammatory bowel disease: biological and clinical significance. **J. Endotoxin Res.** v. 6, n.3, p. 205-214, 2000
- CARVALHO, G *et al.* CD38+CD8+ and CD38+CD4+ T Cells and IFN Gamma (+874) Polymorphism Are Associated with a Poor Virological Outcome. **Immunological investigations.** v. 45, n. 4, p. 12-27, 2016
- CASTILHO, E.; CHEQUER, P. A epidemia da aids no Brasil. *In: A epidemia da aids no Brasil: situação e tendências.* Coordenação Nacional de DST e Aids, Brasília, Ministério da Saúde, p .9-12, 1997
- CEARÁ. Governo do Estado. Secretaria de Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV/ AIDS.** Disponível em: <<http://www.saude.ce.gov.br/index.php/boletins>> Acesso em 14 de out de 2017
- CENTRO DE CONTROLE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS. Tendências nos comportamentos de risco relacionados ao HIV entre estudantes do ensino médio - n. 29, p. 556-560, Atlanta, GA, 2012. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6129a4.htm?s_cid=mm6129a4_w>. Acesso em: 13 out. 2017
- CHOUDHARY, S K; MARGOLIS, D M. Curing HIV: Pharmacologic approaches to target HIV-1Latency. **Annu Rev Pharmacol Toxicol.** v.51 n., p. 397–418, 2011

DAMICO, R *et al.* Lower CD4+ T lymphocyte nadirs may indicate limited immune reconstitution in HIV-1 infected individuals on potent antiretroviral therapy: analysis of immunophenotypic marker results of AACTG 5067. **J Clin Immunol.** v.25, n. 2, 106-115, 2005

DANIELLE CRISTYANE KALVA BORATO. Avaliação de parâmetros laboratoriais, proteína c reativa e mieloperoxidase em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. Programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas (Dissertação Mestrado). Universidade Estadual de Ponta Grossa, 2011

DEEKS, S. G.; LEWIN, S. R.; HAVLIR, D. V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. **Lancet** v. 382, n. 9903, p. 125- 1533, 2013

DENARDI, C.; CASELLA, A.; CHAGAS, A. A proteína C-reativa na atualidade. **Rev SOCERJ.** v. 21, n. 5, p. 329- 334, 2008

DOS ANJOS *et al.* Proteína C-Reativa Ultrassensível em Portadores de Síndrome Metabólica e AIDS. **Rev Bras Cardiol.** v. 25, n. 1, p.19- 25, 2012

DOUEK, D. C; ROEDERER, M; KOUP, R. A. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. **Annu Rev Med.** v. 60, p. 471– 484, 2009

ESTES, J. D. *et al.* Damaged intestinal epithelial integrity linked to microbial translocation in pathogenic simian immunodeficiency virus infections. **PLoS Pathog**, v. 6, n, 8, p. 1001-1052, 2010

FENGMING, L *et al.* Complement and HIV-I infection/ HIV-associated neurocognitive disorders. **J Neurovirol.** V. 20, n.2, p. 184–198, 2014

FOURNIER, A. N *et al.* Spontaneous secretion of immunoglobulins and anti-HIV-1 antibodies by in vivo activated B lymphocytes from HIV-1 infected subjects: monocyte and natural killer cell requirement for in vitro terminal differentiation into plasma cells. **Clinical Immunology.** v. 103, n 1, p. 98-109, 2002

FRANKEL, A. D.; YOUNG, J. A. HIV-1: fifteen proteins and an RNA. **Annual Reviews Biochemistry.** v. 67, p. 1-25, 1998

FREED E. O. HIV-1 gag proteins: diverse functions in the virus life cycle. **Virology.**v. 251, n. 1, p. 1- 15, 1998

FREED, E. O. Viral late domains. **J Virol.** v. 76, n. 10, p. 4679- 4687, 2002

GAARDBO, J C *et al.* Immunoregulatory T cells may be involved in preserving CD4 T cellcounts in HIV-infected long-term nonprogressors and controllers. **J Acquir Immune Defic Syndr.** v. 65, p. 10–8, 2014 doi:10.1097/QAI.0b013e3182a7c932

GAIDANO, G.; CAPELLO, D.; CARBONE, A. The molecular basis of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomagenesis. **Seminars in Oncology.** V. 27, n. 4, p. 431-441, 2000

GALLO, R. *et al.* Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, n. 5499. p.865–867, 1983

GALVÃO, J. AIDS no Brasil: a agenda de construção de uma epidemia. Rio de Janeiro: **ABIA**; São Paulo: Ed. 34, 2000

GAO, F. *et al.* Origin of HIV-1 in the chimpanzee pan troglodytes troglodytes. **Nature**, v. 397, n. 4599, p. 436–441, 1999

GLOBAL Report: UNAIDS Data 2017. July 2017 Disponível em:
<http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf>
Acesso em 14 de out de 2017

GLOBAL. Report: UNAIDS. Core Epidemiology Slides; June 2017. Disponível em: <<http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/core-epidemiology-slides>> Acesso em 14 de out de 2017

GLOBAL. UNAIDS BRASIL. Como a AIDS mudou tudo. 15 lições de esperança em resposta à AIDS. 2014. Disponível em: <<http://unaids.org.br/tag/como-a-aids-mudou-tudo/>> Acesso em 14 de out de 2017

GOICOECHEA, M *et al.* Determinants of CD4+ T cell recovery during suppressive antiretroviral therapy: association of immune activation, T cell maturation markers, and cellular HIV-1 DNA. **J Infect Dis**. v. 194, n. 1, p. 29-37, 2006

GOTTLIEB, S. *et al.* Pneumocystis pneumonia-disease control in downtown Los Angeles. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 30, n. 21, p. 250–252, 1981

GRIVENNIKOV, S.; KARIN, M. Inflammatory cytokines in cancer: tumournecrosis factor and interleukin 6 take the stage. **Ann Rheum Dis**. v.70, n. 1, p. 104-108, 2011

GUADALUPE, M. *et al.* Severe CD4+T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. **J Virol**. v. 77, n. 21, p. 708-717, 2003

GUIMARAES, M M. *et al.* High-sensitivity C-reactive protein levels in HIV-infected patients treated or not with antiretroviral drugs and their correlation with factors related to cardiovascular risk and HIV infection. **Atherosclerosis**. v. 201, n. 2, p 434-439, 2008

GUIMARÃES, M. D. C. *et al.* Mortalidade por HIV/Aids no Brasil, 2000-2015: motivos para preocupação? **Rev Bras Epidemiol**. v. 20, n. 1, p. 182-190, 2017

HANSSON, G. K; HERMANSSON, A. The immune system in atherosclerosis. **Nature Immunol**. v. 12, n. 3, p. 204–212, 2011

HUBER, G *et al.* Emerging role for complement in HIV infection. **Curr Opin HIV AIDS**. v. 6, n. 5, p. 419–426, 2011

- HUBER, M. M *et al.* Complement lysis activity in autologous plasma is associated with lower viral loads during the acute phase of HIV-1 infection. **PLoS Med.** v, 3, n. 11, p. e441, 2006
- HUNT, P W, *et al.* Impact of CD8+ T-cell activation on CD4+ T-cell recovery and mortality in HIVinfected Ugandans initiating antiretroviral therapy. **AIDS.** n. 17, p. 2123-2131, 2011
- HUNT, P W. HIV and inflammation: mechanisms and consequences. **Curr HIV/AIDS Rep.** v.9, n. 2, p. 139-47, 2012
- HUNT, P. *et al.* Impact of CD8+ T-cell activation on CD4+ T-cell recovery and mortality in HIVinfected Ugandans initiating antiretroviral therapy. **AIDS.** v. 25, n. 17, p. 2123-2131, 2011
- HUSON, M A *et al.* HIV Coinfection Enhances Complement Activation During Sepsis. **JID.** V. 12, n. 3, p.474-483, 2015
- JACOBSON, M A, *et al.* Effect of long-term highly active antiretroviral therapy in restoring HIV-induced abnormal Blymphocyte function. **J Acquir Immune Defic Syndr.** v. 31, n. 5, p. 472–7, 2002
- JACOBSON, M A, *et al.* Effect of long-term highly active antiretroviral therapy in restoring HIV-induced abnormal Blymphocyte function. **J Acquir Immune Defic Syndr.** v. 31, n. 5, p. 472–7, 2002
- JACOBSON, M. A *et al.* Effect of long-term highly active antiretroviral therapy in restoring HIV-induced abnormal Blymphocyte function. **J Acquir Immune Defic Syndr.** v. 31, n. 5, p. 472–7, 2002
- JARVIS, J N *et al.* Rheumatoid factor expression and complement activation in children congenitally infected with human immunodeficiency virus. **Clin Immunol Immunopathol.** v. 67, n. 1, p. 50–54, 1993
- JARVIS, J N; TAYLOR, H; IOBIDZE M. Complement activation and immune complexes in early congenital HIV infection. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.** v. 8, n. 5, p. 480–485, 1995
- JIANG, W. *et al.* Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection. **J. Infect. Dis.** v.199, n. 8 p. 1177–1185, 2009
- JOHNSON, L F, *et al.*, and the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS Southern Africa Collaboration. Life expectancies of South African adults starting antiretroviral treatment: collaborative analysis of cohort studies. **PLoS Med.** v.10, n. 4, p. e1001418, 2013
- KLATT, N R *et al.* Immune activation and HIV persistence: Implications for curative approaches to HIV infection. **Immunol Rev.** v. 254, n.1, p. 326–342, 2013

KLATT, N R; FUNDERBURG, N T; BRENCHLEY, J M. Microbial translocation, immune activation, and HIV disease. **Trends Microbiol.** v. 21, n. 1, p. 6–13, 2013

KRAMSKI, M *et al.* Novel sensitive real-time PCR for quantification of bacterial 16S rRNA genes in plasma of HIV-infected patients as a marker for microbial translocation. **J. Clin Microbiol.** v. 49, n. 10, p. 3691-3693, 2011

KULLER, L H *et al.* Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. **PLoS Medicine.** v. 5, n. 10, p. e203, 2008

LANDGREN, O. *et al.* Circulating serum free light chains as predictive markers of AIDS-related lymphoma. **J Clin Oncol.** v. 28, n.5, p. 773-779, 2010

LAWN, S. D.; BUTERA, S. T.; FOLKS, T. M. Contribution of immune activation to the pathogenesis and transmission of human immunodeficiency virus type 1 infection. **Clin Microbiol Rev.** v. 14, n. 4, p.753-777, 2001

LEE, J. *et al.* Pneumocystis jiroveci pneumonia and pneumomediastinum in an anti-TNF α naive patient with ulcerative colitis. **World Journal of Gastroenterology.** v. 15, n. 15, p. 1897-1900, 2009

LEVER, A. M. L. HIV: the virus. **Medicine.** v. 33, n. 6, p. 1-3, 2005

LEWIS GK. Role of Fc-mediated antibody function in protective immunity against HIV-1. **Immunology.** v. 142, n. 1, p. 46–57, 2013

LI, T. S. *et al.* 1998. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. **Lancet.** V, 351, n. 9117, p. 1682-1686, 1998

LOTZ, M.; SETH, P. TGF beta and HIV infection. **Ann N Y Acad Sci.** v. 685, p. 501-511, 1993

LUCIANE MARZZULO CICARELLI. Biomarcadores de risco cardiovascular em pacientes HIV positivo tratados e não tratados com terapia antirretroviral. Programa de pós-graduação em farmácia- Análises Clínicas (Tese Doutorado) - Universidade de São Paulo, 2016

LUPP, C *et al.* Host-Mediated Inflammation Disrupts the Intestinal Microbiota and Promotes the Overgrowth of Enterobacteriaceae. **Cell Host & Microbe.** v. 2, n. 69, p. 119-129, 2007

MAARTENS, G.; CELUM, C.; LEWIN, S. R.; HIV Infection: epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention. **Seminar.** v. 384, n. 9939, p. 258- 271, 2014

MACPHERSON, A.; SLACK, E. The functional interactions of commensal bacteria with intestinal secretory IgA. **Curr Opin Gastroenterol.** v. 23, n. 6, p. 673-678, 2007

- MAINA, E K *et al.* Plasma concentrations of transforming growth factor beta 1 in non-progressive HIV-1 infection correlates with markers of disease progression. **Cytokine** v. 81, p. 109–16, 2016 doi:10.1016/j.cyto.2016.02.006
- MALASPINA, A *et al.* Deleterious effect of HIV-1 viremia on B cell costimulatory function. **The Journal of Immunology**. V. 170, n. 12, p. 5965-5972, 2003
- MALHERBE, G *et al.* Circulating Biomarkers of Immune Activation Distinguish Viral Suppression from Nonsuppression in HAART-Treated Patients with Advanced HIV-1 Subtype C Infection. **Mediators of Inflammation**. 2014. v. 2014, n. 2014, 198413. doi: 10.1155/2014/198413
- MARCHETTI, G *et al.* Microbial translocation is associated with sustained failure in CD4+T-cell reconstitution in HIV-infected patients on long-term highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 22, n. 15, p. 2035-2038, 2008
- MARCHETTI, G; TINCATI, C; SILVESTRI, G. Microbial Translocation in SIV and HIV Infections. **Clinical Microbiology Reviews**, v.26, n. 1, p. 2–18, 2013
- MARTIN-BLONDEL, G.; MARS, L. T.; LIBLAU, R. S. Pathogenesis of the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. **Curr Opin Infect Dis**. v, 25, n., p. 312-320, 2012
- MASIA M, *et al.* The role of C- reactive protein as a marker for cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy in HIV- infected patients. **Atherosclerosis**. v.195, n.1, p. 167-171, 2007
- MATTAPALLIL, J. J. *et al.* Massive infection and loss of memory CD4+T cells in multiple tissues during acute SIV infection. **Nature**, v. 434, n. 7037, p. 1093-1097, 2005
- MAYNE, E, *et al.* Increased platelet and microparticle activation in HIV infection: upregulation of Pselectin and tissue factor expression. **J Acquir Immune Defic Syndr**. V. 59, n. 4, p. 340–346, 2012
- MCGOWAN, I. M *et al.* Increased HIV-1 mucosal replication is associated with generalized mucosal cytokine activation. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol**. v. 37, n. 2, p. 1228-1236, 2004
- MCGOWAN, J. P *et al.* Relationship of serum immunoglobulin and IgG subclass levels to race, ethnicity and behavioral characteristics in HIV infection. **Med Sci Monit**. v. 12, n. 1, p.11–16, 2006
- MC MICHAEL, A J.; ROWLAND-JONES, S.L. Cellular Immune responses to HIV. **Nature**. v. 10, p. 980 – 7, 2001
- MEDEIROS, R. Citocinas e a modulação da resposta imune durante a infecção pelo HIV. (Tese), **Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular**, Instituto de Ciências Biológicas da UFRGS, Porto Alegre, 2016

- MEHANDRU, S. *et al.* Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. **J Exp Med.** v. 200, n. 6, p.761-770, 2004
- MENG X-M, NIKOLIC-PATERSON DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis. **Nat Rev Nephrol.** v. 12, p. 325–38, 2016
- MELLO, Cecilia. Contornos Femininos da Aids em São José do Rio Preto: Impasses e Desafios. Trabalho de conclusão de curso (Dissertação)- Programa de Pós-Graduação em Sociologia, Universidade Estadual Paulista, Araraquara (SP), 1999
- MIGUELES, S. A. *et al.* HIV-specific CD8 T cell proliferation is coupled to perforin expression and is maintained in nonprogressors. **Nat Immunol.** v, 3, n. 11, p. 1061–1068, 2002
- MILITO, A *et al.* Loss of (CD27) B lymphocytes in HIV-1 infection. **AIDS.** v. 15, n. 8, p. 957-964, 2001
- MILITO, A *et al.* Mechanisms of hypergammaglobulinemia and 87 impaired antigen-specific humoral immunity in HIV-1 infection. **Blood.** v. 103, n. 6, p. 2180- 2186, 2004
- MOCROFT, A. *et al.* Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. **Lancet.** v. 362, n. 9377, p. 22-29, 2003
- MOHAMMED, L. G *et al.* HIV Antigens Can Induce TGF β 1 Producing Immunoregulatory CD8+T Cells. **J. immunol.** v. 168, p. 2247-2254; 2002
- MOIR S, *et al.* Normalization of B cell counts and subpopulations after antiretroviral therapy in chronic HIV disease. **J Infect Dis.** v.197, n. 4, p. 572–9, 2008
- MOIR S, FAUCI A S. Pathogenic mechanisms of B-lymphocyte dysfunction in HIV disease. **J Allergy Clin Immunol.** v. 122, n. 1, p. 12-21, 2008
- MOIR, S *et al.* HIV-1 induces phenotypic and functional perturbations of B cells in chronically infected individuals. **Proceedings of the National Academy of Sciences – USA.** V. 98, n. 18, p. 10362-10367, 2001
- MOIR, S; FAUCI, A S. Insights into B cells and HIV-specific B-cell responses in HIV-infected individuals. **Immunol Rev.** v. 254, n. 1, p. 207–24, 2013
- MONTEFIORI, D. C.; MASCOLA, J. R. Neutralizing antibodies against HIV-1: can we elicit them with vaccines and how much do we need? **CurrOpin HIV AIDS.** v. 4, n. 5, p. 347-351, 2009
- MORGAN, B. P.; GASQUE, P. Extrahepatic complement biosynthesis: where, when and why? **Clin Exp Immunol.** V. 107, n. 1, p. 1–7, 1997
- MUESING, M. *et al.* Nucleic acid structure and expression of the human AIDS/lymphadenopathy retrovirus. **Nature.** v. 313, n. 6002, p. 450-458, 1985

NAGAO, A. T *et al.* Antibody titre and avidity in saliva and serum are not impaired in mildly to moderately undernourished children. **Journal of Tropical Pediatrics**. v. 41, p. 153-157, 1995

NAGASE, H; AGEMATSU, K. Mechanism of Hypergammaglobulinemia by HIV Infection: Circulating Memory B-Cell Reduction with Plasmocytosis. **Clinical Immunology**. V. 100, n. 2, p. 250-259, 2001

NIXON, D. E; LANDAY, A. L. Biomarkers of immune dysfunction in HIV. **Curr Opin HIV AIDS**. v. 5, n. 6, p. 498-503, 2010

NOURSADEGHI, M.; MILLER, R. F.; Clinical value of C-reactive protein measurements in HIV-positive patients. **Int J STD AIDS**. v. 16, n. 6, p. 438- 441, 2005

OBEL, N. *et al.* Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIVinfected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. **PLoS One**. v. 6, n. 7, p. 226-298, 2011

OHTA, M. *et al.* Two forms of transforming growth factor- distinguished by multipotential haematopoietic progenitor cells. **Nature**. v. 329, p.539- 541, 1987

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAUDE. Estratégia do Setor da Saúde Mundial contra HIV 2016-2020

PANTALEO, G.; FAUCI, A. Immunopathogenesis of Hiv Infection. **Annu. Rev. Microbiol**. v. 50, p. 825- 854, 1996

PEDERSEN *et al.* Microbial translocation in HIV infection is associated with dyslipidemia, insulin resistance, and risk of myocardial infarction **J Acquir Immune Defic Syndr**. V. 64, n, p. 425- 433, 2013

PICKER, L. J. Immunopathogenesis of acute AIDS virus infection. **Curr Opin Immunol**, v.18, n. 4, p. 399-405, 2006

POROPATICH, K.; SULLIVAN, D. J. Human immunodeficiency virus type 1 long-term nonprogressors: the viral, genetic and immunological basis for disease non-progression. **J Gen Virol**. v. 92, n. 2, p. 247-268, 2011

QUAN, C. P *et al.* Different dysregulations of the natural antibody repertoire in treated and untreated HIV-1 patients. **Journal of Autoimmunity**. v.17, n. 1, p. 81-87, 2001

QUINN, T.C. Acute primary HIV infection. **JAMA** 1997; 278: 58 – 62

RAISZ, L. G. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. **J Clin Invest**. v. 115, n. 12, p. 3318-3325, 2005

RASKO, D A *et al.* The Pangenome Structure of Escherichia coli: Comparative Genomic Analysis of E. coli Commensal and Pathogenic Isolates. **Journal of bacteriology**. v.190, n. 20, p. 6881–6893, 2008

REDGRAVE, B E *et al.* The effect of combination antiretroviral therapy on CD5 B-cells, B-cell activation and hypergammaglobulinaemia in HIV-1-infected patients. **HIV Med.** v. 6, n. 5, p. 307- 312, 2005

REDGRAVE, B. E *et al.* The effect of combination antiretroviral therapy on CD5 B-cells, B-cell activation and hypergammaglobulinaemia in HIV-1-infected patients. **HIV Med.** v. 6, n. 5, p. 307–312, 2005

REINHOLD, D *et al.* HIV-1 Tat: immunosuppression via TGF-1 induction. **Immunol. Today.** V. 20, n. 8, p. 384- 385, 1999

RITCHIE, R. F *et al.* Reference distributions for complement proteins C3 and C4: a practical, simple and clinically relevant approach in a large cohort. **J Clin Lab Anal.** v.18, n. 1, p.1–8, 2004

RODGER, A. *et al.* Mortality in well-controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. **AID.** v. 27, n. 6, p. 973-979, 2013

ROSSHEIM A E- B *et al.* Effects of Well-Controlled HIV Infection on Complement Activation and Function. **J Acquir Immune Defic Syndr.** v. 73, n. 1), p. 20–26, 2017

SANDLER, N G, *et al.* Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. **J Infect Dis.** v. 203, n. 6, p. 780-790, 2011

SANDLER, N.G; DOUEK, D. C. Microbial translocation in HIV infection: causes, consequences and treatment opportunities. **Nature reviews microbiology.** v.10, p.655- 66, 2012

SCHACKER, T.; COLLIER, A C.; HUGHES, J.; SHEA, T.; COREY, L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. **Ann Intern Med.** v. 125, p. 257 -64, 1996

SCHIETROMA, M. *et al.* Intestinal permeability and systemic endotoxemia after laparotomic or laparoscopic cholecystectomy. **Ann. Surg.** v.243, n. 3, p. 359-363, 2006

SCROFERNEKER, M. L.; FISCHER, G. B. **Imunologia básica e aplicada.** 1edição, São Paulo, Segemento Farma, 2007

SERPA, J *et al.* Effect of combination antiretroviral treatment on total protein and calculated globulin levels among HIV-infected patients. **International Journal of Infectious Diseases.** V. 14, n. 3, p. 41–44, 2010

SOGAARD, O. S *et al.* Hospitalization for pneumonia among individuals with and without HIV infection, 1995-2007: a Danish population-based, nationwide cohort study. **Clin Infect Dis.**v. 47, n. 10, :1345–1353, 2008

SOUSA, A *et al.* Kinetics of the changes of lymphocyte subsets defined by cytokine production at single cell level during highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection. **J. Immunol.** v. 162, n. 6, p. 718-726, 1999

STEELE, A K, *et al.* Contribution of intestinal barrier damage, microbial translocation and HIV-1 infection status to an inflammaging signature. **Plos One**. V. 9, n. 5, p. e97171, 2014

TANCREDI, M. V. Tendência da epidemia de AIDS no município de São Paulo, 1985 a 2000 (Dissertação). Faculdade de Saúde Pública da USP, São Paulo, 2003

TENORIO, A. *et al.* Soluble markers of inflammation and coagulation but not Tcell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. **J Infect Dis**. v. 210, n. 8, p. 1248–1259, 2014

TESHALE, E. H *et al.* Effectiveness of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine on pneumonia in HIV-infected adults in the United States, 1998–2003. **Vaccine**. v. 26, n. 46, p. 5830–5834, 2008

TINCATI, C. *et al.* Role of InVitroStimulation with Lipopolysaccharide on T-Cell Activation in HIV-Infected Antiretroviral-Treated Patients. **Clinical and Developmental Immunology**. v. 58 p, 10-19, 2012

TRIAN, V A *et al.* Association of C-Reactive Protein and HIV Infection With Acute Myocardial Infarction. **J Acquir Immune Defic Syndr**. v.51, n. 3, p. 268–273, 2009

TURNER, B. G.; SUMMERS, M. F. Structural biology of HIV. **J Mol Biol**. v. 285, n. 1, p. 1-32, 1999

VAISHNAV, Y. N.; WONG-STAAAL, F. The biochemistry of AIDS. **Annual Reviews Biochemistry**. v. 60, p. 577-630, 1991

VISHWANATH, A; QUAISER S; KHAN R. Role of high-sensitivity C-reactive protein measurements in HIV patients. **Indian J Sex Transm Dis**. v. 37, n. 2, p. 123–128, 2016

WALPORT, M. J. Complement. First of two parts. **N Engl J Med**. V. 355, n. 14, p. 1058–1066, 2001

WIERCÍŃSKA-DRAPALO, A *et al.* Increased plasma transforming growth factor-beta1 is associated with disease progression in HIV-1-infected patients. **Viral Immunol**. v. 17, p. 109–13, 2004 doi:10.1089/088282404322875502

WIGG, M. D. Vírus da imunodeficiência humana. **Introdução a virologia humana**. 2 Edição. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 2008

YOSHIMURA, A; MUTO G. TGF- β function in immune suppression. **Curr Top Microbiol Immunol**. V. 350, p. 127-47, 2011 doi: 10.1007/82_2010_87

YU, Q.; YU, R.; QIN X. The good and evil of complement activation in HIV-1 infection. **Cell Mol Immunol**. V.7, n. 5, p. 334–340, 2010

ZENG, M *et al.* Cumulative mechanisms of lymphoid tissue fibrosis and T cell depletion in HIV-1 and SIV infections. **J Clin Invest**. v. 121, p. 998–1008, 2011 doi:10.1172/ JCI45157

ZIEGLER, T. R. *et al.* Detectable serum flagellin and lipopolysaccharide and upregulated anti-flagellin and lipopolysaccharide immunoglobulins in human short bowel syndrome. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v, 294, n. 2, p.402- 410, 2008

ZIEGLER-HEITBROCK L. The CD14+ CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation. **J Leukoc Biol.** v. 81, n.3, p. 584–592, 2007

APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS



TÍTULO: COMORBIDADES NÃO OPORTUNISTAS E MULTIMORBIDADE EM PESSOAS QUE VIVEM COM HIV/AIDS – PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS

Inclusão no estudo: ____/____/____

Responsável(is): _____

1. IDENTIFICAÇÃO:

Iniciais: _____ Prontuário(s): _____ / _____

Nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Sexo: (1) Masculino (2) Feminino Profissão: _____

Estado civil: (1) Solteiro (2) Casado (3) Divorciado (4) Viúvo (5) União estável (6) Outro

2. DADOS SOCIOECONÔMICOS:

a) Procedência: (1) Fortaleza (0) Outra cidade. Qual? _____

b) Ocupação atual: (1) Aposentado (5) Do lar
(2) Desempregado (6) Outra: _____
(3) Trabalhador autônomo (99) Não informado
(4) Trabalhador com vínculo empregatício

c) Renda familiar: (1) Até 1 salário mínimo (SM) (5) > 10 SM
(2) > 1 a 3 SM (6) Sem rendimento
(3) > 3 a 5 SM (99) Não informado
(4) > 5 a 10 SM

d) Escolaridade: (0) Sem instrução (5) Superior incompleto
(1) Fundamental incompleto (6) Superior completo
(2) Fundamental completo (7) Pós-graduação
(3) Médio incompleto (8) Outra: _____
(4) Médio completo (99) Não informado

3. HÁBITOS:

a) Tabagismo: (0) Nunca (1) Atual (últimos três meses) (2) Tabagismo prévio (99) Não informado

b) Tempo de exposição (anos): (1) ≤ 1 (2) > 1 a 5 (3) > 5 a 10 (4) > 10 a 20 (5) > 20

c) Carga tabágica: _____ maços/ano.

d) Etilismo: (0) Nunca (1) Etilismo atual (últimos 3 meses) (2) Etilismo prévio (99) Não informado

e) Frequência etilismo (últimos 3 meses): (0) Nunca (3) Esporádico
(1) Vários dias por semana (99) Não informado
(2) Final de semana

f) Uso de drogas ilícitas (últimos 3 meses): (1) Sim (0) Não (99) Não informado

- g) Caso “Sim”, qual? Maconha: (1) Sim (0) Não
 Cocaína: (1) Sim (0) Não
 Crack: (1) Sim (0) Não
 Outra: (1) Sim; Qual? _____ (0) Não.
- h) Drogas injetáveis? (1) Sim (0) Não. Qual? _____ (99) Não informado
- i) Frequência drogas (últimos 3 meses): (0) Nunca (2) Fim semana
 (1) Vários dias/semana (3) Esporádico
- j) Atividade física (últimos 3 meses): (0) Não faz (2) < 3 x semana
 (1) Esporádica (3) ≥ 3 x semana
- k) Tipo de atividade física: (1) Atividade aeróbica (98) Não se aplica
 (2) Atividade anaeróbica (99) Não informado
 (3) Ambas

4. PERFIL COMPORTAMENTAL:

- a) Parcerias sexuais (último ano): (0) Não teve (2) Múltiplos
 (1) Fixo (99) Não informado
- b) Sorologia parceiro fixo (HIV): (1) Positiva (98) Não se aplica
 (2) Negativa (99) Não informado
 (3) Não sabe
- c) Orientação sexual: (1) Heterossexual (4) Bissexual
 (2) Homossexual masculino (99) Não informado
 (3) Homossexual feminino
- d) Uso de preservativo (últimos 3 meses): (1) Sempre (3) Nunca
 (2) Às vezes (99) Não informado

5. ANTECEDENTES FAMILIARES (1º grau):

- a) Angina ou infarto do miocárdio: (1) Sim (2) Não (99) Não informado
- b) Doença do coração (outras): (1) Sim; Qual? _____ (2) Não (99) Não informado
- c) Hipertensão arterial: (1) Sim (2) Não (99) Não informado
- d) Diabetes mellitus: (1) Sim (2) Não (99) Não informado
- e) Dislipidemia: (1) Sim (2) Não (99) Não informado
- f) Doença cerebrovascular: (1) Sim (2) Não (99) Não informado
- g) Doença dos rins: (1) Sim; Qual? _____ (2) Não (99) Não informado
- h) Osteoporose: (1) Sim (2) Não (99) Não informado

6. DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV:

- a) Data do 1º exame anti-HIV positivo: ___/___/____
- b) Data último exame anti-HIV negativo (aproximado): _____ (98) Não tem (99) Não informado

7. ADESÃO AO ACOMPANHAMENTO:

- a) Data 1ª Consulta SAE NAMI: ___/___/_____
- b) Tempo de acompanhamento no serviço: (0) Caso novo (até 2 consultas) (4) ≥ 12m
 (1) Transferido (2) < 6 meses (98) Outro: _____
 (3) 6 a 12 meses (99) Não informado
- c) Data início da TARV: ___/___/_____
- d) Prescrição atual TARV: (1) Sim (2) Não (99) Não informado
- e) Faz uso atual de terapia (última semana): (1) Sim (2) Não (99) Não informado.
- f) Quantas doses da medicação deixou de tomar (última semana)? _____

8. AVALIAÇÃO DAS MULTIMORBIDADES NÃO OPORTUNISTAS:

8.1. Sistema cardiovascular:

- a) Coronariopatia: (99) NI (0) Não (1) Sim
Início: () Antes CN () No CN () Seguimento
- b) Cardiopatia: (99) NI (0) Não (1) Sim
Início: () Antes CN () No CN () Seguimento
- c) Hipertensão: (99) NI (0) Não (1) Sim
Início: () Antes CN () No CN () Seguimento
- d) Medicamentos: (99) NI (0) Não (1) Sim; Qual? _____
Início: () Antes CN () No CN () Seguimento

8.2. Diabetes mellitus:

- a) Diabetes: (99) NI (0) Não (1) Sim
Início: () Antes CN () No CN () Seguimento
- b) Hiperglicemia: (99) NI (0) Não (1) Sim
Início: () Antes CN () No CN () Seguimento
- c) Int. glicose: (99) NI (0) Não (1) Sim
Início: () Antes CN () No CN () Seguimento
- d) Medicamentos: (99) NI (0) Não (1) Sim; Qual? _____
Início: () Antes CN () No CN () Seguimento

8.3. Dislipidemia:

- a) Colesterol total*: (99) NI (0) < 200 (1) 200-300 (2) 301-400 (3) > 400
 Detecção da alteração: () Antes CN () No CN () Seguimento
- b) LDL-colesterol*: (99) NI (0) < 100 (1) 100-130 (2) 131-160 (3) 161-190 (4) > 190
 Detecção da alteração: () Antes CN () No CN () Seguimento
- c) Triglicéridos*: (99) NI (0) < 150 (1) 150-300 (2) 301-500 (3) > 500
 Detecção da alteração: () Antes CN () No CN () Seguimento
- d) Medicamentos: (99) NI (0) Não (1) Sim; Qual? _____
 Detecção da alteração: () Antes CN () No CN () Seguimento

Legenda: *Valor máximo; NI: Não informado; CN: No caso novo (2 consultas iniciais); Seguimento: Após a 3ª consulta.

8.4. Renal:

- a) Doença renal: (99) NI (0) Não (1) Sim

Início: () Antes CN () No CN () Seguimento

b) Clearence Creatinina (mais baixo): _____

c) Proteinúria: (99) NI (0) Não (1) + (2) ++ (3) +++ (4) ++++

Início: () Antes CN () No CN () Seguimento

d) Hematúria: (99) NI (0) Não (1) + (2) ++ (3) +++ (4) ++++

Início: () Antes CN () No CN () Seguimento

e) Medicamentos: (99) NI (0) Não (1) Sim; Qual? _____

Início: () Antes CN () No CN () Seguimento

8.5. Neurológico:

a) Doença neurológica: (99) NI (0) Não (1) Sim; Qual? _____

Início: () Antes CN () No CN () Seguimento

b) Doença psiquiátrica: (99) NI (0) Não (1) Sim; Qual? _____

Início: () Antes CN () No CN () Seguimento

c) Medicamentos: (99) NI (0) Não (1) Sim; Qual? _____

Início: () Antes CN () No CN () Seguimento

Orientações: Ao iniciar a entrevista, realizar a primeira verificação de PA arterial (sentada); na metade da entrevista realizar a segunda verificação, e após a finalização da entrevista, realizar a terceira medição.

APÊNDICE B – PRONTUÁRIO



TÍTULO: COMORBIDADES NÃO OPORTUNISTAS E MULTIMORBIDADE EM PESSOAS QUE VIVEM COM HIV/AIDS – PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS

PRONTUÁRIO

Inclusão no estudo: ____/____/____

Responsável(is): _____

Iniciais: _____ Prontuário(s): _____ / _____

1. EXAMES DE MONITORAMENTO

Exame	Data	Primeiro	Data	Nadir	Data	Zênite	Data	Último
LT CD4 (#)								
LT CD4 (%)								
LT CD8 (#)								
LT CD8 (%)								
CD4/CD8								
C. viral (#)								

Legenda: #absoluto; Nadir: valor histórico mais baixo (considerar primeira CV ND ou <40); Zênite: valor histórico mais elevado.

2. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (VIDE MANUAL DE OPERAÇÕES)

Ordem	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	Início	Término	Motivo
1									
2									
3									
4									

Ordem classes: AN, NN, IP, II, IL e IF. Ordem drogas (ver MOp).

5. TABELA DE EXAMES

Exame	Data	Primeiro	Data	Nadir	Data	Zênite	Data	Último
Hemoglobina								
Leucócitos								
Linfócitos (#)								
Plaquetas								
Glicemia								
Colesterol								
HDL								
LDL								
Triglicerídeos								
Creatinina								
Clear. Creat								
TGO/AST								
TGP/ALT								
INR/TAP								

Legenda: #valor absoluto; Nadir: valor histórico mais baixo; Zênite: valor histórico mais elevado.

APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DA PESQUISA: Avaliação dos aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais de portadores HIV/AIDS atendidos em uma unidade secundária de saúde

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: Dra. Danielle Malta Lima

Prezado(a) Colaborador(a):

Você está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa que irá analisar as características dos pacientes atendidos no ambulatório de Infectologia do Núcleo de Atenção Médica Integrada (NAMI) em Fortaleza, Ceará. Como: quais as outras doenças que o(a) Sr.(a) já teve após ficar sabendo que tem o vírus HIV, quantas vezes já foi internado e quais são os remédios que está tomando.

O HIV é um vírus que atinge milhões de pessoas no mundo inteiro. A nossa pesquisa tem como objetivo saber quais as pessoas que já tiveram contato com o vírus para que isso possa ajudar na prevenção dessa doença. Gostaríamos de convidá-lo a participar deste trabalho que estamos desenvolvendo. Caso concorde em participar do estudo, você deverá apenas permitir a realização de uma entrevista que dura em torno de 30 minutos, seguida de uma coleta de amostra de sangue (contendo 10 ml de sangue) que será realizada pelos próprios funcionários do Hospital. O único desconforto será a picada da agulha, e em alguns casos poderá ocorrer à formação de uma pequena mancha roxa no local de onde foi retirado o sangue. Entretanto, faremos todo o possível para que isto não aconteça.

1. PARTICIPAÇÃO DA PESQUISA: Ao participar desta pesquisa, você está autorizando a análise das suas respostas referentes ao questionário aplicado pelos pesquisadores, dos registros presentes no seu prontuário médico e dos exames apresentados. Os dados servirão, única e exclusivamente, para obtenção dos resultados. Lembramos que a sua participação é voluntária, você tem a liberdade de não querer participar, e pode desistir, em qualquer momento, mesmo após ter sido iniciado a pesquisa, sem nenhum prejuízo para você.

2. RISCOS E DESCONFORTOS: O presente estudo busca analisar os dados dos pacientes proporcionando um melhor entendimento da doença e com isso irá melhorar a qualidade de vida do(a) Sr.(a) que procuram o serviço de saúde. Os dados desse estudo poderá auxiliar o(a) Sr.(a) com relação aos riscos de doenças que podem ser desenvolvidas e com isso poderá ter informações para tentar evitá-las, como por exemplo as doenças cardiovasculares.

3. BENEFÍCIOS: O presente estudo busca analisar os dados dos pacientes proporcionando um melhor entendimento da doença e com isso irá melhorar a qualidade de vida do(a) Sr.(a) que procuram o serviço de saúde. Os dados desse estudo poderá auxiliar o(a) Sr.(a) com relação aos riscos de doenças que podem ser desenvolvidas e com isso poderá ter informações para tentar evitá-las, como por exemplo as doenças cardiovasculares.

4. FORMAS DE ASSISTÊNCIA: Se você se sentir prejudicado por causa da pesquisa, ou se algum pesquisador julgar necessário, você será acompanhado(a) pelo(a) pesquisador(a) Danielle Malta Lima (85-3477-3619) e será seguido as orientações de encaminhamentos do serviço.

5. CONFIDENCIALIDADE: Todas as informações que o(a) Sr.(a) nos fornecer ou que sejam conseguidas pelos prontuários ou exames serão utilizadas somente para esta pesquisa. Suas respostas e seus dados ficarão em segredo e o seu nome não aparecerá em lugar nenhum dos questionários, nem quando os resultados forem apresentados.

6. ESCLARECIMENTOS: Se tiver alguma dúvida a respeito da pesquisa e/ou dos métodos utilizados na mesma, pode procurar a qualquer momento o pesquisador responsável. Se desejar obter informações sobre os seus direitos e os aspectos éticos envolvidos na pesquisa poderá consultar o Comitê de Ética da Universidade de Fortaleza, Ceará.

7. RESSARCIMENTO DAS DESPESAS: Caso o(a) Sr.(a) aceite participar da pesquisa, não receberá nenhuma compensação financeira.

8. CONCORDÂNCIA NA PARTICIPAÇÃO: Se o(a) Sr.(a) estiver de acordo em participar deverá preencher e assinar o Termo de Consentimento Pós-esclarecido que se segue, e receberá uma via deste Termo e outra via ficará com o pesquisador.

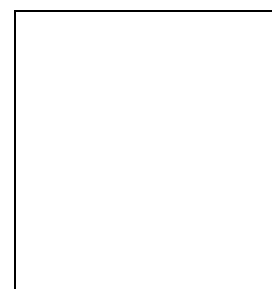
CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o(a) Sr.(a) _____, portador(a) da cédula de identidade _____, declara que, após leitura minuciosa do TCLE, teve oportunidade de fazer perguntas, esclarecer dúvidas que foram devidamente explicadas pelos pesquisadores, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido e, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO em participar voluntariamente desta pesquisa.

E, por estar de acordo, assina o presente Termo.

Fortaleza-CE, _____ de _____ de _____.

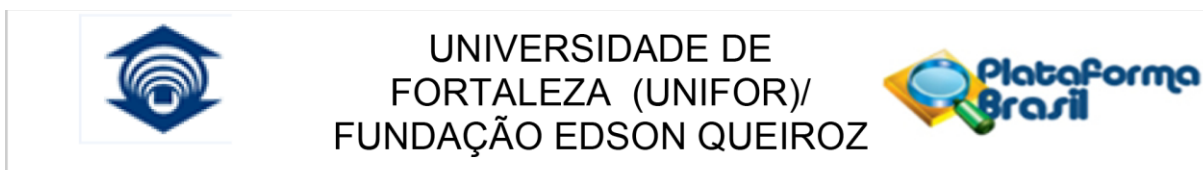
Assinatura do Participante ou Representante Legal



Impressão dactiloscópica

Assinatura do Pesquisador

ANEXO A- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais de portadores HIV/AIDS atendidos em uma unidade secundária de saúde.

Pesquisador: Danielle Malta Lima

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 38307114.5.0000.5052

Instituição Proponente: Fundação Edson Queiroz

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 957.848

Data da Relatoria: 12/02/2015

Apresentação do Projeto:

O Projeto em apreciação ao Comitê de Ética-COÉTICA da Universidade de Fortaleza-UNIFOR, intitulado "Avaliação dos aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais de portadores HIV/AIDS atendidos em uma unidade secundária de saúde. Sendo PESQUISADORA RESPONSÁVEL a Dr.^a Danielle Malta Lima. O trabalho tem sua relevância uma vez que a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) tem mudado seu padrão de apresentação passando de uma doença diretamente relacionada à morte, como era observado nos primeiros anos após a sua descoberta, para uma doença crônica em que hoje muitos portadores conseguem viver com qualidade de vida. O estudo será realizado através de duas abordagens, a primeira será realizado o levantamento dos dados nos prontuários dos portadores do vírus HIV/AIDS que foram e estão sendo acompanhados pelo serviço de atendimento especializado em HIV. O serviço iniciou em 2010 e a coleta dos dados será de 2010 até 2020, completando 10 anos de atendimento. E segunda abordagem será realizado o acompanhamento da consulta de enfermagem no serviço de atendimento especializado em HIV/AIDS para aplicar o instrumento de avaliação dos portadores de HIV no intuito de investigar as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais.

Endereço: Av. Washington Soares 1321 Bloco da Reitoria
Bairro: sala da VRPPG - Edson Queiroz **CEP:** 60.811-905
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3477-3122 **Fax:** (85)3477-3056 **E-mail:** coetica@unifor.br



UNIVERSIDADE DE
FORTALEZA (UNIFOR)/
FUNDAÇÃO EDSON QUEIROZ



Continuação do Parecer: 957.848

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o perfil clínico, epidemiológico e laboratorial de pacientes com HIV /AIDS atendidos no Núcleo de Atenção Médica Integrada (NAMI) em Fortaleza, Ceará.

Objetivo Secundário:

1. Analisar o perfil sociodemográfico dos pacientes com HIV/ AIDS;2. Determinar a prevalência e as características das complicações oportunistas em portadores HIV/AIDS;3. Determinar a prevalência e as características das complicações não oportunistas em portadores HIV/AIDS;4. Avaliar os índices de retenção no serviço, adesão à terapia anti-retroviral, resposta virológica e imunológica dos portadores HIV/AIDS;5. Avaliar os fatores de risco para as complicações, abandono, baixa adesão e falha virológica e imunológica. 6. Correlacionar os resultados da carga viral com dados clínico-laboratoriais dos pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Como em qualquer coleta de sangue, costuma haver desconforto local e raramente risco de infecção ou formação de hematomas leves, e o pesquisadores estarão disponíveis para auxiliar e solucionar qualquer transtorno para o participante. Como será realizada a coleta em um único momento, consideramos mínimo o incremento no risco relacionado à adição de 10ml no volume de sangue retirado. Tal esclarecimento faz parte do texto do Termo de Consentimento Livre Esclarecido. E a pesquisa seguirá todas as normas de biossegurança referentes a trabalhos com humanos, inclusive resguardando nomes, e os dados pessoais dos indivíduos.

Benefícios:

Os dados desse estudo poderá auxiliar o participante com relação aos riscos de doenças não oportunistas que pode acometê-lo e com isso poderá ter subsídios para tentar evitá-las como por exemplo as doenças cardiovasculares.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa se encontra metodologicamente adequado as propostas investigativas e atende aos padrões éticos determinados pela Res.466/12 CNS/MS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_420652.pdf

PB_XML_INTERFACE_REBEC.xml

Endereço: Av. Washington Soares 1321Bloco da Reitoria
Bairro: sala da VRPPG - Edson Queiroz **CEP:** 60.811-905
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3477-3122 **Fax:** (85)3477-3056 **E-mail:** coetica@unifor.br