

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 15/08/2021.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Mayara Gomes Arruda

**FATORES ASSOCIADOS À NÃO RESPOSTA
IMUNOLÓGICA APÓS TERAPIA ANTIRRETROVIRAL
ADEQUADA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Associada Lenice do Rosário de Souza.

Botucatu

2019

Mayara Gomes Arruda

**FATORES ASSOCIADOS À NÃO RESPOSTA
IMUNOLÓGICA APÓS TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL ADEQUADA**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Associada Lenice do Rosário de Souza

Botucatu

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Arruda, Mayara Gomes.

Fatores associados à não resposta imunológica após
terapia antirretroviral adequada / Mayara Gomes Arruda.
- Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Lenice do Rosário de Souza

Capes: 40101096

1. HIV. 2. Indicadores biológicos. 3. Linfócitos. 4.
Resposta imune.

Palavras-chave: HIV; Não respondedores imunológicos; T
CD4+.

Mayara Gomes Arruda

**FATORES ASSOCIADOS À NÃO RESPOSTA IMUNOLÓGICA APÓS
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ADEQUADA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de mestre

Orientadora: Profa. Associada Lenice do Rosário de Souza

Comissão examinadora

Profa. Dra. Lenice do Rosário de Souza

Universidade Estadual Paulista

Prof. Dr. Alexandre Naime Barbosa

Universidade Estadual Paulista

Profa. Dra. Marisa Ailin Hong

Instituto Adolfo Lutz

Botucatu, 15 de agosto de 2019

DEDICATÓRIA

A Deus que me deu a oportunidade de estar aqui e me ajudou em todos os momentos, Ele é o maior mestre que alguém pode conhecer.

A minha mãe Márcia que me incentivou desde os meus primeiros passos, e me concedeu todo suporte para chegar até aqui. A minha irmã Julia e padrasto Giovani por todo carinho e amor incondicional.

A minha grande amiga Dielly, que me deu todo suporte e foi a minha família quando eu estava longe da minha em Botucatu.

Ao amor da minha vida Renan, por toda compreensão e ajuda nesses anos de estudo.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Lenice do Rosário de Souza a quem agradeço imensamente, pois me ajudou a realizar um grande sonho, sem sua orientação e disposição nada disso seria possível.

A mestre Vanessa Manfio e a doutora Karen Tasca por toda ajuda, atenção e suporte, sou extremamente grata.

Ao professor José Eduardo que prestou todo o suporte estatístico.

Às bibliotecárias da divisão técnica da UNESP de Botucatu, pelo auxílio na orientação bibliográfica.

À sessão Técnica de pós-graduação, em especial a Bruna Quintino que sempre procurou ajudar de todas as maneiras.

À toda equipe do SAE-DAM, por toda atenção e ajuda.

À CAPES pelo apoio.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

“Tudo quanto te vier à mão para fazer, faze-o conforme as tuas forças, porque na sepultura, para onde tu vais, não há obra nem projeto, nem conhecimento, nem sabedoria alguma.”

Eclesiastes 9:10

RESUMO

Arruda, G.M. **Fatores associados à não resposta imunológica após terapia antirretroviral adequada.** 2019. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2019.

Algumas pessoas que vivem com HIV/Aids (PVHA) apresentam-se como não respondedores imunológicos, o que consiste em linfócitos T CD4⁺ abaixo de 350/mm³, após pelo menos um ano de tratamento e com cargas virais do HIV em níveis indetectáveis. Tratou-se de estudo retrospectivo, cujo objetivo foi avaliar marcadores clínicos e laboratoriais como características de não resposta imunológica em PVHA. Foram analisados 52 pacientes: 26 não respondedores imunológicos (G1) e 26 com resposta adequada (G2), que apresentavam contagens de linfócitos T CD4⁺ abaixo de 350 células/mm³, no pré-tratamento. Avaliações metabólicas e inflamatórias foram realizadas em cinco momentos: pré-tratamento, seis, 12, 24 e 36 meses após início da terapia. As variáveis foram perfil lipídico, proteína C reativa (PCR), *clearance* de creatinina, hemoglobina, leucócitos e linfócitos totais, contagens de CD4⁺ e relação T CD4⁺/CD8⁺. Dos 52 pacientes, 80,7% eram homens, com médias de idades de 35 a 55 anos. As médias de cargas virais no pré-tratamento para G1 foram de 5,41 e para G2 5,40 em log₁₀ (cópias de RNA/mL), não havendo diferença (p=0,16) entre os grupos. Houve diferenças na PCR entre os momentos iniciais, seis, 12 e 36 meses (p<0,001), com níveis mais elevados em G1. Na comparação dos linfócitos CD4⁺ e a relação CD4⁺/CD8⁺ foram menores em todos os períodos, em G1. Houve diferença entre os grupos para triglicérides, mais altos em G2 no momento inicial (p 0,004) e com seis meses (p 0,001), bem como para colesterol aos 12 meses (0,004). A hemoglobina foi mais baixa em G1 (P 0,003) no momento inicial. Tanto os leucócitos quanto os linfócitos totais encontravam-se mais baixos no G1 em todos os momentos, não apresentando diferenças apenas aos 36 meses para leucócitos e 24 meses para linfócitos. As conclusões do presente estudo foram que a PCR elevada, a baixa relação CD4⁺/CD8⁺, anemia e leucopenia foram as principais características pré-tratamento e fatores de risco de indivíduos não respondedores imunológicos à terapia antirretroviral adequada.

Palavras-Chave: Não resposta imunológica, resposta imunológica discordante, CD4⁺, CD8⁺, HIV/AIDS, TARV.

Sumário

I. INTRODUÇÃO	4
1. Infecção pelo hiv/aids	4
2. Não respondedores imunológicos à terapia antirretroviral	5
3. Hemoglobina	7
4. Colesterol total, HDL e triglicérides.....	7
5. Proteína C reativa (PCR)	8
6. Creatinina	9
7. Sistema imune adaptativo.....	9
8. Contagem de T CD4 ⁺ e T CD8 ⁺	12
9. Objetivos	13
II. CASUISTICA E MÉTODOS	14
1. Delineamento do estudo.....	14
2. Local do estudo	14
3. Período do estudo	14
4. Casuística.....	14
5. Critérios de inclusão e exclusão	15
6. Grupos de estudo	15
7. Coleta de dados.....	16
8. Análise estatística.....	17
III. Resultados	19
IV. DISCUSSÃO	28
V. CONCLUSÕES	34
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
VII. ANEXOS	40

I. INTRODUÇÃO

1. Infecção pelo HIV/aids

Os primeiros casos de infecção causada pelo HIV foram relatados em 1981, nos Estados Unidos da América (EUA), Haiti e África Central.¹

Atualmente existem cerca de 36,9 milhões de pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou aids (PVHA) no mundo. Cerca de 1,8 milhão de pessoas ainda são infectadas pelo vírus anualmente. Em contrapartida, a ação da terapia antirretroviral (TARV) combinada tem reduzido a morbimortalidade relacionada à doença, o que deixou de ser uma sentença de morte. Além disso, a taxa de mortalidade por HIV/aids sofreu decréscimo de 51% de 2004 para 2017, quando foram registradas 940.000 mortes.²

No Brasil, foram notificados 926.742 PVHA desde o início da epidemia, em 1980 até junho de 2018, sendo que em 2017 foram diagnosticados 42.200 novos casos e foram registradas 11.463 mortes que tiveram a aids como causa básica.³

O dano progressivo do sistema imunológico é uma preocupação central em PVHA. Entre as células que se infectam pelo HIV, o linfócito T CD4⁺ é o principal alvo, levando à imunodepressão, o que torna o indivíduo mais suscetível às doenças oportunistas, incluindo neoplasias.¹

As contagens das células T CD4⁺ são os marcadores imunológicos mais utilizados para monitoramento e avaliação da evolução da doença na prática clínica. Eles possuem receptores em sua superfície a fim de reconhecer as células apresentadoras de antígeno (APC) e quando ativadas secretam citocinas que promovem o crescimento e diferenciação da função dos linfócitos B, APC e outras células.⁴

A contagem de linfócitos T CD4⁺ em indivíduos não infectados pelo HIV varia entre 500 e 1500 células/mm³, sendo que o percentual situa-se normalmente em torno dos 40%, podendo chegar a menos de 20% em PHVA, refletindo imunossupressão grave.⁴ A citometria de fluxo é a ferramenta qualitativa e quantitativa, que possibilita contagens absoluta e percentual das células T por milímetro cúbico de sangue.⁵

Contagens baixas de linfócitos T CD4⁺ e elevadas cargas virais plasmáticas do HIV estão relacionadas também a distúrbios inflamatórios e metabólicos. O

controle adequado destes distúrbios nas PVHA com a TARV contribui para melhor qualidade e aumento da expectativa de vida.^{6,7}

A atividade inflamatória na infecção pelo HIV ocorre pela ativação imune induzida pela replicação viral, porém com o início precoce da TARV, ainda durante a infecção aguda, é possível atingir e manter a supressão da viremia, diminuindo a destruição dos linfócitos T CD4⁺ e, conseqüentemente, levando à restauração imunológica parcial, com normalização da cascata de coagulação e dos biomarcadores inflamatórios sistêmicos. No entanto, a diminuição do quadro inflamatório pode não ocorrer em todos os casos, tornando-se necessário outras intervenções.⁸

Em contrapartida, estudos demonstram que o uso da TARV leva a diversos eventos adversos tardios e comorbidades, tais como, lipodistrofia, que é a distribuição anormal de gordura corporal e maior propensão à síndrome metabólica.⁶

O “envelhecimento precoce” tem como um dos fatores o uso prolongado da TARV, cujas doenças típicas são diabetes *mellitus*, alterações cardiovasculares, ósseas, malignidades entre outras, apesar do inquestionável benefício do tratamento na diminuição da morbimortalidade na aids.^{9 10,11,12} Alguns autores^{13,14} demonstraram que a inflamação causada pelo HIV é uma das principais causas de eventos cardiovasculares e de outras morbidades crônicas.

Nesse sentido, o estudo SMART¹⁵ demonstrou que PVHA não tratadas também apresentavam frequência maior desses eventos não relacionados à aids, quando comparados à população geral.

Considerando todos esses aspectos, nos diversos programas mundiais de controle e tratamento da infecção pelo HIV, a indicação atual é de iniciar a TARV para todos as PHVA, a partir do diagnóstico, visando, inclusive a diminuição no risco de transmissão do vírus.¹⁵

2. Não respondedores imunológicos à terapia antirretroviral

Não há consenso na literatura sobre a melhor definição de sucesso ou insucesso na resposta imunológica após TARV em longo prazo. No entanto, são considerados não respondedores imunológicos ou com resposta imune discordante, os indivíduos que após o início da TARV, com uso regular e contínuo, não obtêm elevação nas contagens de linfócitos T CD4⁺, mostrando, assim,

deficiência na recuperação dessas células, apesar da queda das cargas virais para níveis indetectáveis.¹⁶

A proporção de PVHA que apresenta não resposta imunológica varia de 15% a 44%, de acordo com alguns autores.^{17,18} Às vezes, relacionam essa situação à ausência de definição e uniformidade da resposta imune ideal e, também, pelas limitações impostas pelo método de contagens de linfócitos T CD4⁺, que é usado como único marcador de reconstituição imune disponível na prática clínica.¹¹

Existem inúmeras discussões sobre a relevância de possíveis fatores de risco envolvidos na não resposta imunológica, tais como, idade avançada no início do tratamento, baixas contagens iniciais de células T CD4⁺ e uso prévio de drogas injetáveis.^{19,20,21,22}

Em geral, após seis meses do início da TARV a maioria das PHVA apresenta cerca de 50 células/mm³ a mais de T CD4⁺ no sangue periférico e, após um ano é observado aumento de 100 células/mm³, além de resposta virológica completa, ou seja, carga viral plasmática abaixo do limite de detecção. Esses mesmos estudos demonstraram que a mortalidade por infecções oportunistas diminui quando os pacientes atingem pelo menos 350 células T CD4⁺/mm³ após a terapia.^{20,22} Vários autores^{20,22,23,24} consideram o tempo de seis a 12 meses ideal para que ocorra resposta adequada à TARV.

Rousseau et al.²¹, em estudo realizado na Universidade de Toronto, no Canadá, definiram como não respondedores imunológicos aqueles participantes que mantiveram a supressão completa do vírus por mais de dois anos, porém mantinham contagens abaixo de 350 células T CD4⁺/mm³. Para esse estudo²¹, 36 homens que fazem sexo com homens (HSH) foram recrutados e 15 deles foram caracterizados como não respondedores imunológicos. Estes apresentaram redução na relação CD4⁺/CD8⁺ e a menor contagem de células T CD4⁺ foi associada à maior ativação de células T CD8⁺, além de terem apresentado tendência de elevação nos marcadores de coagulação.

Além da não resposta, para alguns indivíduos ocorre atraso na reconstituição imunológica, que diferencia do primeiro por apresentar contagens de T CD4⁺ abaixo de 350 células/mm³ mesmo após meses do início do tratamento.²²

V. CONCLUSÕES

As conclusões do presente estudo foram que a PCR elevada, a baixa relação $CD4^+/CD8^+$, anemia e leucopenia foram as principais características pré-tratamento e fatores de risco de indivíduos não respondedores imunológicos à terapia antirretroviral adequada.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Greene C WA. history of AIDS: Looking back to see a head. Eur. J. Immunol. Apr 2007; 37: S94–102.
- 2- UNAIDS. Estatísticas globais sobre hiv 2017. Global Statistics; 2018.
- 3- Ministério da Saúde (BR). Boletim Epidemiológico AIDS e DST. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, PN de DST e AIDS; 2018.
- 4- Camargo CC. Avaliação da adesão à terapia antirretroviral em indivíduos que vivem com HIV/AIDS [Tese doutorado]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista- UNESP; 2017.
- 5- Clift IC. Lab Med. Diagnostic Flow Cytometry and the AIDS Pandemic. Lab Med. 2015; 46(3):59-64.
- 6- Netanya GS, Irini S. Can ART treatment reduce long-term complications by reducing inflammation? Curr Opin HIV AIDS. 2014 Jan; 9(1): 72–79.
- 7- Giralt M, Domingo P, Guallar JP, Rodriguez ML, Alegre M, Domingo JC, et al. HIV-1 infection alters gene expression in adipose tissue, which contributes to HIV- 1/HAART-associated lipodystrophy. Antivir Ther. 2006;11(6):729-40.
- 8- Irini S, Shelly JK, Nittaya P, James LF, Bonnie S, Suteeraporn P, et al. Persistent, Albeit Reduced, Chronic Inflammation in Persons Starting Antiretroviral Therapy in Acute HIV Infection. Clin Infect Dis. 2017 Jan; 64(2): 124-131.
- 9- Linda N, Phyllis C, Tien MD. Metabolic Syndrome, Diabetes, and Cardiovascular Risk in HIV. Curr HIV/AIDS Rep. 2014 Sep; 11(3): 271–278.
- 10- Sackor N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. J Neurovirol. 2002;8(2):115-21.
- 11- Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000; 23: 35-43.
- 12- Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV infection. Clin Infect Dis. 2006; 42(1):108-14.
- 13- Arshad A, Bansal A, Patel RC. Cardiac complications of human immunodeficiency virus infection: diagnostic and therapeutic considerations. Heart Disease 2000; 2; 133-45.
- 14- Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. Circulation 2002; 106: 1420-5.
- 15- Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. Clin Infect Dis. 2008 Apr; 197(8): 1133-44.
- 16- Casott JAS, Fatores Associados à Resposta Imunológica Paradoxal ao Tratamento Antirretroviral em Pacientes com AIDS em Ambulatórios de Doenças Infecciosas. [Tese mestrado]. Espírito Santo: Universidade Federal do Espírito Santo – UFES; 2010.
- 17- Colleen F, Kelley A, Christina MR, et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. Clin Infect Dis. 2009 Mar; 48(6): 787-794.

- 18- Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, PN de DST e AIDS; 2018.
- 19- Khanna N, Opravil M, Furrer H, Cavassini M, Vernazza P, Bernasconi E, et al. CD4+ T cell count recovery in HIV type 1-infected patients is independent of class of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2008 Oct; 47(8):1093-101.
- 20- Gutiérrez F, Padilla S, Masiá M, Iribarren JA, Moreno S, Viciano P, et al. Patients Characteristics and Clinical Implications of Suboptimal CD4 T-Cell Gains After 1 Year of Successful Antiretroviral Therapy. *Curr HIV Res*. 2008 Mar; 6 (2): 100-7
- 21-Rousseau R, Choi Y, Lau E, Kim JC, Benko E, Huibner S, et al. Immunologic non-response during HIV infection is characterized by systemic immune activation. *J. Immunol*. 2017 May; 198(1):125-3.
- 22- Dronda F, Moreno S, Moreno JL, Perez EMJ, Antela A. Long Term Out comes among Antiretroviral-Naïve Human Immuno deficiency Virus–Infected Patients with Small Increases in CD4+ Cell Counts after Successful Virologic Suppression. *Clin Infect Dis*. 2002; 35:1005–9.
- 23- Edana C, Susan M, Phetole M, Robert B, Tomas S, Chris S, et al. Impaired CD4+ T-Cell Restoration in the Small Versus Large Intestine of HIV-1–Positive South Africans Receiving Combination Antiretroviral Therapy. *J. Infect. Dis*. 2013 Oct; 208(7):1113-22.
- 24- David M, Rodriguez P, Mar A, Sarala N, Megan A, Szumilin E, et al. Response to antiretroviral therapy: improved survival associated with CD4 above 500cells/l. *Clin Scien*. 2012 July; 26(11): 1393-1398.
- 25- Berhane K, Roksana K, Mardge CH, Masri LL, Mary MD. Impact of active antiretroviral therapy on anemia and relationship between anemia and survival in HIV infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37:1245-1252.
- 26- Casotti ASJ, Passos LN, Oliveira JPF, Cerutti C. Factors associated with paradoxical immune response to antiretroviral therapy in HIV infected patients: a case control study. *BMC Infect Dis*. 2011 Nov; 11(306).
- 27- Kathryn A, Quihu S, Audrey LF, Alexandra L, Ruth MG, Carolyn W, et al. Total Lymphocyte Count, Hemoglobin, and Delayed-Type Hypersensitivity as Predictors of Death and AIDS Iness in HIV-1–Infected Women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Apr 1;35(4):383-92.
- 28- Shen Y, Wang Z, Lu H, Wang J, Chen J, Liu L, et al. Prevalence of Anemia among Adults with Newly Diagnosed HIV/AIDS in China. *Plus One*. Sep 2013; 8(9).
- 29- Traisathit P, Delory T, Huong NG, Somsamai R, Techakunakorn P, Theansavettrakul S, et al. AIDS-defining events and deaths in HIV-infected children and adolescents on antiretrovirals: a 14-year study in Thailand. *Jan 2018*; 77(1): 17-22.
- 30- Mupfumi L, Moyo S, Molebatsi K, Thami PK, Anderson M, Mogashoa T, et al. Immunological non-response and low hemoglobin levels are predictors of incident tuberculosis among HIV-infected individuals on Truvada-based therapy in Botswana. *Journ list*. Jan 2018; 13(1).
- 31- Souza SJ, Luzia LA, Santos SS, Rondo PHC. Perfil lipídico de pacientes infectados pelo HIV em relação à terapia antirretroviral: uma revisão. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2013; 59(2): 186-198.
- 32- Savès M, François R, Jacqueline C, Rozenbaum W, Ragnaud JM, Perronne C, et al. Factors Related to Lipodystrophy and Metabolic Alterations in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2002 May; 34 (10): 1369-1405.

- 33- Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Jun; 51(3): 268-73.
- 34- Giarg A, Brief Report: A High Rate of $\beta 7^+$ Gut-Homing Lymphocytes in HIV-Infected Immunological Nonresponders is Associated With Poor CD4 T-Cell Recovery During Suppressive HAART.
- 35- Zhang XQ1, Schooley RT, Gerber JG. The effect of increasing alpha1-acid glycoprotein concentration on the antiviral efficacy of human immunodeficiency virus protease inhibitors. *J Infect Dis*. 1999 Dec;180(6):1833-7.
- 36- Incidence and Risk Factors for Renal Disease in an Outpatient Cohort of HIV- Infected Patients on Antiretroviral Therap
- 37- Chaisiri K, Bowonwatanuwong C, Kasettrat N, Kiertiburanakul S. Incidence and risk factors for tenofovir-associated renal function decline among Thai HIV-infected patients with low-body weight. *Curr HIV Res*. 2010 Oct; 8(7):504-9.
- 38- Gallant JE, Daar E, Raffi F, et al. Switching tenofovir DF to tenofovir alafenamide in virologically suppressed adults. *Conf Retrovi Opport Infect (CROI)*. 2016 Feb; 29(1): 22-25.
- 39- Robson A, Roitt I. *Imunologia básica: Principios da Imunologia*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
- 40- Abbas KA, Lichtman HA, Pillai S. *Imunologia Celular e Molecular*. 7 ed. Rio de janeiro: Campus Elsevier; 2012.
- 41- Jeffrey M. *Imunologia e Microbiologia*. 1 ed Rio de janeiro: Campus Elsevier, 2007.
- 42- Bain BJ. The hematological features of HIV infection. *British J Hematol* 1997; 99:1-8.
- 43- Araújo MM, Costa SHN. Alterações Hematológicas em Pacientes Portadores de Infecção pelo Vírus HIV. *Rev EVS*. Nov 2014; 41(3):1978-1983.
- 44- Wankah PN, Tagny CTT, Mbanya MND. Profile of blood cell abnormalities among antiretroviral therapy naïve HIV patients attending the Yaounde University Teaching Hospital, Cameroon. *BMC Hematol*. Sep 2014; 14: 15.
- 45- Fausto SV, Chammas CM, Saito CO, Garcia TRM, Juliano GA, Simoes AC, et al. Timo caracterização por ultrassonografia. *Radio. Bras*. 2004; 37(3): 207-2010.
- 46- Rubio A, Martínez MM, Leal M, Franco JM, Ruiz ME, Merchante E, et al. Volume in adult HIV-infected patient sunder HAART: correlation with the T-cell repopulation. *Clin Exp Immunol*. Oct 2002; 130(1): 121-126.
- 47- Becker Y. The Changes in the T helper 1 (Th1) and T helper 2 (Th2) Cytokine Balance During HIV-1 Infection are Indicative of an Allergic Response to Viral Proteins that may be Reversed by Th2 Cytokine Inhibitors and Immune Response Modifiers – a Review and Hypothesis. *Vir Gen*. Jan 2004; 28(1): 5-18.
- 48- Sun H, Kim D, Xiaodong L, Kiselina M, Ouyang Z, Vandekerckhove L. Th1/17 Polarization of CD4 T Cells Supports HIV-1 Persistence during Antiretroviral Therapy. *J Virol*. Sep 2015; 89:11284–11293.
- 49- Planasa D, Routy PJ, Ancuta P. New Th17-specific therapeutic strategies for HIV remission. *Curren Opini*. Mar 2019; 14 (2): 85-92.
- 50- Sojka DK, Huang YH, Fowell DJ. Mechanisms of regulatory Tcell suppression - a diverse arsenal for a moving target. *Immunology* 2008; 124(1):13-22.
- 51- Bacchetta R, Gambineri E, Roncarolo MG. Role of regulatory T cells and FOXP3 in human diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):227-35. Review.
- 52- Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and nonself. *Nat Immunol* 2005;6(4):345-52.

- 53- Richter KO. HIV infection of naturally occurring and genetically reprogrammed human regulatory T-cells. *Plos Biol.* Jul 2004;2(7):198.
- 54- Vaz AJ. *Imunoensaios: Fundamentos e aplicações*. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- 56- Landay A, Ohlsson WB, Janis VG. Application of flow cytometry to the study of HIV infection. *AIDS.* June 1990; 4(6):479-498.
- 57- Mussini C, Lorenzini P, Statb AC, Lapadula G, Marchetti C, Nicastre E. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Scien Direc.* Marc 2015; 2(3): 98-106.
- 58- Monel B, McKeon U, Lamothe MP, Jani P, Boucau J, Pacheco Y, et al. HIV Controllers Exhibit Effective CD8+ T Cell Recognition of HIV-1-Infected Non-activated CD4+ T Cells. *Cell Repors.* Apr 2019; 27(1): 142-153.
- 59- Martin BG, Mars LT, Liblau RS. Pathogenesis of the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *Curr Opin Infect Dis.* Jun 2012;25(3):312-20.
- 60- Florence, E. et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. *HIV Medicine.* Jul 2003; 4 (3): 255-62.
- 61- Darraj M, Shafer LA, Chan S, Kasper K, Keynan Y. Rapid CD4 decline prior to antiretroviral therapy predicts subsequent failure to reconstitute despite HIV viral suppression. *J Infect Public Health.* March 2018; 11(2) :265-269.
- 62- Kelley CF, Kitchen CMR, Hunt PW, Rodriguez B, Hecht FM, Kitahata M, et al. Incomplete Peripheral CD4+ Cell Count Restoration in HIV-Infected Patients Receiving Long-Term Antiretroviral Treatment. *Clin Infect Dis.* 2009 March; 48(6): 787–794.
- 63- Ministério da Saúde (BR). *Boletim epidemiológico*. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 2018.
- 64- Stirrup OT, Copas AJ, Phillips AN, Gill MJ, Geskus RB, Touloumi G, et al. Predictors of CD4 cell recovery following initiation of antiretroviral therapy among HIV-1 positive patients with well-estimated dates of seroconversion. *HIV Med.* 2018 Mar;19(3):184-194.
- 65- Kaufmann GB, Hansjakob F, Ledergerber B, Perrin L, Opravil M, Vernazza P, et al. Swiss HIV Cohort Study, Characteristics, Determinants, and Clinical Relevance of CD4 T Cell Recovery to <500 Cells/ μ L in HIV Type 1—Infected Individuals Receiving Potent Antiretroviral Therapy.
- 66- Buzon MJ, Gayo EM, Pereyra F, Ouyang Z, Sun H, Li JZ, et al. Long-Term Antiretroviral Treatment Initiated at Primary HIV-1 Infection Affects the Size, Composition, and Decay Kinetics of the Reservoir of HIV-1-Infected CD4 T Cells. *Journal of Virology.* May 2014; 88(17):1005.
- 67- Strongin Z, Sharaf R, VanBelzen DJ, Jacobson JM, Connick E, Volberding P, et al. Effect of Short-Term Art Interruption on Levels of Integrated Hiv Dna. *Journal of Virology.* Marc 2018.
- 68- Ministério da Saúde (BR). *Boletim epidemiológico*. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 2017.
- 69- Castilho JL, Shepherd BE, Koethe J, Turner M, Bebawy S, Logan J, et al. CD4+/CD8+ ratio, age, and risk of serious noncommunicable diseases in HIV-infected adults on antiretroviral therapy. *AIDS.* Marc 2016 ;30(6).
- 70- Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL, 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 Pathog* 2014; 10:e1004078.

- 71- Luz CB, Ornaghi AP, Cerutti MG, Engroff P, Pestana LR, Gomes SF, et al. The inverted CD4:CD8 ratio is associated with cytomegalovirus, poor cognitive and functional states in older adults. *Neuroimmunomodulation*. 2014;21(4):206-12.
- 72- Durier N, Ananworanich J, Apornpong T, Ubolyam S, Kerr SJ, Mahanontharit A, et al. Cytomegalovirus viremia in Thai HIV-infected patients on antiretroviral therapy: Prevalence and associated mortality. *Clin Infect Dis*. 2013;57:147–155.
- 73- Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:1439–1447.
- 74- Christensen QA, Massanella M, Frick A, Rawlings SA, Spina C, Vargas MM, et al. Subclinical Cytomegalovirus DNA Is Associated with CD4 T Cell Activation and Impaired CD8 T Cell CD107a Expression in People Living with HIV despite Early Antiretroviral Therapy. *J Virol*. 2019 Jun 14;93(13):179-19.
- 75- McCarthy M, Auger D, He J, Wood C. Cytomegalovirus and human herpesvirus-6 trans-activate the HIV-1 long terminal repeat via multiple response regions in human fetal astrocytes. *J Neurovirol*. 1998 Oct.4(5):495-511.
- 76- World Health Organization. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva. 2004
- 77- Chaisson LH, Semitala FC, Asege L, Mwebi S, Katende J, Nakaye M, et al. Point-of-care C-reactive protein and risk of early mortality among adults initiating antiretroviral therapy. *AIDS*. 2019 Apr; 33(5):895-902.
- 78- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836-843.
- 79- Njoroge A, Guthrie BL, Bosire R, Wener M, Kiarie J, Farquhar C. Low HDL-cholesterol among HIV-1 infected and HIV-1 uninfected individuals in Nairobi, Kenya. *Lipids Health Dis*. Jun 2017; 16: 110.
- 80- Dai G, Xiao J, Gao G, Chong X, Wang F, Liang H, et al. Anemia in combined antiretroviral treatment-naïve HIV-infected patients in China: A retrospective study of prevalence, risk factors, and mortality. *Biosci Trends*. 2017 Jan 16;10(6):445-453.
- 81- Assefa M, Abegaz WE, Shewamare A, Medhin G, Belay M. Prevalence and correlates of anemia among HIV infected patients on highly active anti-retroviral therapy at Zewditu Memorial Hospital, Ethiopia. *BMC Hematol*. 2015; 15(6).
- 82- Shen Y, Wang J, Wang Z, Shen J, Tangkai Qi, Song W. A cross-sectional study of leukopenia and thrombocytopenia among Chinese adults with newly diagnosed HIV/AIDS. *Biosci Trends*. 2015 Apr;9(2):91-6.
- 83- Lin YD, Garner SE, Lau JSY, Korman TM, Woolley IJ. Prevalence of HIV indicator conditions in late presenting patients with HIV: a missed opportunity for diagnosis?. *QJM*. 2019 Jan 1;112(1):17-21.