



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

Thalita Cortez Martins

**Avaliação das contagens de Linfócitos T CD8⁺ de
Pacientes Infectados pelo HIV e sua Evolução
Clínica**

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

Orientadora: Profa. Adj. Lenice do Rosário de Souza
Coorientadora: Dra. Karen Ingrid Tasca

**Botucatu
2018**

Thalita Cortez Martins

Avaliação das Contagens de Linfócitos T CD8⁺
em Pacientes Infectados pelo HIV e sua
Evolução Clínica

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

Orientadora: Profa. Associada Lenice do Rosário de Souza
Coorientadora: Dra. Karen Ingrid Tasca

Botucatu
2018

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

Cortez Martins, Thalita.

Avaliação das contagens de linfócitos T CD8+ de
pacientes infectados pelo HIV e sua evolução clínica /
Thalita Cortez Martins. - Botucatu, 2019

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

Orientador: Lenice do Rosário de Souza

Coorientador: Karen Ingrid Tasca

Capes: 21100004

1. HIV (Vírus). 2. AIDS (Doença). 3. Linfócitos. 4.
Progressão da doença.

Palavras-chave: HIV/aids; Linfócitos T CD8+; Progressão da
doença.



À família e amigos.

Aos que me cercaram de boas palavras e incentivos.

Dedico



Agradecimientos

Aos meus pais, Mário e Sandra. Por todo o apoio dado durante essa jornada, por me apoiarem em todas as minhas decisões, mesmo que isso significasse minha ausência para com eles e nunca desacreditando de mim, se pude completar essa fase, devo à eles.

Ao meu irmão Furi, se eu pude ir atrás dos meus sonhos, foi porque sabia que você cuidaria muito bem dos "vêio", meu muito obrigada.

A minha orientadora, Dr^a Lenice do Rosário de Souza, por me aceitar como aluna, por me ajudar em muitos momentos, dividir todo seu conhecimento, por todas as vezes que entendeu meus momentos de fraqueza e por não ter desistido de mim.

A minha coorientadora, Dr^a Karen Ingrid Tasca, por estar lá sempre puxando minha orelha quando necessário, por ter me ajudado e ensinado muito nesse tempo, por ter tido paciência comigo nos momentos em que falhei.

Ao Prof. Dr. Carlos Magno, por ter me ajudado com todas as análises estatísticas, colaborando para a melhora do meu trabalho e pela paciência em me ensinar.

Aos meus amigos de longas datas, Arnaldo, Rodrigo, Ana Alice, Marcelo, Paulo, Anderson, que nunca deixaram de me apoiar e sempre entenderam que toda a minha ausência, principalmente nesse último ano era necessária, por todas as mensagens nos momentos de fraqueza, saudades e por estarem ao meu lado, mesmo que de longe.

Não posso deixar de agradecer ao meu grande amigo de faculdade Victor Hugo Rizzi, o qual me apresentou esse universo acadêmico, me incentivando a correr atrás dos meus sonhos, por todos os cafés oferecidos no departamento de farmacologia, por todos os conselhos, risadas, caronas e por toda a amizade, sempre me ajudando, muitas vezes aguentando minhas crises existenciais, mas nunca me desamparando.

Aos amigos que conquistei em Botucatu, Taísa, Rafael, Rita, Daniela, Jéssica Nogueira, Jéssica Natally, Natália Ricelli, por viverem comigo todos esses anos, pelas confidências, pelas risadas.

Aos meus amigos do laboratório de Moléculas Infeciosas, Mateus, Guilherme, Carolina, Nayore, Mariana Gatto, Vanessa Manfio, Adrielle, Beatriz, Camila, Raquel (Rutch), Raquiel, Nayara, Diana, Rodrigo Matos por todos os momentos de café, pelas risadas, pelas ajudas, pelos conselhos e por dividirem comigo esses anos.

Aos funcionários da Unipex pela convivência, carinho e risadas.

*Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" -
UNESP - Faculdade de Medicina de Botucatu*

Seção de Pós-Graduação da FMB.

Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem.

*À Capes pela concessão da bolsa durante o período de
realização do mestrado.*

*A Banca de Exame Geral de Qualificação: Dr. Carlos
Magno e Dr^a Thaís Fernanda de Campos Fraga da Silva,
por todas as observações e contribuições necessárias.*

*Aos membros da banca Dr^a Marjorie de Assis Golim e Dr^a
Karen Mirna Loro Morejón, pela disponibilidade e contribuição.*



*"A tarefa não é tanto ver aquilo
que ninguém viu, mas pensar o que
ninguém ainda pensou sobre aquilo
que todo mundo vê."*

Arthur Schopenhauer



RESUMO

Segundo dados do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS), existem atualmente 36,9 milhões de pessoas vivendo com HIV no mundo. A disponibilização e eficácia da terapia antirretroviral (TARV) permitiu uma mudança no cenário desta pandemia, reduzindo consideravelmente a mortalidade associada à aids. Devido à redução da carga viral plasmática do HIV (CV) para níveis indetectáveis, a TARV permite que ocorra a recuperação de células T CD4⁺, principal alvo do vírus, e melhora no prognóstico das pessoas que vivem com o HIV/aids (PVHA). Entretanto, as mudanças no compartimento de linfócitos T CD8⁺, responsáveis pelo controle da replicação viral, são relativamente pouco entendidas durante os vários estágios da infecção. Desta forma, o presente estudo, de caráter retrospectivo, teve o objetivo de avaliar, a partir do levantamento das contagens de células T CD8⁺, as possíveis correlações entre esta variável e a evolução clínica da infecção, considerando as contagens de células T CD4⁺, quantificações da CV, tempo de TARV, classe terapêutica utilizada, aparecimento de infecções oportunistas e desfecho clínico (paciente assintomático, progressão para aids ou morte). Para isso, foram analisados 200 prontuários eletrônicos de PVHA acompanhadas no Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira” (SAEI-DAM) e diagnosticadas a partir de 2012. Para a análise dos dados, foram realizados os testes, binomial negativa, correlação de Pearson e analisados modelos multivariados de regressão linear. Os resultados mostraram que as menores contagens de linfócitos T CD8⁺ no momento inicial, foram encontradas tanto em pacientes que apresentavam menores médias nas contagens iniciais de T CD4⁺ categorizadas (<200 cél/mm³, p=0,0008) quanto menor nadir de linfócitos T CD4⁺ categorizado (<200 cél/mm³, p=0,004). Quando estas variáveis foram analisadas de forma contínua, o T CD8⁺ inicial também mostrou correlação negativa com estágio de aids inicial (p<0,0001) e correlações positivas com T CD4⁺ inicial (p=0,0007), seu nadir (p=0,0003) e com a CV inicial (p=0,0353). Além disso, as contagens de células T CD8⁺ iniciais se correlacionaram positivamente com as finais (p=<0,0001). Já em relação às contagens de T CD8⁺ no momento final estudado, foi possível observar correlação positiva com as contagens de T CD4⁺ finais (p=0,025) e, negativa com o estágio de aids neste último momento (p<0,0001). O esquema terapêutico utilizado

pareceu interferir nas últimas contagens de linfócitos T CD8⁺, pois os indivíduos que utilizavam a classe de inibidores de transcriptase reversa não análogos a nucleosídeos apresentavam, também, as menores médias destas células quando comparados aos que utilizavam inibidores de protease ($p=0,037$) ou de integrase ($p=0,046$). A quantidade de trocas terapêuticas e fatores epidemiológicos, tais como, álcool, fumo e uso de drogas, não influenciaram nas contagens de T CD8⁺. Já na análise pelo modelo de regressão linear, as médias finais de linfócitos T CD8⁺ foram correlacionadas positivamente tanto com o nadir destas células ($p<0,0001$) quanto com a condição de aids no momento inicial ($p=0,021$). Além disso, houve correlação negativa entre T CD8⁺ final e o nadir de T CD4⁺ ($p<0,0001$). Devido a grande divergência entre os dados encontrados aqui, mais estudos são necessários para elucidar de maneira mais eficaz a atuação dos linfócitos T CD8⁺ frente à progressão da doença, bem como a sua influência com os esquemas terapêuticos, visando a melhoria na qualidade de vida das PVHA.

Palavras-chave: HIV/aids, linfócitos T CD8⁺, progressão da doença.



Abstract

Abstract

According to data from the Joint United Nations Program on HIV/aids (UNAIDS), there are currently 36.9 million people living with HIV worldwide. The availability and effectiveness of antiretroviral therapy (ART) allowed a change in the scenario of this pandemic, reducing considerably the mortality associated with AIDS. Due to the reduction in plasma HIV viral load (VL) to undetectable levels, ART allows the recovery of CD4⁺ T cells, the main target of the virus, and improves the prognosis of people living with HIV/aids (PLHA). However, changes in the CD8⁺ T lymphocyte compartment are relatively poorly understood during the various stages of infection. In this way, the present retrospective study aimed to evaluate the possible correlations between this variable and the clinical evolution of the infection, considering the CD4⁺ T cell counts, quantifications of the VL, time of ART, therapeutic schemes used, appearance of opportunistic infections and clinical outcome (asymptomatic patient, progression to aids or death). We analyzed 200 electronic records of PLHA attended at "Domingos Alves Meira" Specialized Ambulatory Service (SAEI-DAM) and diagnosed from 2012 to 2018. For the data analysis, we used negative binomial, correlation of Pearson and multivariate linear regression models. The results showed that the lowest CD8⁺ T lymphocyte counts at baseline were found in both patients with lower CD4⁺ T mean counts (<200 cells/mm³, $p=0.0008$) and lower T CD4⁺ nadir (<200 cells/mm³, $p=0.004$). When these variables were analyzed continuously, initial CD8⁺ T also showed negative correlation with initial aids stage ($p<0.0001$) and positive correlations with initial CD4⁺ T ($p=0.0007$), nadir ($p=0.0003$) and the initial VL ($p=0.0353$). In addition, baseline initial CD8⁺ T cell counts are correlated positively with the last counts of these cells ($p<0.0001$). Regarding the CD8⁺ T counts at the final moment studied, it was possible to observe a positive correlation with the final CD4⁺ T counts ($p=0.025$) and a negative correlation with the aids stage at this last moment ($p<0.0001$). The therapeutic regimen used appeared to interfere with the latest CD8⁺ T lymphocyte counts, since the individuals using the class of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors also had the lowest mean values of these cells when compared to those using protease inhibitors ($p=0.037$) or integrase ($p=0.046$). The therapeutic schemes changes and epidemiological factors, such as alcohol, smoking and drug use, did not influence CD8⁺ T counts. In the analysis by

the linear regression model, the final means of CD8⁺ T lymphocytes were positively correlated both with the nadir of these cells ($p < 0,0001$) and with the aids condition at the initial moment ($p = 0,021$). In addition, there was a negative correlation between final CD8⁺ T and nadir CD4⁺ T ($p < 0.0001$). Due to the great divergence between the data found here, more studies are needed to more effectively elucidate the performance of CD8⁺ T lymphocytes against disease progression, as well as their influence with the therapeutic regimens, aiming to improve the quality of life of the patients. PLHA.

Key words: HIV/aids, CD8⁺ T lymphocytes, disease progression.



Sumário

Sumário

1. Revisão Bibliográfica.....	1
1.1 Cenário epidemiológico do HIV/aids e do tratamento.....	1
1.2 Ciclo do HIV e alvos terapêuticos.....	6
1.3 Infecções oportunistas	8
1.4 Imunologia do HIV com enfoque nos linfócitos T CD8 ⁺	10
2. Justificativa.....	16
3. Objetivos	17
3.1 Objetivo Geral.....	17
3.2 Objetivos específicos.....	17
4. Casuística e Métodos	18
4.1 Casuística	18
4.2 Local do estudo	18
4.3 Métodos.....	18
4.3.1 Critérios de inclusão e exclusão	18
4.3.2 Delineamento do estudo	19
4.3.3 Coleta de dados.....	19
4.3.4 Dados clínicos e laboratoriais	20
4.3.5 Análise estatística dos dados.....	22
4.3.6 Preceitos éticos	23
5. Resultados	24
5.1 Dados sociodemográficos dos indivíduos estudados	24
5.2 Dados clínicos	25
5.2.1 Manifestações clínicas.....	25
5.2.2 Esquemas de TARV	26
5.2.3 Contagens de linfócitos T CD4 ⁺ , nadir de T CD4 ⁺ e quantificação da CV plasmática do HIV	28
5.2.4 Linfócitos T CD8 ⁺ : influência nas variáveis estudadas	30
6. Discussão	37
7. Considerações Finais.....	49
8. Referências	53
9. ANEXO.....	63



Revisão Bibliográfica

1. Revisão bibliográfica

1.1 Cenário epidemiológico do HIV/aids e do tratamento

Segundo dados atuais do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids (UNAIDS), da Organização das Nações Unidas (ONU), a infecção pelo HIV atinge cerca de 36,9 milhões de pessoas no mundo (Figura 1) e entre eles, 35,1 milhões são adultos e 1,8 milhão são crianças abaixo de 15 anos.¹

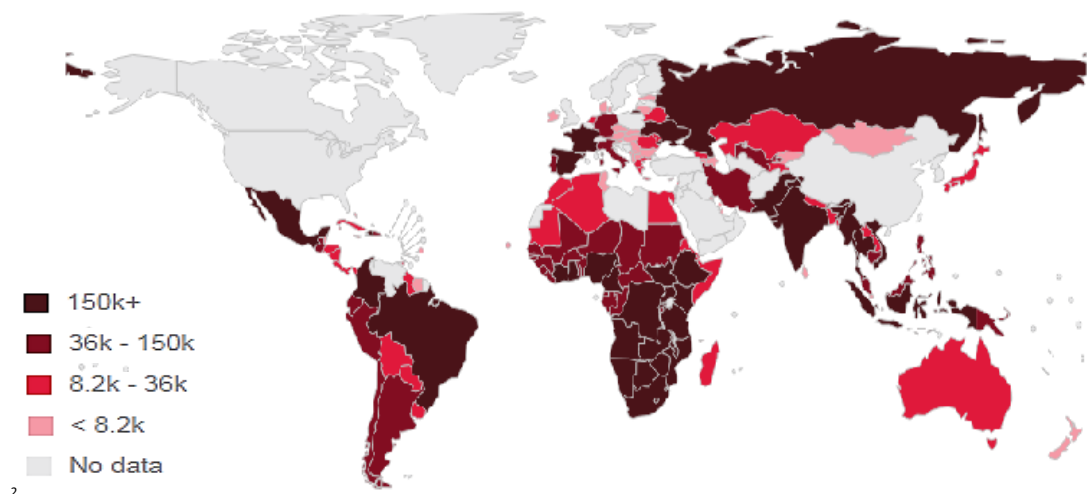


Figura 1. Pessoas vivendo com HIV no mundo 2018 (36,9 milhões)

Fonte: UNAIDS 2018

Dados oficiais do Brasil mostram que, desde o início da epidemia até junho de 2018, foram registrados 926.742 casos de aids, com concentração mais acentuada nas capitais das regiões Sul e Sudeste, apesar do crescente número apresentado pelas capitais das demais regiões.²

No estado de São Paulo, onde se concentra a maior parte dos casos de infecção pelo HIV/aids, foram registrados 2.859 novos casos no ano de 2016, totalizando 265.689 desde 1980.³ Já na cidade de Botucatu, onde este trabalho foi realizado, de acordo com o Programa Municipal de DST e Aids (comunicação pessoal), no período de 2007 a 2018, foram notificadas 414 pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA), sendo que 294 (71,0%) eram do sexo masculino, 342 (82,0%) brancos, 326 (78,7%) na faixa etária de 20 a 49 anos. Em relação à escolaridade, independentemente se completo ou incompleto, eram 197 (47,6%) com ensino fundamental, 144 (34,8%), ensino médio e 72 (17,4%) com ensino superior. Quanto às categorias de exposição, foram notificados 260 (62,8%) heterossexuais, 134 (32,4%) homens que fazem sexo com homens e 18 (4,3%) eram usuários de drogas injetáveis.

A mortalidade associada à aids apresentou reduções nos últimos anos, o que foi impulsionado pela disponibilização e eficácia da terapia antirretroviral (TARV) (Figura 2). Assim, o número global anual de mortes por doenças relacionadas à aids caiu de 1,9 milhão (1,4 a 2,7 milhões) em 2004 para 940 mil (670 mil a 1.300 mil) em 2017. Desde 2010, a mortalidade relacionada à aids diminuiu em 34%.^{4,5}

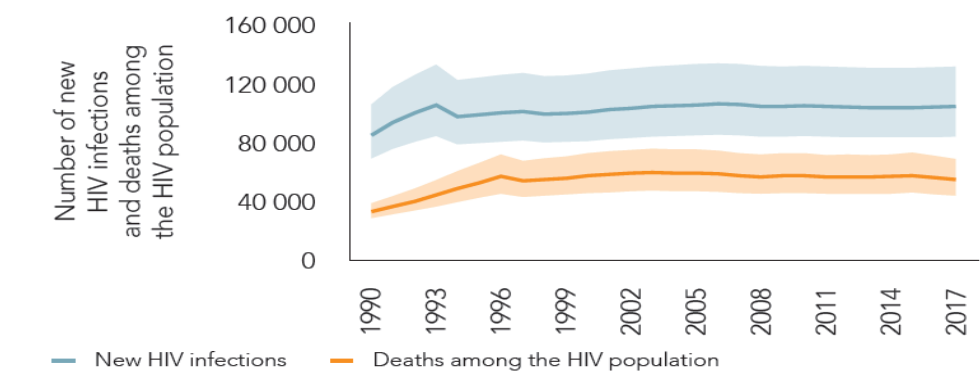


Figura 2. Número de novas infecções e mortes entre a pessoas vivendo com HIV na América Latina, 1990-2017

Fonte: UNAIDS 2018

Na América Latina, a cobertura da TARV tem sido alta e a mortalidade relacionada à aids relativamente baixa, ocasionando queda da mesma de 12% nos últimos sete anos (Figura 3).

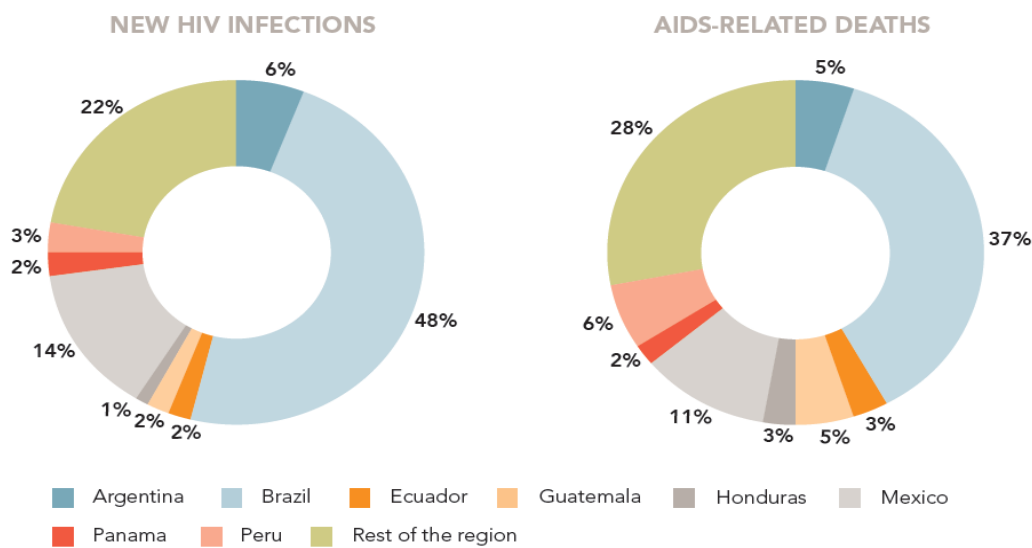


Figura 3. Distribuição de novas infecções e morte relacionadas à aids em países da América Latina, 1990-2017

Fonte: UNAIDS 2018

Em alguns países, essa redução é maior entre mulheres do que em homens, enquanto em outras partes do mundo, onde a grande maioria da epidemia está entre as populações-chave predominantemente masculinas, tais como, pessoas que usam drogas injetáveis e homens que fazem sexo com homens, as taxas de infecção pelo HIV são maiores e a cobertura da TARV é menor, fatores que refletem no aumento da disparidade de gênero na mortalidade relacionada à aids nessas regiões (Figura 4).^{4,5}

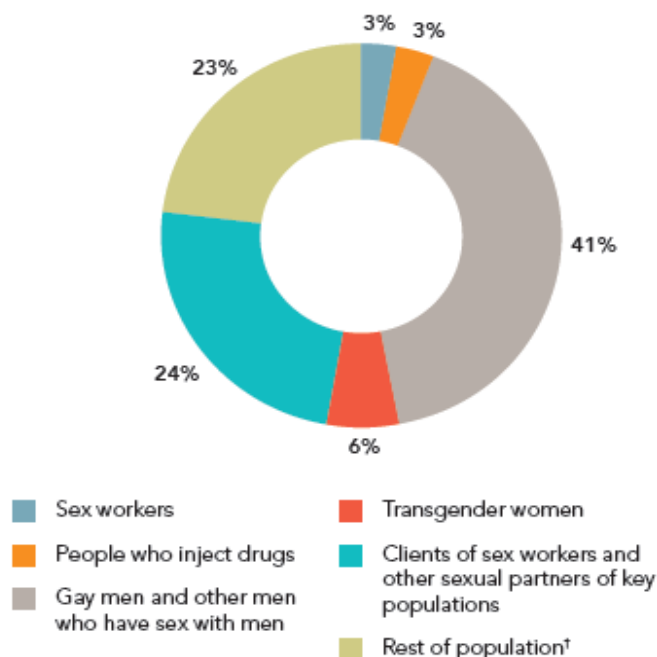


Figura 4. Distribuição de novas infecções por grupos populacionais em países da América Latina, 2017

* indivíduos nesta categoria não relataram nenhum comportamento de risco relacionado ao HIV

Fonte: UNAIDS 2018

Nos anos 1980, a infecção pelo HIV/aids apresentava-se como uma doença que provocava a morte da grande maioria dos acometidos. Após mais de trinta anos de pesquisas básica e clínica, esse cenário mudou drasticamente e continua em crescente evolução.⁶ A expectativa de vida das PVHA aumentou de forma significativa graças à TARV, diminuindo a diferença entre pessoas soronegativas para oito anos.⁷

Estima-se que PVHA que recebem terapia precoce e tenham alto nível de adesão podem ter expectativa de vida apenas um pouco menor do que a de pessoas soronegativas.⁸ Ainda assim, as taxas de mortalidade permanecem de três a 15 vezes maiores do que as observadas na população geral.^{9,10} Embora esse excesso de mortalidade observado entre pessoas infectadas possa ser diretamente relacionado a doenças que ocorrem como consequência da imunodeficiência, mais da metade das mortes ocorridas nos últimos anos em indivíduos sob TARV são atribuíveis a comorbidades não infecciosas.¹¹⁻¹³

Outro aspecto do sucesso da TARV está ligado à sua capacidade de contribuir decisivamente para controlar a transmissão da infecção.¹⁴ Estudo realizado por *Smit et al.*¹⁵ mostrou que a estimativa de vida de PVHA sob TARV aumentará de 43,9 anos em 2010 para 56,6 anos em 2030, além da proporção de indivíduos infectados pelo HIV com mais de 50 anos de idade, que também terá aumento de 28,0% em 2010 para 73,0% em 2030. Em contrapartida, os mesmos autores indicaram que até 2030, 84,0% dos idosos portadores de HIV deverão ter pelo menos uma

doença não associada à aids e 28,0% terão três ou mais, em comparação com 19,0% das pessoas soronegativas.¹⁵

A maior parte desta mudança seria impulsionada pelo aumento na prevalência de tumores e diabetes, previstos cada um para 17,0% dos indivíduos, e doenças cardiovasculares para 78,0%. No mesmo estudo, *Smit et al.*¹⁵, também estimaram que, em 2030, 54,0% das PVHA terão prescrição de utilizar um ou mais medicamentos, além de medicamentos antirretrovirais, comparado a 13,0% em 2010. Portanto, devido às contraindicações e interações entre as drogas, em 2030, 40,0% dos indivíduos poderão ter complicações com os esquemas antirretrovirais (ARV) de primeira linha atualmente recomendados.¹⁵

1.2 Ciclo do HIV e alvos terapêuticos

A infecção das células pelo HIV começa quando o complexo de glicoproteínas do invólucro viral, gp41 e gp120, liga-se à célula hospedeira, mais especificamente à molécula CD4 e a um correceptor de quimiocinas, CCR5 ou CXCR4. Após inserção do material genético na célula e a transcriptase reversa transformar o RNA viral em DNA (dupla fita), ele será incorporado ao genoma do hospedeiro com auxílio da enzima integrase. Este DNA do HIV integrado é chamado de pró-vírus, sendo que de acordo com a latência da célula CD4⁺, ele pode permanecer inativo em termos de transcrição, durante meses ou anos, com pouca ou nenhuma produção de novas proteínas virais ou *virions*, o que caracteriza a fase assintomática da

infecção.^{16,17} Após estímulo e reativação celular, volta a ocorrer a transcrição destes genes. Então, a enzima protease auxiliará na montagem de um novo *virion*, que brotará da célula hospedeira e, depois da maturação, estará novamente em sua forma infectante (Figura 5).^{16,17}

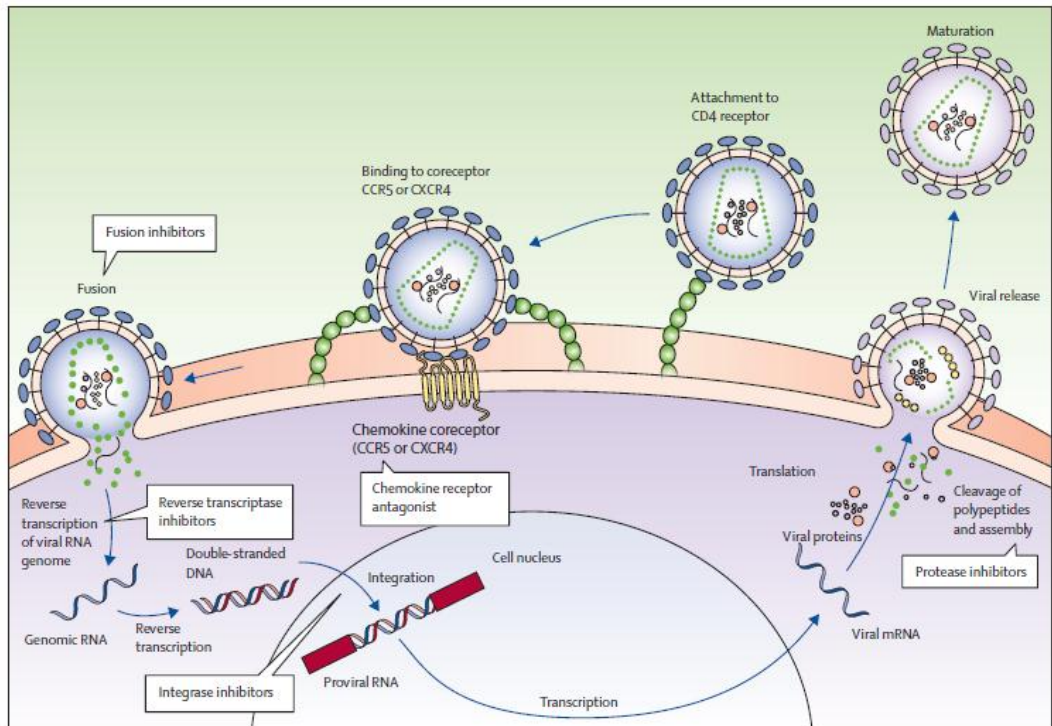


Figura 5. Ciclo e replicação do HIV

Fonte: Maartens, 2014¹⁸

O ciclo de replicação do HIV apresenta diversos eventos exclusivamente relacionados a componentes virais, que podem ser utilizados como alvos para intervenção terapêutica.¹⁹ Os compostos disponíveis atualmente como fármacos anti-HIV atuam na inibição no sítio de ligação da enzima transcriptase reversa²⁰ (inibidores de transcriptase reversa, ITRN), na inibição alostérica da transcriptase reversa²¹ (inibidores

de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos, ITRNN), na inibição “competitiva” da protease²² (inibidores de protease, IP), e inibidores de integrase²³ (IIN), além dos antagonistas de correceptor CCR5 e inibidores de fusão.

O melhor momento para indicação do tratamento e a melhor escolha do primeiro esquema continuam muito discutidos na literatura.²⁴ Alguns autores afirmam ser prudente postergar o início da terapêutica pelos efeitos colaterais das drogas e, também, pelo fato de que os benefícios do tratamento não se sobrepõem aos riscos desta antecipação.²⁴ Outros,^{25,26} entretanto, têm indicado seu uso mais precocemente, já que o nadir de T CD4⁺ é considerado um importante fator preditivo de resposta imune e as combinações de TARV, independentemente do esquema inicial, mostraram efeitos semelhantes sobre essa recuperação.²⁶ Além do início precoce de TARV prevenir a deterioração imune²⁶, ele está associado ao melhor controle das doenças relacionadas ou não à aids.²⁷

1.3 Infecções Oportunistas

Os linfócitos T CD4⁺ permanecem como fortes marcadores da evolução clínica em PVHA, sendo que baixas contagens dessas células são relacionadas à maior ocorrência de infecções oportunistas (IOs) e, conseqüentemente, à menor sobrevida do indivíduo. Assim, quanto mais tardio o diagnóstico da infecção pelo HIV, maior é o comprometimento do sistema imunológico.²⁸

As IOs que raramente causam doenças graves em pessoas imunocompetentes, acometem mais frequente e gravemente os imunodeprimidos, e são, portanto, sinalizadoras da aids.²⁸ Essas IOs são agravadas pela síndrome inflamatória de reconstituição imune, que pode se apresentar em alguns indivíduos logo após o início da TARV, que resulta de queda abrupta da CV do HIV e a consequente e rápida restauração imune. Isso ocorre pela recuperação das células citotóxicas, que desenvolvem respostas inflamatórias às infecções.²⁹ Várias IOs que demonstram imunodeficiência grave e que estariam associadas à fase avançada da doença, podem se apresentar em diferentes localizações a depender de cada agente etiológico.

Dentre as infecções virais, o citomegalovírus é o mais comum, cuja principal localização é a retina³⁰, seguida do comprometimento de adrenais, tubo digestivo e sistema nervoso central.

Os agentes fúngicos mais frequentemente encontrados em pacientes com aids são *Candida* spp., *Pneumocystis jiroveci*., *Cryptococcus* spp. e *Histoplasma* spp.. Apesar de comprometimento primariamente pulmonar, quando disseminadas essas infecções associam-se à maior morbidade.^{31,32}

A tuberculose é a doença mais comum causada por micobactérias em doentes com aids, no Brasil, podendo ocorrer também infecções por outros complexos micobacterianos. Estima-se que 30,0% das PVHA têm tuberculose latente.³³

Outra IO muito frequente em indivíduos com aids é a toxoplasmose cerebral, causada pelo parasita *Toxoplasma gondii*, sendo que o comprometimento em sistema nervoso central é o mais comum.³⁴

1.4 Imunologia do HIV com enfoque nos linfócitos T CD8⁺

A resistência à infecção pelo HIV, bem como, a progressão da doença, dependem do sistema imune do hospedeiro em suas principais linhas de defesa: inata e adquirida, humoral e celular. A indução da resposta adaptativa ocorre devido ao aumento na expressão do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) em células alvo e melhora a resposta dos linfócitos contra diferentes patógenos.³⁵

Os linfócitos T CD4⁺ são essenciais para a ativação de macrófagos e de linfócitos T CD8⁺, além da geração de linfócitos T citotóxicos (CTL). Similar atuação ocorre na diferenciação de células B antígeno-específicas, com a produção de anticorpos que requerem sinais de co-estimulação e citocinas.³⁶ Uma das características principais do controle da replicação do HIV é a presença de células T CD8⁺ específicas com elevada capacidade proliferativa sendo que, a inibição da replicação mediada por CTL pode ocorrer através de vários mecanismos, relacionados tanto com sua capacidade citolítica, quanto com a produção de moléculas não citotóxicas com atividade antiviral ^{37,38}

Uma célula infectada apresenta em sua superfície, moléculas de HLA de classe I, que são reconhecidas pelos linfócitos T CD8⁺.³⁹ A resposta

destas células T CD8⁺ à infecção viral é multifacetada, incluindo sua capacidade de produzir múltiplas citocinas e quimiocinas, e de desgranular, induzindo a citólise da célula-alvo.⁴⁰ Assim, o principal mecanismo pelo qual as células T CD8⁺ destroem as células infectadas por vírus é via exocitose de grânulos contendo as proteínas citolíticas, perforina e granzima B.⁵¹⁻⁵² Durante a infecção progressiva crônica, as células T CD8⁺ específicas para o HIV apresentam potencial proliferativo diminuído⁴¹⁻⁴³, são menos capazes de respostas multifuncionais⁴⁴⁻⁴⁶ e apresentam capacidade citotóxica reduzida.⁴⁷⁻⁵⁰

O papel chave dos linfócitos T CD8⁺ no controle da replicação viral foi também evidenciado em estudos com indivíduos progressores lentos (LTNP - *long term non-progressors*)⁵³ e em indivíduos expostos, mas não infectados pelo HIV (HESN - *HIV-exposed seronegative individuals*), os quais apresentam frequentemente respostas CTL específicas, de magnitude significativa dos pontos de vista qualitativo e quantitativo, que são, no entanto, transitórias.^{54,55} O papel da resposta T CD8⁺ no controle da replicação viral tem sido também evidenciado em estudos com indivíduos controladores de elite (HIV *controllers*), ou seja, naqueles em que a viremia se mantém indetectável na ausência de TARV, que corresponde a menos de 1,0% dos infectados.⁵⁶ Estes, apresentam células T CD8⁺ polifuncionais com capacidade para produzir múltiplas quimiocinas e citocinas, tais como, interferon gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-2 (IL-2) e também, para sofrerem degranulação após

um estímulo específico pelo HIV.⁵⁷ Apesar disso, nem todos os HIV *controllers* apresentam respostas T CD8⁺ potentes, o que sugere o envolvimento de outros mecanismos de controle da infecção pelo hospedeiro.⁵⁷

Uma grande expansão de células T CD8⁺ específicas e não específicas ocorre logo após a aquisição do HIV, como observado em outras infecções virais agudas. Estudos^{53,58,59} sugerem que as células T CD8⁺ específicas exercem efeitos antivirais potentes, sendo que as rápidas proliferação e ativação celular estão inversamente associadas ao *setpoint* viral, que é caracterizado pelo declínio no pico de viremia que irá refletir na evolução da doença (Figura 6). Ao contrário de outras infecções virais, em que a elevação de células T CD8⁺ acontece somente no início, a expansão clonal dessas células persiste durante toda a infecção pelo HIV⁶⁰⁻⁶², ou seja, inclusive na fase tardia, quando as células T CD4⁺ já estão esgotadas.⁶³⁻⁶⁵ Schellens *et al.*⁵¹ mostraram, ainda, que o elevado número de linfócitos T CD8⁺ funcionais presentes durante a fase inicial da infecção pelo HIV, não é preditivo de maior tempo de sobrevida, bem como, não se correlaciona com a taxa de declínio de linfócitos T CD4⁺ em infectados pelo HIV.

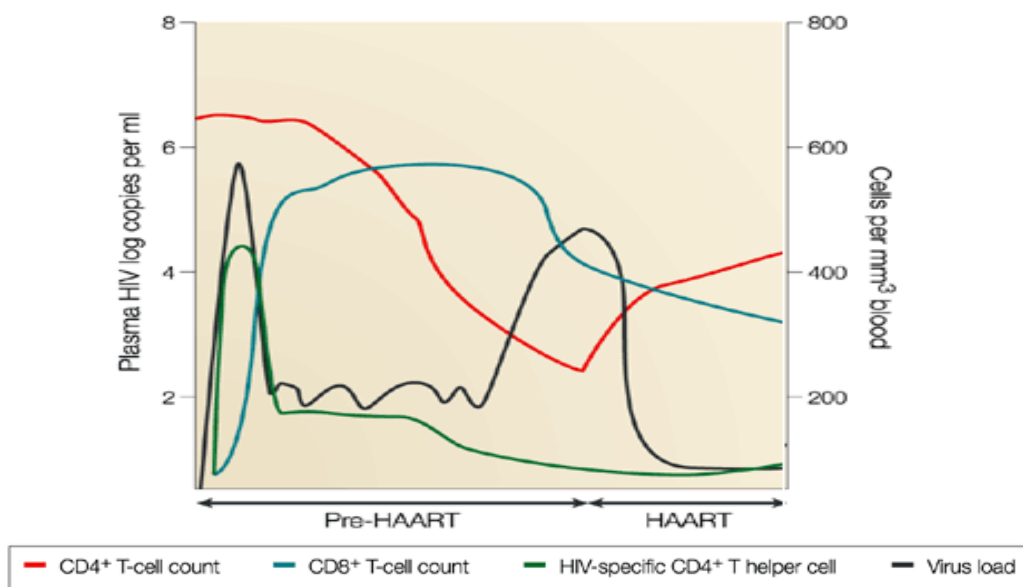


Figura 6. Evolução das respostas virológica e imunológica antes e depois do tratamento antirretroviral (TARV/HAART)

Fonte: Adaptado de Autran *et al.* 2003

Os linfócitos T CD4⁺ contribuem para o controle das infecções virais indiretamente, através de auxílio na indução e/ou manutenção das respostas de células T CD8⁺, linfócitos B e macrófagos e/ou pela mediação direta de suas funções efetoras antivirais, tais como, produção de citocinas e, eventualmente, citólise.⁶ Desta forma, a cooperação entre as respostas destes dois tipos celulares parece ser essencial para o controle da infecção.³⁶

A transcrição de genes do pró-vírus de DNA integrado é regulada pela região viral LTR (*long terminal repeat*), sendo que a quebra de latência celular por citocinas ou outros estímulos fisiológicos aumenta a transcrição genética do vírus. As LTR's contêm sequências de sinais de poliadenilação,

a sequência promotora de *box* TATA, e sítios de ligação para dois fatores de transcrição de célula hospedeira, NF-Kb (*factor nuclear kappa B*) e SP1 (*specificity protein 1*). Esse processo leva ao aumento da resposta inflamatória e potencializa a quebra de quiescência celular e a replicação viral.¹⁶ Estudo realizado por *Shan et al.*,⁵² levantou a hipótese de que uma prévia estimulação antigênica específica de células T CD8⁺, poderia facilitar a eliminação de células T CD4⁺ infectadas latentes, logo após a reativação destas e posterior replicação viral.⁵²

Não é de hoje que são realizados estudos que relacionam a função de linfócitos T CD8⁺ ao prognóstico da infecção pelo HIV. Nesse sentido, *Caruso et al.*⁶⁶ analisaram as células T CD8⁺ e notaram seu maior aumento absoluto de acordo com as fases da progressão da infecção pelo HIV e com a prevalência das doenças não associadas à aids. *Serrano et al.*⁶⁷ avaliaram a dinâmica da contagem de linfócitos T CD8⁺ e seu significado no prognóstico da infecção pelo HIV. Esses autores verificaram que, em pessoas idosas sob TARV, apesar da supressão virológica e altas contagens de T CD4⁺, baixa razão de CD4⁺/CD8⁺ esteve associada com maior morbimortalidade e com várias disfunções imunes, como desequilíbrio entre células T CD8⁺ *naïve* e as diferenciadas, além de elevada ativação e senescência destes tipos celulares. Além disso, as baixas relações de CD4⁺/CD8⁺ no sangue periférico podem ser o resultado da falha da TARV nesta normalização, bem como, de possíveis alterações fisiológicas e imunológicas, tais como, disfunção da mucosa intestinal,

aumento da translocação microbiana e maior ativação imune sistêmica.⁶⁷

Coinfecções crônicas não relacionadas ao HIV podem resultar em expansão clonal e exaustão de células T CD8⁺, sendo que o nível e a duração do estímulo antigênico crônico são determinantes para esta disfunção celular. Por exemplo, a infecção por CMV induz à senescência das células T CD8⁺, mas esta condição é mais agravada quando o indivíduo é infectado também pelo HIV.⁶⁸ Outros estudos mostraram que a coinfecção pelo vírus da hepatite C (VHC) não tratada prejudicaria a recuperação de células T CD8⁺, mesmo em indivíduos sob TARV.^{69,70} Nestes pacientes, apesar da recuperação parcial de células T CD4⁺, o persistente estímulo e a ativação imune crônica, característicos da infecção pelo HIV, leva à imunossenescência precoce, além da exaustão do sistema imune, também, de forma mais rápida.⁷¹

Sabe-se que um dos principais desafios na infecção pelo HIV, é o controle da ativação imune generalizada e da exacerbada inflamação, afinal, embora estas condições sejam drasticamente reduzidas pela TARV, elas permanecem de forma residual, mesmo em pacientes tratados e virologicamente suprimidos,⁷² o que leva ao aumento de sua morbimortalidade.⁷¹



Justificativa

2. Justificativa

Com a TARV eficaz, apesar de haver consequente aumento da contagem de células T CD4⁺, sua normalização para níveis basais é raramente observada.^{73,74} Durante um bom tempo o tratamento da infecção pelo HIV foi baseado, principalmente, na recuperação de células T CD4⁺, enquanto que as mudanças no compartimento de T CD8⁺ foram relativamente esquecidas. No entanto, sabe-se que a persistência na elevação das células T CD8⁺ está associada com maior risco de eventos não relacionados à aids, independentemente da recuperação dos linfócitos T CD4⁺.³¹

Ademais, enquanto o papel dos linfócitos T CD4⁺ é bem estabelecido, a dinâmica dos linfócitos T CD8⁺ no curso da infecção pelo HIV ainda não é bem caracterizada e poucos estudos demonstram a influência dos antirretrovirais nestes tipos celulares ou quais fatores clínicos, epidemiológicos e comportamentais estariam associados às alterações no seu número absoluto e em sua ativação e/ou função.

Entender sua relação no curso da infecção pelo HIV, incluindo as manifestações de doenças associadas à aids, é uma abordagem que poderia contribuir com o manejo da era atual de cuidados de PVHA.



3. Objetivos

3.1 Objetivo geral

Avaliar as contagens dos linfócitos T CD8⁺ durante a evolução da infecção pelo HIV em pacientes com e sem TARV.

3.2 Objetivos específicos

Levantar o histórico de T CD8⁺ nos pacientes com infecção crônica pelo HIV e relacioná-lo com:

- Evolução clínica da infecção, considerando a ocorrência de doenças oportunistas e a morte;
- Evolução das contagens de linfócitos T CD4⁺ e das quantificações da CV plasmática do HIV;
- Influência da terapia, de acordo com os esquemas inicial e final, considerando o histórico de trocas;
- Fatores sociodemográficos e comportamentais.



Epidemiologia e Métodos

4. Casuística e Métodos

4.1 Casuística

Foi estudado o universo de pacientes com o primeiro atendimento no período de 01/06/2012 a 30/06/2018, quando da implantação de sistema de prontuários eletrônicos no Serviço. O número amostral total foi de 200 pacientes estudados.

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira” (SAEI-DAM), que é centro de referência regional para atendimento de indivíduos com infecção pelo HIV/aids em Botucatu/SP. É também palco de ensino e pesquisa, que mantém vínculos com a Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB)/UNESP e com o Hospital das Clínicas da FMB (HCFMB). O Serviço do HCFMB atende pacientes infectados pelo HIV/aids desde 1985, tendo acumulado mais de 3.000 pacientes até junho de 2018.

4.3 Métodos

4.3.1 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, com infecção pelo HIV confirmada a partir de junho de

2012 e que tivessem realizado pelo menos uma contagem de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ e quantificação da CV.

O critério de exclusão foi apresentar via de aquisição do HIV por transmissão vertical.

4.3.2 Delineamento do estudo

Estudo retrospectivo de dados de prontuários médicos. Os sujeitos do estudo não foram separados por grupos.

4.3.3 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada por meio de consulta aos prontuários médicos, utilizando o sistema eletrônico de prontuários disponível no Serviço. Foram avaliados os dados demográficos, fatores relacionados à aquisição do HIV, etilismo, tabagismo, histórico de doenças associadas ao HIV, histórico da TARV, incluindo tempo de uso e as trocas de esquemas, contagens de T CD4⁺ e CD8⁺ e quantificação da CV, além da evolução clínica dos pacientes incluídos no estudo (Figura 7).

Os dados obtidos foram tabulados pelo programa Excel 2013.

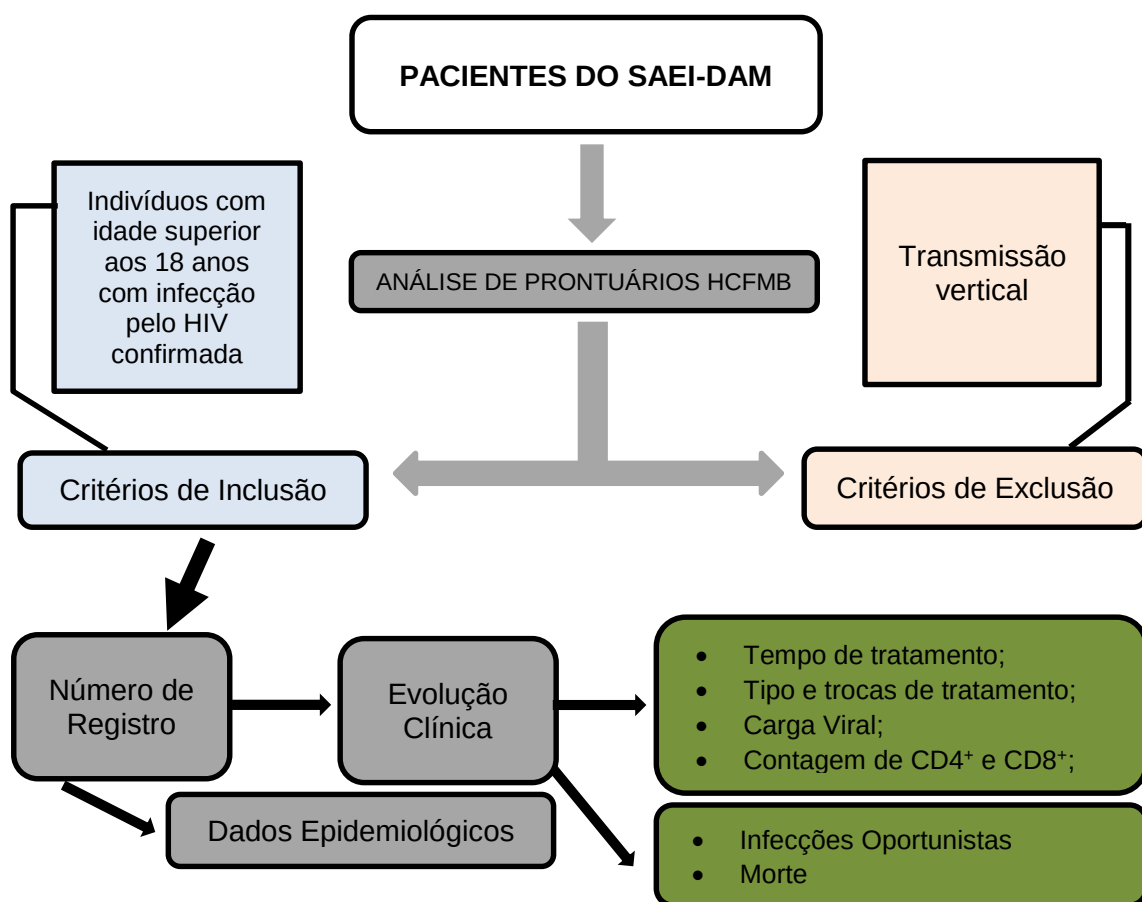


Figura 7. Fluxograma para inclusão de pacientes e coleta de dados

4.3.4 Dados clínicos e laboratoriais

Para avaliação dos dados clínicos, os pacientes foram classificados em aids e não aids. A condição de aids foi considerada quando se apresentavam com manifestações clínicas de imunodeficiência grave, doenças oportunistas, e/ou com contagem inicial de linfócitos T CD4⁺ abaixo de 200 células/mm³. Foram classificados não aids, aqueles que não apresentavam qualquer manifestação clínica e/ou contagem inicial de linfócitos T CD4⁺ acima de 200 células/mm³.

A evolução para aids foi considerada se o paciente que se apresentava como assintomático (não aids) em sua primeira avaliação, evoluiu com manifestações clínicas de imunodeficiência grave e/ou com contagem de linfócitos T CD4⁺ abaixo de 200 células/mm³ durante o período de estudo, que o caracterizasse como portador de aids. A evolução para morte também foi considerada no mesmo período de estudo.

As contagens de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ foram realizadas no Laboratório de Citometria de Fluxo do Hemocentro de Botucatu, do HCFMB, na rotina do atendimento de pacientes portadores de HIV/aids. A técnica utilizada foi citometria de fluxo - *Facscalibur – Multitest*, utilizando o marcador de leucócitos CD45⁺ para melhorar a qualidade dos testes para contagem dos linfócitos T CD3⁺, CD4⁺ e CD8⁺. Os resultados foram expressos em números absolutos de células/mm³ de sangue.

Além dos números absolutos, as contagens de linfócitos T CD4⁺ e seu nadir foram categorizados em abaixo de 200, de 201 a 350, de 351 a 500 e acima de 500 células/mm³ para facilitar as análises. Apesar de não ser habitual essa denominação, foram utilizados nadir das células T CD8⁺, além de suas médias nos momentos iniciais e finais.

As quantificações das CV foram realizadas pelo Laboratório de Biologia Molecular, também pertencente ao Hemocentro de Botucatu, do HCFMB, na rotina do atendimento aos pacientes. A metodologia utilizada foi a reação em cadeia de polimerase (*Abott Real Time HIV1*) e seus

resultados foram expressos em números absolutos de RNA do HIV por mL de plasma e em logaritmo de base 10.

A TARV foi indicada pelo médico assistente, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil, com as modificações ocorridas durante o período de estudo²⁵, tanto para terapia inicial quanto de resgate. Foram consideradas, também, os diferentes esquemas terapêuticos, o número de trocas e as drogas trocadas.

4.3.5 Análise estatística dos dados

As variáveis de classificação da doença, se aids ou não aids, linfócitos T CD4⁺ e seu nadir, os linfócitos T CD8⁺ e seu nadir, coinfeções, classes terapêuticas, trocas ou não de TARV foram correlacionadas para os dois momentos do seguimento dos pacientes pelo coeficiente de correlação de Pearson e Binomial Negativa. Foram também analisados modelos multivariados de regressão linear, tendo como desfecho a contagem final de T CD8⁺.

Em todos os testes, foi considerado como nível de significância estatística (p) um valor igual ou menor que 0,05. Todas as análises foram feitas pelo programa SAS for Windows, v.9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) e SPSS 20 (IBM, Armonk, NY, USA), com auxílio de profissionais do Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da FMB/UNESP.

4.3.6 Preceitos éticos

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, sob o parecer de número 2.648.596/2018.



Resultados

5. Resultados

5.1 Dados sociodemográficos dos indivíduos estudados

Foram estudados 200 pacientes, cujas características sociodemográficas e comportamentais estão apresentadas na tabela 1. Do total, 140 pacientes (70,0%) eram do sexo masculino com média de idade de 40 ($\pm 12,6$) anos. A grande maioria, 155 (82,5%) pacientes, apresentava cor da pele branca e declarava-se heterossexual (70,3%). Em relação à escolaridade, 81 (44,6%) indivíduos tinham ensino fundamental, completo ou incompleto. Na avaliação quanto ao uso de drogas lícitas e ilícitas, apenas 12 (6,8%) revelaram apresentar consumo excessivo de álcool, enquanto 70 (39,8%) indivíduos eram fumantes, 36 (20,5) eram usuários de drogas ilícitas e 91 (51,7%) alegaram não ter nenhum tipo de vício. A via de aquisição da infecção pelo HIV também foi analisada e, em 195 (99,0%) deles, ela ocorreu por transmissão sexual.

Tabela 01: Características sociodemográficas e comportamentais dos 200 pacientes com infecção pelo HIV/aids. Botucatu, 2018

	N	%
Sexo		
<i>Masculino</i>	140	70,0
<i>Feminino</i>	60	30,0
Cor da pele*		
<i>Branco</i>	155	82,5
<i>Não Brancos</i>	33	17,5
Escolaridade*		
<i>Analfabeto</i>	17	9,3
<i>Fundamental Completo e Incompleto</i>	81	44,6
<i>Médio Completo e Incompleto</i>	57	31,3
<i>Superior Completo e Incompleto</i>	27	14,8
Orientação Sexual*		
<i>Heterossexual</i>	137	70,3
<i>Homo/bissexual</i>	58	29,7
Uso de drogas**		
<i>Nenhuma</i>	91	51,7
<i>Álcool</i>	12	6,8
<i>Cigarro</i>	70	39,8
<i>Drogas ilícitas</i>	36	20,5
Via de Transmissão*		
<i>Sexual</i>	194	97,0
<i>Parenteral</i>	2	1,0

N: número; * Número menor do que 200 pacientes; **O mesmo indivíduo apresentava mais de uma condição.

5.2 Dados clínicos

5.2.1 Manifestações clínicas

A partir do diagnóstico da infecção pelo HIV, 86 (43,0%) dos 200 pacientes estudados foram classificados como aids, 110 (55,0%) como não aids e quatro (2,0%) não puderam ser classificados, pois apesar de não apresentarem manifestações clínicas, não foram obtidas suas contagens

de linfócitos T CD4⁺ antes do início da TARV.

Considerando a última avaliação clínico-laboratorial, outros 23 (11,5%) pacientes evoluíram para aids, representados na figura 8 e oito (4,0%) para óbito no período de estudo.

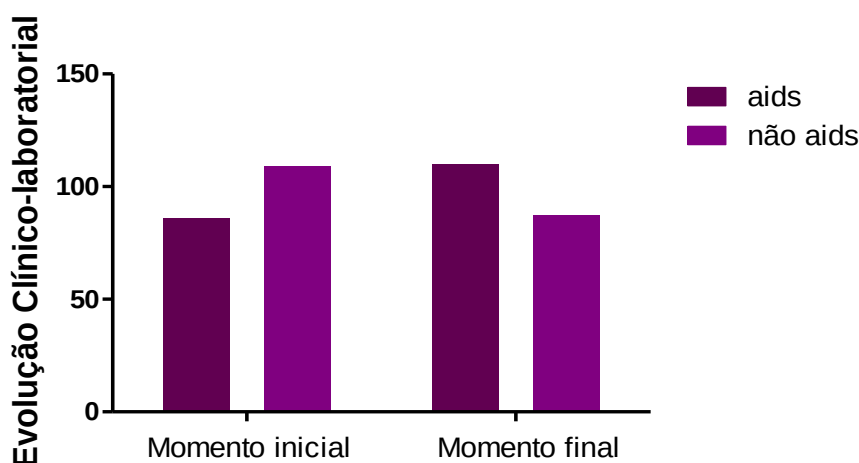


Figura 8: Distribuição dos 200 pacientes infectados pelo HIV/aids de acordo com a evolução clínico-laboratorial nos primeiros e últimos momentos do estudo. Botucatu, 2018

5.2.2 Esquemas de TARV

Considerando o esquema terapêutico utilizado pelos pacientes, 129 (64,5%) receberam ITRNN como primeira escolha, sendo que 97 (48,9%) ainda estavam sob o mesmo regime no último momento estudado, como mostra a figura 9. Durante toda a evolução dos pacientes no período estudado, apenas sete (3,5%) dos pacientes não fizeram nenhum tipo de tratamento, tanto no início quanto no final e apenas três (1,5%) perderam o seguimento durante o período (dados não mostrados).

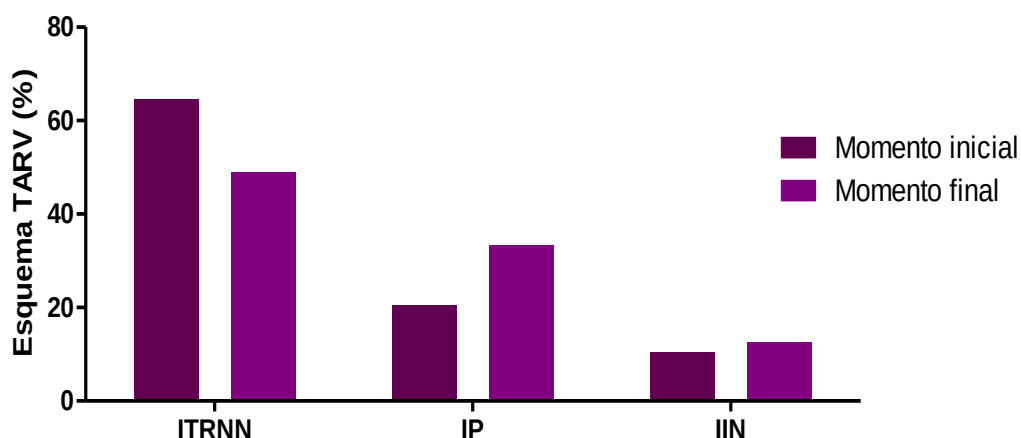


Figura 9. Distribuição percentual dos 200 pacientes infectados pelo HIV/aids de acordo com as classes terapêuticas usadas nos primeiros e últimos momentos do estudo. Botucatu, 2018

TARV: terapia antirretroviral; ITRNN: inibidor de transcriptase reversa, não análogo de nucleosídeo; IP: inibidor de integrase; IIN: inibidor de integrase

Em relação às trocas de regimes terapêuticos realizadas durante a evolução dos pacientes, foi possível observar que a maior parte (59,90%) manteve o mesmo esquema durante todo o período estudado (Figura 10). Houve, ainda, correlação positiva entre a última CV analisada e o ITRNN como esquema terapêutico no momento final ($p < 0,0001$).

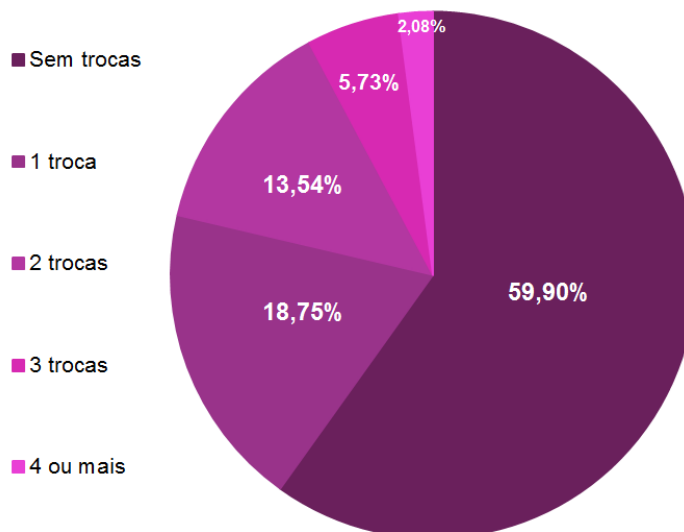


Figura 10. Distribuição percentual dos 200 pacientes infectados pelo HIV/aids de acordo com o número de trocas de esquemas terapêuticos durante o período estudado. Botucatu, 2018

5.2.3 Contagens de linfócitos T CD4⁺, nadir de T CD4⁺ e quantificações das CV plasmáticas do HIV

No primeiro momento, as médias das contagens de células T CD4⁺ e T CD8⁺ foram, respectivamente, de 364,3 ($\pm 322,3$) células/mm³ e 1011,4 ($\pm 678,4$) células/mm³ e, no último momento analisado, de 591,4 ($\pm 367,6$) células/mm³ e 965,8 ($\pm 475,1$) células/mm³. As flutuações das contagens de T CD8⁺ do primeiro e último momento estão apresentadas na figura 11. O nadir de T CD4⁺ foi de 320,9 ($\pm 269,8$) células/mm³ e o nadir de T CD8⁺ foi de 685,8 ($\pm 397,3$). Indetectabilidade da CV foi observada em dois (1,0%) pacientes no primeiro momento do estudo e em 147 (73,5%) na última avaliação.

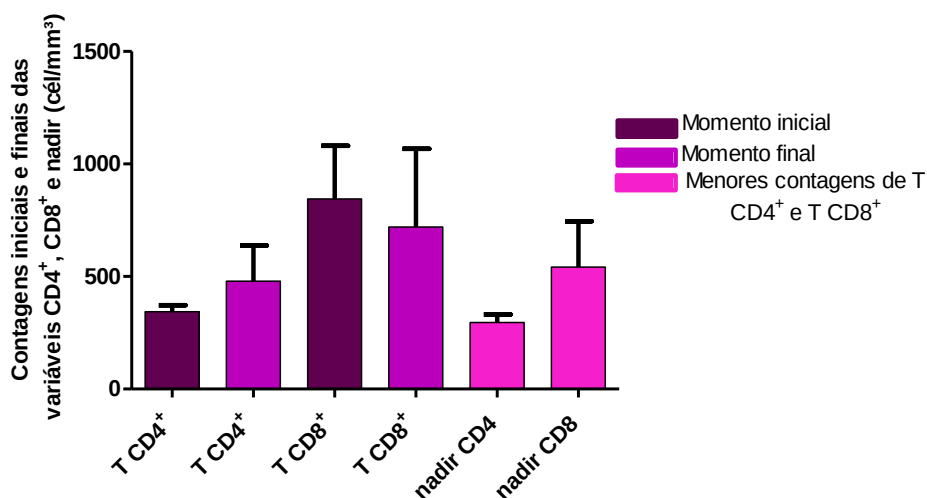


Figura 11. Médias das contagens de linfócitos T CD4⁺, nadir e T CD8⁺ na evolução da Infecção pelo HIV dos 200 pacientes estudados. Botucatu, 2018

Médias: T CD4⁺ inicial 364,3; T CD8⁺ inicial 1011,4; T CD4⁺ final 591,4; T CD8⁺ final 965,4; nadir T CD4⁺ 320,9; nadir de CD8⁺ 685,8

Foram analisadas as correlações entre os parâmetros imunoviológicos (T CD4⁺ inicial e final, nadir e CV) e os aspectos sociodemográficos dos indivíduos, como mostra a figura 12. Para T CD4⁺ inicial, foi possível observar correlações positivas com nadir ($p < 0,0001$) e T CD4⁺ final ($p < 0,0001$), além de correlações negativas entre essa variável e a idade ($p = 0,0056$), o tempo de diagnóstico ($p < 0,0473$) e a evolução para aids ($p < 0,0001$). Ademais, houve correlação positiva entre o T CD4⁺ final e seu nadir ($p < 0,0001$).

Em relação ao nadir, as seguintes correlações negativas também foram encontradas: para idade ($p = 0,0017$), tempo de diagnóstico ($p = 0,040$), CV inicial ($p = 0,017$) e, tanto para o estágio aids, já no momento do diagnóstico ($p < 0,0001$), quanto para a evolução clínica da doença, considerando a última avaliação ($p < 0,001$) (Figura 12).

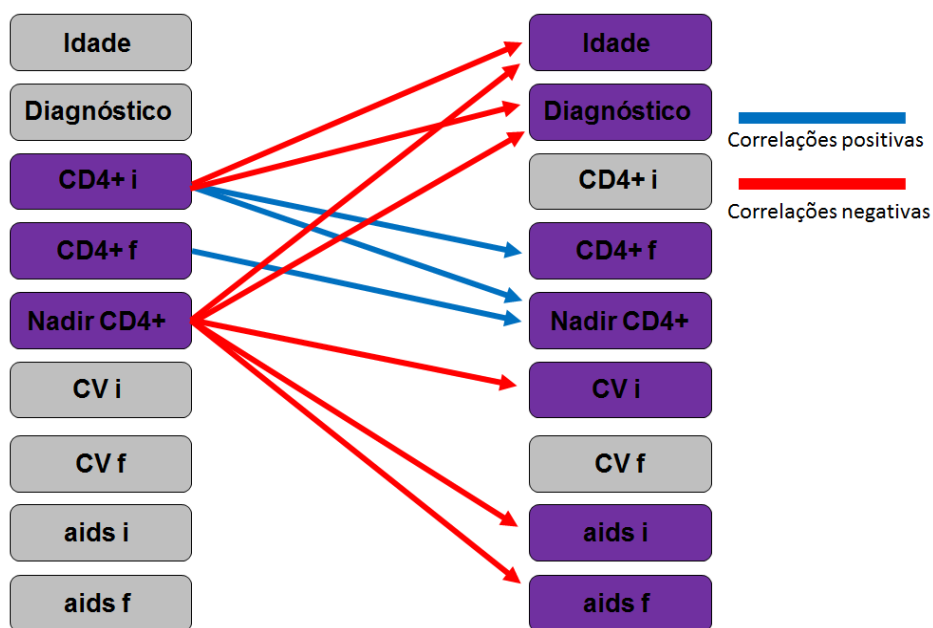


Figura 12. Correlações positivas e negativas entre as variáveis CD4+ inicial e final, Nadir e dados sociodemográficos estudados no primeiro e último momento. Botucatu, 2018

i: momento inicial; f: momento final; CV: carga viral; CD4⁺: contagens de linfócitos T CD4⁺; nadir: menor contagem de T CD4⁺ durante o seguimento; aids: considerada para contagens de T CD4⁺ <200 e/ou presença de infecções oportunistas; Diagnóstico: tempo de diagnóstico. Cinza: não foram encontradas correlações. *Teste estatístico: Correlação de Pearson ($p < 0.05$)*

5.2.4 Linfócitos T CD8⁺: influência nas variáveis estudadas

Na análise por binomial negativa, as menores contagens de linfócitos T CD8⁺ iniciais encontradas, foram nos pacientes que apresentavam tanto o menor nadir de linfócitos T CD4⁺ (<200 cél/mm³, $p=0,004$), quanto menor média de T CD4⁺ inicial (<200 cél/mm³, $p=0,0008$), após categorização destes parâmetros.

Nas correlações de Pearson, ou seja, quando as variáveis se encontravam em seu número absoluto, e não categorizadas, foram encontradas correlações positivas entre as contagens de T CD8⁺ no

primeiro momento e as seguintes variáveis: T CD8⁺ final ($p<0,0001$), T CD4⁺ inicial ($p=0,0007$), nadir de T CD4⁺ ($p=0,0003$) e CV inicial ($p=0,0353$). Foram observadas, também, correlações negativas, tanto das contagens de T CD8⁺ inicial quanto final, com a classificação como aids no primeiro ($p<0,0001$) e no último ($p<0,0001$) momentos (Figura 13).

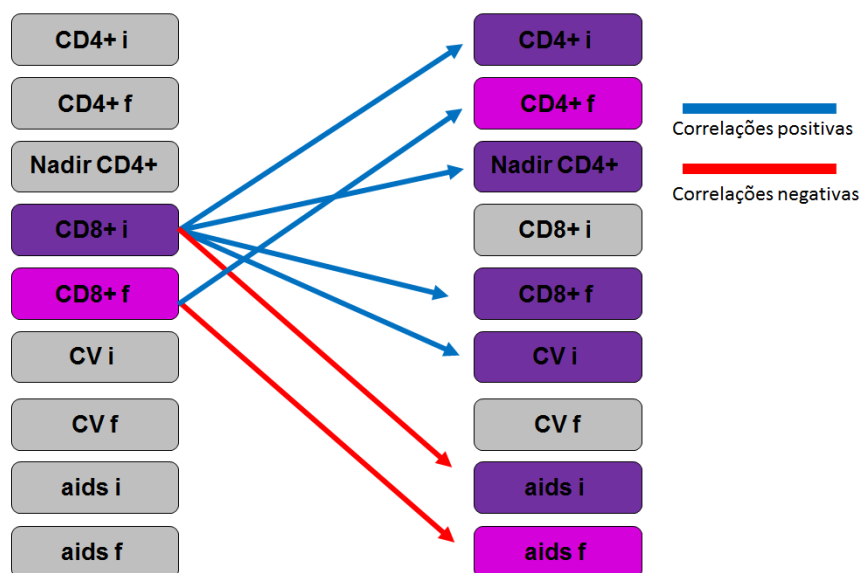


Figura 13. Associações positivas e negativas entre as variáveis estudadas nos dois momentos quanto às contagens de linfócitos T CD8⁺/mm³. Botucatu, 2018

i: momento inicial; f: momento final; CV: carga viral; CD4⁺ e CD8⁺: contagens de linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺; nadir: menor contagem de T CD4⁺ durante o seguimento; aids: considerada para contagens de T CD4⁺ <200 e/ou presença de infecções oportunistas. Cinza: não foram encontradas correlações. Teste estatístico: Correlação de Pearson ($p<0.05$)

O esquema terapêutico pareceu interferir nas últimas contagens de T CD8⁺, pois os indivíduos que utilizavam ITRNN apresentavam, também, as menores médias destas células quando comparados aos que utilizavam IP ($p=0,037$) ou IIN ($p=0,046$), conforme representado na figura 14.

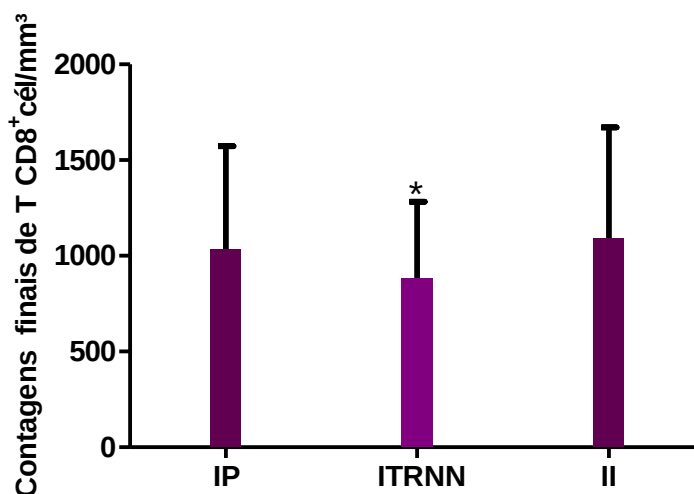


Figura 14. Comparação das contagens de linfócitos T CD8⁺ finais com a terapia antirretroviral atual dos 200 pacientes do estudo. Botucatu, 2018

ITRNN: inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo; IP: inibidor de integrase; IIN: inibidor de integrase. *Diferença estatística ($p=0,046$) *Teste Estatístico: Binomial Negativa*.

A quantidade de trocas de esquemas terapêuticos e fatores sociodemográficos, tais como, sexo, idade, uso de álcool, fumo e drogas ilícitas, não influenciaram nas contagens de linfócitos T CD8⁺.

Para a variável, nadir de T CD8⁺, foram observadas correlações positivas entre essa variável e nadir de T CD4⁺ ($p<0,0001$), T CD4⁺ inicial e final ($p<0,0001$), T CD8⁺ inicial e final ($p<0,0001$), representadas na tabela 2. Foram observadas correlações positivas entre o T CD8⁺ final com nadir de T CD8⁺ ($p<0,0001$), T CD8⁺ inicial ($p<0,0001$) e CD4⁺ final ($p<0,0001$), mostradas também na tabela 2.

Tabela 2. Correlações entre as variáveis imunológicas dos 200 pacientes do estudo. Botucatu, 2018

		NADIR CD4	NADIR CD8	CD4I	CD8I	CD4F	CD8F
	Sig		0,000	0,000	0,001	0,000	0,766
	N	200	200	196	196	200	200
NADIR CD8	Correlação de Pearson	0,284**	1	0,219**	0,703**	0,255**	0,704**
	Sig	0,000		0,002	0,000	0,000	0,000
	N	200	200	196	196	200	200
CD4I	Correlação de Pearson	0,935**	0,219**	1	0,231**	0,722**	-0,059
	Sig	0,000	0,002		0,001	0,000	0,411
	N	196	196	196	196	196	196
CD8I	Correlação de Pearson	0,245**	0,703**	0,231**	1	0,222**	0,428**
	Sig	0,001	0,000	0,001		0,002	0,000
	N	196	196	196	196	196	196
CD4F	Correlação de Pearson	0,789**	0,255**	0,722**	0,222**	1	0,153**
	Sig	0,000	0,000	0,000	0,002		0,030
	N	200	200	196	196	200	200
CD8F	Correlação de Pearson	-0,021	0,704**	-0,059	0,428**	0,153**	1
	Sig	0,766	0,000	0,000	0,000	0,030	

** Correlação significativa de $< 0,01$

* Correlação significativa de $< 0,05$

CD4⁺ I: contagens iniciais de linfócitos T CD4⁺; CD4 F: contagens finais de linfócitos T CD4⁺; CD8⁺

I: contagens iniciais de linfócitos T CD8⁺; CD8⁺ F: contagens finais de linfócitos T CD8⁺;

Teste Estatístico: Correlação de Pearson.

Foram realizados gráficos de dispersão entre os parâmetros analisados, em que nas confluências entre os mesmos parâmetros são apresentados histogramas de dispersão, que demonstram distribuição não normal, conforme mostrado na figura 15.

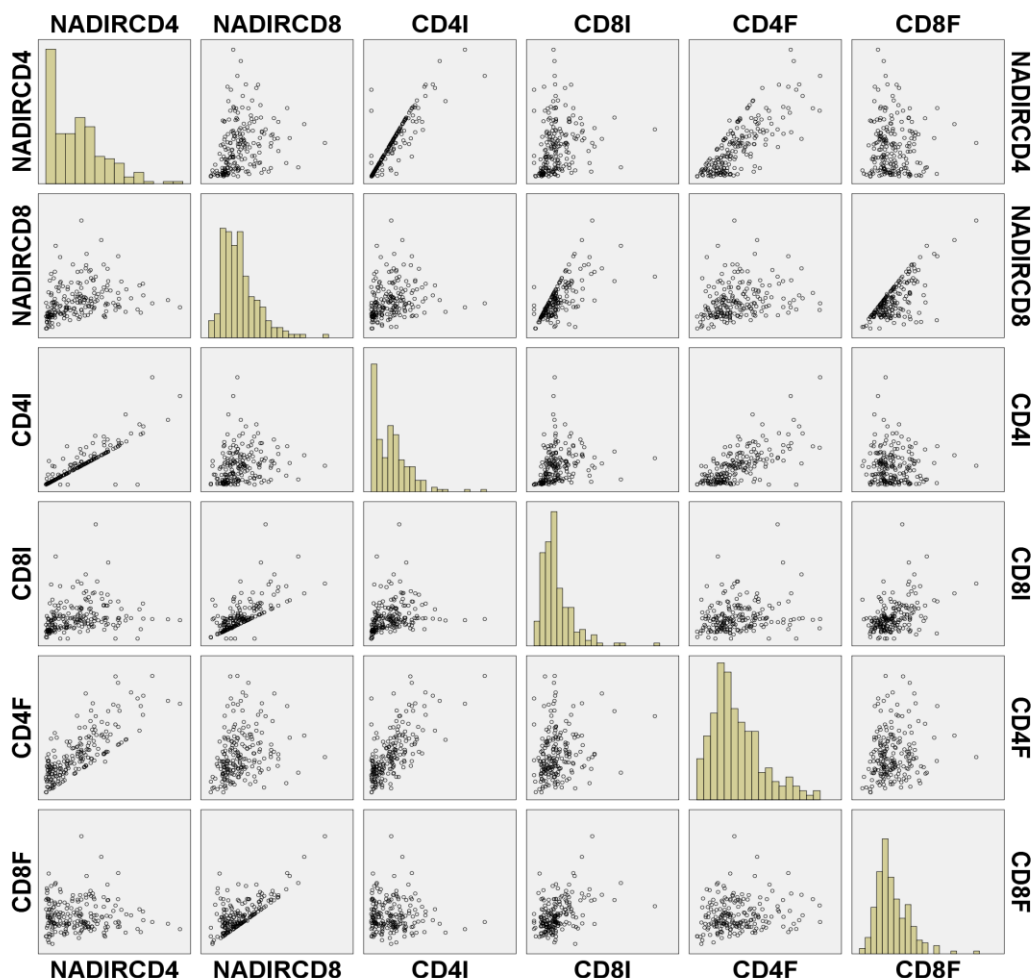


Figura 15. Gráficos de dispersão de T CD4⁺ e seu nadir e T CD8⁺ e seu nadir dos 200 pacientes do estudo. Botucatu, 2018.

Nadir CD4: menores contagens de linfócitos T CD4⁺; Nadir CD8: menores contagens de linfócitos T CD8⁺; CD4 I: contagens de linfócitos T CD4⁺ iniciais; CD4 F: contagens de linfócitos T CD4⁺ finais; CD8 I: contagens de linfócitos T CD8⁺ iniciais; CD8 F: contagens de linfócitos T CD8⁺ finais

Nas tabelas 3 e 4 estão apresentados modelos multivariados de regressão linear de preditores do T CD8⁺ final, sem e com a inclusão da informação sobre presença de aids. Em ambos os modelos, houve correlação negativa com nadir de T CD4⁺ e positiva com nadir de T CD8⁺ e T CD4⁺ final.

Tabela 3. Modelo de regressão linear de parâmetros T CD4⁺ e T CD8⁺ dos 200 pacientes do estudo. Botucatu, 2018

Modelo	Coeficientes ^a						
	Coeficientes não padronizados		Coeficientes padronizados			Intervalo de confiança para B 95%	
	B	Erro padrão	Beta	t	Sig	Limite inferior	Limite superior
1 (Constante)	356,863	51,736		6,898	0,000	254,813	458,913
CD4I	0,033	0,196	0,022	0,167	0,868	-0,353	0,419
CD8I	-0,086	0,045	-0,123	-1,900	0,059	-0,175	0,003
NADIRCD4	-0,997	0,263	-0,553	-3,799	0,000	-1,515	-0,479
NADIRCD8	1,022	0,080	0,847	12,721	0,000	0,863	1,180
CD4F	0,511	0,096	0,386	5,338	0,000	0,322	0,7

a. Variável Dependente CD8F

Nadir CD4⁺: menores contagens de linfócitos T CD4⁺; Nadir CD8⁺: menores contagens de linfócitos T CD8⁺; CD4 I: contagens de linfócitos T CD4⁺ iniciais; CD4⁺ F: contagens de linfócitos T CD4⁺ finais; CD8⁺ I: contagens de linfócitos T CD8⁺ iniciais; CD8⁺ F: contagens de linfócitos T CD4⁺ finais

Tabela 4. Modelo de regressão linear de parâmetros T CD4⁺, T CD8⁺ e aids dos 200 pacientes do estudo. Botucatu, 2018

Modelo	Coeficientes ^a						
	Coeficientes não padronizados		Coeficientes padronizados			Intervalo de confiança para B 95%	
	B	Erro padrão	Beta	t	Sig	Limite inferior	Limite superior
1 (Constante)	263,782	73,576		3,585	0,000	118,642	408,921
CD4I	0,064	0,195	0,043	0,328	0,743	-0,321	0,45
CD8I	-0,076	0,045	-0,108	-1,687	0,093	-0,165	0,013
NADIRCD4	-0,852	0,269	-0,473	-3,172	0,002	-1,382	-0,322
NADIRCD8	1,011	0,080	0,838	12,658	0,000	0,853	1,168
CD4F	0,477	0,102	0,360	4,674	0,000	0,276	0,678
MIA	139,039	59,937	0,143	2,32	0,021	20,804	257,274
MFA	-61,299	76,323	-0,043	-0,803	0,423	-211,86	89,261

a. Variável Dependente CD8F

Nadir CD4: menores contagens de linfócitos T CD4⁺; Nadir CD8: menores contagens de linfócitos T CD8⁺; CD4 I: contagens de linfócitos T CD4⁺ iniciais; CD4 F: contagens de linfócitos T CD4⁺ finais; CD8 I: contagens de linfócitos T CD8⁺ iniciais; CD8 F: contagens de linfócitos T CD4⁺ finais; MIAc: momento inicial aids; MFAc: momento final aids.



6. Discussão

Para o presente estudo foram analisados 200 pacientes portadores de HIV/aids, cuja maioria era do sexo masculino, composto principalmente por heterossexuais, com média de idade de 40 ($\pm$ 12,6) anos, com baixa escolaridade e cor da pele branca. Dados oficiais do Brasil mostram semelhança em relação ao sexo com os do presente estudo, pois durante toda a epidemia, de 1980 a julho de 2018, foram notificados 65,5% de casos em homens. Em contrapartida, os indivíduos analisados neste trabalho apresentam idade acima da encontrada nos dados oficiais, em que a faixa etária de transmissão é entre 25 a 39 anos, em sua maioria de transmissão heterossexual, com tendência de aumento de casos entre homens que fazem sexo com homens, nos últimos 10 anos.^{2,3}

Considerando a escolaridade dos brasileiros infectados pelo HIV, também houve semelhança com o presente estudo, pois a maioria tinha ensino fundamental incompleto, sendo mais baixa entre as mulheres. Ainda, no Brasil, vem ocorrendo aumento do número de casos entre pessoas com menor instrução, inclusive entre analfabetos, talvez, pelo avanço da epidemia para pequenas cidades.^{75,76}

No que se refere à cor da pele, tem-se observado diminuição de casos entre indivíduos de cor branca e aumento dos pardos, nos últimos 10 anos, dado diferente do encontrado neste estudo, cuja proporção de brancos foi de 82,5%. Isso pode ser explicado pela maior proporção de

indivíduos brancos procedentes do estado de São Paulo, o qual correspondem a 70,4%, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2010.⁷⁷

Observou-se que 51,7% dos indivíduos não usavam qualquer tipo de droga, incluindo álcool e cigarros, frequência menor do que a esperada, já que dados brasileiros mostram que o alcoolismo é mais frequente na população infectada por HIV, sendo que, entre homossexuais e usuários de drogas, há prevalência ainda maior de abuso e dependência de álcool.⁷⁸

A infecção pelo HIV cursa com amplo espectro de apresentações clínicas, que podem ser divididas em três períodos: fase de infecção aguda ou síndrome retroviral aguda, que compreende o período das primeiras semanas após a infecção, nas quais o indivíduo pode apresentar manifestações clínicas inespecíficas; fase de latência clínica, caracterizada pela ausência de sinais e sintomas; e aids, a fase mais avançada da doença.⁷⁹ Assim, a presença de infecções oportunistas graves, como por exemplo, pneumocistose, neurotoxoplasmose e meningoencefalite criptocócica, e de neoplasias, sarcoma de Kaposi e linfomas não Hodgkin caracteriza a aids, fase na qual as contagens de linfócitos T CD4⁺ encontram-se abaixo de 200 células/mm³.^{80,81} A evolução da infecção pelo HIV pode acelerar ainda mais o aparecimento de doenças decorrentes dos processos inflamatórios crônicos, tais como, miocardiopatia, nefropatia e neuropatias.⁸² No presente estudo, não foi possível realizar análise

adequada para correlacionar as células T CD8⁺ e os diversos tipos de infecções oportunistas, ou então, realizar correlações entre estas células e as coinfeções e as doenças não associadas à aids. Entretanto, há diversos estudos que mostram associações entre os CTL e a presença de outras infecções e de comorbidades não aids.^{66,83,84}

Baixas contagens de linfócitos T CD4⁺ podem refletir o prognóstico da evolução da doença, devido à associação com a deterioração clínica. Em indivíduos não tratados, estima-se que o tempo médio entre o contágio e o início das manifestações clínicas, seja em torno de 10 anos. Diferenças individuais, no entanto, interferem na evolução da infecção, que pode ser muito acelerada ou muito lenta.⁸⁵

No presente estudo, 43,0% dos pacientes tiveram seu diagnóstico tardio, ou seja, já com aids, propriamente dita. Essa proporção pode ser considerada elevada, quando comparada aos dados do Brasil que indicam diminuição da porcentagem de indivíduos com contagens de linfócitos T CD4⁺ abaixo de 200 células/mm³, que em 2009 foi de 31,0% e em 2014, de 26,0%.⁸⁶ Talvez, poder-se-ia considerar as dificuldades de acesso aos serviços de saúde em cidades pequenas e do interior do estado, levando-se em conta também o poder aquisitivo dessas pessoas, além do medo de sua exposição ao ter o diagnóstico. Em relação à evolução para óbito, foi observado apenas em 4,0% dos estudados, sendo que no Brasil, essa porcentagem durante toda a epidemia é maior na região sudeste, que também é a mais acometida em número de casos.²

Na observação dos avanços alcançados no conhecimento da infecção pelo HIV, destaca-se a evolução do tratamento antirretroviral. Este tratamento, cuja história teve início com monoterapia com zidovudina (AZT) a partir de 1987, de 1993 a 1996, consolidou-se com a terapia dupla e, a partir de 1996, com a terapia tríplice, com associação dos inibidores de protease.⁸⁷

A introdução da terapia logo após o diagnóstico da infecção pelo HIV, como recomendado nos dias atuais, colabora para melhor resposta no controle da viremia e, conseqüentemente, imunológico.⁸⁸ No presente estudo, notou-se início imediato de TARV para quase 100,0% dos 200 pacientes infectados pelo HIV que fazem acompanhamento no SAEI-DAM. Deve-se esclarecer que esse estudo teve início em 2012 quando não havia, ainda, recomendação de início imediato de TARV no Brasil, o que ocorreu a partir de 2014.^{89,90} Assim, o esquema preferencial para início de TARV até 2017⁹¹ era composto por dois ITRN associados a um ITRNN, por isso, a maioria (64,5%) dos pacientes recebeu essa última classe como terceira droga e, 48,9% deles ainda mantinham esse mesmo esquema terapêutico no último momento avaliado. Houve correlação positiva entre o uso de ITRNN e CV indetectáveis, mostrando boa eficácia dessa classe de medicamentos.

Para a maior parte da casuística não foi realizada nenhuma troca de esquema terapêutico, porém, 40,0% dos pacientes foram submetidos a uma ou até mais de quatro trocas, não especificando, no entanto, seus

motivos, se por falha ou reações adversas aos medicamentos.

O uso racional de medicamentos antirretrovirais, considerando parâmetros não apenas de eficácia, mas efetividade, toxicidade e comodidade posológica, é uma das diretrizes das indicações da TARV no Brasil. Os avanços no tratamento antirretroviral e um melhor entendimento da resistência aos medicamentos contra o HIV tornam possível considerar a mudança de um regime eficaz para um regime alternativo em algumas situações. Vários podem ser os motivos para trocas de esquemas terapêuticos, tais como, falha virológica e, eventualmente, imunológica, seja por resistência ou adesão inadequada, eventos adversos, interações medicamentosas, planejamento de gravidez e comorbidades associadas. As trocas terapêuticas também podem ocorrer devido à exclusão de alguns antirretrovirais e a inclusão de novos, mais potentes, com menos efeitos adversos, com maior comodidade posológica, etc, pelo Programa governamental específico.⁹¹

Quando foram estudadas as contagens de linfócitos T CD4⁺ no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV, observou-se que a média encontrava-se em 364,3 ($\pm 322,3$), com mediana de 327, sendo a variação muito ampla, de três a 2.068 células/mm³. Nota-se que a mediana apresentava-se abaixo de 350 células/mm³, um dos parâmetros utilizados para avaliar gravidade e condição de priorização para início de TARV no Brasil.^{91,92} Ao final do período de seguimento dos indivíduos aqui estudados, cuja média do tempo foi de 41,4 ($\pm 17,7$) meses, observou-se

aumentos nas contagens de T CD4⁺, sendo a média de 591,4, com mediana de 536,5 e também com grande variação, de cinco a 1799 células/mm³. Os dados demonstram que parte dos pacientes não apresentava resposta terapêutica aos antirretrovirais. No entanto, não foram estudadas as possíveis causas para essa falha, se não adesão ou resistência aos antirretrovirais, dentre outras.

Após média do tempo de uso da TARV de 38,3 ($\pm 17,7$) meses, mais de um quarto dos pacientes não apresentava CV indetectáveis. No entanto, o menor tempo de terapia foi de 12 meses, o suficiente para se esperar resposta adequada, com indetectabilidade da CV.⁹³

Ainda referente às contagens iniciais de T CD4⁺ pode-se observar que houve correlações positivas destas com seu nadir e suas contagens ao final do período de observação. Dessa forma, sabe-se que quanto menor o nadir de T CD4⁺, mais lenta será a resposta à TARV e pior o prognóstico da doença.⁹⁴

Os linfócitos T CD8⁺, objeto principal do presente estudo, encontravam-se, no primeiro atendimento, em média de 1.011,4 ($\pm 678,4$), com mediana de 897,5, variando de 51 a 5.287 células/mm³. No momento final do estudo, essas contagens eram em média de 965,8 ($\pm 475,1$), com mediana de 1.253 e variação de 85 a 3.405 células/mm³.

Contagens muito elevadas de linfócitos T CD8⁺ e sua rápida ativação são esperadas na infecção pelo HIV/aids, a partir do contágio,

principalmente na fase aguda, evidenciando importante papel citotóxico dessas células no controle da viremia e da infecção.^{95,96}

Há de se considerar também que tanto a diminuição das células T CD8⁺ quanto a baixa relação CD4⁺/CD8⁺ estão associadas ao aumento da morbimortalidade, podendo ser estes, marcadores de inflamação, aguda e crônica, bem como, de prognóstico em PVHA, conforme sugerido por alguns autores.^{83,84}

No presente estudo, observou-se que menores contagens de linfócitos T CD8⁺, no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV, ocorreram nos indivíduos que apresentavam T CD4⁺ e seu nadir abaixo de 200 células/mm³ e naqueles que se encontravam na fase aids, tanto no momento inicial quanto final, indicando que a depleção das células T CD8⁺ após infecção aguda leva a um alto nível de viremia, dificultando a ativação e eficácia citotóxica das células T CD8⁺.^{97,98} Assim, neste caso fica claro a importância da manutenção dos altos níveis de T CD8⁺ para a evolução mais lenta da infecção.

Esta relação da função de linfócitos T CD8⁺ e o prognóstico da infecção pelo HIV têm sido analisados há muito tempo, como no estudo de Caruso *et al.*⁶⁶, no qual se observou diminuição da ativação dessas células conforme pior prognóstico, ou seja, houve diminuição na expressão de CD8⁺CD28⁺ com aumento na expressão de CD8⁺CD28⁻ na progressão da doença. A partir disso, os autores sugeriram que o estágio mais avançado da doença pode ser reflexo da falha de atividade citotóxica, que levou a

uma alta replicação viral e as decorrentes manifestações clínicas. No entanto, este estudo pode ser alvo de questionamento no que diz respeito de seu delineamento, uma vez que a composição dos grupos, pois pacientes na fase assintomática foram incluídos no mesmo grupo de pacientes com infecção aguda pelo HIV, o que já caracteriza uma heterogeneidade entre eles, especialmente em relação ao estado inflamatório e de ativação imune. Pacientes em condições sintomáticas como candidíase oroesofágica, displasia e carcinoma cervicais e sintomas constitucionais foram separados do grupo que era composto por indivíduos com aids que apresentavam infecções oportunistas. Apesar de o estudo contar com um grupo controle de indivíduos saudáveis, os demais grupos apresentavam muitas características sobrepostas e/ou variáveis confundidoras na análise dos resultados.

No entanto, o presente estudo encontrou alguns dados que não eram esperados, e que mostraram uma relação inversa entre as altas contagens de células T CD8⁺ e pior prognóstico da infecção. Afinal, as menores contagens de células T CD8⁺ estavam presentes em pacientes que utilizavam ITRNN comparados aos que faziam uso das outras classes terapêuticas. Esse achado, junto ao fato da ocorrência de maior indetectabilidade da CV nestes mesmos indivíduos, poderia indicar melhor resposta terapêutica aos ITRNN e conseqüentemente, menor necessidade de células T CD8⁺ com função citotóxica. Inclusive, no presente estudo foi constatada também, correlação positiva entre a CV inicial e T CD8⁺ inicial.

Esta hipótese também foi levantada por Ogg *et al.*⁹⁹, que relataram considerável diminuição nas contagens de células T CD8⁺ nas primeiras semanas após o início da TARV, provavelmente devido à supressão viral.

As flutuações nas contagens de T CD8⁺ poderiam estar relacionadas, também, ao esquema utilizado pelos pacientes. Assim, Martin *et al.*¹⁰⁰, em 2016, avaliaram retrospectivamente, o impacto dos diferentes esquemas terapêuticos utilizados e as contagens de linfócitos T CD8⁺ e que mantiveram CV indetectável por 24 meses. Os pacientes foram submetidos à TARV de primeira linha com dois ITRN + um IP associado à ritonavir, dois ITRN + um ITRNN ou três ITRN e os autores observaram que apesar do controle da viremia, o número das células T CD8⁺ permaneceu elevado somente naqueles que utilizaram a associação de três ITRN e, este esquema apresentou relação direta com as menores contagens e nadir de T CD4⁺ e, portanto, com o pior prognóstico. Desta forma, os autores sugeriram que a média de T CD8⁺ e a deficiência na restauração imunológica dos pacientes não dependem apenas do tempo de início da TARV, mas também, da escolha do regime farmacológico, que pode influenciar diretamente nesta resposta.

Ainda, no que se refere à dinâmica das células T CD8⁺, Ghiglione *et al.*¹⁰¹ verificaram que as células T CD8⁺ de memória, inclusive as HIV-específicas, apresentaram maior comprometimento funcional conforme evolução da doença, ou seja, a maturação destas células foi mais prejudicada nos pacientes com infecção crônica, em comparação àqueles

com infecção aguda, o que reforça a importância da instauração de intervenções precoces para prevenir danos imunes irreversíveis.

De modo um pouco diferente, no presente estudo, a análise dos dados utilizando modelos multivariados de regressão linear dos preditores das contagens finais de T CD8⁺, apontaram correlações positivas tanto com o nadir de T CD8⁺ quanto com a condição de aids no momento inicial, ou seja, os pacientes com diagnóstico recente e que já estavam sintomáticos e os que apresentavam maior nadir de T CD8⁺, foram preditores de maior número destas células no momento final do estudo. Estes dados, junto à correlação negativa entre T CD8⁺ final e o nadir de T CD4⁺, também encontrada no presente estudo, apontam possível relação entre diminuição do nadir de T CD4⁺, decorrente da maior viremia, com as elevações de células T CD8⁺ finais, devido à intensa atividade citotóxica necessária para este controle replicativo.

Hellenberg *et al*¹⁰², avaliaram a evolução para morte e a dinâmica dos linfócitos T CD8⁺ em pacientes em uso de TARV e observaram que contagens de linfócitos T CD8⁺ abaixo de 500 células/mm³, estavam relacionadas à alta mortalidade por aids e contagens acima de 1500 células/mm³ relacionavam-se à mortalidade por doenças não associadas à aids.

No entanto, vale ressaltar que nossos resultados se referem ao número absoluto total de linfócitos T CD8⁺, e não de uma subpopulação específica, como o estudo de Ghiglion *et al*.¹⁰⁰, cujo foco foi o de células T

CD8⁺ de memória. Seria importante analisar estas diferentes populações celulares, ao longo da infecção e em uma coorte mais homogênea, quanto das características clínicas e sociodemográficas/comportamentais.



Considerações finais

7. Considerações Finais

Os dados socioemográficos da casuística do presente estudo mostraram-se semelhantes aos dos casos de HIV/aids notificados no Brasil, incluindo aspectos epidemiológicos referentes às categorias de exposição ao vírus. Diagnóstico tardio, já na fase de doença avançada, foi encontrado em proporção bem maior do que os demonstrados em dados oficiais do Brasil e do estado de São Paulo.²

Em relação à TARV, encontrou-se que cerca de 60,0% dos pacientes mantinham o primeiro esquema terapêutico ao final do período de estudo, que variou de 12 a 72 meses e, as CV indetectáveis nesse momento estavam relacionadas na maioria ao uso de ITRNN, e não aos IP e IIN. Apesar de quase 75,0% dos pacientes estarem ao final do período de estudo com CV não detectáveis, essa proporção está abaixo da meta (90 – 90 – 90) da Organização Mundial de Saúde para 2020 que indica necessidade de CV indetectáveis em pelo menos 90,0% das pessoas em TARV.¹⁰³

Correlações positivas das contagens iniciais de T CD4⁺ com seu nadir e contagens finais de T CD4⁺ foram dados que correspondem ao esperado, indicando maior aumento dessas células e melhor resposta ao tratamento quanto mais alto esse nadir. Ao contrário, quanto menores as contagens de T CD4⁺, maior a chance de evolução para aids, indicando diagnóstico tardio da infecção.

Em relação à variável dependente T CD8⁺, verificou-se por regressão linear, que ela poderia sofrer influência das seguintes variáveis: nadir de T CD8⁺ e T CD4⁺, médias finais de T CD4⁺ e condição de aids no momento inicial.

Com este estudo, foi possível constatar que, para melhor entendimento da importância de baixas ou altas contagens de T CD8⁺, é necessário levar em consideração o período analisado, se o paciente se encontra em infecção recente ou tardia.

Portanto, na análise de correlação de Pearson, pôde-se observar que as menores contagens de linfócitos T CD8⁺ no momento inicial foram associadas, tanto às menores contagens iniciais de linfócitos T CD4⁺, quanto ao menor nadir de T CD4⁺ e à classificação de aids nos primeiro e último momentos analisados, sugerindo pior prognóstico. Assim, em uma infecção mais recente, as altas contagens de T CD8⁺ podem ser benéficas, uma vez que a alta atividade citotóxica dessas células colabora para o controle da viremia e melhor evolução clínica.

Por outro lado, neste estudo, considerando apenas o momento final, foram encontradas correlações entre menores contagens de T CD8⁺ com o uso de ITRNN e a alta indetectabilidade da CV, podendo indicar melhor prognóstico. Desta forma, na infecção mais tardia, as contagens relativamente mais baixas dessas células seriam benéficas, o que poderia ser reflexo da menor necessidade da atividade efetora dos linfócitos T CD8⁺ nos pacientes com infecção crônica e estabilidade clínica.

Vale ressaltar que as baixas ou altas contagens de linfócitos T CD8⁺, considerando seu número absoluto, com a evolução ou não para aids, podem não significar uma relação direta entre estas variáveis. Tal afirmação só seria possível, por meio de uma investigação laboratorial mais complexa, analisando o papel efetor destas células em conjunto com a presença de manifestações clínicas, oscilações nas contagens de T CD4⁺ e carga viral, além do desfecho clínico. Uma abordagem que poderia ser realizada nesta investigação seria a avaliação de marcadores de ativação e de imunossenescência (CD28⁻, CD57⁺, CD38⁺), além dos perfis citotóxicos, Tc17 (IL-17⁺), Tc1 (IL-2⁺), Tc2 (IL-4⁺) e Tc10 (IL-10⁺), presentes nos linfócitos T CD8⁺, ao longo da evolução da infecção pelo HIV.^{104,105}

Conclui-se, portanto, que fica clara a importância da manutenção dos altos níveis de T CD8⁺ na infecção mais recente, para a evolução mais lenta da infecção e que baixos níveis destas células na infecção mais tardia, garantiriam estabilidade clínica e melhor prognóstico.



Referências

8. Referências

1. Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS [internet] Disponível em: unaids.org.br/estatísticas Acesso em 11/09/2018
2. Boletim Epidemiológico C.R.T.- DST/AIDS.C.V.E Ano IV nº01 Junho 2018 [internet] Acesso em 20/01/2019
3. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS Ano V nº01 2016 [internet] Disponível em: www.aids.gov.br Acesso em 11/09/2018
4. Global AIDS monitoring 2018: indicators for monitoring the 2016 United Nations Political Declaration on HIV and AIDS. Geneva: UNAIDS; 2018 (http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2017-Global-AIDS-Monitoring_en.pdf).
5. Johnston LG, Sabin ML, Prybylski D, Sabin K, McFarland W, Baral S et al. Policy and practice: the importance of assessing self-reported HIV status in bio-behavioural surveys. Bull World Health Organ. 2016;94:605–12.
6. Girard E., Antonella D'ARMINIO, MONFORTE Antonella, LAURA CAMONI, Curare la malattia da HIV: ritorno al paziente? Recenti Prog Med 2016; 107: 525-550
7. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, et al. Narrowing the gap in life expectancy between HIV-infected and HIVuninfected individuals with access to care. J Acquir Immune Defic Syndr 2016 Mar 29
8. Nakagawa F, May M, Phillips A. Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications. Curr Opin Infect Dis 2013; 26: 17-25
9. Cao W, Jamieson BD, Hultin LE, Hultin PM, Effros RB, Detels R. Premature aging of T cells is associated with faster HIV-1 disease progression. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50(2):137–47.
10. Cockerham et al. Association of HIV infection, demographic and cardiovascular risk factors with all-cause mortality in the recent HAART era. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;53:102-6.
11. Weber et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency vírus: the D:A:D study. Ach Intern Med 2006;166:1632-41.
12. Justice et al. Prioritizing primary care in HIV: comorbidity, toxicity, and demography. Top HIV Med 2006-2007;14:159-63.
13. Sackoff et al. Causes of death among persons with aids in the era of highly active antirretroviral therapy: New York City. Ann Intern Med 2006;145:397-406.
14. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. N Engl J Med 2016 Jul 18

15. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modeling study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 810-8.
16. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular*. 6ª edição. Elsevier; 2006.
17. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular*. 5ª edição. Elsevier; 2005.
18. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV Infection: epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention. *Seminar*. 2014; 1-14.
19. De Clercq, E. Recent developments in the chemotherapy of HIV infections.; *Pure Appl. Chem.* 1998, 70, 567
20. Hyryn, D. M.; Okabe, M.; AIDS-driven nucleoside chemistry. *Chem. Rev.* 1992, 92, 1745
21. Tantillo, C.; Ding, J.; Jacobo-Molina, A.; Nanni, R. G.; Boyer, P. L.; Hughes, S. H.; Pawels, R.; Andries, K.; Janssen, P. A. J.; Arnold, E. J.; Locations of anti-AIDS drug binding sites and resistance mutations in the three-dimensional structure of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *J. Mol. Biol.* 1994, 243, 369.
22. Wlodawer, A.; Vondrasek, J.; Annu. Inhibitors of HIV-1 protease: a major success of structure-assisted drug design. *Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 1998, 27, 249.
23. Engelman, A.; Englund, G.; Orenstein, J. M.; Martin, M. A.; Craige, R.; Multiple effects of mutations in human immunodeficiency virus type 1 integrase on viral replication. *J. Virol. Methods* 1995, 69, 2729.
24. Romanelli RMC, Pinto JA, Melo LJ, Vasconelos MA, Pereira RM. Efetividade da terapia anti-retroviral dupla e tríplice em crianças infectadas pelo HIV. *Arch Pediatr Urug.* 2008;79:246-52.
25. Ministério da Saúde. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV 2008. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
26. Negro E, Massanella M, Puig J, Pérez-Alvarez N, Gallego-Escuredo JM, Villarroya J, et al. Nadir CD4 T cell count as predictor and high CD4 T cell intrinsic apoptosis as final mechanism of poor CD4 T cell recovery in virologically suppressed HIVinfected patients: clinical implications. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1300-8.
27. Pineda JA, Alcamí J, Blanco JR, Blanco J, Boix V, Casado JL, et al. Hot immunological topics in HIV infection. *J AIDS Clinic Res.* 2011;2:118.
28. Anastos K, Kalish LA, Hessel N. et al. The relative value of CD4 cell count and quantitative HIV-1 RNA in predicting survival in HIV-1-infected women: results of the women's interagency HIV study. *AIDS.* 1999;13:1717-1726

29. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, et al. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1159-1166.
30. Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH, et al. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:48-61.
31. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-4):1-207; quiz CE201-204.
32. Masur H, Kaplan JE, Holmes KK. Guidelines for prevention of opportunistic infections among HIV-infected persons—2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *Ann Intern Med*. 2002;137(pt2):435-478.
33. Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul et al. Time to initiate antiretroviral therapy between 4 weeks and 12 weeks of tuberculosis treatment in HIV-infected patients: results from the TIME study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60:377-383.
34. San-Andres FJ, Rubio R, Castiella J, et al. Incidence of acquired immunodeficiency syndrome-associated opportunistic diseases and the effect of treatment on a cohort of 1115 patients infected with human immunodeficiency virus, 1989-1997. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1177-1185.
35. Gandhi RT, Walker BD. Immunogenic control of HIV-1. *Ann. Rev. Med* 2002; 53:149-72.
36. Ismail N, Olano JP, Feng HM, Walker DH. Current status of immune mechanisms of killing of intracellular microorganisms. *FEMS Microbiol Lett*. 2002; 207(2): 111-20.
37. Hogan CM, Hammer SM. Host determinants in HIV infection and disease. Part 1: cellular and humoral immune responses. *Ann Intern Med*. 2001;134 (9 Pt 1):761-76.
38. Walker BD, Chakrabarti S, Moss B, Paradis TJ, Flynn T, Durno AG, Blumberg RS, Kaplan JC, Hirsch MS, Schooley RT. HIV-specific cytotoxic T lymphocytes in seropositive individuals. *Nature*. 1987;328(6128):345-8.
39. Yang OO, et al. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 replication by CD8+ cells: evidence for HLA class I-restricted triggering of cytolytic and noncytolytic mechanisms. *J Virol*. 1997;71(4):3120–3128.
40. Demers KR, Reuter MA, Betts MR. CD8(+) T-cell effector function and transcriptional regulation during HIV pathogenesis. *Immunological reviews*. 2013; 254(1):190–206.
41. Migueles SA, Weeks KA, Nou E, Berkley AM, Rood JE, Osborne CM, et al. Defective human immunodeficiency virus-specific CD8+ T-cell polyfunctionality, proliferation,

- and cytotoxicity are not restored by antiretroviral therapy. *Journal of virology*. 2009; 83(22):11876–89.
42. Zimmerli SC, Harari A, Cellera C, Vallelian F, Bart PA, Pantaleo G. HIV-1-specific IFN- γ /IL-2- secreting CD8 T cells support CD4-independent proliferation of HIV-1-specific CD8 T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005; 102(20):7239–44.
 43. Migueles SA, Laborico AC, Shupert WL, Sabbaghian MS, Rabin R, Hallahan CW, et al. HIV-specific CD8 $^{+}$ T cell proliferation is coupled to perforin expression and is maintained in nonprogressors. *Nature immunology*. 2002; 3(11):1061–8.
 44. Almeida JR, Price DA, Papagno L, Arkoub ZA, Sauce D, Bornstein E, et al. Superior control of HIV-1 replication by CD8 $^{+}$ T cells is reflected by their avidity, polyfunctionality, and clonal turnover. *The Journal of experimental medicine*. 2007; 204(10):2473–85.
 45. Betts MR, Nason MC, West SM, De Rosa SC, Migueles SA, Abraham J, et al. HIV nonprogressors preferentially maintain highly functional HIV-specific CD8 $^{+}$ T cells. *Blood*. 2006; 107(12):4781–9.
 46. Hersperger AR, Pereyra F, Nason M, Demers K, Sheth P, Shin LY, et al. Perforin expression directly ex vivo by HIV-specific CD8 T-cells is a correlate of HIV elite control. *PLoS pathogens*. 2010; 6(5): e1000917.
 47. Chen H, Piechocka-Trocha A, Miura T, Brockman MA, Julg BD, Baker BM, et al. Differential neutralization of human immunodeficiency virus (HIV) replication in autologous CD4 T cells by HIV-specific cytotoxic T lymphocytes. *Journal of virology*. 2009; 83(7):3138–49.
 48. Migueles SA, Osborne CM, Royce C, Compton AA, Joshi RP, Weeks KA, et al. Lytic granule loading of CD8 $^{+}$ T cells is required for HIV-infected cell elimination associated with immune control. *Immunity*. 2008; 29(6):1009–21.
 49. Saez-Cirion A, Lacabaratz C, Lambotte O, Versmisse P, Urrutia A, Boufassa F, et al. HIV controllers exhibit potent CD8 T cell capacity to suppress HIV infection ex vivo and peculiar cytotoxic T lymphocyte activation phenotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007; 104(16):6776–81.
 50. Appay V, Nixon DF, Donahoe SM, Gillespie GM, Dong T, King A, et al. HIV-specific CD8 $^{+}$ T cells produce antiviral cytokines but are impaired in cytolytic function. *The Journal of experimental medicine*. 2000; 192(1):63–75.
 51. Schellens IM, Borghans JA, Jansen CA, De Cuyper IM, Geskus RB, van Baarle D, Miedema F. Abundance of early functional HIV-specific CD8 $^{+}$ T cells does not predict AIDS-free survival time. *PLoS ONE*. 2008;3(7):e2745.

52. Shan L, Deng K, Shroff NS, Durand CM, Rabi SA, Yang HC, et al. Stimulation of HIV-1-specific cytolytic T lymphocytes facilitates elimination of latent viral reservoir after virus reactivation. *Immunity* (2012) 36(3):491–501. doi:10.1016/j.immuni.2012.01.014
53. Helleberg M, Kronborg G, Ullum H, Ryder LP, Obel N, Gerstoft J. Course and clinical significance of CD8+ T-cell counts in a large cohort of HIV-infected individuals. *J Infect Dis.* 2015;211(11):1726–34.
54. Barry M, Bleackley RC. Cytotoxic T lymphocytes: all roads lead to death. *Nature reviews Immunology.* 2002; 2(6):401–9.
55. Podack ER. Killer lymphocytes and how they kill. *Current opinion in cell biology.* 1989; 1(5):929–33.
56. Deeks SG, Walker BD. Human immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. *Immunity.* 2007; 27(3): 406-16.
57. Betts MR, Nason MC, West SM, De Rosa SC, Miguelis SA, Abraham J, et al. HIV nonprogressors preferentially maintain highly functional HIV-specific CD8+ T cells. *Blood* 2006; 107(12): 4781-9.
58. Goonetilleke N, Liu MK, Salazar-Gonzalez JF, Ferrari G, Giorgi E, Ghanusov VV, et al. The first T cell response to transmitted/founder virus contributes to the control of acute viremia in HIV-1 infection. *J Exp Med.* 2009;206(6):1253–72.
59. Ndhlovu ZM, et al. Magnitude and kinetics of CD8+ T cell activation in hyperacute HIV infection impact viral set point. *Immunity.*2015;43(3):591–604.
60. Streeck H, Lu R, Beckwith N, Milazzo M, Liu M, Routy JP, et al. Emergence of individual HIV-specific CD8 T cell responses during primary HIV-1 infection can determine long-term disease outcome. *J Virol.*2014;88(21):12793–801.
61. Ananworanich J, Vandergeeten C, Chomchey N, Phanuphak N, Ngauy V, Sekaly R-P, et al. Early ART Intervention restricts the seeding of the HIV reservoir in long-lived central memory CD4 T cells. Abstract #47. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2013 Mar 3–6; Atlanta, GA. 2013.
62. Roederer M, Dubs JG, Anderson MT, Raju PA, Herzenberg LA, Herzenberg LA. CD8 naive T cell counts decrease progressively in HIV-infected adults. *J Clin Invest.* 1995;95(5):2061–6.
63. Deeks, S.C; Tracy, R.; Douke, D.C; Systemic effects on inflammation of health during chronic HIV infection. *Immunity* 2013; 39:633-45.
64. Lempicki R.A, Kovacs J.A, Baseler M.W, et al; Impact of HIV-1 infection highly active antiretroviral therapy on the kinetics of CD4+ and CD8+ T-cell turnover in HIV-infected patients. *Proc Natl Sci USA* 2000; 97:13778-83.

65. Hellerstein, M, Hanley, M.B et al. Directly measured kinetics of circulating T lymphocytes in normal and HIV-1-infected humans. *Nat Med* 1999; 5:83-9.
66. Caruso A, Cantalamessa A, Licenziati S, et al. Expression of CD28 on CD8 and CD4 lymphocytes during HIV infection. *Scand J Immunol* 1994;40:485 -90
67. 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(5):1004078.
68. Appay V, Dunbar PR, Callan M, Klenerman P, Gillespie GM, Papagno L, et al. Memory CD8+ T cells vary in differentiation phenotype in different persistent virus infections. *Nat Med.* 2002;8(4):379–85.
69. Zaegel-Faucher O, Bregigeton S, Cano CE, Obry-Roguet V, Nicolino-Brunet C, Tamalet C, et al. Impact of hepatitis C virus coinfection on T-cell dynamics in long-term HIV-suppressors under combined antiretroviral therapy. *AIDS.* 2015;29(12):1505–10.
70. Zheng L, Taiwo B, Gandhi RT, Hunt PW, Collier AC, Flexner C, et al. Factors associated with CD8+ T-cell activation in HIV-1-infected patients on long-term antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67(2):153–60.
71. Cao, Wei; Mehraji, Vikram et al. Elevation and persistence of CD8 T-cells in HIV infection: the Achilles heel in the ART era. *JIAS Journal of the International AIDS Society* 2016; 19(1): 20697.
72. K, Venkataramana. A study of biological markers in HIV disease progression and management in the highly active antiretroviral therapy (HAART) era. *Am J Biosci Bioeng.* 2013, 1(2):24-37
73. Schaker T, Zeh J, Hu HL, et al. Frequency of symptomatic and asymptomatic herpes simplex vírus type 2 reactivations among human immunodeficiency vírus-infected men. *J Infect Dis.* 1998;178:1616-1622.
74. Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH, et al. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antirretroviral therapy. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:48-61.
75. Ministério da Saúde (Brasil) [Internet]. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Boletim epidemiológico – AIDS e DST.
76. Silveira MF, Santos IS, Victoria CG. Poverty, skin colour and HIV infection: a case-control study from southern Brazil. *AIDS Care, London*, 2008; 20(3): 267-72
77. Sistema IBGE de Recuperação Automática - SIDRA». ibge.gov.br.
78. BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos, 2015

79. Fellay JK, Shianna V, Telenti A, Golstein DB. Host genetics and HIV-1]; and their role in viral persistence. 2008, 6(5):388-400.
80. Poropatich K, Sullivan DJ Jr. Human immunodeficiency virus type 1 long term non-progressors: the viral, genetic and immunological basis for disease non-progression. J Gen Virol. 2011;92:247-68.
81. Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. Annn Intern Med. 1996; 124(7): 654-63.
82. Okulicz JF, Marconi VC, Landrum ML, Wegner S, Weintrob A, Ganesan A, et al. Clinical outcomes of elite controllers, viremic controllers, and long-term nonprogressors in the US Department of Defense HIV Natural History Study. J Infect Dis, 2009, 200(11):1
83. Trickey A, May MT, Schommers P, 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). Clin Infect Dis 2017;65:959–66.
84. Margolick JB, Muñoz A, Donnenberg AD, et al. Failure of T-cell homeostasis preceding AIDS in HIV-1 infection. The Multicenter AIDS Cohort Study. Nat Med 1995;1:674–80.
85. Saout, Cecile L, Lane, H Clifford, Catalfamo Marta; The Role of Cytokines in the Pathogenesis and treatment of HIV Infection Cytokine Growth Factor Rev. 2012 ; 23(0): 207–214.
86. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. Ano III nº01 Junho 2014 [internet] Acesso em 11/09/2018
87. Pau, Alice K, George Jomy M; Antiretroviral Therapy: Current Drugs Infect Dis Clin North Am. 2014 September ; 28(3): 371–402.
88. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2442_allegato.
89. BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos, 2008.
90. BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos, 2013
91. BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos, 2017

92. Anglemeyer A, Rutherford GW, Easterbrook PJ, et al. Early initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected adults and adolescents: a systematic review. *AIDS*. 2014;28 Suppl 2:S105-18. doi:10.1097/QAD.0000000000000232.
93. Cohen M.; Chen Y, McCauley M.; et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission *N Engl J Med*. 2016 September 1; 375(9): 830–839. doi:10.1056/NEJMoa1600693.
94. Govender, S.; Otjombe k.; Essien T.; Panchia R.; Bruyn G.; Mohapi L.; Gary G.; Martinson N. CD4 Counts and Viral Loads of Newly Diagnosed HIV-Infected Individuals: Implications for Treatment as Prevention. *PLoS One*. 2014; 9(3): e90754.
95. McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nature reviews* 10: 11–23; 2010.
96. Streeck H, Nixon DF T cell immunity in acute HIV-1 infection. *The Journal of infectious diseases* 202 Suppl 2: S302–308; 2010.
97. Goonetilleke N, et al. The first T cell response to transmitted/founder virus contributes to the control of acute viremia in HIV-1 infection. *J Exp Med*. 2009;206(6):1253–1272.
98. Liu MK, et al. Vertical T cell immunodominance and epitope entropy determine HIV-1 escape. *J Clin Invest*. 2013;123(1):380–393.
99. Ogg GS, et al. Decay kinetics of human immunodeficiency virus-specific effector cytotoxic T lymphocytes after combination antiretroviral therapy. *J Virol*. 1999;73(1):797–800.
100. Poizot-Martin I, Allavena C, Delpierre C, Duvivier C, Obry-Roguet V, Cano CE, Guillouet de Salvador F, Rey D, Dellamonica P, Cheret A, Cuzin L, Katlama C, Cabié A, Hoen B. First-line cART regimen impacts the course of CD8+ T-cell counts in HIV-infected patients that achieve sustained undetectable viral load. *Medicine*; 2016; 95:41.
101. Ghiglione Y, Falivene J, Ruiz MJ, Laufer N, Socías ME, et al. (2014) Early Skewed Distribution of Total and HIV-Specific CD8+ T-Cell Memory Phenotypes during Primary HIV Infection Is Related to Reduced Antiviral Activity and Faster Disease Progression. *PLoS ONE* 9(8): e104235. doi:10.1371/journal.pone.0104235
102. Helleberg M, Kronborg G, Ullum H, et al. Course and clinical significance of CD8+ T-cell counts in a large cohort of HIV-infected individuals. *J Infect Dis* 2015;211:1726–34.
103. Harries AD, Suthar AB, Takarinda KC et al. Ending the HIV/AIDS epidemic in low- and middle-income countries by 2030: is it possible? [version 1; referees: 2 approved] *F1000Research* 2016, 5(F1000 Faculty Rev):2328 (doi: 10.12688/f1000research.9247.1)

104. d'Ettorre Gabriella, et al. Analysis of Th17 and Tc17 Frequencies and Antiviral Defenses in Gut-Associated Lymphoid Tissue of Chronic HIV-1 Positive Patients. Hindawi Publishing Corporation. 2015 1-11
105. Salehi et al. Differential Frequency og CD8+ T Cell Subsets in Multiple Sclerosis Patients with Various Clinical Patterns. 2016 PLoS ONE 11(7): e0159565.



9. ANEXO

	UNESP -FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU	
---	---	--

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DAS CONTAGENS DE LINFÓCITOS T CD8+ DE PACIENTES INFECTADOS PELO HIV E SUA EVOLUÇÃO CLÍNICA

Pesquisador: THALITA CORTEZ MARTINS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 88205218.4.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.648.596

Apresentação do Projeto:

Enquanto o papel dos linfócitos T CD4+ é bem estabelecido, a dinâmica dos linfócitos T CD8+ no curso da infecção pelo HIV, ainda não é bem caracterizada. Além disso, poucos estudos demonstram a influência dos antirretrovirais nestes tipos celulares ou quais fatores clínicos, epidemiológicos e comportamentais estariam associados às alterações no seu número absoluto e ativação/função. Entender sua relação no curso da infecção pelo HIV, incluindo as manifestações de doenças associadas ou não à aids, é uma abordagem que poderia contribuir com o manejo da era atual de cuidados de Pessoa Vivendo com HIV/AIDS.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL: Estudar as contagens dos linfócitos T CD8+ durante a evolução da infecção pelo HIV em pacientes com e sem TARV.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS: Levantar o histórico de T CD8+ nos pacientes com infecção crônica pelo HIV e associá-lo com:

- Evolução clínica da infecção, considerando inclusive a morte;
- Evolução laboratorial, através do histórico de contagens de T CD4+ e das quantificações da carga viral (CV) plasmática do HIV;
- Influência da terapia, de acordo com o esquema inicial e histórico de trocas.

	UNESP -FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU	
---	---	--

Continuação do Parecer: 2.648.596

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 10 de Maio de 2018

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br