



RENATO THALES MEDEIROS HOLANDA

FATORES ASSOCIADOS AOS NÍVEIS DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM  
INDIVÍDUOS COM INFECÇÃO PELO HIV EM SEGUIMENTO AMBULATORIAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos à obtenção do título de Mestre em Patologia. Área de concentração: Medicina II.

Orientador: Prof. Dr. Jeová Keny Baima Colares.

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)

---

H669f Holanda, Renato Thales Medeiros.  
FATORES ASSOCIADOS AOS NÍVEIS DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM INDIVÍDUOS  
COM INFECÇÃO PELO HIV EM SEGUIMENTO AMBULATORIAL / Renato Thales Medeiros  
Holanda. – 2018.  
75 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, 2018.  
Orientação: Prof. Dr. Jeová Keny Baima Colares.

1. HIV. 2. Inflamação. 3. IL-6. 4. PCR-us. 5. VACS. I. Título.

CDD 571.9

---

RENATO THALES MEDEIROS HOLANDA

FATORES ASSOCIADOS AOS NÍVEIS DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM INDIVÍDUOS COM INFECÇÃO PELO HIV EM SEGUIMENTO AMBULATORIAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos à obtenção do título de mestre em Patologia. Área de concentração: Medicina II.

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

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

---

Profª. Dra. Danielle Malta Lima  
Universidade de Fortaleza (UFC)

---

Prof. Dr. Max Victor Carioca Freitas  
Universidade de Fortaleza (Unifor)

---

Dr. Érico Antônio Gomes de Arruda  
Hospital São José (HSJ)

## AGRADECIMENTOS

À minha família, por ter me dado todo o apoio em vários momentos necessários.

À CAPES e CNPQ, pelo apoio financeiro fundamental para a realização do trabalho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Jeová Keny Colares Baima, pela orientação e demais ensinamentos na pesquisa.

À professora Danielle Malta Lima e Aparecida Tiemi Nagao-Dias, que foram fundamentais para o desenvolvimento do presente trabalho, tanto pela estrutura laboratorial como também pelas consideráveis sugestões na pesquisa.

Aos professores participantes da banca examinadora Prof. Dr. Max Victor Carioca Freitas e Dr. Érico Antônio Gomes de Arruda, pela compreensão, pelo tempo e pelas valiosas colaborações e sugestões.

Aos professores do departamento de patologia e medicina legal da UFC, que contribuíram para a minha formação.

Aos funcionários do DPML-UFC, em especial à Valéria Cordeiro, por sua disponibilidade e dedicação, fazendo de tudo para ajudar.

À equipe do SAE-NAMI, em especial aos funcionários do Laboratório de Análises Clínicas e Laboratório de Pesquisa.

À Gleyson Moura, Natália Vasconcelos, Daniela Monteiro e Aletheia Souza, colegas do Laboratório de Pesquisa que foram fundamentais na realização dos testes.

A Camilla Mateus, que me ajudou bastante em todo o processo de coleta de dados, coleta laboratorial e realização de testes.

Ao Raphael Oliveira, por ter me ajudado nas análises estatísticas e realização de testes.

Aos colegas do estudo Chronos, em especial Lorena e Geysa que foram fundamentais em todo o processo de desenvolvimento desse estudo.

Aos familiares e amigos, pelo apoio, pela confiança e pelo incentivo durante toda essa jornada.

## RESUMO

Com o advento da terapia antirretroviral houve notável redução da morbimortalidade entre os indivíduos infectados pelo HIV. Porém, este fenômeno foi acompanhado pelo aumento da ocorrência de comorbidades não oportunistas. Diversos estudos têm procurado compreender melhor este fenômeno, buscando reconhecer marcadores prognósticos que possam identificar e caracterizar o risco de adoecimento. O presente estudo teve como objetivo determinar os níveis dos marcadores inflamatórios em pacientes com infecção pelo HIV em seguimento ambulatorial, buscando identificar a possível influência de variáveis demográficas, comportamentais, clínicas, imunológicas e virológicas. Tratou-se de um estudo observacional, prospectivo, transversal e analítico realizado no Serviço Ambulatorial Especializado em HIV/AIDS do Núcleo de Atenção Médica Integrada (SAE-NAMI) entre o período de maio de 2016 a maio de 2017. Os participantes do estudo foram submetidos a entrevista padronizada e posterior revisão de seus registros no serviço. Também foram colhidas amostras sanguíneas para a dosagem de IL-6 e PCR-us. Participaram do estudo 137 pacientes com mediana de idade de 36 anos e IIQ 22-44. Os indivíduos apresentaram um predomínio do sexo masculino (84,7%), solteiros (73,7%), homossexuais (69,3%), com tempo de diagnóstico de 1-5 anos (48,9%), com mediana de LT CD4 atual de 599,5 e em supressão viral (83,7%). Observou-se níveis mais elevados dos marcadores inflamatórios nos indivíduos com infecção pelo HIV, quando comparados com o grupo controle, porém apenas a IL-6 apresentou diferença significativa ( $p < 0,0001$ ). Não foi observada associação significativa entre os níveis dos marcadores inflamatórios e as variáveis demográficas, comportamentais, clínicas e laboratoriais. Desta maneira, em nossa população caracterizada por indivíduos adultos jovens, com pouco tempo de diagnóstico, foram observados níveis mais elevados dos marcadores inflamatórios, quando comparados à população controle. As variáveis estudadas não puderam explicar a variação do estado inflamatório em tais pacientes, sendo possível que outras variáveis não avaliadas sejam responsáveis por este fenômeno. Desta maneira, faz-se necessário novos estudos com o objetivo de esclarecer essas possíveis vias patogênicas de aumento da inflamação.

**Palavras-chave:** HIV. Inflamação. IL-6. PCR-us. VACS.

## ABSTRACT

The advent of antiretroviral therapy has reduced the incidence of adverse events and early mortality in HIV-infected person. However, it's observed the health of this population isn't completely reestablished. In this population has been common inflammatory comorbidities cases. The possible cause is the GALT tissue due, it causes a bacterial translocation and takes the organism exposed to inflammatory microbial products. The study's objective is to determine the levels of inflammatory markers in patients with HIV infection in ambulatory follow-up and to observe possible influence of social, behavioral, clinical, immunological and virological variables. It is an observational, prospective, transversal and analytical study carried out in the ambulatory service specialized in HIV/AIDS at integrated medical attention nucleus (SAE-NAMI) between May 2016 to May 2017. They've participated in the study 137 patients with an median age of 36.5 years. The study has observed an increase in inflammatory markers of HIV positive when has compared with HIV negative individuals, but only the IL-6 showed a significant difference (IL-6:  $p = < 0.0001$ ). No significant difference has observed when we compared the values of inflammatory markers with social, behavioral, clinical and virological data. In this way, abnormal levels of inflammation and activation in HIV positive occur indirectly to the HIV virus, where inflammation occurs through other pathways. The bacterial translocation can be resulting in increased levels of inflammatory markers. This way, new studies are needed to clarify these pathogenic ways of increasing inflammation. The bacterial translocation is a probably way about inflammation increased in HIV positive patients.

**Keywords:** HIV. Inflammation. Inflammatories markers. VACS.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Número de casos e taxa de detecção de Aids em adultos, por 100 mil habitantes, Ceará, 2007 a 2016 .....	15
Figura 2 – Risco comparativo de hipertensão, diabetes mellitus, dano renal, cardiovascular e fratura óssea por idade, em pacientes portadores do HIV comparados a pacientes controles .....	20
Figura 3 – Impacto do HIV na mucosa GALT.....	25
Figura 4 - Fluxograma de recrutamento de indivíduos com infecção pelo HIV em acompanhamento no SAE-NAMI .....	34

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	– Comparação entre os níveis de IL-6 em indivíduos com infecção pelo HIV e do grupo controle (sem infecção) .....	39
Gráfico 2	– Comparação dos níveis de IL-6 dos participantes com infecção pelo HIV estratificados pelo nadir de linfócitos T CD4+ <200, 200-500, ≥500 cel/mm <sup>3</sup> .....	43
Gráfico 3	– Comparação dos níveis de PCR-us dos participantes com infecção pelo HIV estratificados pelo nadir de linfócitos T CD4+ <200, 200-500, ≥500 cel/mm <sup>3</sup> .....	44
Gráfico 4	– Comparação dos níveis de IL-6 dos participantes com infecção pelo HIV estratificados pelo valor atual de linfócitos T CD4+ <400, 400-800, ≥800 cel/mm <sup>3</sup> .....	44
Gráfico 5	– Comparação dos níveis de PCR-us dos participantes com infecção pelo HIV estratificados pelo valor atual de linfócitos T CD4+ <400, 400-800, ≥800 cel/mm <sup>3</sup> .....	45
Gráfico 6	– Comparação dos níveis de IL-6 em participantes com infecção pelo HIV estratificados de acordo com faixas de tempo de terapia antirretroviral.....	45
Gráfico 7	– Comparação dos níveis de PCR-us em participantes com infecção pelo HIV estratificados de acordo com faixas de tempo de terapia antirretroviral.....	46
Gráfico 8	– Comparação dos níveis de IL-6 entre os grupos controle (sem infecção) e participantes com infecção pelo HIV, divididos de acordo com o uso de terapia antirretroviral.....	46
Gráfico 9	– Comparação dos níveis de PCR-us entre os grupos controle (sem infecção) e participantes com infecção pelo HIV, divididos de acordo com o uso de terapia antirretroviral.....	47

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Características gerais dos 137 indivíduos com infecção pelo HIV participantes do estudo.....	35
Tabela 2	– Características dos hábitos dos 137 indivíduos com infecção pelo HIV participantes do estudo.....	36
Tabela 3	– Características da prática de exercícios físicos dos 137 indivíduos com infecção pelo HIV participantes do estudo.....	36
Tabela 4	– Distribuição dos participantes do estudo quanto ao tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV.....	36
Tabela 5	– Distribuição dos participantes do estudo quanto ao tempo de terapia antirretroviral dos indivíduos portadores do HIV.....	37
Tabela 6	– Distribuição dos participantes com infecção pelo HIV e período mínimo de 1 ano de terapia antirretroviral, quanto à obtenção de supressão viral completa.....	37
Tabela 7	– Características das variáveis clínicas, imunológicas e virológicas dos participantes com infecção pelo HIV.....	38
Tabela 8	– Comparação das características dos marcadores inflamatórios dos participantes com infecção pelo HIV e do grupo controle (sem infecção).....	38
Tabela 9	– Características dos marcadores inflamatórios de acordo com as variáveis demográficas dos indivíduos com infecção pelo HIV.....	39
Tabela 10	– Características dos níveis dos marcadores inflamatórios de acordo com os hábitos dos indivíduos com infecção pelo HIV.....	40
Tabela 11	– Características dos níveis dos marcadores inflamatórios de acordo com a contagem nadir e atual de linfócitos T CD4+ e seu incremento absoluto e relativo nos indivíduos com infecção pelo HIV.....	41
Tabela 12	-- Características dos níveis dos marcadores inflamatórios de acordo com faixa de linfócitos T CD8+, relação linfócitos T CD4+/CD8+ e carga viral dos indivíduos com infecção pelo HIV.....	42
Tabela 13	-- Características dos níveis dos marcadores inflamatórios de acordo com faixa do índice VACS em indivíduos com infecção pelo HIV.....	43

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCR5	Receptor CCR5
CD38	Antígeno CD38
LT CD4+	Linfócito T CD4+
LT CD8+	Linfócito T CD8+
CDC	<i>Centers for disease control and prevention</i>
Cel	Células
CXCR4	Receptor CXCR4
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FIB-4	<i>Fibrosis-4</i>
GALT	Tecido linfoide associado ao intestino
GP120	Proteína gp120
GP41	Proteína gp41
GALT	Tecido linfóide associado ao trato gastrointestinal.
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
ICTV	<i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>
RNA	Ácido ribonucleico
IFN-1	Interferon-1
IFN- $\alpha$	Interferon-1 alfa
IFN- $\beta$	Interferon-1 beta
IL-6	Interleucina-6
IP-10	<i>Interferon Gamma-Induced Protein 10</i>
LOG	Logaritmo
LPS	Lipopolissacarídeo
MIP-1 $\alpha$	Proteína inflamatória macrofágica-1 $\alpha$
MIP-1 $\beta$	Proteína inflamatória macrofágica-1 $\beta$
NAMI	Núcleo de Atenção Médica Integrada
NK	Linfócitos <i>Natural Killer</i>
NOD	Domínio de ligação a nucleotídeos e oligomerização
P24	Proteína p24
pNA	p-Nitroanilina
rDNA	Ácido desoxirribonucleico ribossomal

SAE	Serviço de Assistência Especializada
sCD14	Proteína CD14 solúvel
sCD163	Proteína CD163 solúvel
<i>SMART</i>	<i>Strategies for Management of Antiretroviral Therapy</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF- $\beta$	Fator de crescimento transformador beta
TLR	Receptores semelhantes à Toll
PCR-us	Proteína C reativa ultrasensível
PCR	Proteína C reativa
CMV	Citomegalovírus
IL-6	Interleucina-6
UNIFOR	Universidade de Fortaleza
VACS	<i>The Veterans Aging Cohort Study</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
Pg	Picogramas
mL	Militros
mg	Miligramas
L	Litros
TARV	Terapia Antirretroviral
TNF	Fator de necrose tumoral

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\alpha$	Alfa
$B$	Beta
$p$	Significância

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>1.1</b>	<b>Histórico</b> .....	<b>14</b>
<b>1.2</b>	<b>Epidemiologia</b> .....	<b>14</b>
<b>1.3</b>	<b>Patogêneses e biologia viral</b> .....	<b>16</b>
<b>1.4</b>	<b>Terapia antirretroviral</b> .....	<b>17</b>
<b>1.5</b>	<b>Comorbidades relacionadas ao HIV</b> .....	<b>19</b>
<b>1.6</b>	<b>Ativação Imune Crônica</b> .....	<b>21</b>
<b>1.7</b>	<b>Translocação Microbiana</b> .....	<b>23</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>27</b>
<b>2.1</b>	<b>Geral</b> .....	<b>27</b>
<b>2.2</b>	<b>Específicos</b> .....	<b>27</b>
<b>3</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	<b>28</b>
<b>3.1</b>	<b>Desenho do estudo</b> .....	<b>28</b>
<b>3.2</b>	<b>Local e período do estudo</b> .....	<b>28</b>
<b>3.3</b>	<b>População e amostra</b> .....	<b>28</b>
<b>3.4</b>	<b>Seleção da amostra</b> .....	<b>28</b>
<b>3.4.1</b>	<i>Critérios de inclusão</i> .....	<b>28</b>
<b>3.4.2</b>	<i>Critérios de exclusão</i> .....	<b>28</b>
<b>3.5</b>	<b>Dados sociocomportamentais, clínicos e laboratoriais</b> .....	<b>29</b>
<b>3.5.1</b>	<i>Variáveis demográficas</i> .....	<b>29</b>
<b>3.5.2</b>	<i>Variáveis relacionadas a hábitos</i> .....	<b>30</b>
<b>3.5.3</b>	<i>Variáveis clínicas e laboratoriais</i> .....	<b>30</b>
<b>3.6</b>	<b>Métodos laboratoriais</b> .....	<b>32</b>
<b>3.6.1</b>	<i>Coleta de amostra biológica</i> .....	<b>32</b>
<b>3.6.2</b>	<i>Processamento da amostra</i> .....	<b>32</b>
<b>3.7</b>	<b>Marcadores laboratoriais</b> .....	<b>32</b>
<b>3.7.1</b>	<i>Dosagem de IL-6</i> .....	<b>32</b>
<b>3.7.2</b>	<i>Dosagem de PCR-us</i> .....	<b>32</b>
<b>3.8</b>	<b>Considerações éticas</b> .....	<b>33</b>
<b>3.9</b>	<b>Análise estatística</b> .....	<b>33</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>34</b>

<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>48</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>55</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>56</b>
	<b>APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....</b>	<b>66</b>
	<b>APÊNDICE B – PRONTUÁRIO.....</b>	<b>70</b>
	<b>APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLERECIDO.....</b>	<b>72</b>
	<b>ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA .....</b>	<b>74</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Histórico

Os primeiros casos de aids foram relatados em 1981 nos Estados Unidos. A maioria dos pacientes acometidos eram homens jovens, homossexuais e com doenças relacionadas a déficit imunológico (Corbitt e Bailey, 1995).

A relação direta com o comprometimento do sistema imunológico logo foi observada, sobretudo da imunidade mediada por células, sendo observada a diminuição significativa de LT CD4+ circulantes (Control, 1981; Friedman-Kien *et al.*, 1981).

Grande parte dos pesquisadores do *Centers for Disease Control and Prevention* dos EUA (CDC) estava convencida de que a síndrome teria etiologia infecciosa. No entanto, essa hipótese era questionada pela maioria da comunidade acadêmica (Marx, 1983).

Em 1983, dois grupos de pesquisa, um francês liderado por Luc Montagnier, outro americano chefiado por Robert Gallo, comunicaram a descoberta do agente etiológico da aids, que foi denominado Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV – *Human Immunodeficiency Virus*) (Barré-Sinoussi *et al.*, 1983; Gallo *et al.*, 1983).

No Brasil, na primeira metade da década de 80, a epidemia ficou restrita apenas às capitais das regiões sudeste e sul. O homo/bissexualismo e o alto nível econômico eram fatores associados ao diagnóstico. Ao longo do tempo a epidemia foi se expandindo e tomando outras características, passando a acometer cada vez mais heterossexuais, mulheres e pessoas de baixa renda, além do processo de interiorização, fazendo com que o HIV se disseminasse por todo o Brasil (Brito *et al.*, 2001).

## 1.2 Epidemiologia

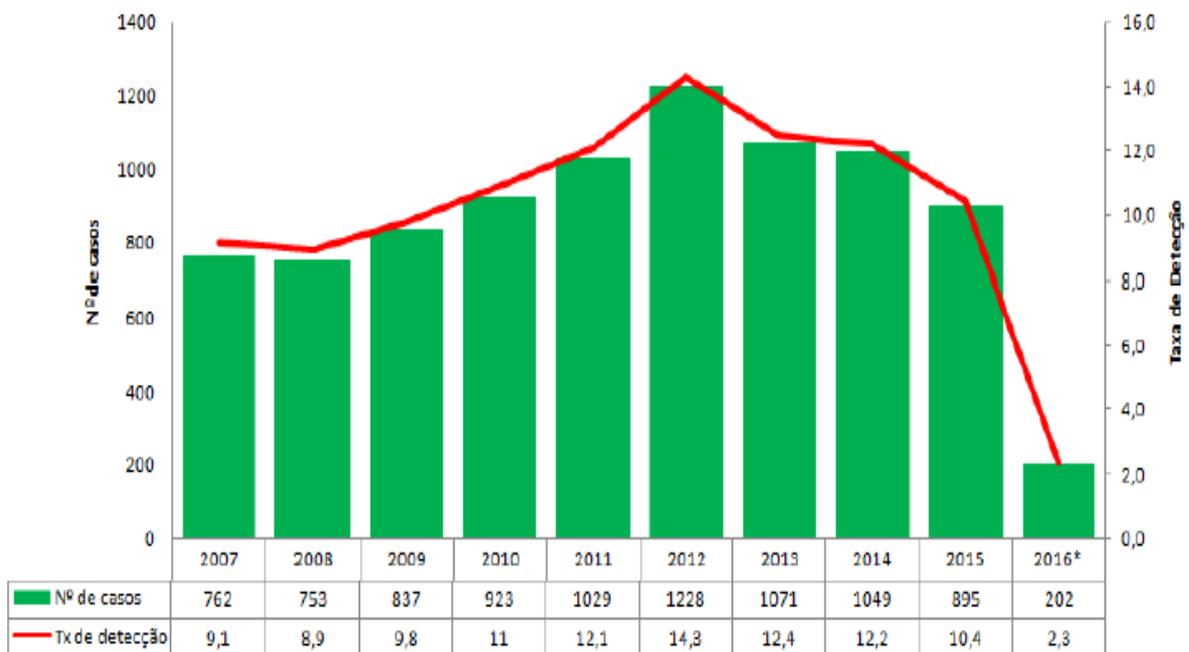
No final do ano de 2016, havia aproximadamente 36,7 milhões de pessoas vivendo com HIV em todo o mundo. Desses, 34,5 milhões eram adultos e desses, 17,8 milhões eram mulheres maiores que 15 anos. Estima-se que neste mesmo ano houve 1,8 milhão de novos casos de infecção e 1,0 milhão de mortes em pacientes com aids (UNAIDS, 2016; BRASIL, 2016).

No Brasil, foram notificados cerca de 136.945 casos de infecção pelo HIV entre os anos de 2007 e 2016, sendo 71.396 no Sudeste (52,1%), 28.879 no Sul (21,1%), 18.840 no Nordeste (13,8%), 9.152 no Centro Oeste (6,7%) e 6.868 na Região Norte (6,3%). Nos últimos cinco anos, o Brasil registrou 41,1 mil casos de Aids (BRASIL, 2016).

No Ceará, no ano de 2016 foram notificados 460 casos de infecção pelo HIV, dentre os quais 202 (44%) eram casos de Aids (CEARÁ, 2016).

Observa-se queda importante no número de novos casos e da mortalidade nas infecções por HIV no mundo. De 2010 a 2016, observou-se redução de 11% nas novas infecções entre adultos e queda de 48% em relação a mortalidade durante o período de 2005 a 2016 (UNAIDS, 2016). No Brasil, no mesmo período, observou-se estabilidade desses indicadores. Porém, quando comparamos as características das diferentes regiões do país observamos que há redução dos indicadores nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, mas aumento, mesmo que discreto, nas regiões Norte e Nordeste do país (BRASIL, 2016).

**Figura 1.** Número de casos e taxa de detecção de Aids em adultos, por 100 mil habitantes, Ceará, 2007 a 2016\*.



Fonte: COPROM/NUVEP – SINAN \* Dados até a SE 25/2016 e sujeitos à revisão.

### 1.3 Patogênese e biologia viral

O HIV é um vírus da família Retroviridae, gênero Lentivirus e possui significativa variabilidade genética (ICTV, 2018). Existem dois tipos de vírus: HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é mais infeccioso e mais prevalente, possuindo distribuição global, enquanto o HIV-2 progride de maneira mais lenta e está mais limitado e difundido na África Ocidental (Marlink *et al.*, 1994; Lever, 2005).

O vírus tem aproximadamente 100nm de diâmetro e possui em sua estrutura morfológica proteínas estruturais, funcionais e o genoma de RNA protegido pelo capsídeo viral, formado principalmente pela proteína p24. O envelope é constituído pela bicamada lipoprotéica formada pela gp120 e gp41. A gp41 é importante para a conclusão do processo de fusão do vírus e a gp120 possui sítios de ligação que interagem com as células. A gp120 é responsável pela interação com receptores CD4 e co-receptores CCR5 e CXCR4 dos linfócitos T CD4+, promovendo a entrada do vírus (Hoffmann *et al.*, 2007; Kindt *et al.*, 2007).

A infecção pelo HIV pode ocorrer de várias maneiras. A principal via de transmissão do vírus é sexual, representando 75% do total dos casos da doença pelo mundo. Porém, existem outras vias que contribuem para o aumento no número de casos como a transmissão pela via vertical e parenteral (Manavi, 2006).

Após infecção, os indivíduos levam de 2 a 4 semanas para manifestar os primeiros sintomas. A fase primária da doença, denominada síndrome retroviral aguda, caracteriza-se por alta viremia e sintomas inespecíficos como: febre, linfadenopatia, cefaleia, mialgia, náuseas, vômitos, artralgia, anorexia, diarreia e exantema maculopapular eritematoso. Alguns pacientes permanecem assintomáticos durante essa fase. Na maioria das vezes o quadro é benigno e autolimitado. Nesta fase, costuma ser observada diminuição da contagem de LT CD4+, que geralmente é transitória (Gebo *et al.*, 1999)

Com o fim da fase aguda da doença, o paciente entra na fase de latência clínica do HIV, que costuma durar anos. A replicação viral é mantida nos órgãos linfoides promovendo a destruição de LT CD4+ que é parcialmente contrabalanceada por sua produção incrementada pelo organismo. Observa-se assim a redução lenta e gradativa dos níveis de linfócitos T CD4+ (Gebo *et al.*, 1999; Geskus *et al.*, 2007).

Com o declínio constante dos linfócitos T CD4+, essas células podem cair para valores inferiores a 200 céls/mm<sup>3</sup>, tornando o indivíduo suscetível a infecções oportunistas, já que os

LT CD4+ estão fortemente envolvidos na imunidade mediada por células, sendo responsável pelo combate a infecções virais, parasitárias e fúngicas. Caracteriza-se assim, o início da fase sintomática da doença, que é denominada aids (Gebo *et al.*, 1999; Staprans *et al.*, 2004; Maartens *et al.*, 2014).

Observa-se assim a importância de dois parâmetros para o monitoramento desses indivíduos. Do ponto de vista imunológico, a evolução dos pacientes infectados pelo HIV é monitorada utilizando a contagem absoluta de LT CD4+ e para o monitoramento da replicação viral, realiza-se o acompanhamento da quantificação da carga viral do HIV (Manavi, 2006).

O monitoramento das LT CD4+ e da carga viral, além do advento da terapia antirretroviral, representaram mudança radical da abordagem dos pacientes infectados, resultando em expressiva melhora do prognóstico da doença. Antes, os indivíduos portadores do vírus evoluíam rapidamente para aids e estavam suscetíveis a infecções oportunistas. Atualmente, esses indivíduos costumam obter maior controle da doença e maior sobrevida. Contudo, seu prognóstico e qualidade de vida permanecem prejudicados pela ocorrência mais frequente e precoce de diversas comorbidades não oportunistas, que tem merecido grande atenção da comunidade científica (Guaraldi *et al.*, 2011).

#### **1.4 Terapia Antirretroviral**

O desenvolvimento de fármacos antirretrovirais eficazes no tratamento do HIV obteve resultados favoráveis a partir de 1987, com o início da utilização do inibidor de transcriptase reversa, zidovudina. Posteriormente, novas drogas de diversas classes foram desenvolvidas, possibilitando as combinações de fármacos que tornaram a terapia cada vez mais eficaz, reduzindo significativamente a morbimortalidade (Fauci, 2003).

Com o advento de novas e potentes combinações terapêuticas obteve-se melhora importante da eficácia na inibição da replicação do vírus, reduzindo a carga viral a níveis indetectáveis, aumentando a sobrevida dos indivíduos, diminuindo as internações hospitalares, além de possibilitar a diminuição da transmissão da infecção (Cohen *et al.*, 2011).

No entanto, a ocorrência de complicações cardiovasculares e metabólicas tornaram-se mais frequentes após a expansão do acesso a TARV. Essa associação fez com que durante certo tempo este fenômeno fosse compreendido como efeitos adversos associados a terapia

antirretroviral. Além disso, a adesão à terapia constitui desafio com diversos fatores que contribuem para a não adesão ao tratamento, como o contexto socioeconômico desfavorável, dificuldade na compreensão do tratamento prescrito devido à baixa condição sociocultural, o uso crônico da terapia, a não adaptação da terapia à rotina diária, depressão, uso de bebidas alcóolicas e drogas ilícitas (Clavel e Hance, 2004; Pellowski *et al.*, 2015).

Todas essas adversidades interferem na adesão ao tratamento, eventualmente possibilitando a seleção de variantes virais resistentes. Desta maneira surge outro desafio nas estratégias de tratamento, onde há aumento no risco da transmissão de cepas resistentes para outras pessoas, além de onerar o custo das terapias antirretrovirais (Clavel e Hance, 2004; Pellowski *et al.*, 2015)

Com isso, tentou-se traçar estratégias para racionalizar o uso dos medicamentos, com o objetivo de proporcionar os benefícios da terapia e simultaneamente minimizar os eventos adversos e outros riscos associados ao seu uso (El-Sadr, 2006).

O estudo denominado “Strategies for Management of Antiretroviral Therapy” (SMART), apresentava como objetivo comparar a eficácia e segurança do uso intermitente do tratamento, guiado pelo nível dos LT CD4+, com o uso contínuo da terapia antirretroviral. Os resultados obtidos mostraram que a terapia antirretroviral intermitente aumentou o risco de doenças oportunistas e morte por qualquer outra causa, em comparação com a terapia antirretroviral continuada (El-Sadr, 2006). O estudo mostrou também uma maior incidência de complicações não oportunistas na terapia intermitente, especialmente doenças cardiovasculares, hepáticas e renais, mostrando que há outros possíveis fatores não inerentes a terapia antirretroviral e sim, possivelmente, à replicação viral ou a resposta do hospedeiro (El-Sadr, 2006).

Hoje compreendemos que a terapia antirretroviral é capaz de controlar a replicação viral e restaurar a resposta imune. A preservação e recuperação do sistema imune é variável e parece ser mais efetiva quando iniciada precocemente. Porém, alguns fenômenos imunológicos não são completamente revertidos pela terapia efetiva. A qualidade de vida do paciente não está totalmente restaurada, e os indivíduos, mesmo em uso da terapia, apresentam maiores riscos para o desenvolvimento de comorbidades pró-inflamatórias que pacientes não infectados pelo vírus (Freiberg *et al.*, 2013).

### 1.5 Comorbidades relacionadas ao HIV

A prevalência de comorbidades como doença cardiovascular, hipertensão, doenças neurodegenerativas, osteoporose, doença hepática, insuficiência renal e alguns tipos de câncer tem se mostrado mais elevada nos pacientes com infecção pelo HIV (Guaraldi *et al.*, 2011; Erlandson *et al.*, 2014; Greene *et al.*, 2015).

Devido ao fato de estas doenças estarem relacionadas ao envelhecimento, tem sido fortalecida a hipótese de que a infecção pelo HIV, de forma direta ou indireta, poderia acelerar o processo de envelhecimento. Alguns estudos têm demonstrado que a fragilidade e outras síndromes geriátricas ocorram mais precocemente nesta população ou pelo menos em uma fração dos portadores do vírus (Erlandson *et al.*, 2014; Greene *et al.*, 2015).

As evidências disponíveis até o momento não permitem concluir se tal fenômeno de envelhecimento precoce ou acelerado ocorreria por alteração de vias comuns ao processo de senescência ou se haveria algum processo específico relacionado ao HIV. É importante considerar todos os possíveis fatores de risco como tabagismo, alcoolismo e outras doenças sexualmente transmissíveis e comparar entre os grupos de pacientes infectados e de pacientes não infectados. Além disso, o próprio uso da terapia antirretroviral pode estar contribuindo para este aumento de comorbidades (High *et al.*, 2012).

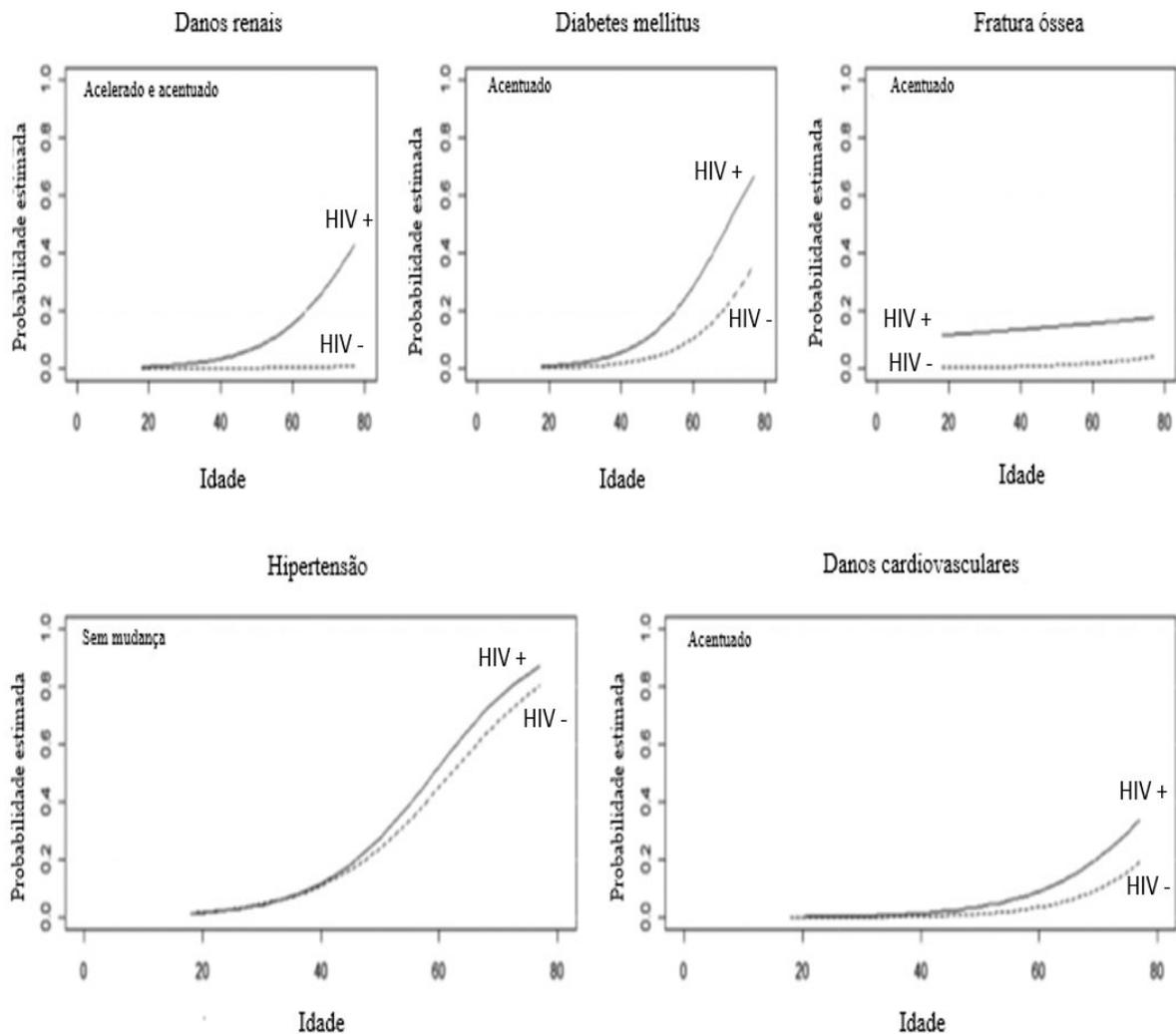
Sabe-se que a infecção pelo HIV acarreta risco aumentado de desenvolvimento de doenças coronarianas devido à alta prevalência de fatores para risco cardiovasculares e das alterações metabólicas relacionadas a ativação imune sistêmica provocada pela infecção. Dentre esses fatores temos o aumento de triglicérides, lipoproteínas de baixa densidade, colesterol total e a resistência à insulina. (Hemkens e Bucher, 2014).

Apesar de alguns estudos correlacionarem o aumento dessas complicações com o uso da terapia antirretroviral, outros estudos observaram justamente o contrário (El-Sadr, 2006). Os pacientes que faziam uso de antirretrovirais de maneira intermitente apresentaram maior risco para doenças cardiovasculares, hepáticas, e renais que os pacientes que faziam o uso de antirretrovirais de maneira contínua. Além disso, outros estudos demonstram uma contribuição da infecção pelo HIV para o aumento da hipertrigliceridemia e resistência à insulina (Calvo e Martinez, 2014; Drelichowska *et al.*, 2015).

Uma associação entre replicação do HIV e a disfunção endotelial, sugerindo a existência de estado de hipercoagulabilidade, nos indivíduos portadores do vírus foi relacionada. Desta maneira, o risco aumentado de aterosclerose poderia ser potencializado pela propensão de formação de trombos, resultando em isquemia e infarto (Blum *et al.*, 2005; Kuller *et al.*, 2008; Palella Jr e Phair, 2011).

O papel central desempenhado pela inflamação na patogênese das doenças crônicas já é amplamente reconhecido. Acredita-se assim que esse aumento na prevalência dessas comorbidades em pacientes portadores do HIV em comparação com a população em geral, pode ser resultado de envelhecimento prematuro ocasionado por ativação imune crônica (Pathai *et al.*, 2013).

**Figura 2.** Risco comparativo de hipertensão, diabetes mellitus, dano renal, cardiovascular e fratura óssea por idade, em pacientes portadores do HIV x pacientes controles.



Fonte: Adaptado de (Guaraldi *et al.*, 2011).

## 1.6 Ativação Imune Crônica

A ativação crônica do sistema imune é uma das principais características da infecção pelo HIV-1. Atualmente é aceito que este processo está envolvido na patogênese da progressiva depleção de LT CD4+ e conseqüentemente na evolução para aids (Chomont *et al.*, 2009). A princípio esta ativação celular seria semelhante à resposta observada frente a outros patógenos sistêmicos, refletindo a organização da resposta imune antiviral. No entanto, enquanto na maioria dos demais processos infecciosos a ativação imune é autolimitada, na infecção pelo HIV-1 ela é persistente, mesmo em pacientes com a viremia supressa e LT CD4+ preservados, naturalmente (controladores de elite) ou com tratamento (Brenchley *et al.*, 2006).

Os pacientes costumam apresentar elevação dos marcadores de ativação imune e inflamação desde os primeiros dias de infecção e isso persiste até a fase crônica da infecção. O fenômeno pode ser observado pelo aumento da expressão dos marcadores de ativação das células imunes, quanto dos níveis dos mediadores inflamatórios desses pacientes (Deeks *et al.*, 2013).

Dentre as alterações dos marcadores celulares observa-se elevada expressão de antígenos CD38 em LT CD4+ e CD8+. Este achado tem sido considerado importante preditor da progressão da doença para aids. Dentre os linfócitos CD8+ existem linfócitos T citotóxicos anti-HIV que parecem contribuir para o controle da replicação viral no hospedeiro infectado (Giorgi *et al.*, 1993; Liu *et al.*, 1997).

Também foi encontrado sinais de ativação em populações de células natural killer (NK) e linfócitos B. Os pacientes com infecção pelo HIV ainda apresentam o aumento na proporção de monócitos e neutrófilos ativados (apresentando marcadores de ativação) (Giorgi *et al.*, 1993; Fauci *et al.*, 2005; Hearps *et al.*, 2012; Campillo-Gimenez *et al.*, 2014; Moir e Fauci, 2014).

Quanto aos marcadores solúveis observa-se aumento de múltiplos mediadores pró-inflamatórios (IFN- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, TGF $\beta$ , sCD14, sCD163, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES e IP-10), devido a ativação crônica de inúmeras células (O'Brien *et al.*, 2011; Angelovich *et al.*, 2015; Appay e Kelleher, 2016). Dentre os mesmos, a IL-6 tem se destacado em importância, pois além de apresentar níveis mais elevados em indivíduos infectados em relação a indivíduos não infectados, também mostrou estar relacionada com os níveis de carga viral em pacientes com HIV avançado (Kuller *et al.*, 2008). A IL-6 também tem sido associada às complicações não oportunistas, sendo um dos marcadores relevantes no estudo SMART. Outro importante

marcador inflamatório é a Proteína C reativa (PCR). Estudos mostram que os níveis desta proteína de fase aguda aumentam ao longo do tempo para pacientes HIV+ e indivíduos que progridem para aids apresentam aumentos mais elevados. A PCR também é preditora de aterosclerose e mortalidade cardiovascular, sendo um excelente marcador, que é facilmente dosado e apresentam um baixo custo (Lau *et al.*, 2006). É importante ainda destacar o papel deste marcador como fator de risco para doença coronariana e diabetes, mesmo quando utilizado na população geral (Pradhan *et al.*, 2001).

Esta elevação nos marcadores pró-inflamatórios é apenas parcialmente normalizada com o uso da terapia antirretroviral. Observando-se assim ativação imune crônica residual nos pacientes tratados (Kuller *et al.*, 2008).

É conhecido que o grau de ativação imune é um preditor de progressão da doença tão importante quanto a contagem de LT CD4+ e a carga viral, sendo bastante útil para o acompanhamento e tratamento dos pacientes portadores do vírus. Apesar dos avanços observados, o mecanismo pelo qual a ativação crônica do sistema imunológico pode influenciar a patogênese do HIV permanece incerta (Fahey *et al.*, 1998; Plaeger *et al.*, 1999; Brenchley *et al.*, 2006).

Vários anos de pesquisa levaram ao conhecimento de uma série de mecanismos que estariam contribuindo para a ativação imune e conseqüente inflamação. Os mecanismos propostos incluem a replicação do vírus, contribuindo diretamente à ativação das células T. Porém, as células T são apenas uma pequena proporção da população de células ativadas. Também é importante observar que mesmo em pacientes que obtiveram supressão viral pelo uso de terapia antirretroviral os marcadores de ativação imune permanecem acima do limite basal, observado em controles não infectados pelo HIV (Papagno *et al.*, 2004).

Acredita-se que o estado inflamatório crônico também pode estar relacionado à persistência de replicação viral residual em reservatórios orgânicos onde a ação dos antirretrovirais seja prejudicada. Tal fenômeno poderia, em parte, explicar a ativação persistente das células imunes. Baseados neste conceito, alguns estudos tem avaliado a estratégia de intensificação do tratamento supressivo com drogas adicionais, buscando suprimir a replicação residual e assim controlar o estado inflamatório crônico (Buzón *et al.*, 2010; Massanella *et al.*, 2016).

Existem teorias que procuram associar o estado de inflamação crônica a outros agentes infecciosos que comumente são encontrados em coinfeção com o HIV. O agente mais estudado é o citomegalovírus (CMV), cuja presença tem sido associada ao maior nível de ativação das células T, embora a porcentagem de células T específicas para o antígeno seja desconhecida (Doisne *et al.*, 2004). Outro fator recentemente destacado é a ativação imune mediada por produtos bacterianos, resultante da translocação através da mucosa intestinal, com especial destaque para o lipopolissacarídeo (LPS). Em verdade, já na fase de infecção aguda observa-se depleção maciça de células T CD4+ no trato gastrointestinal de indivíduos infectados pelo HIV, com mínima recuperação após a introdução da terapia antirretroviral, havendo assim uma porta de entrada para esses microrganismos (Boulware *et al.*, 2011; Maartens *et al.*, 2014).

Dentro deste contexto imunopatogênico bastante complexo, a translocação bacteriana do lúmen intestinal para a circulação sistêmica pode ser um fator central que determina a gravidade da ativação imunológica crônica associada ao HIV (Sodora e Silvestri, 2008).

### **1.7 Translocação microbiana**

O trato intestinal humano compreende um rico e complexo ecossistema microbiano. Este constitui grande reservatório de moléculas potencialmente tóxicas. Dentre essas moléculas encontramos produtos bacterianos e fúngicos como peptidoglicano, ácido lipotecóico, lipopolissacarídeo (LPS), flagelina, DNA ribossomal (rDNA) e DNA contendo CpG não metilado (Brenchley e Douek, 2008).

Esses produtos geram importante resposta pró-inflamatória devido a ativação de grande número de receptores como os de domínio de oligomerização de ligações de nucleotídeo 1 e 2 (NOD 1 e NOD 2) e tipo *Toll-like* (TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 e TLR9) que são expressos por grande quantidade de células (Sandler e Douek, 2012).

Quando ligados aos receptores de células imunes inatas (monócitos, macrófagos, células dendríticas), estes produtos geram ativação de cascata de sinalização, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF e INF-1) podendo contribuir para a ativação imune crônica observada na infecção pelo HIV (Sandler e Douek, 2012).

Dentre as substâncias citadas, destaca-se o LPS. Essa endotoxina é um importante componente da membrana celular bacteriana de bacilos gram negativos, sendo considerada um

dos principais componentes da translocação bacteriana. Este fenômeno é definido como a passagem de bactérias viáveis, não viáveis (patogênicas ou não patogênicas), e os produtos bacterianos. Diversos são os mecanismos imunes presentes no hospedeiros saudáveis com o objetivo de impedir que tais produtos atinjam a circulação (Brenchley e Douek, 2012).

A mucosa do trato gastrointestinal é um desses importantes mecanismos. Além de ser responsável pela absorção de água e nutrientes durante o processo digestivo, ela age como barreira estrutural e imunológica contra os microrganismos presentes na luz intestinal (Brenchley e Douek, 2008).

Em adultos saudáveis, a mucosa apresenta 80% de todas as células imunes do organismo e constitui o maior sistema de órgãos linfoides dos mamíferos (GALT). O GALT apresenta três funções principais: (1) proteger a membrana mucosa de agentes patogênicos invasivos; (2) impedir a captação de antígenos estranhos presentes em alimentos, organismos comensais e transportados pelo ar; (3) prevenir respostas imunológicas contra antígenos estranhos que atravessarem a mucosa intestinal (Macdonald e Monteleone, 2005).

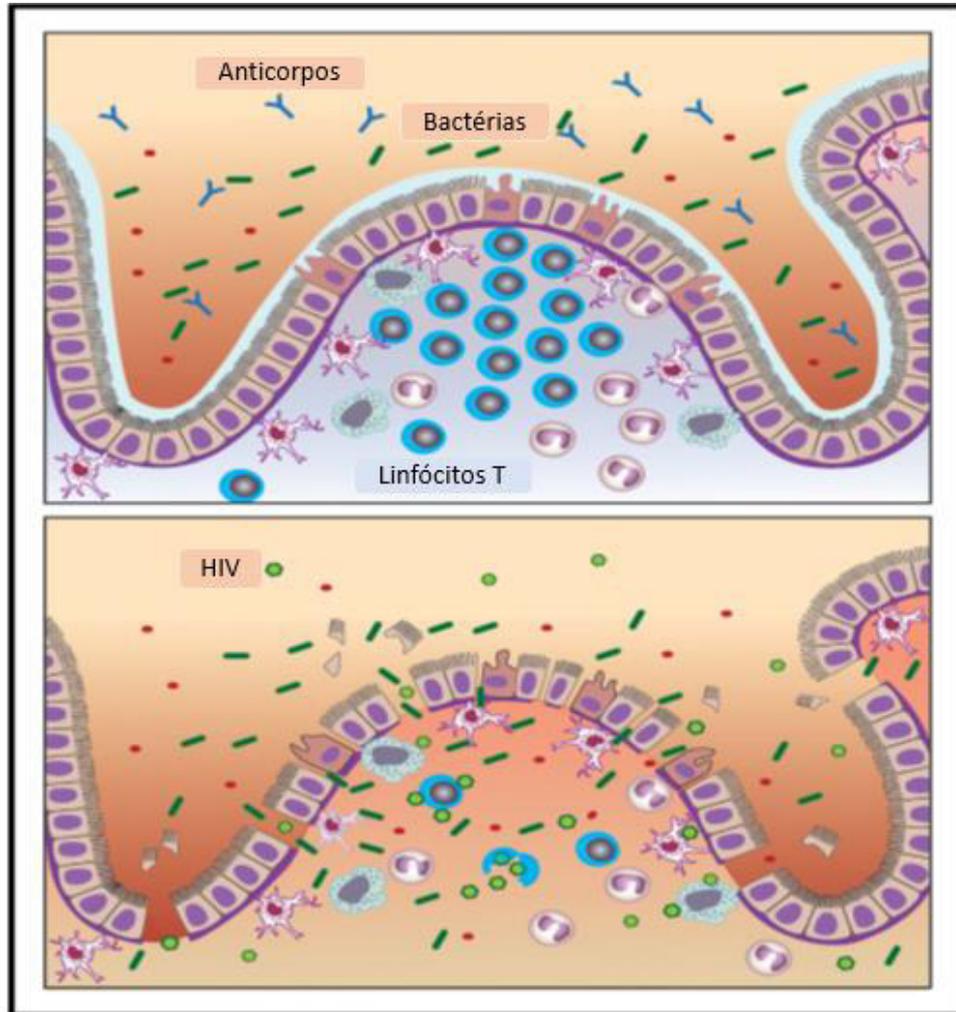
O GALT apresenta quantidade abundante de linfócitos, especialmente de linfócitos T CD4+. Desta maneira, em indivíduos infectados essa região costuma apresentar elevada concentração de vírus, especialmente na fase inicial da infecção, visto que o alvo principal do HIV são os LT CD4+, pela ligação com o co-receptor CCR5, fazendo deste tecido importante local de replicação e reservatório viral. Durante a infecção aguda pelo HIV, o vírus rapidamente dissemina-se por toda a mucosa linfóide levando a perda de LT CD4+ e indiretamente há lesão epitelial (Sankaran *et al.*, 2008).

Com a depleção das células do tecido GALT, observa-se perda da integridade da mucosa, resultando, conseqüentemente, na exposição do organismo aos produtos microbianos pró-inflamatórios. Com a progressão, a translocação de produtos microbianos e seus efeitos inflamatórios se torna sistêmico (Brenchley *et al.*, 2004).

Com o organismo vulnerável, os indivíduos acabam tendo aumento no nível de LPS sanguíneo. Essa endotoxina é geralmente reconhecida como potente estimulante do sistema imune. Ela age estimulando a liberação de citocinas, como o TNF, que promovem a inflamação e a replicação do HIV. Este processo pode tornar-se crônico e promover o recrutamento persistente de LT CD4+ promovendo sua ativação e morte. A concentração de LPS na

circulação de indivíduos infectados está facilmente correlacionada com os níveis de ativação de linfócitos T (Brenchley e Douek, 2008).

**Figura 3.** Impacto do HIV na mucosa GALT.



Fonte: Adaptado de (Deeks et al., 2013).

O dano na mucosa é duplo. Observa-se na membrana intestinal, que além do dano imunológico, há também dano estrutural. Junto com a massiva depleção de LT CD4+, costuma ser observada a apoptose dos enterócitos e fibrose da lâmina própria (Li *et al.*, 2005).

Com o início da terapia antirretroviral costuma ser observada melhora no quadro clínico dos pacientes. Os antirretrovirais levam a supressão viral e aumento nos LT CD4+. Esse aumento, porém, é mais evidente no sangue periférico. Quando analisado o trato gastrointestinal é observada reconstituição mais modesta dessas células em comparação com indivíduos não-

infectados. O mecanismo de reconstituição celular no trato gastrointestinal ainda é desconhecido, o que dificulta os estudos (Guadalupe *et al.*, 2006; Mehandru *et al.*, 2006).

Torna-se importante o estudo das possíveis causas da ativação imune crônica, observando as vias pelas quais essa acarreta maior risco no desenvolvimento de doenças não oportunistas, sendo importante a dosagem de possíveis marcadores de ativação do sistema imune e sua correlação com os marcadores clínicos dos pacientes infectados por HIV.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Conhecer os fatores sociocomportamentais e laboratoriais de adultos infectados pelo HIV em acompanhamento ambulatorial associados às características de recuperação imune, escore prognóstico e níveis de marcadores inflamatórios.

### **2.2 Específicos**

1. Caracterizar o perfil sociocomportamental e clínico-laboratorial dos pacientes.
2. Determinar os níveis séricos dos marcadores de inflamação (IL-6 e PCR-us) de tais indivíduos, comparando-os ao grupo controle.
3. Caracterizar a recuperação imune e estimar o prognóstico dos participantes;
4. Determinar os fatores associados à recuperação imune, escore prognóstico e níveis de marcadores inflamatórios.

## **3 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **3.1 Desenho do Estudo**

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo, transversal e analítico, envolvendo indivíduos com infecção pelo vírus HIV em acompanhamento ambulatorial.

### **3.2 Local e Período do Estudo**

O estudo foi realizado no Serviço Ambulatorial Especializado em HIV/AIDS do Núcleo de Atenção Médica Integrada (SAE-NAMI) entre o período de maio de 2016 a maio de 2017. Este serviço oferece assistência de complexidade secundária, está vinculado à Universidade de Fortaleza (UNIFOR) e é credenciado à rede assistencial do município de Fortaleza, Ceará.

O presente estudo representa uma das subdivisões do estudo “Complicações não-opportunistas da infecção pelo HIV: Avaliação da prevalência, fatores de risco, marcadores clínicos e laboratoriais”, também denominado Estudo Chronos, que tinha como objetivo conhecer a prevalência de comorbidades não oportunistas nesta população, procurando também avaliar marcadores de envelhecimento. Assim, houve influência do delineamento geral nas características específicas e instrumentos utilizados no presente estudo.

### **3.3 População e Amostra**

No período do recrutamento existiam cerca de 520 indivíduos cadastrados no SAE-NAMI, sendo que cerca de 100 cadastrados não se encontravam vinculados ao serviço. Os indivíduos eram convidados à participação na data de comparecimento às consultas de rotina, do serviço, pelos pesquisadores do estudo, que estiveram presentes nos três turnos semanais de atendimento do serviço.

Para o controle negativo foram selecionadas amostras de 50 pacientes doadores sanguíneos maiores de 18 anos e com idade máxima de 60 anos sem distinção por sexo.

### **3.4 Seleção da amostra**

#### ***3.4.1 Critério de Inclusão***

Foram incluídos no estudo os indivíduos com idade mínima de 18 anos e com diagnóstico estabelecido de infecção pelo HIV.

### ***3.4.2 Critério de Exclusão***

Foram excluídos do estudo indivíduos com contraindicação para coletas de amostras sanguíneas ou que apresentassem limitações cognitivas ou motoras que impedissem a realização dos procedimentos previstos pelo estudo principal.

### **3.5 Dados sociocomportamentais, clínicos e laboratoriais**

Os dados foram coletados mediante entrevista dos participantes e complementado pela pesquisa nos prontuários e sistemas laboratoriais informatizados.

A entrevista foi realizada pelos pesquisadores nos três turnos de atendimento do setor de infectologia. O convite foi realizado a todos os pacientes que estiveram presentes no dia de sua consulta médica de rotina, sendo aplicado questionário próprio, abordando aspectos sociocomportamentais e clínicos (APÊNDICE A). Os prontuários foram utilizados de maneira complementar à entrevista para o preenchimento do questionário.

Os dados laboratoriais foram obtidos mediante a consulta dos prontuários e sistemas informatizados. Os resultados dos exames de rotina estavam arquivados no sistema Master Tools<sup>®</sup>, enquanto os dados referentes à quantificação de LT CD4+, LT CD8+, CD4/CD8 e carga viral estavam disponíveis no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de LT CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL) do Ministério da Saúde, sendo consultado profissional autorizado.

#### ***3.5.1 Variáveis demográficas***

As variáveis demográficas selecionadas para o estudo foram sexo, idade, estado civil, orientação sexual e renda familiar.

- **Sexo:** Participantes foram categorizados em grupos masculino e feminino para análises estatísticas.
- **Idade:** Participantes foram categorizados nas faixas <45 e ≥45 anos para análises estatísticas.
- **Estado civil:** Os pacientes foram categorizados como solteiro, casado, divorciado, viúvo e união estável.

- **Orientação sexual:** Quanto a orientação sexual os indivíduos foram classificados em heterossexual, homossexual masculino, homossexual feminino e bissexual.
- **Renda familiar:** Pacientes foram categorizados nas faixas: sem renda, <1 salário mínimo, de 1 a 3 salários mínimos, >3 a 5 salários mínimos, >5 a 10 salários mínimos, >10 salários mínimos.

### 3.5.2 Variáveis relacionadas a hábitos

Quanto aos hábitos dos pacientes foram considerados tabagismo, etilismo e sedentarismo.

- **Tabagismo:** Participantes foram categorizados como “não tabagistas”, “tabagismo atual” e “tabagismo prévio” (tempo maior que 3 meses). Para as análises estatísticas os mesmos foram categorizados de forma binária em “tabagistas” e “não tabagistas”, sendo agrupadas nesta última as categorias “não tabagistas” e “tabagismo prévio”.
- **Etilismo:** Participantes foram categorizados como “não etilistas”, “etilismo atual” e “etilismo prévio” (tempo maior que 3 meses). Para as análises estatísticas os mesmos foram categorizados de forma binária em “etilistas” e “não etilistas”, sendo agrupadas nesta última as categorias “não etilistas” e “etilismo prévio”.
- **Sedentarismo:** Os indivíduos foram categorizados de acordo com a frequência da prática de exercícios físicos. Foram constituídas as categorias “não realiza”, “realiza esporadicamente”, “<3x na semana” e “≥3x na semana”. Para as análises estatísticas os mesmos foram categorizados de forma binária em “sedentários”, agrupando as duas primeiras categorias e “ativos”, agrupando as duas últimas

### 3.5.3 Variáveis clínicas e laboratoriais

- **Nadir de CD4:** É o menor valor histórico de LT CD4+ de cada indivíduo, registrado no SISCEL.
- **CD4 atual:** É o último valor de LT CD4+ dos indivíduos registrados no SISCEL, no momento da inclusão do estudo. É o valor de LT CD4+ mais próximo da data de recrutamento dos participantes.

- **Ganho absoluto de CD4:** Calculado mediante a diferença (subtração) entre o T CD4+ atual e o *nadir* de CD4+. Essa variável foi avaliada apenas nos casos com tempo de tratamento mínimo de um ano. Para estratificação utilizamos a mediana.
- **Ganho relativo de CD4:** Calculado mediante o quociente (divisão) entre o LT CD4+ atual e o *nadir* de CD4. No cálculo dessa variável foram excluídos os indivíduos com menos de um ano de tratamento.
- **Nadir de CD8:** É o menor valor histórico de LT CD8+ dos indivíduos registrados no SISCEL.
- **CD8 atual:** É o valor de LT CD8+ dos indivíduos mais próximo do recrutamento no estudo.
- **Relação CD4/CD8 atual:** É o quociente (divisão) dos últimos valores de LT CD4+ e LT CD8+ dos indivíduos registrados no SISCEL.
- **Carga viral:** É o valor da última carga viral, expressa em escala logarítmica ( $\log_{10}$ ), dos indivíduos registrada no SISCEL, no momento da sua inclusão no estudo. Para realização da análise estatística foi atribuído o valor de  $1,3 \log_{10}$  cópias/mL aos participantes com carga viral  $<40$  cópias/mL.
- **Supressão viral:** Os participantes com carga viral  $<40$  cópias e mais de um ano de terapia antirretroviral foram considerados como casos com supressão virológica e os participantes com carga viral  $>40$  cópias e mais de um ano de terapia antirretroviral foram considerados como casos em falha virológica.
- **Tempo de terapia:** Quanto ao tempo de terapia os pacientes foram categorizados em “sem TARV”, “menos de 1 ano de terapia”, “1-5 anos de terapia” e “ $>5$  anos de terapia”.
- **Tempo de diagnóstico:** Quanto ao tempo de diagnóstico, os indivíduos foram categorizados em “ $< 1$  ano de diagnóstico”, “1-5 anos de diagnóstico” e “ $>5$  anos de diagnóstico”.
- **Índice VACS:** O índice VACS é calculado mediante escore padronizado, levando em consideração vários parâmetros (idade, sexo, raça, status de HCV, valor de CD4, carga viral, hemoglobina, TGO, TGP, valor de plaquetas, creatinina, FIB-4 e taxa de filtração glomerular), buscando estimar o risco de mortalidade em pacientes com infecção pelo HIV (Justice *et al.*, 2013).

## **3.6 Métodos laboratoriais**

### ***3.6.1 Coleta das amostras biológicas***

Foram coletados, por punção venosa, 5 mL de sangue, em tubo sem anticoagulante. De acordo com a rotina do laboratório, os pacientes eram orientados a observar o jejum de 12 horas.

### ***3.6.2 Processamento das amostras***

Para a obtenção do soro, o sangue coletado sem anticoagulante foi centrifugado a 3.000 rpm por 10 minutos, sendo aliqotado o soro em tubos *eppendorf*® autoclavados e estocados sob refrigeração à temperatura de -80°C, no Laboratório de Pesquisa de Bioagentes Patogênicos na UNIFOR, para posterior dosagem dos marcadores inflamatórios: IL-6 e PCR-us.

## **3.7 Marcadores Laboratoriais**

### ***3.7.1 Dosagem de IL-6***

Para a dosagem de IL-6 foi utilizado o kit Human IL-6 Cytoset TM da empresa Invitrogen Corporation (Maryland, USA). Trata-se de um ELISA sanduíche. Os níveis de citocina foram determinados pelo uso de anticorpos de detecção e anticorpos de captura altamente purificados. Foram seguidas as recomendações padrões do kit comercial para as dosagens. Os resultados foram expressos em pg/mL.

### ***3.7.2 Dosagem de PCR-us***

Para a dosagem do PCR-us foi utilizado o equipamento automatizado Konelab 30i da ThermoFisher Scientific (Massachusetts, USA). A dosagem foi realizada por imunoturbidimetria, sendo utilizado o kit comercial da empresa Wiener (Rosario, Argentina). O fundamento da técnica consiste na aglutinação de partículas de látex recobertas com anticorpos anti-PCR pela proteína C reativa. A turbidez causada pela aglutinação das partículas é proporcional à concentração de PCR na amostra e é medida por espectrofotometria. Foram seguidas as recomendações padrões do kit comercial para as dosagens. Os resultados foram expressos em mg/L.

### **3.8 Considerações Éticas**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Fortaleza (UNIFOR) com parecer de número: 957.848.

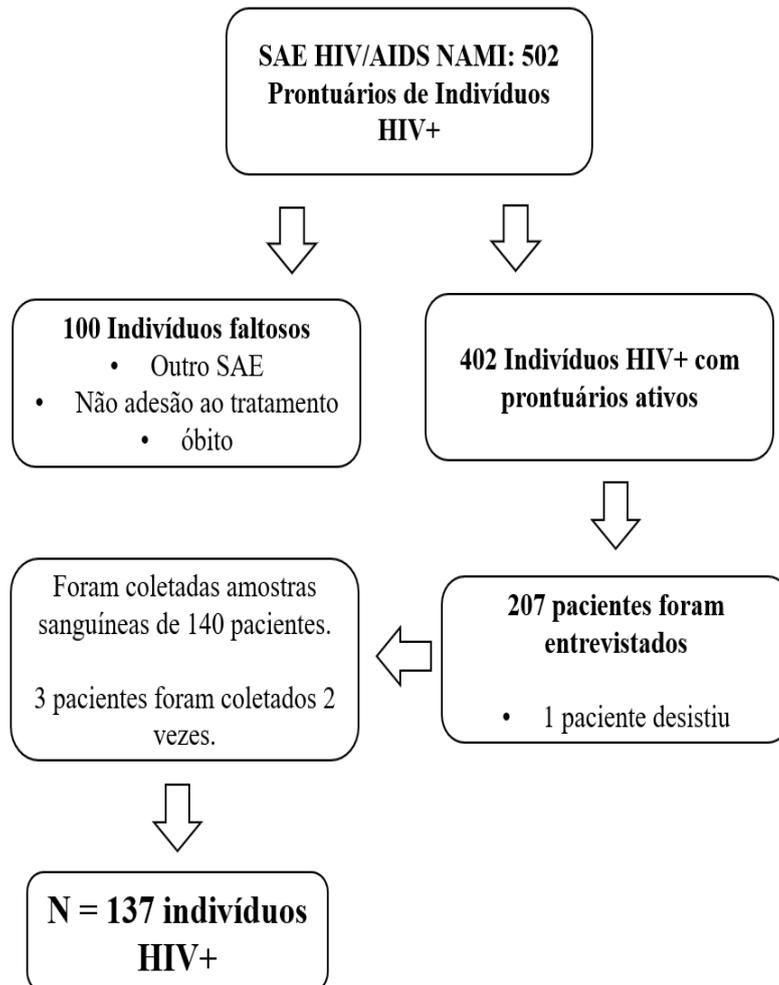
### **3.9 Análise Estatística**

Foi realizada mediante a utilização do programa estatístico GraphPad Prism 5.0. Para analisar diferenças entre variáveis quantitativas contínuas nos dois tempos foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para análises com mais de 2 variáveis, foi utilizado o teste Kruskal-Wallis. O nível de significância estatística considerado para todas as análises foi  $p < 0,05$ .

#### 4 RESULTADOS

No período de maio de 2016 a maio de 2017 foram avaliados 206 indivíduos, sendo que 137 efetivamente coletaram amostras sanguíneas para o presente estudo (Fluxograma 1). Os participantes apresentavam como características gerais a idade mediana de 36 anos (IIQ 28-44), com predomínio do sexo masculino (84,7%), solteiros (73,7%) e homossexuais masculinos (67,9%). Quanto à variável renda mensal, houve predomínio dos indivíduos na faixa entre um a três salários mínimos (48,9%) (Tabela 1).

**Figura 4.** Fluxograma de recrutamento de indivíduos com infecção pelo HIV em acompanhamento no SAE-NAMI entre o período de maio de 2016 a maio de 2017.



Fonte: Próprio autor.

**Tabela 1.** Características gerais dos 137 indivíduos com infecção pelo HIV em acompanhamento no SAE-NAMI entre o período de maio de 2016 a maio de 2017.

<b>Sexo</b>	<b>N (%)</b>
Masculino	116 (84,7%)
Feminino	21 (15,3%)
<b>Idade (anos)</b>	<b>Mediana (IIQ)</b>
Total	36 (22-44)
Homens	36 (27,2-43)
Mulheres	38 (33,5-51,5)
<b>Estado Civil</b>	<b>N (%)</b>
Solteiro	101 (73,7%)
Casado	28 (20,4%)
Divorciado	7 (5,1%)
Viúvo	1 (0,8%)
<b>Orientação sexual</b>	<b>N (%)</b>
Heterossexual	25 (18,2%)
Homo Masculino	93 (67,9%)
Homo Feminino	2 (1,5%)
Bissexual	17 (12,4%)
<b>Renda (SM)</b>	<b>N (%)</b>
< 1 SM	26 (19%)
≥ 1 a 3 SM	67 (48,9%)
> 3 a 5 SM	17 (12,4%)
> 5 a 10 SM	9 (6,6%)
> 10	2 (1,4%)
Sem Renda	13 (9,5%)
NI	3 (2,2%)

N: número de indivíduos; IIQ: Intervalo interquartil; Homo Masculino: homossexuais do sexo masculinos; Homo Feminino: homossexuais do sexo feminino; SM: Salário mínimo; NI: não informado.

Quanto aos hábitos, foi observado que 22 indivíduos (16,0%) relatavam tabagismo atual e 36 (26,3%) tabagismo prévio; 46 (33,6%) relatavam histórico de etilismo atual e 54 (39,4%)

relataram etilismo prévio (Tabela 2). Quanto ao sedentarismo, 77 indivíduos (56,2%) afirmaram não praticarem atividades físicas (Tabela 3).

**Tabela 2.** Características dos hábitos dos 137 indivíduos com infecção pelo HIV em acompanhamento no SAE-NAMI entre o período de maio de 2016 a maio de 2017.

Hábitos (N = 137)	Nunca	Atual	Prévio
Tabagismo	79 (57,7%)	22 (16,0%)	36 (26,3%)
Etilismo	37 (27,0%)	46 (33,6%)	54 (39,4%)

N: número de indivíduos

**Tabela 3.** Características da prática de exercícios físicos dos 137 indivíduos com infecção pelo HIV acompanhados no SAE-NAMI entre o período de maio de 2016 a maio de 2017.

Prática de exercícios físicos (N = 137)	Não	Esporádico	< 3 vezes na semana	≥ 3 vezes na semana
	77 (56,2%)	11 (8,0%)	12 (8,8%)	37 (27,0%)

N: número de indivíduos

A mediana de tempo de diagnóstico dos participantes foi de 3 anos (IIQ 0-4), sendo que a maioria se encontrava na faixa entre 1-5 anos de infecção (67 participantes, 48,9%) (Tabela 4).

**Tabela 4.** Distribuição quanto ao tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV em pacientes acompanhados no SAE-NAMI entre o período de maio de 2016 a maio de 2017.

Tempo de diagnóstico (N = 137)	
<1 ano	39 (28,5%)
1-5 anos	67 (48,9%)
>5 anos	30 (21,9%)
Não informado	1 (0,7%)

N: número de indivíduos

Resultados semelhantes foram observados em relação ao tempo de terapia antirretroviral. Houve predomínio do grupo de participantes que tinham de 1-5 anos de tratamento, formado por 73 indivíduos (53,3%) (Tabela 5).

**Tabela 5.** Distribuição quanto ao tempo de terapia antirretroviral dos indivíduos infectados pelo HIV acompanhados no SAE-NAMI entre o período de maio de 2016 a maio de 2017.

<b>Tempo de terapia antirretroviral</b>	<b>N (%)</b>
Sem TARV	35 (25,5%)
<1 ano	16 (11,7%)
1-5 anos	73 (53,3%)
>5 anos	13 (9,5%)
<b>Total</b>	<b>137 (100%)</b>

N: número de indivíduos; TARV: Terapia antirretroviral.

Quanto à supressão viral, observou-se que 72 indivíduos (83,7%), dentre aqueles que utilizavam a terapia antirretroviral por período mínimo de 1 ano, apresentavam a última carga viral indetectável (Tabela 6).

**Tabela 6.** Distribuição dos participantes com infecção pelo HIV e período mínimo de 1 ano de terapia antirretroviral, quanto à obtenção de supressão viral completa. Indivíduos acompanhados no SAE-NAMI entre o período de maio de 2016 a maio de 2017.

<b>Supressão viral</b>	<b>N (%)</b>
Sim	72 (83,7%)
Não	14 (16,3%)
Total	86 (100%)

N: número de indivíduos.

Em relação às variáveis clínicas, imunológicas e virológicas, observamos mediana de 10 (IIQ 0 - 22) de índice VACS. As medianas de CD4 nadir e atual, respectivamente de 367/mm<sup>3</sup> (IIQ 233,8 – 532,3) e 599,5/mm<sup>3</sup> (IIQ 422,5 – 873,3). A carga viral atual apresentou mediana de 1,30 log<sub>10</sub> cópias/mL (IIQ 1,3 – 2,1) (Tabela 7).

**Tabela 7.** Características das variáveis clínicas, imunológicas e virológicas dos participantes com infecção pelo HIV acompanhados no SAE-NAMI entre o período de maio de 2016 a maio de 2017.

Variável	N	Mediana	IIQ
Carga viral ( $\log_{10}$ cópias/mL)	135	1,3	1,3 – 2,1
CD4 nadir (cél/mm <sup>3</sup> )	134	367	233,8 – 532,3
CD4 atual (cél/mm <sup>3</sup> )	134	599,5	422,5 – 873,3
CD8 nadir (cél/mm <sup>3</sup> )	134	725	517,8 – 976
CD8 atual (cél/mm <sup>3</sup> )	134	956,5	683,3 – 1207
Relação CD4/CD8 atual	134	0,73	0,44 – 0,93
Índice VACS	133	10	0 – 22
Recuperação CD4 (cél/mm <sup>3</sup> )	85*	245	91 – 433
Recuperação CD4 relativo	85*	1,7	1,3 – 2,5

N: Número de indivíduos; IIQ: Intervalo Interquartil; Céls: Células; CD4: Linfócito T- CD4+; Log: Logaritmo; \*Apenas pacientes com tempo de tratamento  $\geq$  1ano.

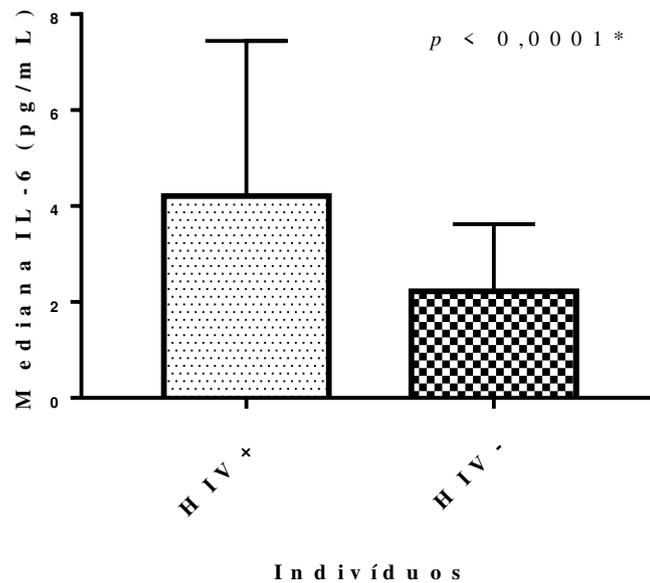
As medianas de PCR-us e IL-6 de indivíduos com infecção pelo HIV estão representadas na tabela abaixo. Estas foram comparadas com as medianas de indivíduos não infectados pelo HIV (grupo controle), sendo observada diferença significativa nos níveis de IL-6 (Tabela 8 e Gráfico 1).

**Tabela 8.** Comparação das características dos marcadores inflamatórios dos 137 participantes com infecção pelo HIV, acompanhados no SAE-NAMI entre o período de maio de 2016 a maio de 2017 e do grupo controle (sem infecção).

Marcadores Laboratoriais	HIV positivos Mediana (IIQ)	HIV negativos Mediana (IIQ)	<i>p</i>
IL-6 (pg/mL)	4,21 (2,7 – 7,4)	2,22 (1,3 – 3,6)	<0,0001*
PCR-us (mg/L)	2,3 (1,2 – 4,1)	1,6 (0,7 – 3,6)	0,0795

IIQ: Intervalo interquartil; IL-6: Interleucina 6; PCR-us: Proteína C Reativa ultrasensível; \*Valor significativo  $p < 0,05$ .

**Gráfico 1.** Comparação entre os níveis de IL-6 em 137 indivíduos com infecção pelo HIV e do grupo controle (sem infecção).



Não foi observada associação significativa entre os níveis dos marcadores inflamatórios e as variáveis sexo e idade (Tabela 9).

**Tabela 9.** Características dos marcadores inflamatórios de acordo com as variáveis demográficas dos indivíduos com infecção pelo HIV acompanhados no SAE-NAMI entre o período de maio de 2016 a maio de 2017.

Variáveis Demográficas N = 137		IL-6 (pg/mL)			PCR-us (mg/L)		
		Mediana	IIQ	<i>p</i>	Mediana	IIQ	<i>p</i>
Sexo	Masculino	4,2	2,7 – 7,6	0,8833	2,1	1,2 – 3,9	0,2717
	Feminino	4,6	3,1 – 6,5		2,9	1,4 – 4,5	
Idade	< 45 anos	4,3	2,8 – 7,6	0,7877	2,1	1,1 – 3,4	0,1204
	≥ 45 anos	4,2	2,7 – 7,0		3,0	1,4 – 4,6	

N: número de indivíduos; IIQ: Intervalo interquartil; IL-6: Interleucina-6; PCR-us: Proteína C Reativa ultrasensível

Não foram observadas diferenças significativas nos níveis dos marcadores inflamatórios quando analisados de acordo com os hábitos dos indivíduos com infecção pelo HIV. Indivíduos com tabagismo ou etilismo prévio foram agrupados, respectivamente, às categorias “não tabagistas” e “não etilistas”. Quanto ao sedentarismo, também houve o reagrupamento em categorias binárias, os que praticavam alguma atividade física independente da frequência (“ativos”) e os que não praticavam (Tabela 10).

**Tabela 10.** Características dos níveis dos marcadores inflamatórios de acordo com os hábitos dos indivíduos com infecção pelo HIV acompanhados no SAE-NAMI entre o período de maio de 2016 a maio de 2017.

Hábitos N = 137		IL-6 (pg/mL)			PCR-us (mg/L)		
		Mediana	IIQ	<i>p</i>	Mediana	IIQ	<i>p</i>
Tabagismo	Sim	4,2	2,3 – 7,3	0,3777	2,4	1,1 – 3,6	0,6318
	Não	4,2	2,8 – 7,5		2,1	1,2 – 4,2	
Etilismo	Sim	4,2	2,5 – 7,3	0,5269	2,5	1,2 – 4,7	0,1888
	Não	4,2	2,8 – 7,5		2,1	1,0 – 4,1	
Sedentarismo	Sim	4,3	2,8 – 7,6	0,7399	2,3	1,2 – 3,7	0,9526
	Não	4,2	2,7 – 7,1		2,1	1,0 – 4,3	

IIQ: Intervalo interquartil; IL-6: Interleucina-6; PCR-us: Proteína C Reativa ultrasensível.

Também não foram encontradas diferenças significativas quando analisamos os valores de IL-6 e PCR-us de acordo com as variáveis imunológicas, tais como os valores nadir, atual, incremento absoluto e relativo dos LT CD4+. Para a comparação do ganho de CD4 absoluto e relativo foram retirados os indivíduos com menos de 1 ano de tratamento (Tabela 11).

**Tabela 11.** Características dos níveis dos marcadores inflamatórios de acordo com o valor nadir e atual de LT CD4+ e seu incremento absoluto e relativo nos indivíduos com infecção pelo HIV acompanhados no SAE-NAMI entre o período de maio de 2016 a maio de 2017.

Níveis de CD4		IL-6 (pg/mL)			PCR-us (mg/L)		
		Mediana	IIQ	<i>p</i>	Mediana	IIQ	<i>p</i>
Nadir CD4 (cél/mm <sup>3</sup> )	< 200	5,0	2,7 – 9,0	0,7297	2,5	1,2 – 6,1	0,3110
	≥ 200	4,2	2,8 – 7,1		2,2	1,2 – 4,0	
CD4 atual (cél/mm <sup>3</sup> )	< 500	4,2	2,6 – 7,5	0,6647	2,2	1,2 – 4,0	0,7909
	≥ 500	4,6	2,9 – 7,6		2,2	1,1 – 4,0	
Ganho CD4+ (cél/mm <sup>3</sup> )*	< 231	4,2	2,4 – 9,8	0,9807	1,9	1,0 – 5,7	0,5549
	≥ 231	4,6	2,6 – 8,3		2,0	0,8 – 4,2	
Ganho CD4+ relativo*	< 1,6	4,2	2,8 – 14,6	0,1542	1,7	0,8 – 4,4	0,4099
	≥ 1,6	4,1	2,6 – 7,9		2,5	0,9 – 4,4	

IIQ: Intervalo interquartil; IL-6: Interleucina-6; PCR-us: Proteína C Reativa ultrasensível; CD4: Linfócito T-CD4+. \*Excluídos indivíduos com menos de 1 ano de tratamento, N = 85.

Não foi observada associação entre os níveis dos marcadores inflamatórios e da carga viral do HIV. Também não houve associação com os níveis de LT CD8+ e com relação a LT CD4+/CD8+ (Tabela 12).

**Tabela 12.** Características dos níveis dos marcadores inflamatórios de acordo com faixas de LT CD8+, relação LT CD4+/CD8+ e carga viral dos indivíduos com infecção pelo HIV acompanhados no SAE-NAMI entre o período de maio de 2016 a maio de 2017.

Níveis de CD8, CD4/CD8 e Carga Viral N = 134		IL-6 (pg/mL)			PCR-us (mg/L)		
		Mediana	IIQ	<i>p</i>	Mediana	IIQ	<i>p</i>
CD8 nadir	< 800 céls	3,7	2,6 – 7,2	0,1369	2,2	1,0 – 4,3	0,8234
	≥ 800 céls	5,0	3,0 – 8,3		2,3	1,1 – 4,0	
CD8 atual	< 800 céls	3,7	2,7 – 8,5	0,6710	1,7	0,9 – 3,5	0,2760
	≥ 800 céls	4,9	2,7 – 7,2		2,4	1,2 – 4,2	
CD4/CD8 atual	< 0,75	4,2	2,7 – 8,5	0,6640	2,4	1,1 – 4,5	0,4706
	≥ 0,75	4,2	2,7 – 7,2		2,1	1,2 – 3,2	
Carga viral*	< 40 cópias	4,8	2,7 – 8,0	0,3609	2,1	1,2 – 3,3	0,1789
	≥ 40 cópias	3,7	2,7 – 7,1		2,6	1,1 – 5,1	

IIQ: Intervalo Interquartil; IL-6: Interleucina-6; PCR-us: Proteína C Reativa ultrasensível; CD4: LT CD4+; CD8: LT CD8+. \*Carga viral N = 135.

Avaliamos a associação entre os níveis dos marcadores inflamatórios e os valores obtidos com o índice VACS dos participantes, não tendo sido observada associação significativa entre as variáveis (Tabela 13).

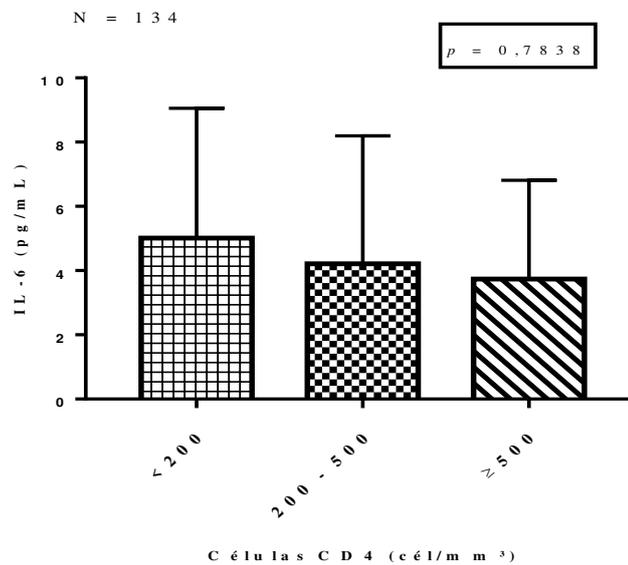
**Tabela 13.** Características dos níveis dos marcadores inflamatórios de acordo com faixas do índice VACS em indivíduos com infecção pelo HIV acompanhados no SAE-NAMI entre o período de maio de 2016 a maio de 2017.

Índice VACS N = 133		IL-6 (pg/mL)			PCR-us (mg/L)		
		Mediana	IIQ	<i>p</i>	Mediana	IIQ	<i>p</i>
VACS	< 10 pontos	4,9	2,9 – 7,9	0,4268	1,9	0,9 - 3,1	0,0711
	≥ 10 pontos	4,0	2,7 – 7,3		2,6	1,3 – 4,7	

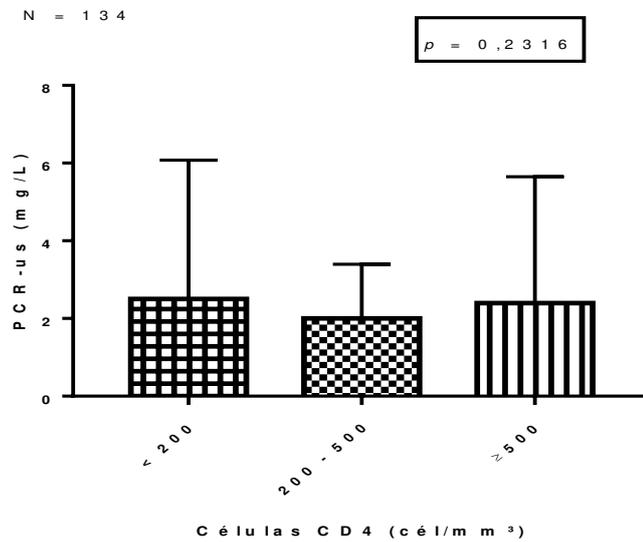
IIQ: Intervalo Interquartil; VACS: The Veterans Aging Cohort Study; IL-6: Interleucina-6; PCR-us: Proteína C Reativa ultrasensível.

Avaliamos a associação entre os níveis dos marcadores inflamatórios e os valores nadir e atual dos linfócitos T CD4+, estratificados em 3 grupos, não havendo diferença significativa entre os grupos (Gráficos 2, 3, 4 e 5).

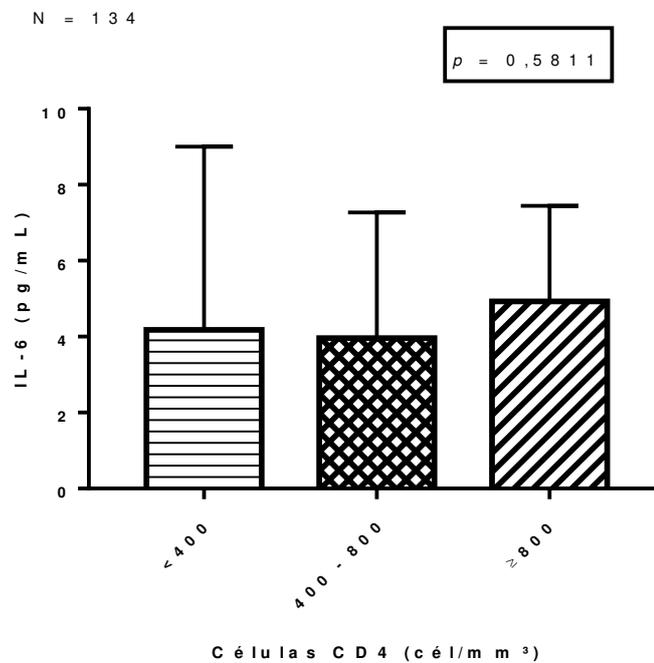
**Gráfico 2.** Comparação dos níveis de IL-6 dos participantes com infecção pelo HIV estratificados pelo nadir de LT CD4+ <200, 200-500 e ≥500 células/mm<sup>3</sup>. Indivíduos acompanhados no SAE-NAMI entre o período de maio de 2016 a maio de 2017.



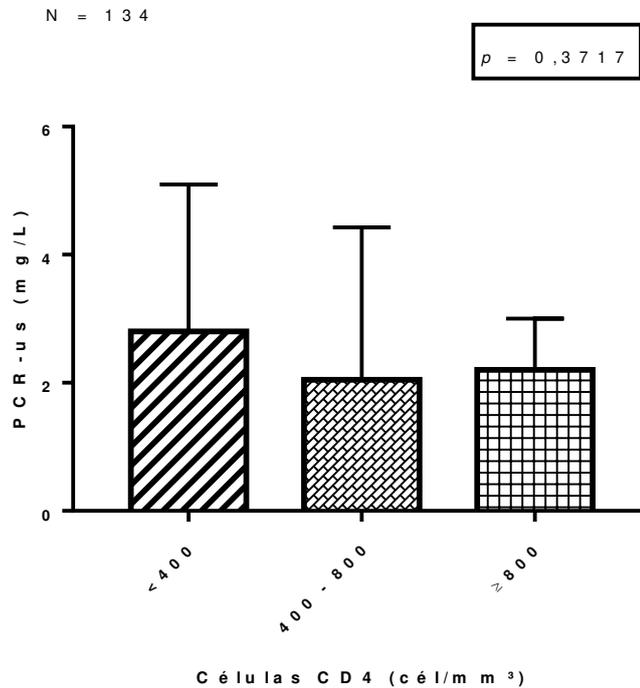
**Gráfico 3.** Comparação dos níveis de PCR-us dos participantes com infecção pelo HIV estratificados pelo nadir de LT CD4+ <200, 200-500 e  $\geq$ 500 células/mm<sup>3</sup>.



**Gráfico 4.** Comparação dos níveis de IL-6 dos participantes com infecção pelo HIV estratificados pelo valor atual de LT CD4+ <400, 400-800 e  $\geq$ 800 células/mm<sup>3</sup>.

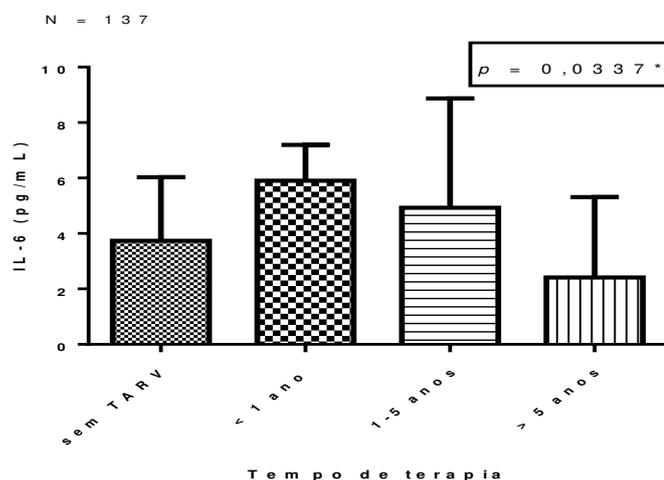


**Gráfico 5.** Comparação dos níveis de PCR-us em participantes com infecção pelo HIV estratificados pelo valor atual de LT CD4+ <400, 400-800 e  $\geq$ 800 células/mm<sup>3</sup>.

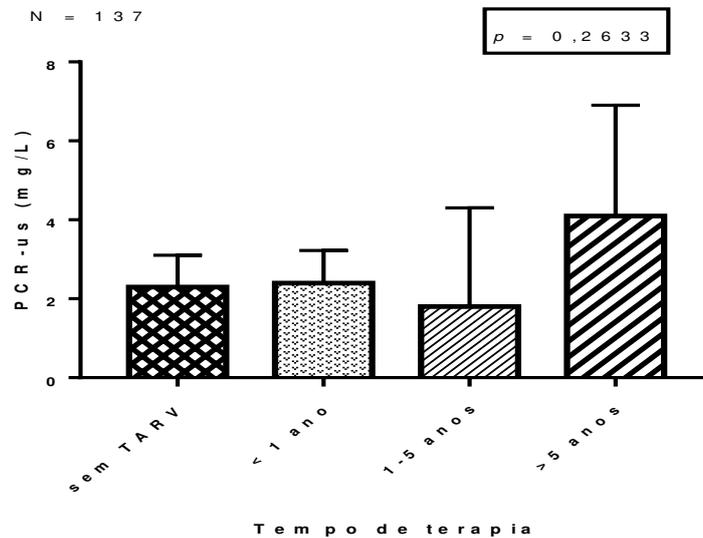


Quanto ao tempo de terapia dos indivíduos com infecção pelo HIV, observou-se associação significativa com os níveis de IL-6. Os pacientes com menor tempo de terapia antirretroviral (< 1 ano) apresentaram níveis de IL-6 mais elevados (Gráfico 6). Quanto aos níveis de PCR-us não houve diferença significativa em relação ao tempo de terapia antirretroviral (Gráfico 7).

**Gráfico 6.** Comparação dos níveis de IL-6 em participantes com infecção pelo HIV estratificados de acordo com faixas de tempo de terapia antirretroviral.

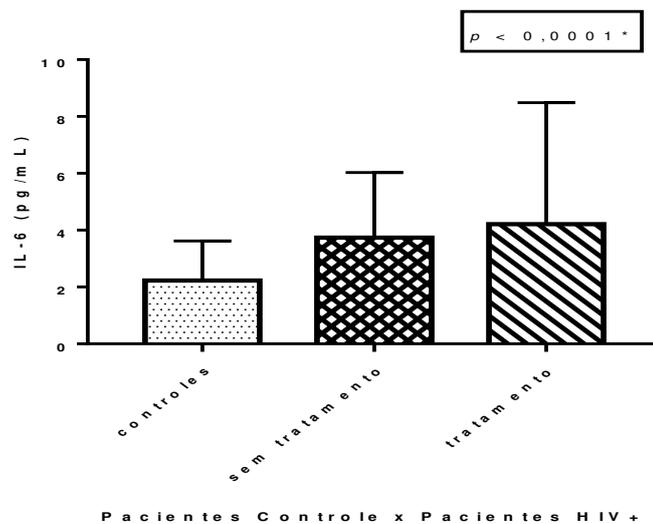


**Gráfico 7.** Comparação dos níveis de PCR-us em participantes com infecção pelo HIV estratificados de acordo com faixas de tempo de terapia antirretroviral.



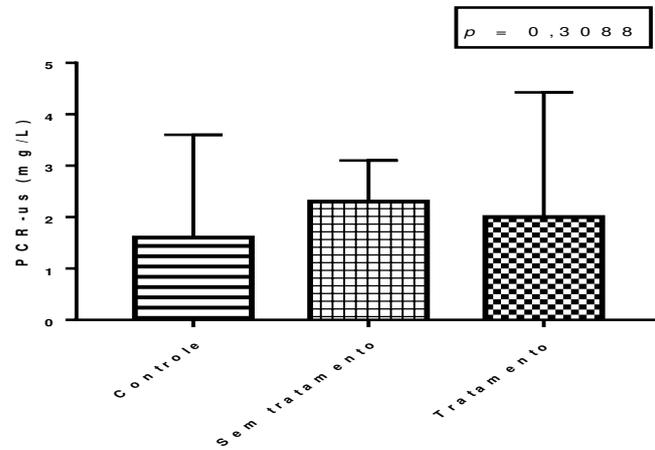
Os indivíduos com infecção pelo HIV foram agrupados de acordo com o uso de terapia antirretroviral e comparados com indivíduos não infectados pelo HIV. Nesta análise foram descartados os participantes que utilizavam o tratamento a menos de um ano. Observou-se diferença significativa entre os grupos nos níveis de IL-6, porém o mesmo não foi observado em relação aos níveis de PCR-us (Gráficos 8 e 9).

**Gráfico 8.** Comparação dos níveis de IL-6 entre os grupos controle (sem infecção) e participantes com infecção pelo HIV, divididos de acordo com o uso de terapia antirretroviral.



\*Foram excluídos indivíduos com menos de 1 ano de tratamento

**Gráfico 9.** Comparação dos níveis de PCR-us entre os grupos controle (sem infecção) e participantes com infecção pelo HIV, divididos de acordo com o uso de terapia antirretroviral.



Indivíduos Controle x Indivíduos HIV +

\* Foram excluídos indivíduos com menos de 1 ano de tratamento

## 5 DISCUSSÃO

No presente estudo, os indivíduos apresentaram um predomínio do sexo masculino (84,7%), mediana de idade de 36 anos (IIQ 22-44), solteiros (73,7%), homossexuais (69,3%), com tempo de diagnóstico de 1-5 anos (48,9%), com mediana de LT CD4 atual de 599,5 e em supressão viral (83,7%). Observou-se níveis mais elevados dos marcadores inflamatórios nos indivíduos com infecção pelo HIV, quando comparados com o grupo controle, porém apenas a IL-6 apresentou diferença significativa ( $p < 0,0001$ ). Os indivíduos infectados apresentaram boa recuperação imune, com baixo risco de desenvolvimento de comorbidades. Não foi possível estabelecer associação entre os níveis dos marcadores inflamatórios e as variáveis demográficas, comportamentais, clínicas e laboratoriais.

O aumento significativo de marcadores inflamatórios em pacientes portadores do vírus do HIV pode ter relação direta com a ativação imune crônica, característica na infecção pelo HIV. Porém, observou-se que a razão de como isso ocorre, ainda continua obscura. Em nosso estudo, tentamos estabelecer comparações entre várias características sociocomportamentais, clínicas e laboratoriais dos indivíduos infectados pelo HIV com os níveis de seus marcadores inflamatórios e observamos poucas associações. Esse resultado reforça o que muitos autores (Brenchley *et al.*, 2006; Deeks *et al.*, 2013; Marchetti *et al.*, 2013) mostraram, que há um mecanismo indiretamente ligado ao vírus provocando esse aumento dos marcadores inflamatórios.

Quanto ao aspecto socioeconômico, encontramos em nosso estudo uma maioria constituída por adultos do sexo masculino (84,7%), mediana de idade: 36 anos, solteiros (73,7%), homossexuais masculinos (67,9%) e apresentando renda mensal de 1 a 3 salários mínimos. Tais achados foram similares aos apresentados por outros autores (CA *al.*, 2016; SALDANHA, 2009)(De Carvalho *et al.*, 2016). Também encontramos resultados similares que mostraram a maioria de indivíduos do sexo masculino na infecção pelo vírus e maior número de homossexuais masculinos portadores do HIV (Brasil, 2016). Segundo esse Boletim Epidemiológico, houve aumento na proporção de casos de AIDS em homens que fazem sexo com homens (HSH) nos últimos dez anos, a qual passou de 35,3% em 2006 para 45,4% em 2015. Quanto à renda mensal, observamos resultados semelhantes em outro autor (Reis *et al.*, 2011) que apresentou 51,8% dos pacientes do seu estudo ganhando entre 1,1 a 3 salários mínimos.

Em relação aos hábitos dos indivíduos com infecção pelo HIV encontramos o predomínio de pacientes não tabagistas, que apresentavam histórico de uso de bebidas alcóolicas e sedentários. O predomínio de indivíduos com histórico atual ou prévio de etilismo no nosso estudo foi similar ao encontrado por (Santos *et al.*, 2017), onde foi observado que quase metade dos pacientes apresentavam histórico de etilismo. Alguns estudos mostram o uso de álcool sendo associado a um risco aumentado de infecção por HIV (Fisher *et al.*, 2007; Shuper *et al.*, 2010).

Observamos que a maioria dos pacientes estava na faixa entre 1-5 anos, tanto de tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, como de uso de TARV. Em geral, apresentavam boas condições imunológicas (mediana CD4) e boa proporção de controle virológico. As características da faixa etária e do tempo de diagnóstico e tratamento sugerem que o grupo possui relativamente pouco tempo de exposição à infecção viral e às drogas, sendo esperado que tenham menor probabilidade de apresentarem as complicações crônicas (não oportunistas) da doença. Tais características devem resultar do tempo relativamente curto de funcionamento do serviço (2010). Os resultados encontrados vão ao encontro dos achados de um estudo realizado na região sul do Brasil, onde observou-se um predomínio de pacientes com carga viral supressa, níveis normais de LT CD4 em um tempo de diagnóstico semelhante ao mostrado neste estudo (Ferreira *et al.*, 2012).

Em nosso estudo encontrou-se 83,7% dos indivíduos em supressão viral. Esse dado está de acordo com outros achados como Barth *et al.*, 2010 que encontrou 63% dos indivíduos de seu estudo supressos após uma mediana de 3 anos de tratamento. Outros estudos encontraram uma taxa de supressão de mais de 90% nos indivíduos após um ano de tratamento (Collaboration, 2006; Vo *et al.*, 2008).

Dois importantes marcadores de acompanhamento clínico-laboratoriais são os níveis de linfócito T CD4+ e de carga viral (Manavi, 2006). Alguns estudos (Taylor *et al.*, 1989; Roederer *et al.*, 1995; Serrano-Villar *et al.*, 2014) demonstram uma relação direta entre a diminuição dos LT CD4+ e os LT CD8+, mostrando que a infecção pelo HIV leva à diminuição também das células CD8+. Desta maneira, surgem alguns possíveis marcadores virais e imunológicos para avaliação do prognóstico do HIV, como a carga viral e os níveis dos LT CD4+, LT CD8 + e a relação CD4/CD8.

Analisando as características imunológicas e virais dos nossos participantes, encontramos a grande maioria destes apresentando uma carga viral menor que 40 cópias/mL que é o recomendado para esses indivíduos. Quanto ao valor atual dos LT CD4+, observamos a mediana de 599,5 (422,5 – 873,3), ou seja, estão dentro do valor de referência para essas células (>500 céls/mm<sup>3</sup>) (Rosenberg *et al.*, 1998). Com relação aos LT CD8+ encontramos uma mediana final de 956,5 células. Este valor também se encontra dentro dos valores de referência preconizados para essa classe de linfócitos. Contudo, vale destacar que temos, em nosso estudo, indivíduos com tempo de infecção variável. Indivíduos na fase aguda da doença apresentam os LT CD4+ e LT CD8+ elevados e esses vão decrescendo ao longo da infecção pelo HIV (Tovo *et al.*, 2007; Aberg, 2012).

Analisando a relação CD4/CD8 encontrou-se em nossos participantes a mediana de 0,71. Esse valor é considerado baixo, visto que em indivíduos saudáveis essa relação é de 2 LT CD4+ para 1 LT CD8+ (2,0) (Rosenberg *et al.*, 1998). A incapacidade em normalizar os níveis de CD4/CD8 após início de TARV é característica dos indivíduos portadores do HIV e seu significado biológico e relevância clínica ainda não estão tão claros (Sainz *et al.*, 2013). Contudo, alguns estudos mostram que, na população geral, uma baixa proporção de CD4/CD8 é um bom marcador de imuno-senescência e um preditor independente de mortalidade por todas as causas. Entre os indivíduos portadores do HIV, a baixa proporção de CD4/CD8 tem sido associada a níveis mais altos de imuno-senescência e inflamação (Ferguson *et al.*, 1995; Wikby *et al.*, 1998; Lu *et al.*, 2015; Trickey *et al.*, 2017).

Uma importante ferramenta para estimar o prognóstico de indivíduos com infecção pelo HIV, utilizando para isto variáveis demográficas e laboratoriais, é o índice VACS. Este inclui avaliação integrada de risco de mortalidade utilizando diversos indicadores gerais de lesão de vários órgãos sendo atribuída uma pontuação para cada dano que o paciente apresenta. Quanto maior o escore do paciente maior o risco de mortalidade. Estudos mostraram que o índice VACS forneceu excelente generalização e foi capaz de prever com precisão a mortalidade entre pacientes infectados pelo HIV e em uso de TARV na América do Norte. Neste estudo, foram analisados pacientes de 13 coortes clínicas norte-americanas e canadenses, onde os pacientes eram portadores do HIV em pelo menos 1 ano. No presente estudo, encontramos a mediana deste escore de 10, próximo ao encontrado por (Justice *et al.*, 2013), que observou uma mediana do escore VACS de 16 (intervalo de 0-80 para o índice VACS) e de 10 (intervalo de 0-71 para o índice VACS) em pacientes HIV positivos (Justice *et al.*, 2013; Bebu *et al.*, 2014). O baixo valor do escore obtido reforça a caracterização do bom prognóstico de nossa população, com

baixo risco de complicação. Isto pode estar associado ao fato de serem relativamente jovens, com pouco tempo de diagnóstico e de tratamento, com proporção elevada de indivíduos com boa imunidade e supressão viral. No estudo de Justice et al., 2013 é possível observar que indivíduos mais velhos, com carga viral alta e baixos níveis de LT CD4 apresentam valores de VACS mais aumentados.

No estudo SMART foi observada grande alteração dos marcadores inflamatórios, em especial a IL-6. Esses dados corroboram com os nossos achados, onde observou-se uma diferença significativa entre os valores de IL-6 quando comparamos o grupo controle com o grupo de indivíduos com infecção pelo HIV ( $p = <0,0001$ ). Quando analisamos o PCR-us não se observou uma diferença significativa, embora houvesse uma tendência ( $p = 0,07$ ). Segundo estudo de (Neuhaus *et al.*, 2010), adultos HIV positivos, em uso de TARV, apresentam em média aumento de 40 a 60% nos níveis séricos de IL-6 do que adultos não infectados. Esses achados são confirmados em muitos outros estudos, inclusive em grandes coortes (ESPIRIT e SILCAAT). Apesar do IL-6 e o PCR-us serem bons marcadores inflamatórios para acompanhamento dos pacientes com infecção pelo HIV, alguns estudos mostram que a IL-6 se constitui melhor preditor para mortalidade e superior no prognóstico de comorbidades que o PCR-us. (Kuller *et al.*, 2008; Borges *et al.*, 2016). O estudos de (Malherbe *et al.*, 2014) avaliou as concentrações de PCR-us considerando grupo controle, grupo com TARV e grupo sem terapia. Ele não observou diferenças significativas entre os grupos, reforçando assim o nosso achado.

Quando analisamos os marcadores inflamatórios de acordo com os hábitos dos indivíduos HIV positivos (tabagismo e etilismo) não obtivemos diferenças estatísticas, tanto para o IL-6, como para o PCR-us. Resultados semelhantes foram encontrados em alguns estudos (Triant *et al.*, 2009; Justice, 2010). Quanto ao sedentarismo, nosso estudo não demonstrou relação entre a prática de exercício e marcadores inflamatórios. O estudo de (Dirajlal-Fargo *et al.*, 2016) mostrou redução nos níveis dos marcadores inflamatórios em pacientes com infecção pelo HIV que realizavam, em média, 2,5 horas de exercícios semanais. Contudo, deve-se ressaltar a alta frequência e intensidade de exercícios físicos proposta nesse estudo.

O presente estudo demonstrou não haver influência nos níveis de IL-6 e PCR-us quando estratificados por sexo e idade em indivíduos com infecção pelo HIV. Alguns estudos mostram que o aumento nos níveis de marcadores inflamatórios em indivíduos infectados de meia-idade

é semelhante aos de indivíduos mais velhos não infectados pelo HIV. Este é mais um dado que sugere provável “envelhecimento precoce” associado à infecção pelo HIV. Está cada vez mais claro que indivíduos com infecção pelo HIV caracterizam-se por apresentarem várias comorbidades precocemente, o que pode estar relacionado ao aumento dos marcadores inflamatórios. Reforçando assim nosso achado, onde não se observou uma diferença significativa em relação a idade em indivíduos HIV positivos, porém observamos níveis maiores de marcadores inflamatórios nos indivíduos HIV positivos em relação aos não-infectados (Armah *et al.*, 2012; Deeks *et al.*, 2013).

Quando analisamos os indivíduos em relação aos valores de CD4 nadir, CD4 atual e o ganho de CD4 absoluto e relativo, não observamos diferença estatística nos níveis dos marcadores inflamatórios. O mesmo aconteceu quando analisamos os valores de CD8 nadir e atual e a relação CD4/CD8 atual em relação aos marcadores inflamatórios. O estudo SMART mostrou aumento nos níveis de IL-6 após o controle dos níveis de CD4 e carga viral. Porém, esse se deu através da interrupção temporária ou não da TARV, procedimento esse que se encontra impossibilitado para os estudos atuais (El-Sadr, 2006).

Quando analisamos os níveis de CD4 atual e nadir em três grupos (<400, 400-800, ≥800 células/mm<sup>3</sup>), não observamos diferenças significativas para os níveis de IL-6 e PCR-us em pacientes infectados pelo HIV. Na população geral, o aumento dos marcadores inflamatórios geralmente está relacionado à ativação e proliferação celular. Porém, nos pacientes com infecção pelo HIV tal relação é menos clara, devido a ocorrência de depleção da população de LT CD4+ e LT CD8+. Isto torna mais difícil a escolha de um bom marcador para o prognóstico dessa doença (Appay e Kelleher, 2016).

Não observamos relação entre o tempo de terapia e os níveis de IL-6 e PCR-us. No entanto, mostrou-se um aumento significativo nos níveis dos marcadores em pacientes em tratamento com TARV quando comparamos com controles e indivíduos sem TARV. O que mostra uma possível relação com o tempo de infecção (já que nos pacientes sem tratamentos existem muitos casos novos) ou com a terapia antirretroviral.

A terapia antirretroviral suprime com sucesso o HIV-1 e o indivíduo tem a sua saúde parcialmente restaurada, isso pode confundir a interpretação do biomarcador. A maioria das pessoas ganha peso com o uso da TARV com ganho de adiposidade visceral, aumento nos

níveis de colesterol, insulina e glicose. Aumentando a predisposição a comorbidade e, conseqüentemente, ao aumento dos biomarcadores inflamatórios (Justice *et al.*, 2017).

Analizamos a ação das comorbidades através do índice VACS não observamos uma diferença significativa quando comparamos com os marcadores inflamatórios. Esse resultado está de acordo com o encontrado por Justice *et al.*, 2012 que mostrou que embora os marcadores inflamatórios estejam associados com a mortalidade dos indivíduos HIV positivos, não apresentam associação importante com o índice VACS (Justice *et al.*, 2012).

Quando comparamos a carga viral com os níveis de IL-6 e PCR-us não observamos diferenças significativas. Esse resultado vai de acordo com nosso achado em relação aos LT CD4+. Segundo, (Gandhi *et al.*, 2017) mostrou que os níveis de HIV-1 não apresentaram associação com os marcadores biológicos em indivíduos que estão em um longo prazo de TARV. Também não se observou uma relação entre a contagem de LT CD4+ e CD8+ circulantes e os marcadores inflamatórios. O que então seria responsável por níveis anormais de inflamação e ativação em indivíduos com infecção pelo HIV?

Vários estudos e uma parte de nossos resultados reforçam a teoria de que a inflamação e a ativação celular ocorrem devido a outros mecanismos indiretamente relacionados ao vírus. Desta maneira, pode não haver uma relação direta entre os marcadores inflamatórios e as características virais e imunológicas dos indivíduos HIV portadores do HIV, já que a inflamação pode estar sendo provocada por outras vias.

Uma das hipóteses mais importantes está relacionada à enteropatia pelo HIV, que resultaria em translocação bacteriana e conseqüente ativação imune, acarretando o aumento dos níveis dos marcadores inflamatórios (Gandhi *et al.*, 2017).. Alguns estudos mostram a correlação entre os níveis séricos de LPS e o aumento dos níveis dos marcadores inflamatórios em indivíduos infectados pelo HIV. Por este motivo, a dosagem de LPS tem sido considerada como potencial marcador de risco de complicações não oportunistas (Brenchley *et al.*, 2006; Deeks *et al.*, 2013; Marchetti *et al.*, 2013).

A principal limitação de nosso estudo foi a dosagem do LPS, onde realizamos as dosagens desta endotoxina, porém, não obtivemos resultados reais, impossibilitando o seu uso para análises. Outra limitação foi a perda de pacientes. Partimos de uma população de 206 pacientes e somente 137 coletaram exames. Além disso, a própria estrutura do delineamento transversal já é, por si só, uma limitação. Porém, vale ressaltar a contribuição deste trabalho

diante da escassez de estudos semelhantes no Brasil, em especialmente na região Nordeste. Neste presente trabalho, conseguimos analisar uma grande quantidade de dados clínicos, laboratoriais, sociais e demográficos dos pacientes, e este foi um grande mérito alcançado neste estudo.

Vale ressaltar a importância de estudos nessa temática. Indivíduos HIV positivos estão, cada vez mais, aumentando a sua expectativa de vida e será cada vez mais comum a presença de comorbidades relacionadas, diretamente ou indiretamente a infecção pelo vírus do HIV. Faz necessários mais estudos para melhor responder as questões levantadas neste presente trabalho.

## 6 CONCLUSÕES

A maioria dos indivíduos com infecção pelo HIV foi constituída por adultos jovens, do sexo masculino, solteiros e homossexuais, de baixa renda mensal, com hábitos de sedentarismo, etilismo e não tabagismo.

Os níveis séricos dos marcadores inflamatórios, em especial de IL-6, estavam mais elevados nos indivíduos com infecção pelo HIV, quando comparados ao grupo controle. Tal achado pode sugerir que os mesmos sejam potencialmente mais susceptíveis às comorbidades não oportunistas. Quando comparados os níveis dos marcadores inflamatórios estratificando de acordo com a imunidade, carga viral, tempo de diagnóstico e tempo de terapia antirretroviral, não foi observada uma diferença significativa.

Os indivíduos infectados pelo HIV apresentaram uma boa recuperação imune e um bom prognóstico clinico-laboratorial. Quando analisamos o índice VACS desses pacientes, foi observado que esses indivíduos apresentam um baixo risco de desenvolvimento de comorbidades.

Não conseguimos estabelecer associação entre os níveis dos marcadores inflamatórios e as variáveis preditoras estudadas (demográficas, comportamentais, clínicas e laboratoriais). O achado sugere que devem existir outras variáveis não estudadas que expliquem o fenômeno.

## 7 REFERÊNCIAS

ABERG, J. Aging, inflammation, and HIV infection. **Topics in antiviral medicine**, v. 20, n. 3, p. 101-105, 2012. ISSN 2161-5861.

ANGELOVICH, T. A. et al. Viremic and virologically suppressed HIV infection increases age-related changes to monocyte activation equivalent to 12 and 4 years of aging, respectively. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 69, n. 1, p. 11-17, 2015. ISSN 1525-4135. Disponível em: < <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=25647525> >.

APPAY, V.; KELLEHER, A. D. Immune activation and immune aging in HIV infection. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 11, n. 2, p. 242-249, 2016. ISSN 1746-630X.

ARMAH, K. A. et al. HIV status, burden of comorbid disease, and biomarkers of inflammation, altered coagulation, and monocyte activation. **Clinical Infectious Diseases**, v. 55, n. 1, p. 126-136, 2012. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3493182/pdf/cis406.pdf> >.

BARRÉ-SINOUSSE, F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, n. 4599, p. 868-871, 1983. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <http://science.sciencemag.org/content/220/4599/868.long> >.

BEBU, I. et al. The VACS index predicts mortality in a young, healthy HIV population starting highly active antiretroviral therapy. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 65, n. 2, p. 226, 2014.

BLUM, A. et al. Viral load of the human immunodeficiency virus could be an independent risk factor for endothelial dysfunction. **Clinical cardiology**, v. 28, n. 3, p. 149-153, 2005. ISSN 1932-8737. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/clc.4960280311> >.

BORGES, Á. H. et al. Interleukin 6 is a stronger predictor of clinical events than high-sensitivity C-reactive protein or D-dimer during HIV infection. **The Journal of infectious diseases**, v. 214, n. 3, p. 408-416, 2016. ISSN 1537-6613. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4936649/pdf/jiw173.pdf> >.

BOULWARE, D. R. et al. Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death. **Journal of Infectious Diseases**, v. 203, n. 11, p. 1637-1646, 2011. ISSN 1537-6613. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3096784/pdf/jir134.pdf> >.

BRENCHLEY, J.; DOUEK, D. HIV infection and the gastrointestinal immune system. **Mucosal immunology**, v. 1, n. 1, p. 23, 2008. ISSN 1935-3456. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/mi20071.pdf> >.

BRENCHLEY, J. M.; DOUEK, D. C. Microbial translocation across the GI tract. **Annual review of immunology**, v. 30, p. 149-173, 2012. ISSN 0732-0582. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3513328/pdf/nihms420376.pdf> >.

BRENCHLEY, J. M. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. **Nature medicine**, v. 12, n. 12, p. 1365, 2006. ISSN 1546-170X. Disponível em: < <http://www.nature.com/articles/nm1511> >.

BRENCHLEY, J. M. et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. **Journal of Experimental Medicine**, v. 200, n. 6, p. 749-759, 2004. ISSN 0022-1007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2211962/pdf/20040874.pdf> >.

BRITO, A. M. D.; CASTILHO, E. A. D.; SZWARCOWALD, C. L. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. 2001. ISSN 0037-8682.

BUZÓN, M. J. et al. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. **Nature medicine**, v. 16, n. 4, p. 460, 2010. ISSN 1546-170X. Disponível em: < <http://www.nature.com/articles/nm.2111> >.

CALVO, M.; MARTINEZ, E. Update on metabolic issues in HIV patients. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 9, n. 4, p. 332-339, 2014. ISSN 1746-630X.

CAMPILLO-GIMENEZ, L. et al. Neutrophils in antiretroviral therapy-controlled HIV demonstrate hyperactivation associated with a specific IL-17/IL-22 environment. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 134, n. 5, p. 1142-1152. e5, 2014. ISSN 0091-6749. Disponível em: < [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(14\)00801-X/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(14)00801-X/pdf) >.

CHOMONT, N. et al. HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. **Nature medicine**, v. 15, n. 8, p. 893, 2009. ISSN 1546-170X.

CLAVEL, F.; HANCE, A. J. HIV drug resistance. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 10, p. 1023-1035, 2004. ISSN 0028-4793.

COHEN, M. S. et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. **New England journal of medicine**, v. 365, n. 6, p. 493-505, 2011. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1105243> >.

COLLABORATION, A. T. C. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. **The Lancet**, v. 368, n. 9534, p. 451-458, 2006. ISSN 0140-6736.

CONTROL, C. F. D. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 30, n. 21, p. 250, 1981. ISSN 0149-2195.

CORBITT, G.; BAILEY, A. AIDS in Manchester, 1959? **The Lancet**, v. 345, n. 8956, p. 1058, 1995. ISSN 0140-6736. Disponível em: < [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(95\)90803-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(95)90803-X/abstract) >.

DE CARVALHO, P. 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. 312-327, 2016. ISSN 0882-0139. Disponível em: < <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08820139.2016.1157603> >.

DEEKS, S. G.; TRACY, R.; DOUEK, D. C. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. **Immunity**, v. 39, n. 4, p. 633-645, 2013. ISSN 1074-7613. Disponível em: < [https://www.cell.com/immunity/pdf/S1074-7613\(13\)00435-4.pdf](https://www.cell.com/immunity/pdf/S1074-7613(13)00435-4.pdf) >.

DIRAJLAL-FARGO, S. et al. The effect of physical activity on cardiometabolic health and inflammation in treated HIV infection. **Antiviral therapy**, v. 21, n. 3, p. 237, 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5535308/pdf/nihms874762.pdf> >.

DOISNE, J.-M. et al. CD8+ T cells specific for EBV, cytomegalovirus, and influenza virus are activated during primary HIV infection. **The Journal of Immunology**, v. 173, n. 4, p. 2410-2418 %@ 0022-1767, 2004.

DRELICHOWSKA, J. et al. Metabolic syndrome in HIV-positive patients. **HIV & AIDS Review**, v. 14, n. 2, p. 35-41, 2015. ISSN 1730-1270.

EL-SADR, W. M. E. A. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 22, p. 2283-2296, 2006. ISSN 0028-4793.

ERLANDSON, K. M. et al. Functional impairment, disability, and frailty in adults aging with HIV-infection. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 11, n. 3, p. 279-290, 2014. ISSN 1548-3568. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4125474/pdf/nihms-609006.pdf> >.

FAHEY, J. L. et al. Prognostic significance of plasma markers of immune activation, HIV viral load and CD4 T-cell measurements. **Aids**, v. 12, n. 13, p. 1581-1590, 1998. ISSN 0269-9370. Disponível em: < <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=9764776> >.

FAUCI, A. S. HIV and AIDS: 20 years of science. **Nature medicine**, v. 9, n. 7, p. 839, 2003. ISSN 1546-170X.

FAUCI, A. S.; MAVILIO, D.; KOTTILIL, S. NK cells in HIV infection: paradigm for protection or targets for ambush. **Nature Reviews Immunology**, v. 5, n. 11, p. 835, 2005. ISSN 1474-1741. Disponível em: < <http://www.nature.com/articles/nri1711> >.

FERGUSON, F. G. et al. Immune parameters in a longitudinal study of a very old population of Swedish people: a comparison between survivors and nonsurvivors. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 50, n. 6, p. B378-B382, 1995. ISSN 1758-535X.

FERREIRA, B. E.; OLIVEIRA, I. M.; PANIAGO, A. M. M. Qualidade de vida de portadores de HIV/AIDS e sua relação com linfócitos CD4+, carga viral e tempo de diagnóstico. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 15, p. 75-84, 2012. ISSN 1415-790X. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v15n1/07.pdf> >.

FISHER, J. C.; BANG, H.; KAPIGA, S. H. The association between HIV infection and alcohol use: a systematic review and meta-analysis of African studies. **Sexually transmitted diseases**, v. 34, n. 11, p. 856-863, 2007. ISSN 0148-5717.

FREIBERG, M. S. et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. **JAMA internal medicine**, v. 173, n. 8, p. 614-622, 2013. ISSN 2168-6106. Disponível em: < [https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/1659742/iiq130112\\_614\\_622.pdf](https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/1659742/iiq130112_614_622.pdf) >.

FRIEDMAN-KIEN, A. et al. Kaposi sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 30, n. 25, p. 305-8, 1981.

GALLO, R. C. et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, n. 4599, p. 865-867, 1983. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <http://science.sciencemag.org/content/220/4599/865.long> >.

GANDHI, R. T. et al. Levels of HIV-1 persistence on antiretroviral therapy are not associated with markers of inflammation or activation. **PLoS pathogens**, v. 13, n. 4, p. e1006285, 2017. ISSN 1553-7374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5398724/pdf/ppat.1006285.pdf> >.

GEBO, K. A. et al. Costs of HIV medical care in the era of highly active antiretroviral therapy. **Aids**, v. 13, n. 8, p. 963-969, 1999. ISSN 0269-9370. Disponível em: < <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=10371178> >.

GESKUS, R. B. et al. The HIV RNA setpoint theory revisited. **Retrovirology**, v. 4, n. 1, p. 65, 2007. ISSN 1742-4690.

GIORGI, J. V. et al. Elevated levels of CD38+ CD8+ T cells in HIV infection add to the prognostic value of low CD4+ T cell levels: results of 6 years of follow-up. The Los Angeles Center, Multicenter AIDS Cohort Study. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, v. 6, n. 8, p. 904-912, 1993. ISSN 0894-9255.

GREENE, M. et al. Geriatric syndromes in older HIV-infected adults. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 69, n. 2, p. 161, 2015.

GUADALUPE, M. et al. Viral suppression and immune restoration in the gastrointestinal mucosa of human immunodeficiency virus type 1-infected patients initiating therapy during primary or chronic infection. **Journal of virology**, v. 80, n. 16, p. 8236-8247, 2006. ISSN 0022-538X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1563811/pdf/0120-06.pdf> >.

GUARALDI, G. et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. **Clinical Infectious Diseases**, v. 53, n. 11, p. 1120-1126, 2011. ISSN 1537-6591. Disponível em: < [HEARPS, A. C. et al. HIV infection induces age-related changes to monocytes and innate immune activation in young men that persist despite combination antiretroviral therapy. \*\*Aids\*\*, v. 26, n. 7, p. 843-853, 2012. ISSN 0269-9370. Disponível em: < <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=22313961> >.](https://watermark.silverchair.com/cir627.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAZ8wggGbBgkqhkiG9w0BBwagggGMMIIBiABADCCAYEGCSqGSib3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMu6gnmP-3cX1YoeyQAEQgIIBUu7sw2cOzVX0XftIzXcfgUAmPslKeqZZ_cyFvkD_5yYjbO-FhfkVIFvph3kFj_swSKX35IMCGJ_KEm0I6eWX5wDUo0q1Alqzcd5TTUh2vogd2LjstVAiq4OwkGrL1YH1gDiO4d8Y1rmaTfpDWpCWwr5aDBDIm8IzJ9hFvi7ZpBpAaLDxiDbrDzl_UAEWqWg8zcktrAXGa-OY9vOkzV6i5zq8-kHXtGTjEAcrqnmIcJL0z2Y4aKPWNf-cQbxSj2NmMEgggftxGNNjnx4iSNCHpMOzUQoGbwQs1_N6wmJ_XCtDnOmPLGGZxVI4XaDSPX-mNW_grYYLCVnPPP7p4YNjUECTsAhKs9Ff8b4f6W3yXLIxUqAtR4ps1ycqr8k2O_bVsYuWUakGpDx0FzFszkZqvaFqaENpcKzG4wggqbw1QK8YV6F_7kg-xZo0-pms3XNH60 >.</p>
</div>
<div data-bbox=)

HEMKENS, L. G.; BUCHER, H. C. HIV infection and cardiovascular disease. **European heart journal**, v. 35, n. 21, p. 1373-1381, 2014. ISSN 1522-9645. Disponível em: < [HIGH, K. P. et al. HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. \*\*Journal of acquired immune deficiency syndromes\*\*, v. 60, n. Suppl 1, p. S1-18, 2012. ISSN 1525-4135.](https://watermark.silverchair.com/ehT528.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAbAwggGsBgkqhkiG9w0BBwagggGdMIIBmQIBADCCAZIGCSqGSib3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMoY3j3C53MqcVgDOjAgEQgIIBY1RyNqWCE2QtPY9K4CzudNoxG7Nk_AZP9YCzBvCYcgBEKsJ4EwK7Frxa-iYJ7wPuocC4NUFdQGncYnhrQCgTullWw94QsXpXbVWx1BPEPNUJDSWyn0YBHY55byXFR4Ez_RmJ80pyvTS5fJ6jhrxp6L8FoQ-6uktCYrtlnTMg4vwfSFJftY8wl_QJ6DkarTWJ8OkiDC2qQgm6WCxBOHhzVLMweTa6JyKO5hJF3zp1ztsOczhZfDssVcQOzwbP8lvaf4nCX0LY2zjdIAhB4-szKGN39GJvvgHKJN3i5rNbQRmyZCT7XOvNWcwQ5YBtdJKoOMcW96RrSme7X7E1Mkeu36aMd_5ul-6CsqN1dIFYceVz0KYkVmMGL4gTULchR12K2ofw_-8clSjF5xr1JUdt6RGgK9eYsJH9QZs8pDWigVhtO1pyDV0pNLVUVHdhzA1otPQJala5aSYvNv4ktxML0DJTTE >.</p>
</div>
<div data-bbox=)

HOFFMANN, C.; ROCKSTROH, J.; KAMPS, B. Pathogenesis of HIV-1 infection. **HIV Medicine**, p. 59-81, 2007.

JUSTICE, A. C. HIV and aging: time for a new paradigm. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 7, n. 2, p. 69-76, 2010. ISSN 1548-3568. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11904-010-0041-9> >.

JUSTICE, A. C. et al. Can Biomarkers Advance HIV Research and Care in the Antiretroviral Therapy Era? **The Journal of infectious diseases**, v. 217, n. 4, p. 521-528, 2017. ISSN 0022-1899.

JUSTICE, A. C. et al. Does an index composed of clinical data reflect effects of inflammation, coagulation, and monocyte activation on mortality among those aging with HIV? **Clinical infectious diseases**, v. 54, n. 7, p. 984-994, 2012. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3297653/pdf/cir989.pdf> >.

JUSTICE, A. C. et al. Predictive accuracy of the Veterans Aging Cohort Study (VACS) index for mortality with HIV infection: a north American cross cohort analysis. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, v. 62, n. 2, p. 149, 2013.

KINDT, T. J. et al. **Kuby immunology**. Macmillan, 2007. ISBN 1429202114.

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. ISSN 1549-1676. Disponível em: < <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/44012/1/610720.pdf> >.

LAU, B. et al. C-reactive protein is a marker for human immunodeficiency virus disease progression. **Archives of internal medicine**, v. 166, n. 1, p. 64-70, 2006. ISSN 0003-9926. Disponível em: < <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/409437/loi50153.pdf> >.

LEVER, A. M. HIV: the virus. **Medicine**, v. 33, n. 6, p. 1-3, 2005. ISSN 1357-3039.

LI, Q. et al. Peak SIV replication in resting memory CD4+ T cells depletes gut lamina propria CD4+ T cells. **Nature**, v. 434, n. 7037, p. 1148, 2005. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <http://www.nature.com/articles/nature03513> >.

LIU, Z. et al. Elevated CD38 antigen expression on CD8+ T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the Multicenter AIDS Cohort Study than CD4+ cell count, soluble immune activation markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expression. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 16, n. 2, p. 83-92, 1997. ISSN 1525-4135.

LU, W. et al. CD4: CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. **Journal of the International AIDS Society**, v. 18, n. 1, p. 20052, 2015. ISSN 1758-2652.

MAARTENS, G.; CELUM, C.; LEWIN, S. R. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. **The Lancet**, v. 384, n. 9939, p. 258-271, 2014. ISSN 0140-6736. Disponível em: < [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)60164-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)60164-1/fulltext) >.

MACDONALD, T. T.; MONTELEONE, G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. **Science**, v. 307, n. 5717, p. 1920-1925, 2005. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <http://science.sciencemag.org/content/307/5717/1920.long> >.

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**, v. 2014, 2014. ISSN 0962-9351.

MANAVI, K. A review on infection with human immunodeficiency virus. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 20, n. 6, p. 923-940, 2006. ISSN 1521-6934.

MARCHETTI, G.; TINCATI, C.; SILVESTRI, G. Microbial translocation in the pathogenesis of HIV infection and AIDS. **Clinical microbiology reviews**, v. 26, n. 1, p. 2-18, 2013. ISSN 0893-8512. Disponível em: < <https://air.unimi.it/retrieve/handle/2434/448456/715409/Clin.%20Microbiol.%20Rev.-2013-Marchetti-2-18.pdf> >.

MARLINK, R. et al. Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. **Science**, v. 265, n. 5178, p. 1587-1590, 1994. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <http://science.sciencemag.org/content/265/5178/1587.long> >.

MARX, J. L. Health officials seek ways to halt AIDS. **Science**, v. 219, n. 4582, p. 271-272, 1983. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <http://science.sciencemag.org/content/219/4582/271.long> >.

MASSANELLA, M.; FROMENTIN, R.; CHOMONT, N. Residual inflammation and viral reservoirs: alliance against an HIV cure. **Current opinion in HIV and AIDS**, v. 11, n. 2, p. 234, 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4743501/pdf/nihms755186.pdf> >.

MEHANDRU, S. et al. Lack of mucosal immune reconstitution during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection. **PLoS medicine**, v. 3, n. 12, p. e484, 2006. ISSN 1549-1676. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1762085/pdf/pmed.0030484.pdf> >.

MOIR, S.; FAUCI, A. S. B-cell exhaustion in HIV infection: the role of immune activation. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 9, n. 5, p. 472-477, 2014. ISSN 1746-630X. Disponível em: < <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=25023621> >.

NEUHAUS, J. et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. **The Journal of infectious diseases**, v. 201, n. 12, p. 1788-1795, 2010. ISSN 1537-6613. Disponível em: < [https://watermark.silverchair.com/201-12-1788.pdf?token=AQECAHi208BE49Oan9kKhW\\_Ercy7Dm3ZL\\_9Cf3qfKAc485ysgAAAalwggGeBgkqhkiG9w0BBwaggGPMIIBiWIBADCCAYQGCSqGSib3DQEHATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQMK\\_SG9ouyBmlkLf41AgEQgIIBVXGUd9vaGSLim8peQLpLO-2XcS3MAfj2-hQNE4AFScu0RwuxB9AbHvFNP0mcwpYX3tSPERlF6fjWRIHGV4thA7cFuGI9MA-7XLLTr7etpgbBPP4PmCZJMpxQ5QNRX8puY1AOemLg4pMY9JIG41eH40uFNM1kegGH2W0pFq\\_ZRpO0M7maz4Y3elQyv4f\\_C5USJAWgz5JHSsmIWSwCbqAr61QTjmVqqliqCes-](https://watermark.silverchair.com/201-12-1788.pdf?token=AQECAHi208BE49Oan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAalwggGeBgkqhkiG9w0BBwaggGPMIIBiWIBADCCAYQGCSqGSib3DQEHATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQMK_SG9ouyBmlkLf41AgEQgIIBVXGUd9vaGSLim8peQLpLO-2XcS3MAfj2-hQNE4AFScu0RwuxB9AbHvFNP0mcwpYX3tSPERlF6fjWRIHGV4thA7cFuGI9MA-7XLLTr7etpgbBPP4PmCZJMpxQ5QNRX8puY1AOemLg4pMY9JIG41eH40uFNM1kegGH2W0pFq_ZRpO0M7maz4Y3elQyv4f_C5USJAWgz5JHSsmIWSwCbqAr61QTjmVqqliqCes-) >.

[BHVcLCSfyd6svkX9QFipuJgLACXi04\\_kHcEd07vPNz-ItLI99ouHH6lkO49cVg\\_bMcrBBD2\\_agXBkvUiZP4C2EAV1AZUiyeSyTlo4gTKpGkNqV8ItoH\\_-EzV6voU4TInEalhtndWixSUD6MXvdJq0mUNFT\\_ZUdHBrV2Ys2xfH3vQAPGb\\_hA7\\_TTi-CpI0XVIQ-XHzujf7XroKRqS5WlqIQE7C9rNO463P](https://doi.org/10.1186/1745-7244-121-3) >.

O'BRIEN, M. et al. Spatiotemporal trafficking of HIV in human plasmacytoid dendritic cells defines a persistently IFN- $\alpha$ -producing and partially matured phenotype. **The Journal of clinical investigation**, v. 121, n. 3, p. 1088-1101, 2011. ISSN 0021-9738.

PALELLA JR, F. J.; PHAIR, J. P. Cardiovascular disease in HIV infection. **Current opinion in HIV and AIDS**, v. 6, n. 4, p. 266, 2011.

PAPAGNO, L. et al. Immune activation and CD8+ T-cell differentiation towards senescence in HIV-1 infection. **PLoS biology**, v. 2, n. 2, p. e20, 2004. ISSN 1545-7885. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC340937/pdf/pbio.0020020.pdf> >.

PATHAI, S. et al. Is HIV a model of accelerated or accentuated aging? **Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences**, v. 69, n. 7, p. 833-842, 2013. ISSN 1758-535X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4067117/pdf/glt168.pdf> >.

PELLOWSKI, J. A.; KALICHMAN, S. C.; FINITSIS, D. J. Reliability and validity of a single-item rating scale to monitor medication adherence for people living with HIV and lower health literacy. **HIV clinical trials**, v. 16, n. 1, p. 1-9, 2015. ISSN 1528-4336. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5280070/pdf/nihms842204.pdf> >.

PLAEGER, S. et al. The prognostic significance in HIV infection of immune activation represented by cell surface antigen and plasma activation marker changes. **Clinical Immunology**, v. 90, n. 2, p. 238-246, 1999. ISSN 1521-6616.

PRADHAN, A. D. et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. **Jama**, v. 286, n. 3, p. 327-334, 2001. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/1150732/JOC10096.pdf> >.

REIS, R. K. et al. Qualidade de vida, aspectos sociodemográficos e de sexualidade de pessoas vivendo com HIV/AIDS. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 20, n. 3, 2011. ISSN 0104-0707.

ROEDERER, M. et al. CD8 naive T cell counts decrease progressively in HIV-infected adults. **The Journal of clinical investigation**, v. 95, n. 5, p. 2061-2066, 1995. ISSN 0021-9738. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC295794/pdf/jcinvest00026-0119.pdf> >.

ROSENBERG, Y. J.; ANDERSON, A. O.; PABST, R. HIV-induced decline in blood CD4/CD8 ratios: viral killing or altered lymphocyte trafficking? **Immunology today**, v. 19, n. 1, p. 10-17, 1998. ISSN 0167-5699. Disponível em: < [https://www.cell.com/trends/immunology/pdf/S0167-5699\(97\)01183-3.pdf?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0167569997011833%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/immunology/pdf/S0167-5699(97)01183-3.pdf?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0167569997011833%3Fshowall%3Dtrue) >.

SAINZ, T. et al. The CD4/CD8 ratio as a marker T-cell activation, senescence and activation/exhaustion in treated HIV-infected children and young adults. **Aids**, v. 27, n. 9, p. 1513-1516, 2013. ISSN 0269-9370. Disponível em: < <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=23435292> >.

SANDLER, N. G.; DOUEK, D. C. Microbial translocation in HIV infection: causes, consequences and treatment opportunities. **Nature Reviews Microbiology**, v. 10, n. 9, p. 655, 2012. ISSN 1740-1534. Disponível em: < <http://www.nature.com/articles/nrmicro2848> >.

SANKARAN, S. et al. Rapid onset of intestinal epithelial barrier dysfunction in primary human immunodeficiency virus infection is driven by an imbalance between immune response and mucosal repair and regeneration. **Journal of virology**, v. 82, n. 1, p. 538-545, 2008. ISSN 0022-538X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2224350/pdf/1449-07.pdf> >.

SANTOS, V. D. F. et al. Alcohol effect on HIV-positive individuals: treatment and quality of life. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 30, n. 1, p. 94-100, 2017. ISSN 0103-2100.

SERRANO-VILLAR, S. et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. **PLoS pathogens**, v. 10, n. 5, p. e1004078, 2014. ISSN 1553-7374. Disponível em: < <https://cloudfront.escholarship.org/dist/prd/content/qt66q9g97k/qt66q9g97k.pdf?t=obeq7e> >.

SHUPER, P. A. et al. Causal considerations on alcohol and HIV/AIDS—a systematic review. **Alcohol & Alcoholism**, v. 45, n. 2, p. 159-166, 2010. ISSN 1464-3502.

SODORA, D. L.; SILVESTRI, G. Immune activation and AIDS pathogenesis. **Aids**, v. 22, n. 4, p. 439-446, 2008. ISSN 0269-9370. Disponível em: < <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=18301056> >.

STAPRANS, S. I. et al. Enhanced SIV replication and accelerated progression to AIDS in macaques primed to mount a CD4 T cell response to the SIV envelope protein. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 35, p. 13026-13031, 2004. ISSN 0027-8424. Disponível em: < <http://www.pnas.org/content/pnas/101/35/13026.full.pdf> >.

TAYLOR, J. et al. CD4 percentage, CD4 number, and CD4: CD8 ratio in HIV infection: which to choose and how to use. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, v. 2, n. 2, p. 114-124, 1989. ISSN 0894-9255.

TOVO, C. V. et al. Avaliação da imunidade celular nos pacientes Co-Infetados pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana. **Arq Gastroenterol**, v. 44, n. 2, p. 113-17, 2007. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/ag/v44n2/a05v44n2.pdf> >.

TRIAN, V. A.; MEIGS, J. B.; GRINSPOON, S. K. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 51, n. 3, p. 268, 2009.

TRICKEY, A. et al. CD4: CD8 Ratio and CD8 Count as Prognostic Markers for Mortality in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients on Antiretroviral Therapy: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 6, p. 959-966, 2017. ISSN 1058-4838. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5850630/pdf/cix466.pdf> >.

VO, T. T. N. et al. Durability and outcome of initial antiretroviral treatments received during 2000–2005 by patients in the Swiss HIV Cohort Study. **Journal of infectious diseases**, v. 197, n. 12, p. 1685-1694, 2008. ISSN 1537-6613. Disponível em: < [WIKBY, A. et al. Changes in CD8 and CD4 lymphocyte subsets, T cell proliferation responses and non-survival in the very old: the Swedish longitudinal OCTO-immune study. \*\*Mechanisms of ageing and development\*\*, v. 102, n. 2-3, p. 187-198, 1998. ISSN 0047-6374.](https://watermark.silverchair.com/197-12-1685.pdf?token=AQECAHi208BE49Oan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAalwggGeBgkqhkiG9w0BBwagggGPMIIBiwiBADCCAYQGCSqGSIB3DQEHATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQMTr4-YcJbZF4NQ_ebAgEQgIBVZAccR3yW3KN2mj8T8nr8O9bcMtq8ZcnTKWrWbEICUmK7G-Fq7Q_NSADoOX5yDownRPAPpvgnXes8ZQJBMiB0DfDD5aJrJa7uLwLu5RuM44JjzxC-uSKZnPe1-Of5suS53f0iPsDkDcWCOjE9e23gpkzRgwiM3wzCzOnYjZqyuTleoX6CGFamKdv1saM3y8ruw9W-WjHVGymSdq_vytO7m-K68qkbSH-gkCluapj40w_N-uWZygeNm19J6XUCERszGbM-1_RNcplY521s52Yv9qONWjKge_Ta1JkYD2tNjdmfZ8epWcXpnO-G-00QPfjHcQD8f23dLWPZFYidx-7cZQuUgjNi4VWizGp68g-UOXsFbGLqhQACjXqKgjMPvOSFpZW9a55b7W3rHCNTzct72j2IYRMbD9crYbUa2oOYNSqzJQzP3eO2d3fWDkaj5H95J58hh9 >.</p></div><div data-bbox=)

## 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 informadoc) Data início da TARV: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_d) Prescrição atual TARV: (1) Sim (2) Não (99) Não informadoe) 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 ( ) Seguimentob) Cardiopatia: (99) NI (0) Não (1) Sim  
Início: ( ) Antes CN ( ) No CN ( ) Seguimentoc) Hipertensão: (99) NI (0) Não (1) Sim  
Início: ( ) Antes CN ( ) No CN ( ) Seguimentod) 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 ( ) Seguimentob) Hiperglicemia: (99) NI (0) Não (1) Sim  
Início: ( ) Antes CN ( ) No CN ( ) Seguimentoc) Int. glicose: (99) NI (0) Não (1) Sim  
Início: ( ) Antes CN ( ) No CN ( ) Seguimentod) 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  
Deteção da alteração: ( ) Antes CN ( ) No CN ( ) Seguimentob) LDL-colesterol\*: (99) NI (0) < 100 (1) 100-130 (2) 131-160 (3) 161-190 (4) > 190  
Deteção da alteração: ( ) Antes CN ( ) No CN ( ) Seguimentoc) Triglicérides\*: (99) NI (0) < 150 (1) 150-300 (2) 301-500 (3) > 500  
Deteção da alteração: ( ) Antes CN ( ) No CN ( ) Seguimentod) Medicamentos: (99) NI (0) Não (1) Sim; Qual? \_\_\_\_\_  
Deteção 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 medicação.

## 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

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

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.

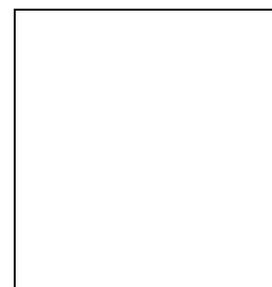
### CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

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 \_\_\_\_\_.

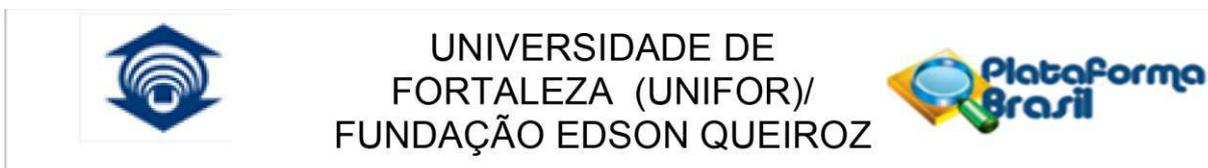
\_\_\_\_\_  
Assinatura do Participante ou Representante Legal



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

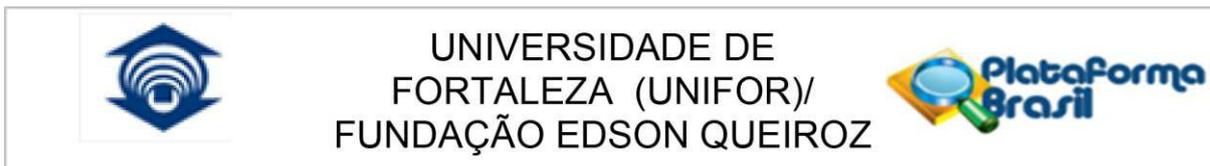
**Número do Parecer:** 957.848

**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.<sup>a</sup> 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



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