



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU – FMB/UNESP

Karen Ingrid Tasca

PARÂMETROS IMUNOVIROLÓGICOS EM PACIENTES INFECTADOS PELO
HIV, TRATADOS OU NÃO COM ANTIRRETROVIRAIS

Dissertação de Mestrado

Orientadora: Profa. Dra. Lenice do Rosário de Souza
Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem

Botucatu

2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Tasca, Karen Ingrid.

Parâmetros imunoviológicos em pacientes infectados pelo HIV, tratados ou não com antirretrovirais / Karen Ingrid Tasca. – Botucatu : [s.n.]. 2012

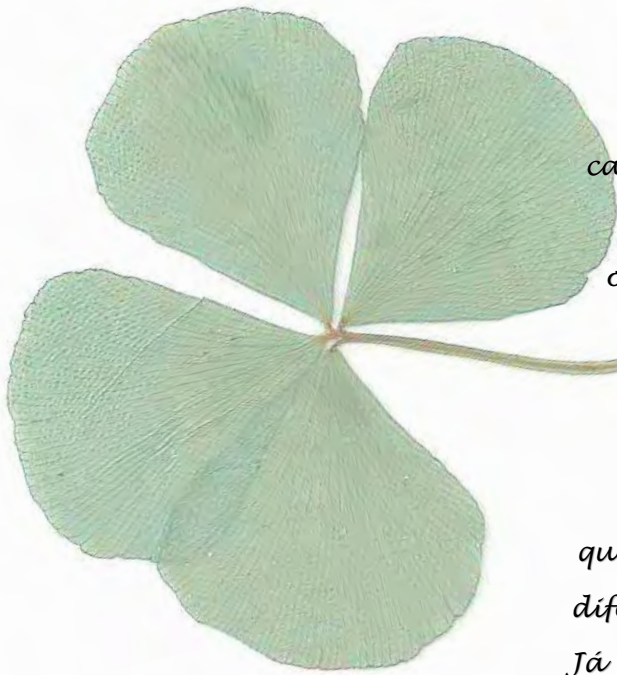
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Lenice do Rosário de Souza

Capes: 40101096

1. HIV (Vírus). 2. AIDS (Doença). 3. Citocinas. 4. Inflamação.

Palavras-chave: HIV/AIDS; Citocinas; Inflamação; Parâmetros Imunoviológicos; Tratamento Antirretroviral.



“Sabemos como é a vida: num dia dá tudo certo e no outro as coisas já não são tão perfeitas assim. Altos e baixos fazem parte da construção do nosso caráter. Afinal, cada momento, cada situação que enfrentamos em nossas trajetórias é um desafio, uma oportunidade única de aprender, de se tornar uma pessoa melhor. Só depende de nós, das nossas escolhas...

Não sei se estou perto ou longe demais, se peguei o rumo certo, destinado. Sei apenas que sigo em frente, vivendo dias iguais de forma diferente (mas com muita alegria e satisfação!). Já não caminho mais sozinho, levo comigo cada recordação, cada vivência, cada lição. E, mesmo que nem tudo ande da forma como eu gostaria, saber que já não sou a mesma de ontem me faz perceber que valeu a pena”.

“Procure ser uma pessoa de valor, ao invés de uma pessoa de sucesso. O último é só consequência.

Valorize a essência, não a aparência.

Cultive os valores mais profundos e não caia na tentação de se tornar um "super", em um mundo de estrelas sem brilho próprio.

Lembrando que o perfeito valor consiste em fazer, sem testemunhas, o que se faria diante de todo mundo. E com o coração”.

*Albert Einstein
Roberto Shinyashiki
François de La Rochefoucauld*



Dedicatória





À minha família, noivo e amigos...

Àqueles que me cercaram, nas várias etapas da minha vida, enquanto eu "crescia"...

Aos que compartilharam tantos momentos felizes e sempre torceram por mim...

Aos que, nos momentos difíceis, me olharam nos olhos, me abraçaram, me deram a mão, palavras sábias e força pra continuar...

Aos que me deram "bom dia" com um sorriso envolvente, e me acompanharam num café...

Dedico



Agradecimientos



Meus especiais e sinceros agradecimentos,

À minha irradiante mãe Katia, que, entre tantas virtudes, é um exemplo de alegria que contagia; Obrigada por, há 26 anos, conseguir me acalmar. Obrigada por me defender e amar, pelo apoio que nunca faltou; Tantos ensinamentos estão guardados, como tesouro. E você é uma jóia rara!

Ao meu admirável pai Nelson e amiga Cris, exemplos veras de perseverança, comprometimento e responsabilidade. Obrigada pelo amor, estímulo, torcida, amparo em quaisquer circunstâncias e pelo encorajamento para iniciar essa jornada; Sem o incentivo de vocês, eu não teria chegado aqui!

Ao meu excepcional noivo, Renato, que surgiu de maneira inesperada e, agora, além de fazer parte da minha vida, faz meus dias serem mais coloridos. Obrigada pelo respeito, amor, paixão e compreensão. Obrigada por ser companheiro, meu porto seguro nos momentos de desespero, por me encorajar e estar sempre ao meu lado!

Aos meus irmãozinhos “bonzinhos” e preciosos Alan e Alex. Obrigada pela sintonia de carinho e afeto. Vocês moram no meu coração;

Às pessoinhas especiais: tia Tânia e madretia Neide. Obrigada pela cumplicidade, afago, achego, pelas preces, ternura no olhar e por zelarem por mim;

Aos que estão presente em alma, avós Nelson e Valdemar, avós Linda e Catarina e à Dona Marlene. Obrigada pela proteção e por transmitirem inspiração, paz e luz. Saudades eternas;

*Aos meus sogros Sérgio e Anabela e cunhadinhas Anna e Adriana.
Obrigada por me receberem tão bem, me acolherem de braços
abertos e pela confiança e carinho;*

*As amigas “ituanas” do coração: Bruna, Sarah e Roberta. Obrigada por
contornarem a distância e continuarem sendo minhas “irmãs”.
Sei, desde pequenininha, que posso contar com vocês - isso é recíproco!
Obrigada por me quererem tão bem, pelas brincadeiras, medos e sonhos
compartilhados, pela amizade imensurável e sinceridade de sempre;*

*As amigas “ilhenses” do coração: Cibele, Marcela e Silvana. Além de
excelentes companheiras de república, estudos, festanças, baralho e fofocas,
sempre foram amigas fidedignas! Obrigada pelas agradáveis conversas e pela
franqueza - as vezes dura, mas necessária. Obrigada pelo estímulo e estímulo e,
por tantos conselhos - muitos deles, incrivelmente criativos;*

*À minha orientadora Profa Dra Lenice pelo tempo e esforço investido no meu
projeto. Obrigada pela oportunidade de crescimento e aprendizagem,
por compreender minhas dificuldades e encará-las comigo, por toda
paciência e ajuda, inclusive, aos sábados. Obrigada por,
“no fundo no fundo”, não querer se livrar de mim tão cedo!*

*Aos doadores de sangue e, principalmente, aos pacientes soropositivos
para o HIV que, voluntariamente e sem nenhum tipo de bonificação, aceitaram
participar deste estudo e me deram grandes lições de vida.*

Agradecimentos

Grata ...

*...a todos que contribuíram com este trabalho,
de forma direta ou indireta:*

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu - FMB e Seção de Pós-Graduação da FMB;

Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem, respectivos chefes, Prof. Dr Carlos Magno C. B. Fortaleza e Prof Dr Ricardo A. M. B Almeida e secretária Michele;

Coordenador Prof Dr Paulo C.M. Pereira, vice Dra Sueli A. Calvi, secretária Solange, conselheiros e demais membros do Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais;

Membros externos da banca de Defesa de Dissertação: Prof. Dr. Francisco H. Aoki (Unicamp) e Profa Dra Rosângela Rodrigues (Instituto Adolfo Lutz).

- 8 -

À banca do Exame Geral de Qualificação, em especial à Profa Dra Alexandrina Sartori e Prof Dr Rinaldo P. Mendes, pela cooperação durante esses dois anos e disposição em analisar este trabalho. Obrigada pelas valiosas e oportunas observações;

Ao grupo de apoio à pesquisa (GAP), em especial à secretária Juliana e ao prof. Dr. José Eduardo Corrente, responsável pela análise estatística do trabalho;

Ao Hemocentro de Botucatu, pelos resultados da quantificação viral e contagem de células, além da ajuda no recrutamento de voluntários para o grupo controle;

À Dra Sueli A. Calvi, pela solicitude e dicas; pela viabilização dos kits de ELISA e dosagem da IL-17;

Aos colegas do Hospital Dia (SAE-HD) pela convivência e assistência dos mais diversos tipos, desde a coleta de sangue à lista de medicamentos ou impressão de etiquetas: Dra Mônica, Dr Alexandre, Maria José, Adolfo, Reginaldo, Fabi, Vânia, André, Gabi, Rodrigo, Vivian, Meire, Sandra, Luciene, Zezé, Terezinha, Valéria, Rejane, Luciana, Renata, Priscila e Karina;

(...)

(...)

Aos colegas: Caio, pela colaboração no projeto e fornecimento dos dados sobre infecções por HPV nos homens estudados; Marli, pelo fornecimento das infecções por HPV nas mulheres estudadas; Aline Aki, por compartilhar inusitados momentos no HD;

Aos amigos da “MI”: Mari Gatto, que me ajudou “um montão” neste trabalho; Fer Pioinho, Mizi, Lari, Pananá, Dani, James, Thaty, Drica, Fran, Pri, Michely, Talísia e Carlinhos. Obrigada pela ótima convivência e muitas risadas, dentro e fora do laboratório; por toda tolerância quando eu choramingava e, principalmente por torcerem para que tudo desse certo;

Aos amigos do “Encontro da Pós”: Mariana, Carlonildo, Bruna, Gabi, Renata, Mailinhamur e Adriana. Obrigada pela companhia, falatório e ideias nas reuniões ou em jantares temáticos, pela troca de experiências, de milhares de email e entusiasmo. Obrigada por estarem sempre dispostos a me dar uma “mão”.

Aos amigos do CEVAP: Gustavo Adolfo, Mano Du Saad, Naty, Michelle, Vinícius, Vivian e Tiago. Obrigada pelos momentos de descontração!

Ao Departamento de Biologia e Zootecnia da Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira - UNESP, pela minha formação e permissão para realização do estágio docência; Muito obrigada aos professores: Wilma (ex-orientadora e supervisora do estágio docência), Marília, Milton, Jorgito, Sérgio, Conceição, Susumu, Kuniko, Haga, Edson, Kiko, Chiquitelli, Rosicleire e Ana Maria.

Aos colegas da UNICAMP, por acreditarem em mim e abrirem “várias portas”: Profa Sílvia Gatti, Maria Clara e Laboratório de Pesquisa em Aids: Prof Chico Aoki, Ângela, Ronald, Elaine, Daí Tintí, Valery Maria, Gi, Michely Sans, Marcina, Vera, Manuel, Paulinho e Gaby;

Aos meus amigos de “longe” ou “faz tempo”: Aline, Larica, Fabinho, Quexada, Flávia, Cecília, Simone, Rafael, Guará, Bruno, Deise, Thiago, Débora, Zé e Isa (III Turma de Ciências Biológicas), bixetes Helô e Naty, grande amigo físico Cícero; Liana, Andréia e Profa Fátima (Integral); Curio, PA, Karen, Dio, Alexandre e Profs Odila, Xico, Deise, Edí, Wagner e Bernadete (Pery); Tio Anselmo, primos New e Ju; Emerson, Telcia, Marcel, Edmilson e Gil; e, por fim, à inesquecível e leal - Nina!

- 8 -

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudo e à Pró-Reitoria de Pós-Graduação (ProPG) pelo suporte financeiro para participação em congressos.

Epígrafe

*“Face à realidade, o que julgamos saber claramente
ofusca o que deveríamos saber.”*



Gaston Bachelard



Resumo



PARÂMETROS IMUNOVIROLÓGICOS EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV, TRATADOS OU NÃO COM ANTIRRETROVIRAIS

Resumo: O Brasil é um dos países mais afetados pelo HIV, com notificação de 608.230 casos acumulados de 1980 até junho de 2011, com a maior concentração na região Sudeste. Sabe-se que, entre muitos outros fatores a progressão para aids sofre influência de variáveis metabólicas, virológicas e imunológicas. Além disso, persistente ativação imune e contínuo estímulo inflamatório, mesmo durante a terapia antirretroviral (TARV) ou ausência de sintomatologia, podem levar ao desequilíbrio de várias citocinas e influenciar, potencialmente, a progressão da própria doença ou outras comorbidades, que são determinantes para aumentar a morbidade e mortalidade, associadas ou não à aids. Foram estudados 80 voluntários atendidos no Serviço de Ambulatórios Especializados e Hospital Dia “Domingos Alves Meira”, FMB/UNESP e no Hemocentro de Botucatu, divididos em quatro grupos: 20 pacientes com infecção pelo HIV, virgens de tratamento (G1); 20 pacientes em uso de TARV com carga viral (CV) detectável (G2); 24 pacientes em uso de TARV com CV indetectável (G3); 16 indivíduos saudáveis, grupo controle (GC). O objetivo do estudo foi avaliar parâmetros imunoviológicos (contagem de linfócitos T CD4+, T CD8+ e dosagem da CV plasmática do HIV) de pacientes infectados pelo HIV, correlacionando citocinas séricas inflamatórias (IL-6, IL-17, TNF- α e IFN- γ) e antiinflamatória (IL-10) pelo método de ELISA, tempo de infecção, uso de TARV e outros exames laboratoriais (hemograma, perfil lipídico, glicemia, enzimas hepáticas, DHL, creatinina e PCR). As comparações das variáveis numéricas em relação aos grupos foram feitas utilizando o teste de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, seguido de teste de Dunn e análise da variância ANOVA, seguido de Tukey. Foram feitas associações entre as variáveis e os grupos de estudo pela análise de tabelas de contingência com a aplicação do teste qui-quadrado ou exato de Fisher, além das correlações de Pearson e Spearman. Os resultados mostraram que os grupos eram homogêneos quanto à idade, sexo, cor da pele, estado civil, uso de drogas lícitas e ilícitas e atividade física. No entanto, diferiram quanto à escolaridade, opção sexual e frequência do uso de preservativos, observando-se que os indivíduos com maior grau de instrução eram os que não usavam

preservativos nas relações sexuais e pertenciam aos grupos de infectados pelo HIV com TARV e supressão viral adequada, além dos indivíduos saudáveis. Com relação à opção sexual, 73,4% dos infectados pelo HIV eram heterossexuais, com predomínio no G2 e no GC (93,7%). Os melhores parâmetros imunológicos foram encontrados nos indivíduos de G3 e os piores nos de G2, enquanto os de G1 apresentavam a mais alta CV. Os exames hematológicos e bioquímicos, exceto colesterol total (CT) e a fração HDL e AST, não mostraram diferença entre os grupos. Dessa forma, médias de CT foram maiores em G3 do que em G1; médias de HDL foram menores no G1; e a enzima AST mostrou-se com maiores valores no G1 do que G3. As citocinas séricas, exceto IL-17, foram indetectáveis em grande parte dos participantes. Apenas IL-6 e TNF- α não apresentaram diferença na comparação entre os quatro grupos, observando-se, porém, forte correlação positiva entre seus níveis séricos. Sabe-se, porém, que estas citocinas estão associadas com pior prognóstico da infecção pelo HIV, o que sugere que mais estudos são necessários sobre intervenções para supressão da produção exacerbada desses marcadores inflamatórios. Quanto ao IFN- γ , foi possível observar maiores medianas no GC do que nos infectados pelo HIV, o que mostra que, mesmo com supressão viral adequada (G3), não se consegue restabelecer os níveis normais dessa citocina, que é potente antiviral. Para IL-17, a menor mediana encontrada foi no G3, resultado contraditório ao de outros estudos, que demonstraram maiores valores quando da indetectabilidade da viremia. No entanto, o ideal seria concentrações intermediárias da IL-17 devido sua atividade pró-inflamatória. Em relação a IL-10, os níveis foram mais elevados nos indivíduos saudáveis, o que, também diverge da literatura, que demonstra maiores níveis em pacientes infectados pelo HIV, na fase crônica e avançada. O efeito biológico de IL-10 depende da interação com outras citocinas, podendo ser benéfico ou não, independente de sua maior ou menor concentração. Dessa forma, seriam necessários estudos de intervenções destinadas à diminuição da ativação imune e inflamação crônica causadas pelo HIV que, em conjunto com a supressão viral, podem reduzir comorbidades associadas e atrasar a progressão para aids e morte.

Palavras-chave: HIV/Aids; Tratamento Antirretroviral; Parâmetros Imunoviológicos; Citocinas; Inflamação.



Abstract



IMMUNOVIROLOGICAL PARAMETERS IN HIV-INFECTED PATIENTS, TREATED OR NOT WITH ANTIRETROVIRAL DRUGS

Abstract: Brazil is one of the most affected countries by HIV, reporting 608,230 cases that have accumulated from 1980 to June 2011 with the largest concentration in the south-east. It is known that, among many other factors, progression to AIDS is influenced by metabolic, virological and immunological variables. Moreover, persistent immune activation and continuous inflammatory stimulus, even during antiretroviral therapy (ART), or the absence of symptomatology may lead to the instability of various cytokines and potentially influence the progression of the disease itself or other comorbidities that are determinant to increase morbidity and mortality in association with AIDS or not. Eighty volunteers were assisted and studied in the Specialized Outpatient Service and Day Hospital “Domingos Alves Meira” at the Botucatu School of Medicine (FMB) - UNESP and at the Hemocenter of Botucatu. They were divided into four groups: 20 HIV-infected patients who had never been treated (G1); 20 patients using ART with a detectable viral load (VL) (G2); 24 patients using ART with undetectable VL (G3); 16 healthy individuals, control group (CG). The study aimed at evaluating immunovirological parameters (T CD4+, T CD8+ lymphocyte count and HIV plasma VL quantification) of HIV-infected patients and correlate them with inflammatory (IL-6, IL-17, TNF- α and IFN- γ) and anti-inflammatory (IL-10) serum cytokines by the ELISA method, time of infection, ART use and other laboratory tests (hemogram, lipid profile, glycemia, liver enzymes, LDH, creatinine and CRP). Comparison of numeric variables in relation to the groups were performed by using the Mann-Whitney, Kruskal-Wallis test followed by Dunn’s test, analysis of variance ANOVA and Tukey’s test. Associations were made between variables and the study groups by analyzing contingency tables with the application of the chi-square test or Fisher’s exact test, in addition to Pearson’s and Spearman’s correlations. Results showed that the groups were homogeneous regarding age, gender, skin color, marital status, legal and illegal drug use and physical activity. However, they differed in relation to education, sexual orientation and condom use frequency. It was observed that better educated individuals were those who did not use condoms during

their sexual relationships and belonged to the groups infected with HIV, undergoing ART and with adequate viral suppression, in addition to healthy individuals. Concerning sexual orientation, 73.4% of the HIV-infected individuals were heterosexual, with predominance in G2 and GC (93.7%). The best immunological parameters were found in individuals in G3, and the worst were observed for those in G2, while the patients in G1 showed the highest VL. Hematologic and biochemical tests, except total cholesterol (TC) and the HDL and AST fraction, did not show differences between the groups. Therefore, TC means were higher in G3 than in G1; HDL means were lower in G1 and the AST enzyme showed higher values in G1 than in G3. Serum cytokines, except IL-17, were undetectable in many of the participants. Only IL-6 and TNF- α did not show differences when comparing the four groups; however, a strong positive correlation was observed between their serum levels. Nevertheless, it is known that such cytokines are associated with a worse prognosis of HIV infection, which suggests that further studies on interventions for suppression of the exacerbated production of such inflammatory markers are necessary. As regards IFN- γ , it was possible to observe higher medians in CG than in those infected with HIV, which shows that, even with adequate viral suppression (G3), normal levels for that cytokine, a potent antiviral agent, cannot be re-established. As to IL-17, the lowest median was found in G3, which is a contradictory result to those in other studies showing higher values when viremia was undetectable. However, IL-17 balance would be ideal due to its pro-inflammatory activity. In respect to IL-10, the highest levels were found in healthy individuals, what it is also in disagreement with the literature, as it reports higher levels in HIV-infected patients, in the chronic and advanced phases. The biological effect of IL-10 depends on its interaction with other cytokines, and it can be beneficial or not, regardless of its higher or lower concentration. Hence, studies on interventions targeted at reducing immune activation and the chronic inflammation caused by HIV would be necessary, since such interventions, together with viral suppression, could reduce associated comorbidities and delay progression to AIDS and death.

Key words: HIV/AIDS; Antiretroviral Therapy; Immunovirological Parameters; Cytokines; Inflammation.

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

I Introdução	07
1 - Revisão Bibliográfica	07
1.1) Epidemiologia da Aids	07
1.2) O Vírus e a Doença	09
1.3) Tratamento Antirretroviral	15
1.4) Imunidade ao HIV	16
1.5) Citocinas na Infecção	17
1.6) Ativação Imune e Inflamação	20
2 - Objetivos	23
2.1) Objetivo Geral	23
2.2) Objetivos Específicos	23
II Casuísticas e Métodos	24
1 - Casuística e Tamanho Amostral	24
2 – Métodos	25
2.1) Critérios de Inclusão e Exclusão	25
2.2) Estabelecimento dos Grupos de Estudo	25
2.3) Coleta de Dados dos Pacientes	26
2.4) Dosagens de Citocinas	29
2.5) Análise Estatística	30
III Resultados	32
1 - Caracterização dos Grupos	32
1.1) Dados Sócio-Demográficos	32
1.2) Caracterização Epidemiológica e Clínica	34
2- Exames Laboratoriais	35
2.1) Contagem de Linfócitos e Carga Viral	35
2.2) Hemograma	36
2.3) Perfil Lipídico e Glicemia	38
2.4) Funções Hepática e Renal, DHL e PCR	39
2.5) Alterações nos Resultados de Exames	40

2.6) Classes de Antirretrovirais	42
2.7) Perfil de Citocinas	42
IV Discussão	48
1) Caracterização dos Grupos de Estudo	48
2) Parâmetros Imunoviológicos	54
3) Exames Hematológicos	56
4) Fatores Metabólicos	58
5) Demais Exames Bioquímicos	59
6) Citocinas e Inflamação.....	62
V Considerações Finais	72
VI Referências Bibliográficas	75
VII Anexos	87
A. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	87
B. Ficha Completa do Paciente.....	89
C. Aprovação CEP	91
D. Alteração do Título	92
VIII Apêndice	93
a. Valores de Referência dos Exames de Rotina	93

I- INTRODUÇÃO

1 - Revisão Bibliográfica

1.1) Epidemiologia da Aids

Os primeiros casos de aids foram descritos nos Estados Unidos da América (EUA), Haiti e África Central na década de 1970, mas foi caracterizada como doença clínica em 1982, pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças, CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*)¹. Em 1983, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi identificado como causador da doença por Luc Montagnier, na França e por Robert Gallo, nos EUA^{2,3}.

No Brasil, os primeiros casos de aids foram descritos no início dos anos 1980, nas regiões Central e Norte do município de São Paulo. No entanto, entre 1986 e 1989, a epidemia se disseminou para todas as regiões do município e passou de baixa incidência à explosiva em alguns grupos de alta vulnerabilidade, especialmente homens que fazem sexo com homens (HSH) e usuários de drogas injetáveis (UDI)^{4,5}.

Segundo dados do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids, UNAIDS (*Joint United Nations Programme on HIV/Aids*), da Organização das Nações Unidas, até dezembro de 2010, 34 milhões de pessoas estavam infectadas pelo HIV no mundo. Desse total, a África subsaariana concentrava mais de 68,0% dos casos⁶.

Na América Latina, o Brasil é um dos países mais afetados pelo HIV. De acordo com o Boletim Epidemiológico de Aids e doenças sexualmente transmissíveis (DST) do Ministério da Saúde (MS)⁷, o número de casos acumulados de aids notificados, de 1980 até junho de 2011, foram 608.230, sendo a maior concentração na região Sudeste (56,4%). A epidemia continua estável e, entre as tendências atuais da epidemia no país observa-se estabilização, pauperização, interiorização, heterossexualização e feminização, sendo que a taxa de

incidência oscila em torno de 20 casos de aids por 100 mil habitantes⁷. Na cidade de Botucatu, onde este trabalho foi realizado, a taxa tem diminuído nos últimos anos como apresentados no quadro 01, sendo que em 2009 ela foi de 10,4⁸.

Quadro 01: Taxa de incidência (TI) de aids por 100 mil habitantes

GVE de Residência	Taxa de Incidência de Aids									
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI
GVE 1 CAPITAL	37,0	37,2	39,4	40,1	34,4	35,4	32,3	29,2	29,9	27,3
GVE 7 SANTO ANDRE	26,2	25,4	28,1	26,4	27,2	22,3	19,4	16,0	16,8	11,6
GVE 8 MOGI DAS CRUZES	20,3	17,0	22,3	22,2	21,9	19,2	18,1	16,1	15,3	11,0
GVE 9 FRANCO DA ROCHA	14,2	19,4	24,0	21,0	23,8	20,9	23,1	22,2	16,8	14,0
GVE 10 OSASCO	24,0	23,1	25,4	23,1	19,6	18,1	19,0	17,2	13,6	12,0
GVE 11 ARACATUBA	29,6	24,6	25,2	21,0	22,8	22,3	21,0	23,0	25,9	13,4
GVE 12 ARARAQUARA	29,0	34,1	29,0	26,8	25,1	22,7	21,3	20,1	16,9	12,9
GVE 13 ASSIS	14,9	17,5	20,5	22,1	20,5	22,1	16,6	14,7	14,1	8,8
GVE 14 BARRETOS	31,7	34,8	33,0	28,7	27,5	24,8	27,8	30,6	28,9	18,1
GVE 15 BAURU	22,1	21,7	29,8	26,2	22,5	25,0	20,8	16,1	15,3	13,3
GVE 16 BOTUCATU	12,5	15,0	14,4	16,5	17,9	16,4	15,2	11,8	12,1	10,4
GVE 17 CAMPINAS	25,3	25,4	26,3	28,0	23,6	21,6	23,9	18,0	19,5	17,8

*Dados de alguns municípios do Estado de São Paulo, de 2000 a 2009, segundo grupo de vigilância epidemiológica (GVE).
Fonte: Boletim Epidemiológico, CRT – DST/Aids, ano XXVII, nº01, 2010.*

A partir de 1996, com o advento da terapia antirretroviral (TARV) potente, combinada, observou-se queda evidente no número de casos de óbitos, não só no Brasil, como também, no mundo⁹. O número de óbito por aids no Brasil entre 1980 e 2006 foi de 192.709 casos, porém a taxa de mortalidade declinou de 9,7 em 1995 para 6,0/100.000 habitantes em 2006. Dados de estudos brasileiros^{9,10} demonstraram aumento da mediana de sobrevida para 58 meses, ou seja, dez vezes maior que os cinco meses relatados em 1989. Entretanto, verifica-se que, mesmo com os sensíveis progressos no tratamento com a descoberta de novas drogas e classes, a aids ainda constitui sério problema de saúde pública⁷.

Para 2015, as metas da UNAIDS são reduzir as taxas de transmissão sexual em jovens, HSH e profissionais do sexo, eliminar a transmissão vertical e reduzir a mortalidade materna, prevenir todas as novas infecções entre usuários de drogas, acesso universal à terapia antirretroviral, além da prevenção da infecção, um dos principais objetivos e que pode ser realizado pelo aconselhamento sobre o uso de preservativos e outras orientações, a fim de reduzir as taxas de incidência⁶.

1.2) O vírus e a doença

- **Estrutura, genoma e subtipos virais**

O HIV é uma espécie de retrovírus, do gênero *Lentivirus*, que apresenta dois tipos, HIV-1, considerado mais virulento e transmissibilidade alta e o HIV-2, com virulência e transmissibilidade baixas¹¹. Estudos filogenéticos indicam que, ambos os tipos, tiveram origem a partir do vírus da imunodeficiência símia (SIV) de primatas não-humanos na África Subsaariana¹². A transmissão zoonótica do vírus símio à espécie humana teria ocorrido sob várias circunstâncias, dando origem às atuais variantes que infectam o homem¹³.

A distribuição de subtipos do HIV no mundo está apresentada na figura 01. O HIV-1 é o responsável pela pandemia e divide-se nos grupos “M” (*main, major*), mais prevalente no mundo com 11 subtipos caracterizados de A até K, além das formas virais recombinantes, “O” (*outlier, outlying*) que possui apenas um subtipo e representa cerca de 5,0% dos casos de infecção, e “N” (*new, novel* ou *non-M, non-O*), descrito apenas na República dos Camarões na África¹⁴.

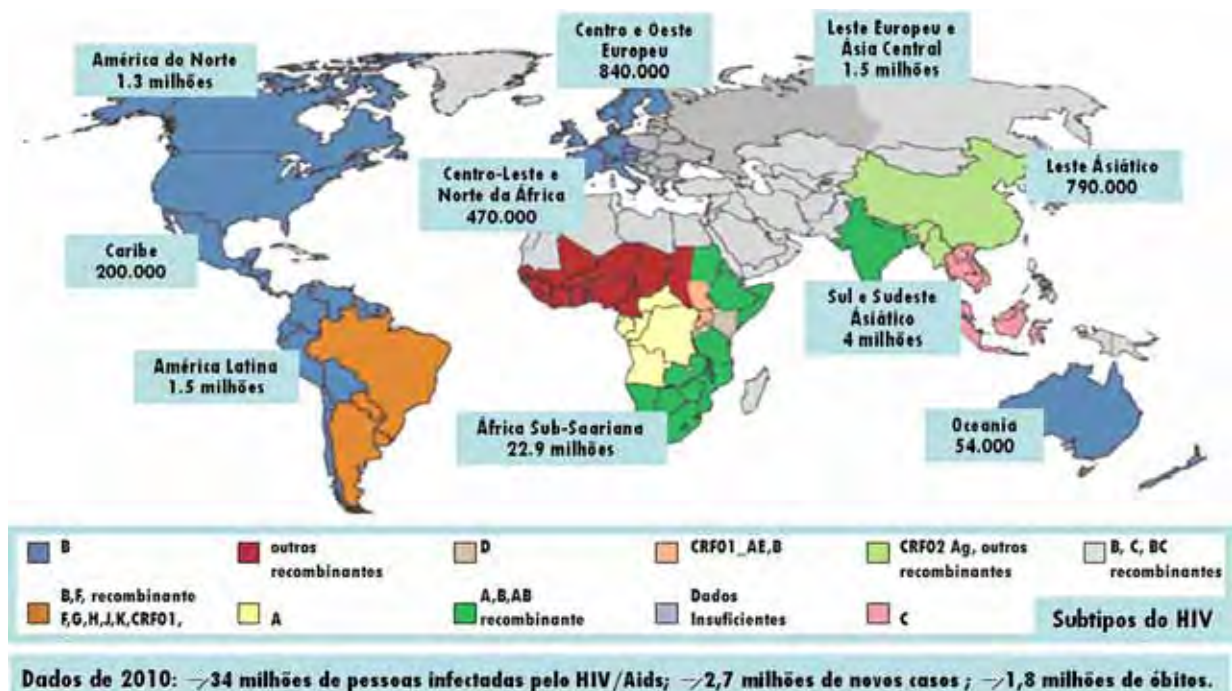


Figura 01 - Número estimado de adultos e crianças vivendo com o HIV no mundo e distribuição dos subtipos virais principais

Fonte: Adaptado de UNAIDS, 2011.

Estruturalmente, o HIV-1 é um vírus esférico, com diâmetro aproximado de 80 a 130 nanômetros (nm)²⁵. Sua partícula infecciosa (figura 02) consiste em duas fitas de ácido ribonucléico (RNA) idênticas, com 9.200 pares de bases (pb) cada, acondicionadas em um núcleo de proteínas virais, cercado por dupla camada de fosfolipídios derivada da membrana da célula hospedeira, incluindo as glicoproteínas virais¹⁵.

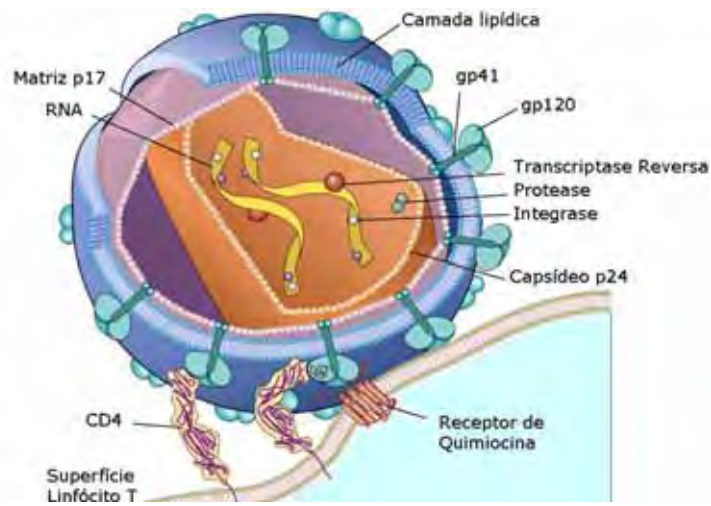


Figura 02 - Estrutura do vírus da imunodeficiência humana (HIV)

Fonte: Abbas et al., 2008.

O genoma viral consiste da seguinte sequência: LTR - *gag*, *pol*, *vif*, *vpr*, *tat*, *rev*, *vpu*, *env*, *nef* - LTR. Portanto, cada fita simples possui duas longas repetições terminais LTR (*long terminal repeat*) nas suas extremidades, as quais regulam a integração do gene viral e sua replicação¹⁵. Os genes responsáveis pela codificação de proteínas estruturais e enzimas usadas no ciclo de replicação são *gag* (*group-specific antigen*), *pol* (*polimerase*) e *env* (*envelope*) que codificam p17 (na matriz), p24 (no capsídeo), p7 (nuclear), p6, enzimas protease (PR, p11), transcriptase reversa (RT, p66/p51), integrase (IN, p31), além das glicoproteínas do envoltório, gp120 e gp41, originadas de uma proteína precursora comum, a gp160 (superfície). Os demais genes são representados por dois reguladores, *tat* (*transcription transactivator*) e *rev* (*regulator of expression of virion proteins*), e quatro acessórios, *nef*

(*negative effector*), *vif* (*viral infectivity factor*) e *vpr* (*viral protein R*), além do gene *vpu* (*viral protein U*), presente apenas no HIV-1 e *vpx* (*viral protein X*), gene diferencial do HIV-2^{5,16-17}.

- **Ciclo do HIV**

A infecção pelo HIV, como demonstrada na figura 03, ocorre, inicialmente, pela ligação e fusão do vírus com a célula alvo (1), através da interação via proteínas virais, gp120 e gp41, respectivamente, com os receptores CD4+ e correceptores CCR5 e/ou CXCR4 das células¹⁸. Após alterações conformacionais glicoprotéicas, ocorre a decapsidação (2), ou seja, a liberação do material genético do *core* protéico do HIV no citoplasma celular. Dá-se início às etapas de transcrição do RNA viral em ácido desoxirribonucléico (DNA) pela enzima RT(3) e duplicação do DNA viral (4). A ausência de correção dos erros da RT torna-se fundamental para geração de mutações e conseqüentemente, diversidade genética do HIV¹⁹.

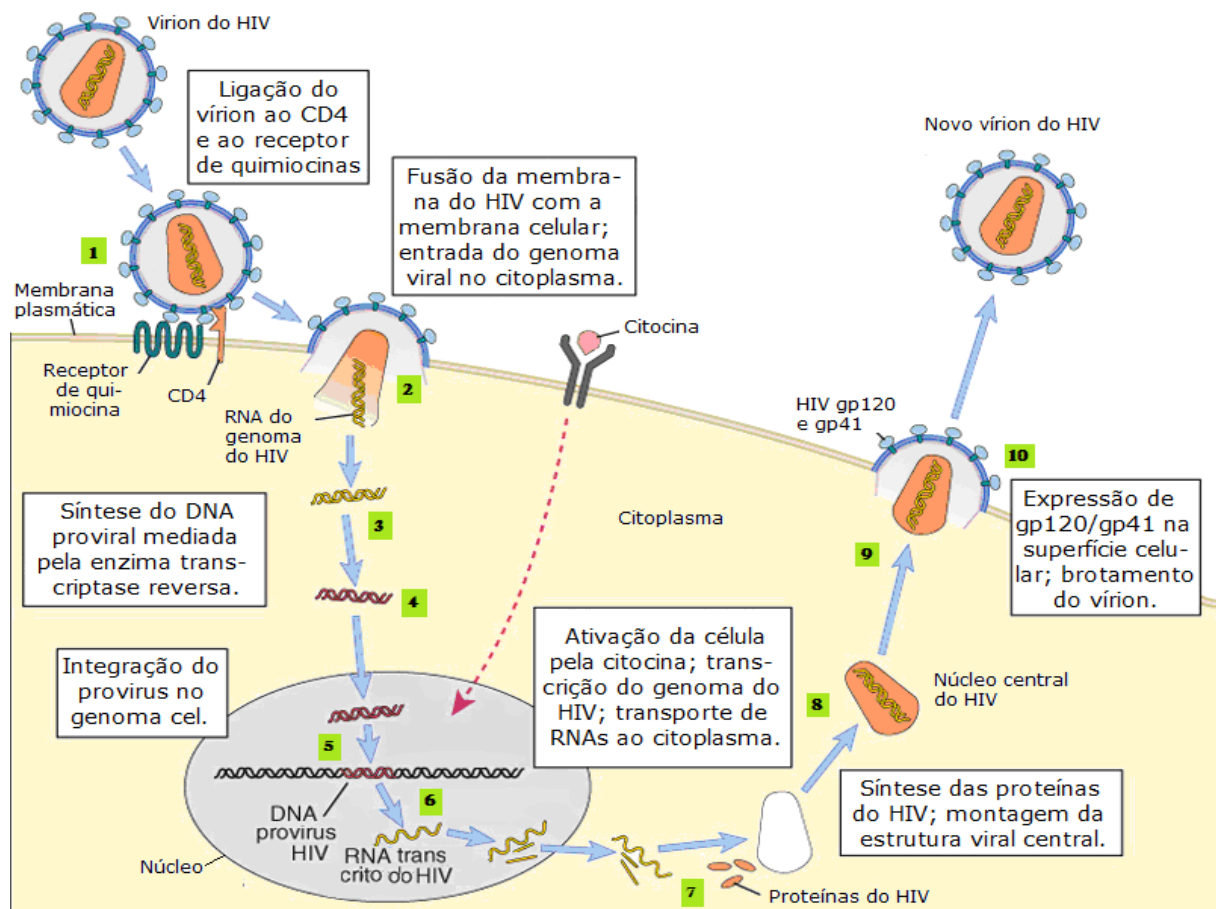


Figura 03 - Ciclo do HIV

Os números se referem às etapas citadas no texto. Fonte: Adaptado de Abbas et al., 2008.

A dupla fita de DNA viral entra então no núcleo onde será incorporada ao genoma da célula hospedeira pela enzima IN (5) e, após essa integração, denomina-se pró-vírus, que pode permanecer latente por tempo indeterminado^{20,21}. O DNA viral não integrado ao genoma celular pode ser encontrado no núcleo nas formas linear ou circular formando moléculas com uma ou duas regiões LTR. Encontra-se descrito que, apesar do DNA integrado ser essencial para a replicação viral produtiva, a transcrição e posterior tradução de proteínas virais é possível a partir do DNA viral não integrado ao genoma^{22,23}. Para que o material genético integrado seja transcrito (6) é necessária a ocorrência de alguns fatores de transcrição celular, como a ativação da célula por citocinas, tais como, fator de necrose tumoral *alpha* (TNF- α), interleucinas 1, 2 e 6 (IL-1, IL-2, IL-6)^{24,25}. O processo de tradução (7) resulta na síntese de partículas virais nos ribossomos, formando cerca de 30 transcritos virais diferentes, entre eles as proteínas regulatórias *tat* e *rev*. Em seguida, inicia-se o processo de montagem dos *virions* (8) devido ao acondicionamento de transcritos de RNA do genoma pró-viral em um complexo, que inclui proteínas nucleares codificadas pelo gene *gag* e enzimas codificadas por *pol*, para a formação do novo *core* viral. A gp160, codificada pelo gene *env*, dá origem à gp120 e gp41, após clivagem no complexo de Golgi e chegam à membrana celular onde são rapidamente incorporados na nova partícula viral^{20,26}. A liberação do *virion* da célula ocorre por processo de brotamento ou gemulação (9) da membrana plasmática do hospedeiro, que dará origem ao invólucro viral²⁶. A partícula imatura é liberada e, finalmente, ocorre o processo de maturação (10) com o auxílio da enzima PR, que cliva as moléculas precursoras para a formação de *virions* infecciosos^{27,28}. Por fim, a taxa de produção viral pode alcançar níveis tão altos, quanto $10,3 \times 10^9$ vírions por dia, que leva à morte da célula²⁹.

- **História Natural e Evolução Clínica**

O principal dano causado pelo HIV é a deterioração progressiva do sistema imune celular, levando a grave imunodepressão, o que torna o indivíduo mais suscetível às doenças

oportunistas ou certos tipos de neoplasias⁵. Várias são as células alvo do HIV, tais como, linfócitos, macrófagos, monócitos e células de *Langerhans*, entre outras³⁰.

Após o contágio pelo HIV, a infecção pode se caracterizar por três fases clínicas.

Fase aguda ou primária: inicia-se pela “fase de eclipse”, na qual o RNA viral não é detectável no plasma por até, aproximadamente, 10 dias após a transmissão. Os sinais e sintomas da “síndrome retroviral aguda” começam entre a 2^a e 6^a semanas após a exposição ao vírus, acometendo 50,0% a 90,0% dos pacientes infectados³¹. Caracteriza-se, principalmente, por febre, astenia, cefaléia, mialgia, adenopatia, faringite e *rash* cutâneo maculopapular, que são reflexos do estado intenso de replicação viral e maior pico de viremia³²⁻³⁴. Após, ocorrerá semeadura do vírus nos tecidos, principalmente, linfóides³⁵.

No sangue periférico, ocorre redução significativa das contagens de células T com marcador CD4 (T CD4+), assim como, reduções menos preocupantes no número de células T com marcador CD8 (T CD8+) e células B²⁹. No fim da fase aguda e início da crônica, dá-se uma fase conhecida como *set point*, caracterizada pela queda brusca da carga viral (CV), que ocorre de 12 a 20 semanas após o pico de viremia, até chegar em um nível estável^{36,37}. Verifica-se recuperação lenta e apenas parcial das contagens de células T CD4+, enquanto que o número de células T CD8+ em circulação retorna em níveis semelhantes ou superiores aos existentes antes da infecção³⁸. A soroconversão ocorre entre três e cinco semanas após o contágio, período denominado “janela imunológica”³⁹.

Fase crônica ou assintomática: caracterizada por ausência de sinais e sintomas, também chamada de “latência clínica” e mantém o balanço entre replicação viral e resposta imunológica. Apesar de muitas células infectadas serem destruídas pela resposta imune contra o vírus, outras persistem de forma estável no organismo mantendo o pró-vírus integrado ao DNA da célula hospedeira, mas sem expressar proteínas virais, escapando desta forma à eliminação e dando origem aos chamados reservatórios virais⁴⁰⁻⁴². No entanto, durante esta

fase ocorre replicação viral persistente, além de depleção progressiva de células T CD4+, principalmente, no tecido linfóide associado à mucosa intestinal ou GALT (*gut-associated lymphoid tissue*) e nos gânglios linfáticos, acometendo a estrutura e função destes tecidos, o que dificulta o desenvolvimento de respostas imunológicas competentes⁴⁻⁴⁵.

A dinâmica das células T CD4+ e CV na infecção pelo HIV está ilustrada na figura 04.

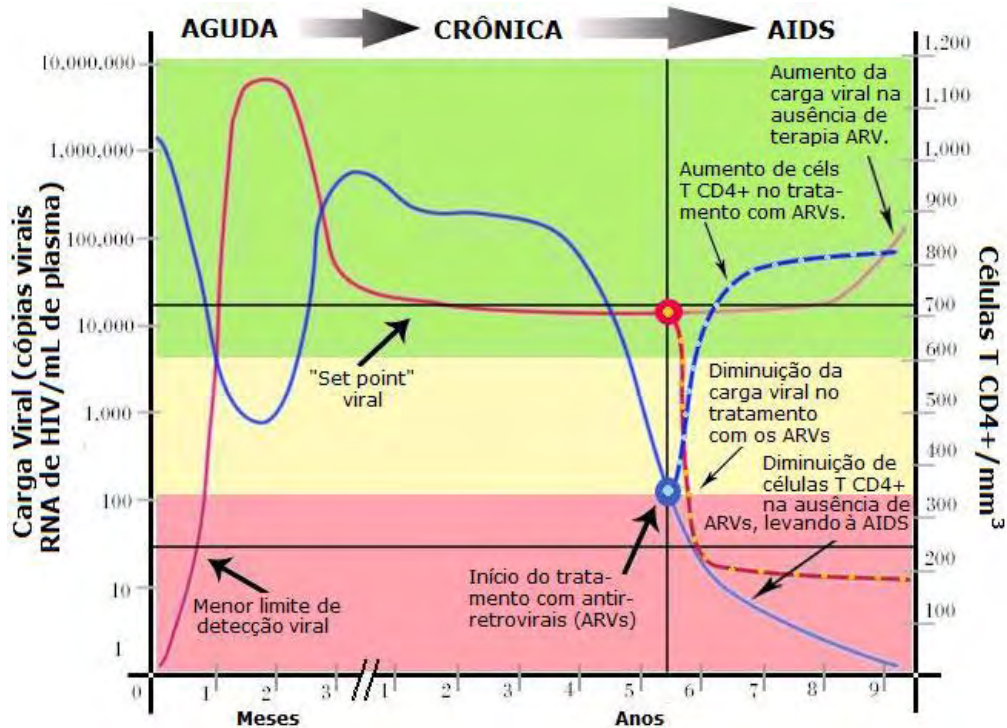


Figura 04 - Dinâmica de CV e T CD4+ e a história natural da infecção pelo HIV em progressores típicos, com ou sem tratamento antirretroviral (ARV)

Fonte: Adaptado de [HTTP://metapathogen.com](http://metapathogen.com)

Fase sintomática e aids: essa fase é marcada por depleção progressiva dos linfócitos T CD4+, que ocorre devido ao aumento da apoptose de linfócitos infectados e não infectados pelo HIV⁴⁶, o que acomete também, a produção e/ou ativação de citocinas pró e anti-inflamatórias, refletindo na maior replicação viral⁴⁷. Com a depressão do sistema imune e contagens de T CD4+ inferiores a 200 células/mm³ e aumento contínuo da CV plasmática do HIV, surgem as infecções oportunistas ou neoplasias definidoras de aids^{1,48}.

Em indivíduos não tratados, o tempo médio de desenvolvimento da aids é de 10 anos, embora ela possa se desenvolver após período tão curto quanto três a seis meses⁴⁹. Nestes,

pode se verificar também, um ritmo acelerado de perda de linfócitos T CD4+, quando são chamados progressores rápidos - RP (*Rapid Progressors*)⁵⁰.

Uma minoria de indivíduos infectados pelo HIV, denominados progressores lentos - LTNP (*Long Term Non-Progressors*) permanece saudável por bem mais de 10 anos sem evidência clínica de progressão da doença⁵¹, mesmo na ausência de TARV. Esses casos, representados por cerca de 2,0% a 5,0% dos infectados⁵², são caracterizados pela estabilidade ou aumento na contagem de T CD4+ e forte resposta dos linfócitos T citotóxicos (CTL) contra o HIV, diferente do que ocorre nos progressores típicos - TP (*Typical Progressors*)⁵¹⁻⁵³. Os LTNP têm constituído importante grupo para estudo de fatores associados ao controle do ritmo de progressão da doença, tais como, fatores genéticos, eficiência da resposta imune humoral e celular e a presença de fatores antivirais solúveis⁵⁴⁻⁵⁶.

1.3) Terapia Antirretroviral

O conhecimento sobre o ciclo de replicação viral do HIV-1 abriu várias possibilidades para intervenção terapêutica com fármacos antirretrovirais (ARV), que podem agir em suas diferentes etapas^{20,21,27}. O principal objetivo da TARV é inibir a replicação viral, reduzindo a CV para níveis indetectáveis no sangue periférico, retardar a progressão da imunodeficiência e restaurar, assim, a imunidade, mesmo que parcialmente, visando combater o surgimento das infecções oportunistas ou mesmo preveni-las, ampliando-se a sobrevida do paciente e melhorando sua qualidade de vida. Essa tendência vem sendo comprovada em todo mundo pelos declínios na morbidade e mortalidade em decorrência da aids⁵⁷⁻⁵⁹.

Até o momento, 20 drogas ARV estão disponíveis para uso clínico, divididas em diferentes classes, ou seja, inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), inibidores a protease (IP), de fusão, de integrase e do correceptor CCR5, que têm sido utilizadas associadas, em diferentes esquemas de tratamento⁵⁹.

Intervenção terapêutica precoce tem sido atualmente, indicada, porém, apesar da evidência de maior sobrevivência, estudos temporais das causas de morte por aids, em períodos pré e pós TARV têm mostrado que atenção especial deve ser dada à prevenção de doenças crônicas, que advêm do seu uso prolongado, devido, principalmente, à citotoxicidade causada por essas drogas. Dislipidemias, resistência à insulina, diabetes, obesidade, lipodistrofia, que aumentam o risco de doenças cardiovasculares e alterações ósseas, são alguns exemplos de acometimentos^{60,61}. Portanto, um dos desafios é descobrir possíveis alvos que efetivamente interrompam o ciclo do HIV, sem causar danos à célula normal e com redução nos efeitos colaterais. Por isso, têm se estimulado a investigação de terapêuticas de base imunológica que permitam ao hospedeiro a manutenção do controle da infecção. Neste sentido, as citocinas surgem como um dos alvos principais de intervenção imunomoduladora⁶².

1.4) Imunidade ao HIV

Tanto a resistência à infecção por HIV quanto a progressão da doença dependem do sistema imune do hospedeiro em suas principais linhas de defesa: inata, que não será abordada neste estudo, e adquirida, tanto humoral quanto celular. A indução da resposta adaptativa ocorre devido ao aumento na expressão do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) em células alvo e melhora a resposta dos linfócitos contra diferentes patógenos⁶³.

Os linfócitos T CD4+ são essenciais para a ativação de macrófagos, linfócitos T CD8+ e geração de CTL. Similar atuação ocorre na diferenciação de células B antígeno-específicas, com a produção de anticorpos que requerem sinais de co-estimulação e citocinas⁶⁴. 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 a sua capacidade citolítica, quanto com a produção de moléculas não citotóxicas com atividade antiviral⁵³.

O papel chave dos linfócitos T CD8+ no controle da replicação viral foi também evidenciado em estudos com indivíduos LTNP⁵³ e em indivíduos expostos, mas não infectados pelo HIV, os quais apresentam frequentemente respostas CTL específicas, de magnitude significativa do ponto de vista qualitativo e quantitativo, que são, no entanto, transitórias⁶⁶. O papel importante da resposta T CD8+ no controle da replicação viral tem sido também evidenciado em estudos com indivíduos HIV *controllers*, ou seja, naqueles em que a viremia se mantém indetectável na ausência de TARV e corresponde a menos de 1,0%⁶⁷. Esses indivíduos apresentam células T CD8+ polifuncionais, com capacidade para produzir múltiplas quimiocinas e citocinas, tais como, interferon *gamma* (IFN- γ), TNF- α e IL-2 e também, para sofrerem degranulação após um estímulo específico pelo HIV⁶⁸. Apesar disso, nem todos os HIV *controllers* apresentam respostas T CD8+ potentes o que sugere o envolvimento de outros mecanismos de controle pelo hospedeiro⁶⁸.

Além da imunidade adaptativa celular, as respostas humorais também desempenham um papel no controle da replicação viral, particularmente, pela produção de anticorpos neutralizantes e não neutralizantes⁶⁹. Estes, em conjunto com o complemento, também podem auxiliar na tentativa de controle da replicação viral, já que, por opsonização, participam da eliminação de partículas virais⁷⁰. São observadas outras alterações na resposta imune do indivíduo infectado pelo HIV, tais como, hipergamaglobulinemia, plasmocitose e marcante diminuição dos linfócitos B de memória⁷¹. Estas alterações, inclusive as quantitativas e funcionais de células T e hiperatividade de linfócitos B, são observadas tanto em pacientes sintomáticos quanto assintomáticos⁷² e podem ser demonstradas pela produção e ativação de várias citocinas que, claramente, sofrem desequilíbrio nesses indivíduos⁷³.

1.5) Citocinas na Infecção

A estimulação da transcrição dos genes do HIV pelo receptor de células T (TCR) e citocinas, provavelmente envolve a ativação do fator de transcrição nuclear kappa B (*NF-kB*)

e sua ligação a sequências no LTR viral⁷⁴. Esse fenômeno é significativo para a patogenia da aids, porque a resposta normal de uma célula T com infecção latente, a um microorganismo, pode ser a maneira pela qual o período de latência é terminado e a produção do vírus se inicia. Assim, as diversas infecções que afetam os pacientes com aids estimulam a produção do HIV e a infecção de novas células^{15,74}. Dessa maneira, a desregulação produzida pela infecção HIV, de uma forma direta ou indireta na rede de citocinas, tem importantes consequências do ponto de vista imunológico⁷⁵.

Estudos^{76,77} apontam que o aumento dos níveis séricos de citocinas pro-inflamatórias, como TNF- α , IL1-*beta* (β) e IL-6 contribui para muitas das manifestações da imunodeficiência, replicação viral e estão elevados na fase assintomática da doença. Na complexa rede de citocinas, o balanço entre as indutoras virais, como IL-6, IL-15, IL-1 β e TNF- α e supressoras, como interferons do tipo I (IFN- α , IFN- β) e IL-10, contribui certamente para o estabelecimento, em cada indivíduo, de um ponto de equilíbrio de replicação viral que é determinante para o prognóstico da aids^{78,79}.

No início da infecção, estudo retrospectivo⁸⁰ com amostras de plasma de doadores frequentes de sangue, antes e após a aquisição de HIV, demonstrou aumento em múltiplas citocinas e quimiocinas durante a replicação viral, que é o momento em que a ativação imune se eleva e os sintomas clínicos começam a surgir. Assim, foi analisada a concentração sérica de citocinas no início da infecção, mesmo antes da positividade sorológica e foram observados elevados níveis de IFN- α e IL-15 antes do pico de viremia, sendo que, na infecção aguda pelo HIV, os pacientes apresentaram altos níveis séricos de IL-18, IL-6 e IL-10⁸⁰.

Já em fase avançada da infecção pelo HIV-1, Clerici & Shearer⁸¹ mostraram que as citocinas podem ser marcadoras de progressão para aids ao indicar diminuição de IL-2 e IFN- γ e concomitante aumento de IL-4 e IL-10, que estão associadas ao declínio da resposta imune antígeno-específica, resultando em infecções oportunistas.

Quando analisada a influência dos ARV nas citocinas séricas, os resultados entre diferentes estudos são bastante conflitantes. Recentemente, Gay *et al.*⁸² encontraram efeitos mínimos das medicações em níveis de citocinas e quimiocinas após 16 a 24 semanas de tratamento. Ao contrário, Sachdeva *et al.*⁸³ encontraram níveis séricos menores de IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ e IL-12, após seis meses de TARV, no entanto, alguns desses valores ainda eram maiores quando comparados aos indivíduos saudáveis. Já em estudo de Haissman *et al.*⁸⁴, após 4 meses do início de TARV houve redução, principalmente, nos valores de TNF- α , receptor antagonista de IL-1 (IL-1ra) e IL-6, em indivíduos com T CD4+ elevado, e estes valores foram, ainda, semelhantes aos encontrados no grupo não-infectado pelo HIV.

Ainda na mesma linha, Meira *et al.*⁸⁵ observaram que o nível de IL-2 em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de indivíduos infectados pelo HIV-1 tratados com ARV, continuou baixo mesmo após anos de terapia, e que a média de IFN- γ era maior do que nos indivíduos controles, sendo Th0 (T *helper* tipo 0), o perfil dominante nesses pacientes. Outros autores^{83,202} observaram desequilíbrio entre Th1 e Th2, com o envolvimento de citocinas do perfil Th2 em estágios tardios da infecção pelo HIV, sendo que, a desregulação reversa das citocinas ocorreu em pacientes com TARV. Essa inversão do perfil de citocinas do tipo 1 para 2, teria implicações no aumento da susceptibilidade linfocitária à apoptose¹⁹³ e na diminuição da produção de citocinas pelas células T CD8+⁸⁶. Por outro lado, as citocinas tipo 1 estariam associadas à proteção contra a infecção e constituiriam o objetivo em estratégias de vacinação ou intervenção terapêutica com imunomoduladores^{62,76,87}.

A análise do perfil de citocinas no momento do pico da CV na infecção primária e de outro pico, após a interrupção de TARV, mostrou elevados níveis de IFN- γ , TNF- α e IL-10 na infecção primária⁸⁸. Análise de Cozzi-Lepri *et al.*⁸⁹, também demonstrou alta correlação do aumento de CV, seguindo a interrupção de tratamento, com declínio de T CD4+ e aumento na produção de IL-6, TNF- α e IL-10 por macrófagos e/ou monócitos. Isso sugere que o efeito da

replicação do HIV nessas células pode constituir via crítica de indução viral mediada por ativação imune e inflamação, assim como consequente deficiência imunológica^{89,90}. No entanto, sob adesão e boa resposta à terapia, estudos têm mostrado que o impacto da TARV na reconstituição imune é fortemente relacionado com a redução da ativação imunológica devido ao declínio da CV⁹¹.

Além do desequilíbrio entre as células Th1 e Th2 na infecção pelo HIV, outro perfil tem recebido destaque nas pesquisas em HIV/aids, o Th17, que secreta, principalmente, IL-17. A alta suscetibilidade dessas células ao HIV, devido ao grande tropismo do vírus ao receptor de quimiocina CCR5, reflete em depleção desse perfil, tanto em PBMC, quanto no GALT de soropositivos^{92,93}. Vários estudos⁹³⁻⁹⁵ evidenciaram que a associação entre infecção e comprometimento da resposta Th17, com alteração no balanço desse perfil, podem estar relacionados ao desenvolvimento da doença^{93,94}. Autores⁹⁶ relataram, ainda, o papel inflamatório induzido por células que secretam IL-17, sendo que, na infecção pelo SIV, a progressão da aids se associou à alta produção dessa citocina, o que, segundo os autores, poderia contribuir com dano tecidual local e favorecer disseminação viral.

1.6) Ativação Imune e Inflamação

De acordo com os postulados de Hunt *et al.*⁹⁷ e French *et al.*⁷⁸, a persistente inflamação crônica e ativação imune são fatores potencialmente determinantes de morbidade e mortalidade não associadas à aids mesmo durante a TARV⁷². É preciso, então, que esses parâmetros sejam minimizados para que aumente a sobrevida dos pacientes. Além disso, as respostas adaptativas contra o HIV, principalmente as de CTL específicas, suprimem a replicação viral, mas contribuem igualmente para o aumento da ativação imune crônica^{66,98}. Dado que o HIV se replica mais eficientemente em linfócitos T CD4+ ativado⁹⁹, essa ativação parece ser importante para manter a replicação viral ou mesmo aumentar a viremia, ao tornar as células competentes para tal¹⁰⁰⁻¹⁰². Além disso, mesmo sob expansão, a meia vida

dos linfócitos T CD4+ e CD8+ é reduzida, a migração de células T se torna anormal, ocorre exaustão dessas células e redução da quantidade de células T de memória¹⁰².

A ativação celular exacerbada das respostas imune inata e adaptativa, característica marcante da infecção pelo HIV, não ocorre apenas em células específicas para o vírus. De fato, observa-se correlação positiva entre marcadores de ativação em células T CD8+ e progressão para aids, além de intensa ativação e apoptose de células T e B^{102,103}. Observa-se também, que elevados níveis de ativação encontrados nos indivíduos infectados correlacionam-se melhor com o ritmo de perda de linfócitos T CD4+ do que com o nível de vírus circulante^{102,103}. Esta ativação crônica e intensa caracteriza-se por aumento da expressão de marcadores típicos de um fenótipo ativado em células T CD4+, T CD8+, B, NK (*natural killer*) e monócitos; expansão exaustiva de células T; aumento do número de células T em ciclo celular; hiperplasia dos gânglios linfáticos; diminuição nas células T reguladoras (Treg) e aumento dos níveis de marcadores séricos de ativação, tais como, β 2-microglobulina e neopterina; co-infecções crônicas por micobactérias, vírus e outros patógenos; aumento de marcadores de translocação microbiana, tais como, lipopolissacaride (LPS) e DNA bacterianos; entre outros^{43,90,104-107}.

Desta forma, muitos desses fatores de ativação provocam aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias circulantes, tais como, TNF- α , IL-6 e IL-1 β ⁹⁰. O ambiente pró-inflamatório tem muitos efeitos supressores, interferindo na função de vários tipos celulares do sistema imune, entre elas, células B, NK, dendríticas (DCs) e monócitos, podendo comprometer igualmente a capacidade regenerativa imunológica em nível da medula óssea, timo e gânglios linfáticos^{108,109}.

Vários estudos reportaram níveis aumentados de biomarcadores de coagulação e inflamação em associação com a infecção pelo HIV, como proteína C reativa (PCR) e IL-6, independente do uso ou não de TARV^{110,111}. É possível que a recuperação imune tardia possa

levar a complicações oportunistas e que os estímulos inflamatórios persistentes são os principais responsáveis para a disfunção endotelial em curso, aumento de riscos cardiovasculares e outros riscos de doenças crônicas¹¹¹. Assim, os pacientes com a infecção pelo HIV e contínuo estímulo inflamatório, que podem levar ao desequilíbrio de várias citocinas e influenciar o desenvolvimento da arterosclerose, evidentemente estão sob risco ainda maior de óbito, sendo que a progressão dessas comorbidades também são influenciadas por outras variáveis, como as metabólicas, além das inflamatórias e imunológicas já comentadas^{79,112,113}.

Outra evidente importância para a manutenção da ativação e inflamação nos indivíduos soropositivos para o HIV é o equilíbrio no perfil Th17¹¹⁴. Em indivíduos LTNP, o perfil Th17 encontra-se preservado, diferente do que ocorre em TP¹¹⁵. Sabe-se que esse tipo celular pode melhorar a defesa do hospedeiro, devido à sua potencial proteção contra infecções oportunistas^{93,94,115} e por ser capaz de manter a homeostase de GALT, que abriga quase a maior parte dos linfócitos do organismo e prevenir a inflamação local, a perda da integridade ou alterações na estrutura e função dessa mucosa, bem como, na flora bacteriana e a apoptose intensa de células epiteliais, que culminariam com a ruptura da barreira epitelial¹¹⁶⁻¹¹⁸. Consequentemente, também previnem o aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias, que facilitariam o dano no tecido mucoso e, por fim, a translocação microbiana do lúmen intestinal para o sangue periférico^{43,118}. Esse processo fortaleceria a ativação imune sistêmica⁴³ e promoveria aumento da inflamação. Fica induzido, desta forma, a progressão da doença no indivíduo acometido pelo HIV/aids⁷⁴.

2 – Objetivos

2.1) Objetivo Geral

Avaliar parâmetros imunoviológicos e metabólicos de pacientes infectados pelo HIV.

2.2) Objetivos Específicos

- 1- Avaliar, pela dosagem sérica de citocinas em pacientes infectados pelo HIV, o perfil inflamatório (IL-6, IL-17, TNF- α e IFN- γ) e antiinflamatório (IL-10) desses indivíduos;
- 2- Correlacionar os resultados acima com a condição imunoviológica dos pacientes, pela contagem de T CD4+, T CD8+ e CV plasmática do HIV;
- 3- Correlacionar, também, os resultados aos demais parâmetros laboratoriais: hemograma, perfil lipídico, glicemia, enzimas hepáticas, desidrogenase láctica (DHL), creatinina e PCR;
- 4- Correlacionar dosagens das citocinas estudadas com o uso ou não de TARV, supressão viral parcial ou completa e o tempo estimado da infecção.



Casuística e Métodos

II CASUÍSTICA E MÉTODOS

1 – Casuística e tamanho amostral

Foram estudados 80 voluntários, sendo 64 pacientes com infecção confirmada pelo HIV atendidos no Serviço de Ambulatórios Especializados e Hospital Dia (SAE-HD) “Domingos Alves Meira”, do Complexo Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP e 16 indivíduos saudáveis doadores de sangue recrutados no Hemocentro de Botucatu, entre março de 2010 e agosto de 2011.

O cálculo para o tamanho amostral foi realizado com a ajuda do Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP) da FMB–UNESP.

Como o objetivo do estudo foi comparar quatro grupos de participantes, o cálculo do tamanho amostral foi feito considerando esquema de ANOVA para delineamento inteiramente casualizado.

Sendo as citocinas muito variáveis, seria preciso um grau de liberdade grande do resíduo, para que houvesse diminuição dessa variabilidade. Deste modo, considerou-se no mínimo, 20 indivíduos em cada grupo. O esquema de análise está demonstrado no quadro 02, restando 76 graus de liberdade para o resíduo, o que é considerado suficiente para diminuir a variabilidade residual e revelar os efeitos dos grupos.

Quadro 02: Esquema da análise do número amostral para o estudo

Causa de Variação	gl
Grupo	3
Resíduo	76
Total	79
N	80 (20 por grupo)

N: número amostral de indivíduos; gl: graus de liberdade. Quadro e cálculos desenvolvidos pelo GAP, UNESP.

2 - Métodos

2.1) Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão foram: ter infecção pelo HIV confirmada; ter idade mínima de 18 anos; apresentar resultados de contagem de linfócitos T CD4+ e CV do HIV, até dois meses antes ou após a coleta das amostras para realização das dosagens das citocinas; dar seu consentimento assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo A).

Pacientes com câncer, doenças cardiovasculares, doenças autoimunes, diabetes *mellitus*, idade superior a 60 anos e grávidas em qualquer estágio de gestação foram excluídos deste estudo.

2.2) Estabelecimento dos Grupos de Estudo

Foram selecionados 194 indivíduos, 161 pacientes soropositivos para o HIV e 33 indivíduos saudáveis e soronegativos para o HIV, seguindo as etapas demonstradas no fluxograma (figura 05).

Portanto, após os critérios de exclusão e sorteios, 64 voluntários soropositivos para o HIV continuaram no estudo e 16 voluntários doadores de sangue soronegativos, que foram divididos em quatro grupos de estudo, a saber:

- Grupo 1 (G1): 20 pacientes soropositivos para o HIV, virgem de tratamento (VT, ou seja, sem TARV) e CV detectável ou, sem supressão viral.
- Grupo 2 (G2): 20 pacientes em uso de TARV e CV detectável (supressão viral parcial).
- Grupo 3 (G3): 24 pacientes sob TARV e CV indetectável (supressão viral adequada).
- Grupo Controle (GC): 16 indivíduos saudáveis, doadores de sangue.

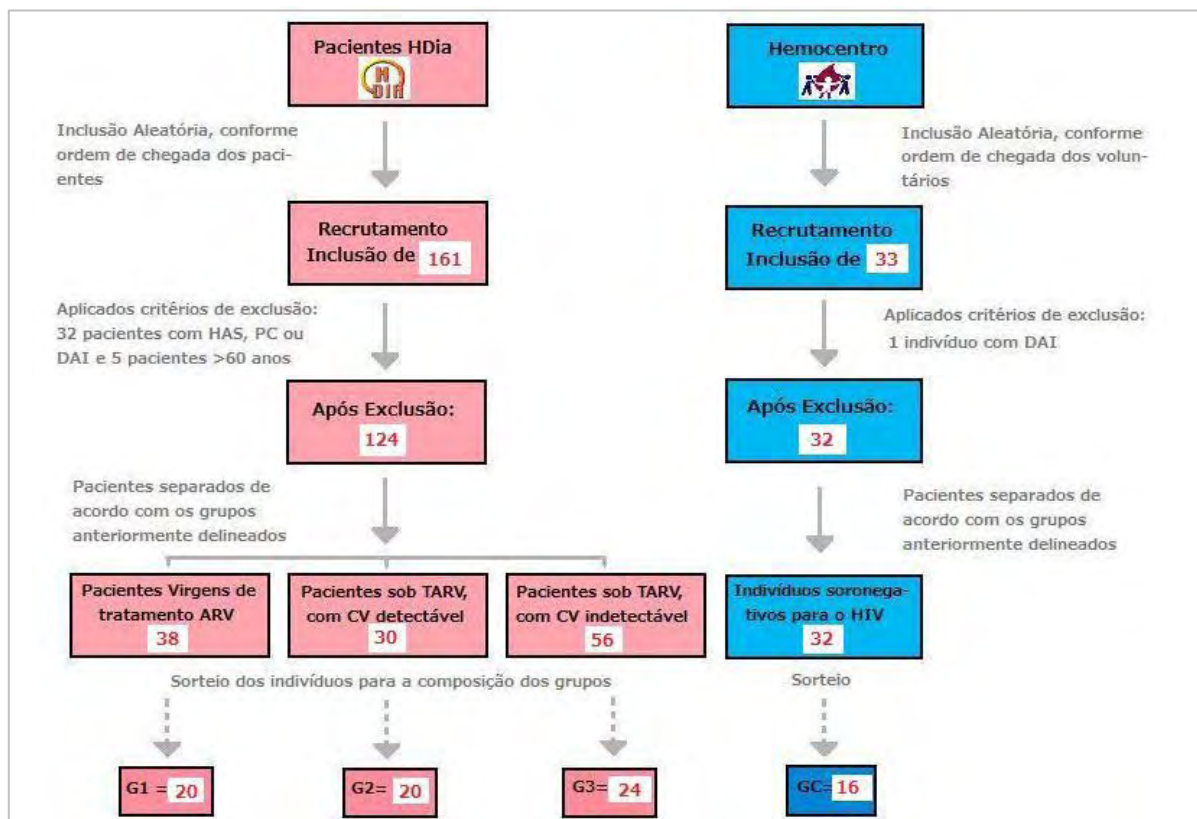


Figura 05 - Fluxograma do delineamento do estudo, para inclusão de voluntários, soropositivos e soronegativos para o HIV e divisão em grupos (G).

Hdia: Serviço de Ambulatório Especial Hospital Dia; CV: carga viral plasmática do HIV; TARV: tratamento antirretroviral; ARV: antirretroviral; HAS: hipertensão arterial sistêmica; PC: problemas cardíacos; DAI: doenças auto-imunes.

2.3) Coleta de Dados

- **Dados sócio-demográficos**

Cada participante (dos quatro grupos estudados) foi entrevistado durante 5 minutos pela própria pesquisadora. Os tópicos abordados na entrevista, como a coleta de alguns dados sócio-demográficos e epidemiológicos, além dos testes realizados e resultados de exames utilizados neste trabalho, estão apresentados na “Ficha do Paciente” (anexo B).

No item tempo de infecção, considerou-se o ano em que o paciente referiu como possibilidade de ter contraído o HIV. Para os que não tinham esta informação, foi considerado o ano de diagnóstico a partir de consulta aos prontuários médicos com apoio do médico assistente.

Os dados referentes à presença de doenças autoimunes, cardiovasculares ou diabetes, foram anotados de acordo com a resposta fornecida pelo paciente e as informações dos prontuários médicos consultados pelo médico assistente.

Para a prática de exercícios físicos, entende-se por intenso, aquele que se acompanha de grande esforço físico, aeróbico e musculação, ou mesmo no trabalho pesado e, por regular, a prática da atividade no mínimo três vezes por semana.

Para uso de preservativos considerou-se “sempre”, quando usado em todas as relações sexuais; uso “esporádico” e; “nunca”, quando o indivíduo referia não usá-lo em nenhuma das relações. Eles não foram questionados sobre o motivo do uso esporádico ou não uso de preservativos.

- **Exames laboratoriais**

Os exames laboratoriais foram realizados na rotina do acompanhamento ambulatorial dos pacientes infectados pelo HIV estudados no Hemocentro de Botucatu-UNESP e no Laboratório de Análises Clínicas do HC/FMB-UNESP. A coleta dos resultados foi realizada com auxílio do médico assistente, por meio de consulta aos prontuários médicos e do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL) do MS. Não foi possível, portanto, comparar estes resultados com os dos indivíduos do grupo controle, que eram doadores de sangue e não realizaram os exames, hematológico e bioquímicos.

O exame hematológico utilizado foi o hemograma completo, ou seja, séries vermelha, branca e plaquetária. Os exames bioquímicos foram colesterol total e frações, glicose, triglicérides, creatinina, aspartato (AST) e alanina (ALT) aminotransaminases, DHL e PCR. Os resultados foram considerados quando realizados com intervalos de, no máximo, três meses anteriores ou posteriores à inclusão do paciente no estudo.

Os parâmetros imunoviológicos utilizados foram contagem de linfócitos T CD4+ e T CD8+ e quantificação da CV plasmática do HIV. Para a primeira, foi utilizada a técnica de

citometria de fluxo, cujos resultados foram expressos em números absolutos por milímetro cúbico (mm^3) de sangue. Já a quantificação plasmática do RNA do HIV foi realizada pelo método *Branched-DNA* (b-DNA) e os resultados, expressos em números absolutos de cópias de RNA do vírus por mililitro e logaritmo de base 10. Ambas as técnicas foram realizadas na rotina do atendimento ao paciente com infecção pelo HIV ou aids, no Hemocentro de Botucatu, FMB-UNESP. Para os resultados de CV detectável, foi analisado, também, o histórico completo da CV do paciente para verificação de possíveis *blips* virais, que são pequenas elevações no número de cópias virais, precedidas e seguidas por períodos em que o RNA do HIV está indetectável⁶⁵.

- **Co-infecções**

Foram consideradas apenas as co-infecções presentes à data da inclusão no estudo, pelas informações dos próprios pacientes e pelas anotações dos prontuários médicos, que indicavam seus diagnósticos no exame físico ou nas hipóteses diagnósticas, independente de confirmações laboratoriais.

Para infecção pelo HPV, além das informações dos pacientes e de seu prontuário, foram considerados diagnósticos, também, quando as verrugas genitais foram visualizadas, ao exame físico, pela enfermeira e doutoranda, Marli Teresinha C. Duarte e pelo enfermeiro e mestrando, Caio Cavassan de Camargo, responsáveis, respectivamente, pelos estudos “Saúde sexual e reprodutiva de mulheres vivendo com HIV/aids atendidas em hospital dia” e “Prevalência de HPV em homens infectados por HIV atendidos em hospital dia”. Vale ressaltar que pacientes incluídos nesta pesquisa também participaram das duas outras citadas.

- **Tratamento antirretroviral**

Nos grupos sob tratamento, o esquema ARV utilizado pelos pacientes no momento da coleta de sangue para este estudo foi fornecido pelo Histórico de Compensação, documento

gerado pelo Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) do MS, na farmácia do SAE-HD. Não foi considerado, para este estudo, o tempo de tratamento dos indivíduos. A indicação do tratamento ao paciente infectado pelo HIV foi realizada pelo médico assistente, de acordo com as recomendações do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais do MS⁷.

2.4) Dosagens das Citocinas

Foram coletados 10 mL de sangue em tubo seco de cada paciente, em jejum. As amostras foram centrifugadas a 1000 rotações por minuto, para separação do soro em alíquotas, as quais foram armazenadas em freezer -80°C até a realização dos testes.

A dosagem das citocinas séricas dos pacientes (IL-6, IFN- γ , IL-10 e TNF- α) foi realizada, pela própria pesquisadora, pela técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA), tipo sanduíche, utilizando-se *kits* comerciais (*Quantikine ELISAs kit, R&D Systems*), de acordo com as especificações do fabricante, no Laboratório de Pesquisa de Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Neste estudo foram utilizadas micro-placas de 96 orifícios, sensibilizadas com anticorpo monoclonal anti-citocinas IL-6, IL-10 e TNF- α e policlonal para o IFN- γ . Nos orifícios, foram adicionados os soros teste (S) e as diferentes concentrações da curva (C), nos seguintes volumes:

IL-6: S= 100 μ l; C= 100 μ l [100, 50, 25, 12,5, 6,25 e 3,12 pg/mL];

IL-10: S= 200 μ l; C= 200 μ l [500, 250, 125, 62,5, 31,2, 15,6 e 7,8 pg/mL];

TNF- α : S= 200 μ l; C= 200 μ l [500, 250, 125, 62,5, 31,2 e 15,6 pg/mL];

IFN- γ : S= 100 μ l; C= 100 μ l [500, 250, 125, 62,5, 31,2 e 15,6 pg/mL].

As placas foram incubadas em temperatura ambiente por duas horas. Após esse procedimento, foram realizadas quatro lavagens com solução detergente contendo 2-cloroacetamida (0,1%). Posteriormente, as placas receberam 200 μ l do conjugado, *horseradish*

peroxidase (HRP) e foram novamente, incubadas por duas horas em temperatura ambiente. Após outras quatro lavagens sucessivas, o substrato, formado por peróxido de hidrogênio (0,02%) e o cromógeno tetrametilbenzina (2,0%), foi adicionado e a placa incubada, na ausência de luz, por 20 a 30 minutos. A interrupção da reação foi realizada à temperatura ambiente, por adição de ácido sulfúrico 1M. Os resultados foram determinados pela leitura da densidade ótica (DO) em leitor automático de ELISA (*Titertek Multiskan*), em comprimento de onda de 450nm. As concentrações das citocinas, em pg/mL, foram calculadas a partir dos resultados em DO aplicados à curva padrão de citocina recombinante utilizada como controle.

A dosagem de IL-17 foi realizada pelo Departamento de Bioquímica e Imunologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, utilizando a mesma técnica e o mesmo *kit*, descritos acima.

Algumas absorbâncias das amostras, após a subtração do branco (valor mínimo de detecção sérica à curva) corresponderam a valores negativos de citocinas. Esses valores foram interpretados como zero, baseado nos estudos de Roberts *et al.*¹¹⁹, Fahley *et al.*^{120,121} e Zaldivar *et al.*¹²² que interpretaram esses níveis séricos de citocinas como zero e/ou quase inexistentes.

2.5) Análise estatística

A análise estatística, bem como a escolha pelos testes de comparação entre os grupos, foi executada respeitando os pressupostos determinados pelos resultados, características e comportamento das variáveis de estudo. As diferenças estatísticas foram consideradas quando os valores de *p* foram menores que 0,05.

As comparações das variáveis numéricas em relação aos grupos foram feitas utilizando o teste de Mann-Whitney para dois grupos, ou Kruskal-Wallis para mais que dois grupos, seguido de teste de comparação múltipla de Dunn, para o caso em que tais variáveis

não apresentaram distribuição simétrica. Para aquelas com distribuição simétrica, os grupos foram comparados utilizando análise da variância (ANOVA) seguido de teste de comparação múltipla de Tukey.

Para as variáveis categorizadas, foram calculadas frequências e porcentagens. As associações entre essas variáveis com os grupos foram feitas através da análise de tabelas de contingência com a aplicação do teste qui-quadrado ou exato de Fisher. Foram obtidas, também, correlações de Pearson entre variáveis quantitativas e de Spearman entre variáveis contínuas e categorizadas.

Foram definidas as seguintes variáveis quantitativas: Idade, T CD4+, T CD8+, CV, IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-17, IL-10, Glicose, Triglicérides, Colesterol Total, lipoproteínas de alta (HDL), baixa (LDL) e muito baixa (VLDL) densidade, AST, ALT, Creatinina, PCR e DHL. Foram estabelecidas variáveis categorizadas: Sexo, Cor, Escolaridade, Estado Civil, Opção Sexual, Uso de Drogas, Uso de Preservativos, Prática de Exercícios Físicos, Via de Infecção, Ano de Diagnóstico e Presença de Co-infecções.

O banco de dados foi construído pelo programa Microsoft Office Excel 2003/SP3 e todas as análises foram feitas utilizando os programas SAS for Windows, v.9.2 e STATISTICA for Windows, v.10.0. Os cálculos foram realizados com o auxílio do GAP, UNESP.

Este trabalho tem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FMB, inclusive, quanto à mudança de título, sob os Ofícios 021/10CEP de 01/02/2010 e 362/11CEP de 19/08/2011, respectivamente, com protocolo de número 3431-2010. (Anexos C e D).



Resultados



III RESULTADOS

1- Caracterização dos Grupos

1.1) Dados sócio-demográficos dos indivíduos estudados

Foram estudados 80 voluntários, cujas características são apresentadas na tabela 01. Do total, 45 (56,3%) eram do sexo feminino, com média de idade de 38 anos (± 9), sendo a maioria com cor da pele branca (64 indivíduos - 80,0%) e heterossexual (62 - 77,5%). Eram solteiros, 38 (47,5%) dos indivíduos e 37 (46,0%) possuíam nível superior ou 2º grau completo. A avaliação quanto ao uso abusivo de álcool e drogas revelou que 22 (27,5%) eram fumantes e 13 (16,3%), usuários de maconha, crack, cocaína ou outras drogas. Apenas cinco (6,3%) consideravam-se alcoólatras e 51 (63,8%) não referiram qualquer vício.

Quanto à frequência do uso de preservativos, 37 (46,2%) referiram fazer uso em todas as relações sexuais, 16 (20,0%) faziam uso esporádico e 20 (25,0%) não os utilizavam.

A avaliação da prática de exercícios físicos intensos e regulares revelou que 57 (71,3%) dos entrevistados eram sedentários e 13 (16,3%), ativos.

A comparação entre os quatro grupos revelou diferença entre eles, quando algumas variáveis sócio-demográficas foram estudadas, como a escolaridade ($p=0,004$), em que G1 e G2 apresentaram mais indivíduos com escolaridade mais baixa (1º grau incompleto) que os demais grupos e GC, o maior número de indivíduos com ensino superior completo. Para opção sexual ($p=0,046$), a maior frequência de indivíduos homo e bissexuais foi observada em G3. Outra diferença encontrada foi em relação ao uso de preservativos ($p<0,0001$), sendo que a maior frequência de uso em todas as relações sexuais, foi em G1, uso esporádico em G2 e não uso em G3 e GC. Quanto às demais variáveis estudadas, não foram observadas diferenças entre os grupos (tabela 01).

Tabela 01: Caracterização dos dados sócio-demográficos dos 80 indivíduos, soronegativos e soropositivos para o HIV, de acordo com os grupos estudados

	Grupos								valor p	Total		
	G1		G2		G3		GC			%	% geral	
Voluntários N (%)	20	25,0	20	25,0	24	30,0	16	20,0	-	80	100,0	100,0
Idade Média (±Dp)	40	8,9	39	9,6	38	8,1	35	9,2	0,333	38	8,96	-
	G1		G2		G3		GC		valor p	Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%		N	%	% geral
Sexo*												
Masculino	12	34,3	6	17,1	11	31,5	6	17,1	0,272	35	100,0	43,7
Feminino	8	17,8	14	31,1	13	28,9	10	22,2		45	100,0	56,3
Cor da Pele*												
Branca	16	25,0	15	23,5	21	32,8	12	18,7	0,3991	64	100,0	80,0
Parda	2	25,0	1	12,5	3	37,5	2	25,0		8	100,0	10,0
Negra	2	25,0	4	50,0	0	0,0	2	25,0		8	100,0	10,0
Escolaridade*												
Sup. Completo	1	11,1	0	0,0	2	22,2	6	66,7	0,0043	9	100,0	11,3
2º Completo	7	25,0	5	17,9	12	42,9	4	14,2		28	100,0	35,0
2º Incompleto	1	12,5	2	25,0	3	37,5	2	25,0		8	100,0	10,0
1º Completo	3	23,1	2	15,4	5	38,5	3	23,0		13	100,0	16,3
1º Incompleto	8	36,4	11	50,0	2	9,1	1	4,5		22	100,0	27,4
Estado Civil*												
Solteiro	8	21,0	11	28,9	12	31,6	7	18,5	0,2676	38	100,0	47,5
Casado	4	17,4	4	17,4	7	30,4	8	34,8		23	100,0	28,7
Divorciado	7	43,7	5	31,3	3	18,7	1	6,3		16	100,0	20,0
Viúvo	1	33,3	0	0,0	2	66,7	0	0,0		3	100,0	3,8
Opção Sexual*												
Heterossexual	13	20,9	19	30,7	15	24,2	15	24,2	0,046	62	100,0	77,5
Homossexual	4	44,4	0	0,0	5	55,6	0	0,0		9	100,0	11,3
Bissexual	1	20,0	0	0,0	3	60,0	1	20,0		5	100,0	6,2
Não Informado	2	50,0	1	25,0	1	25,0	0	0,0		4	100,0	5,0
Uso Habitual de Drogas*												
Não Dep. Quím.	11	21,6	11	21,6	15	29,4	14	27,4	0,1313	51	100,0	63,8
Alcool	4	79,4	0	0,0	1	20,6	0	0,0		5	100,0	6,3
Cigarro	7	31,8	7	31,8	7	31,8	1	4,6		22	100,0	27,5
Maconha	4	56,2	1	14,6	1	14,6	1	14,6		7	100,0	8,8
Cocaina	0	0,0	1	50,0	1	50,0	0	0,0		2	100,0	2,5
Crack	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0		1	100,0	1,3
Outras Drogas	2	65,8	1	34,2	0	0,0	0	0,0		3	100,0	3,8
Uso de Camisinha nas Relações Sexuais*												
Sempre	15	40,5	7	18,9	10	27,1	5	13,5	<0,0001	37	100,0	46,2
Esporádico	2	12,5	10	62,5	2	12,5	2	12,5		16	100,0	20,0
Nunca	1	5,0	2	10,0	9	45,0	8	40,0		20	100,0	25,0
Não Informado	2	28,6	1	14,3	3	42,8	1	14,3		7	100,0	8,8
Atividades Físicas Regulares e Intensas*												
Praticante Ativo	4	30,7	2	15,3	2	15,3	5	38,7	0,1933	13	100,0	16,3
Sedentarismo	14	25,0	14	25,0	18	32,1	11	17,9		57	100,0	71,3
Não Informado	2	20,0	4	40,0	4	40,0	0	0,0		10	100,0	12,5

G1: grupo HIV+, virgem de tratamento antirretroviral (ARV); G2: grupo HIV+, sob tratamento ARV e com carga viral detectável; G3: grupo HIV+, sob tratamento ARV e com carga viral indetectável; GC: grupo controle, indivíduos saudáveis; *: categorias das variáveis estudadas; N: número absolutos de indivíduos; %: ocorrência do evento no grupo, em relação ao total de indivíduos estudados na linha ou subcategoria; %geral: ocorrência do evento nos grupos, em relação ao total de indivíduos estudados na categoria; ±Dp: desvio padrão. Valor p: probabilidade, valor p para o respectivo teste. Testes Estatísticos: Kruskal-Wallis para a variável idade; Exato de Fisher para as demais variáveis. Considerar grupos distintos, quando $p < 0,05$.

1.2) Caracterização epidemiológica e clínica dos pacientes infectados pelo HIV

Os pacientes dos grupos G1, G2 e G3 foram avaliados quanto ao tempo da infecção ou ano do diagnóstico, forma de transmissão e presença de co-infecção, dados apresentados na tabela 02.

Em 53 (82,8%) pacientes a transmissão ocorreu através de relação sexual. A transmissão por UDI e transfusão sanguínea foi encontrada em quatro pacientes (6,2%) e, cinco (7,8%) indivíduos afirmaram não fazer ideia de como ou quando ocorreu a transmissão.

Tabela 02: Caracterização dos dados epidemiológicos e clínicos dos 64 pacientes infectados pelo HIV, de acordo com os grupos estudados

	Grupos						valor p	Total		
	G1		G2		G3			N	%	% geral
	N	%	N	%	N	%				
<i>Infeção por*</i>										
Relação Sexual	15	28,3	17	32,1	21	39,6		53	100,0	82,8
Transfusão Sang.	1	50,0	0	0,0	1	50,0		2	100,0	3,2
Drogas Injetáveis	2	100,0	0	0,0	0	0,0	0,091	2	100,0	3,1
Não sabe	0	0,0	3	60,0	2	40,0		5	100,0	7,8
Não Informado	2	100,0	0	0,0	0	0,0		2	100,0	3,1
<i>Ano de Diagnóstico / Infeção*</i>										
Antes 1996	0	0,0	6	66,7	3	33,3		9	100,0	14,1
1997-2000	2	15,4	5	38,4	6	46,2		13	100,0	20,3
2001-2004	4	33,3	4	33,3	4	33,3	0,154	12	99,9	18,8
2005-2008	9	52,9	2	11,7	6	35,4		17	100,0	26,6
Após 2008	4	40,0	2	20,0	4	40,0		10	100,0	15,6
Não Informado	1	33,3	1	33,3	1	33,3		3	99,9	4,7
<i>Co-infecção*</i>										
Sem co-infecção	14	28,6	13	26,5	22	44,9		49	100,0	76,6
Hepatite	0	0,0	1	50,0	1	50,0		2	100,0	3,1
HTLV	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0,098	1	100,0	1,6
HPV	4	50,0	4	50,0	0	0,0		8	100,0	12,5
Tuberculose	0	0,0	0	0,0	1	100,0		1	100,0	1,6
Não Informado	2	50,0	2	50,0	0	0,0		4	100,0	6,2

G1: grupo HIV+, virgem de tratamento antirretroviral (ARV); G2: grupo HIV+, sob tratamento ARV e com carga viral detectável; G3: grupo HIV+, sob tratamento ARV e com carga viral indetectável; GC: grupo controle, indivíduos saudáveis; *: categorias das variáveis estudadas; N: número absolutos de indivíduos; %: ocorrência do evento no grupo, em relação ao total de indivíduos estudados na linha ou subcategoria; %geral: ocorrência do evento nos grupos, em relação ao total de indivíduos estudados na categoria; HPV: papilomavirus humano; HTLV: vírus T-linfotrópico humano; Valor p: probabilidade, valor p para o respectivo teste. Observação: na categoria "co-infecção", a soma da % geral ultrapassa os 100% porque houve caso de duas co-infecções distintas no mesmo paciente.

Teste Estatístico: Exato de Fisher. Considerar grupos distintos, quando $p < 0,05$.

O diagnóstico de infecção pelo HIV há mais de 15 anos, ou seja, antes de 1996, foi observado em nove (14,1%) pacientes, entre 1997 e 2004 em 25 (39,1%) e após o ano de 2005, em 27 (42,2%). Entre os últimos, 10 (15,6%) pacientes tiveram diagnóstico recente, considerado a partir de 2009.

Do total de 64 pacientes infectados pelo HIV, as seguintes co-infecções foram diagnosticadas: infecção por papilomavírus humano (HPV) em oito (12,5%), infecção pelo vírus da hepatite C, VHC em dois (3,1%), tuberculose em um (1,6%), vírus T-linfotrópico humano, HTLV em um (1,6%). Entre eles, houve um caso de paciente com duas co-infecções, HTLV e HPV de G1. O G3 foi o que apresentou menor número de pacientes co-infectados. Não foi observada diferença ($p=0,098$) na comparação entre os grupos em relação à presença de co-infecções.

2- Exames Laboratoriais

2.1) Contagens de linfócitos T CD4+ e carga viral plasmática do HIV

No gráfico 01 estão demonstradas as medianas e quartis (Q) dos valores de CV plasmática do HIV em indivíduos de G1 (CV: 11101,5; Q1: 2577,5 e Q3: 20957,3 cópias/mL) e G2 (CV: 856,0; Q1: 69,0 e Q3: 4704,0 cópias/mL), que são diferentes entre si ($p=0,007$).

As médias e os desvios padrão (\pm) das contagens de linfócitos T CD4+ dos pacientes estudados foram de 484,7 ($\pm 175,5$) células/mL em G1, 368,6 ($\pm 325,0$) em G2 e 636,0 ($\pm 398,7$) em G3 e, de T CD8+, de 1214,6 ($\pm 693,9$) em G1, 1074,1 ($\pm 563,1$) em G2 e 1087,5 ($\pm 423,2$) em G3. Na comparação entre os grupos, foi observada diferença apenas entre as médias de T CD4+ de G2 e G3 ($p=0,015$). Esses dados estão apresentados no gráfico 02.

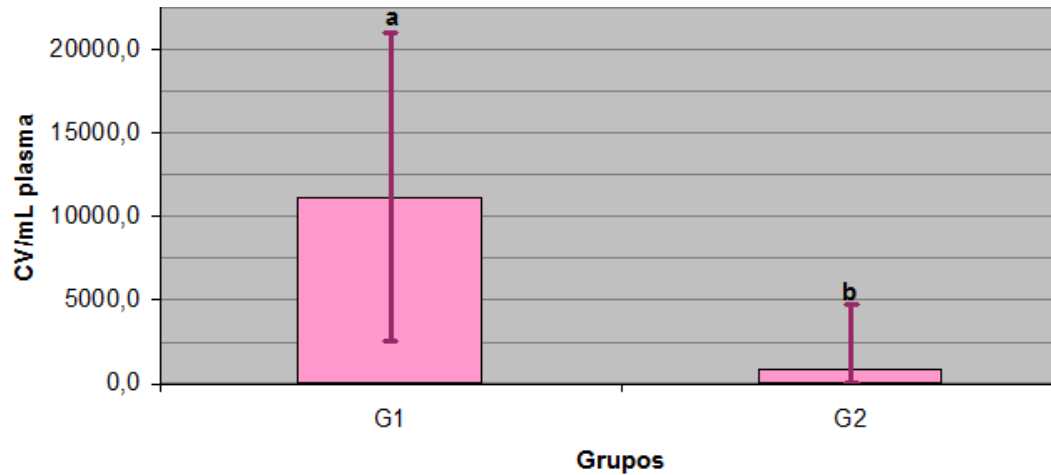


Gráfico 01 - Mediana e quartis da carga viral plasmática de 40 pacientes soropositivos para o HIV, de acordo com os grupos 1 e 2

G1: grupo HIV+, virgem de tratamento antirretroviral (ARV); G2: grupo HIV+, sob tratamento ARV e carga viral detectável; CV/mL: carga viral por mililitro. Letras distintas, considerar grupos diferentes ($p < 0,01$). Teste Estatístico: Mann-Witney.

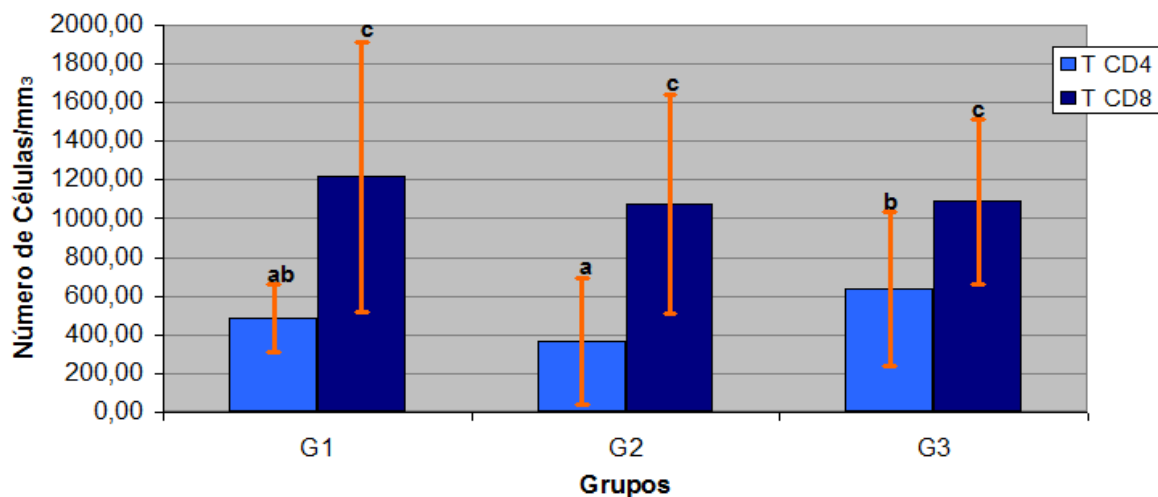


Gráfico 02 – Médias e desvios padrão das contagens de células T CD4+ e CD8+ dos 64 pacientes soropositivos para o HIV, de acordo com os grupos de estudo

G1: grupo HIV+, virgem de tratamento antirretroviral (ARV); G2: grupo HIV+, sob tratamento ARV e com carga viral detectável; G3: grupo HIV+, sob tratamento ARV e com carga viral indetectável. Para letras distintas, considerar grupos diferentes ($p < 0,05$). Teste Estatístico: Análise de variância ANOVA, seguido de Tukey.

2.2) Hemograma

• Leucócitos

Os resultados das medianas dos leucócitos totais de G1, G2 e G3 foram, respectivamente 221000 (Q1: 187500; Q3: 297000), 247500 (Q1: 201500; Q3: 287000) e

231000 (Q1: 189500, Q3: 271500) células/mm³, não havendo diferença na comparação entre os grupos ($p=0,215$).

Não foram observadas, também, diferenças na comparação entre os grupos quanto às médias dos valores de basófilos ($p=0,123$), eosinófilos ($p=0,882$), monócitos ($p=0,871$), linfócitos ($p=0,425$) e neutrófilos ($p=0,388$) dos pacientes estudados (gráfico 03).

As médias de neutrófilos para G1, G2 e G3 foram, respectivamente, 2897,1 ($\pm 1347,7$), 2542,3 ($\pm 1141,2$) e 3024,4 ($\pm 1039,1$) e para linfócitos, 2034,8 ($\pm 930,9$), 1709,3 ($\pm 736,4$) e 1881,4 ($\pm 677,0$) células/mm³.

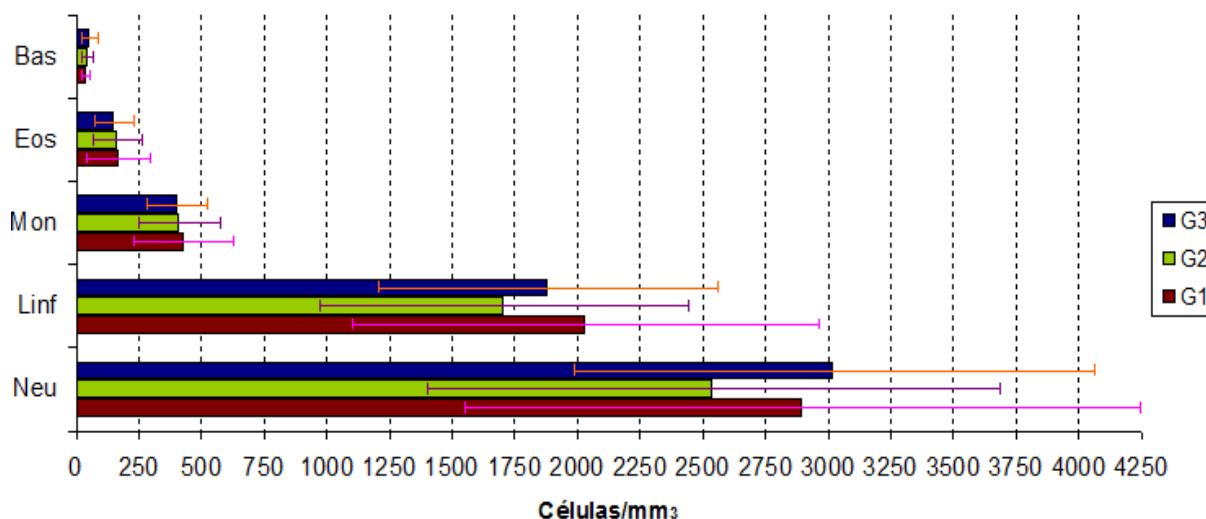


Gráfico 03 – Médias e desvios padrão dos leucócitos dos 64 pacientes soropositivos para o HIV, de acordo com os grupos de estudo

G1: grupo HIV+, virgem de tratamento antirretroviral (ARV); G2: grupo HIV+, sob tratamento ARV e com carga viral detectável; G3: grupo HIV+, sob tratamento ARV e com carga viral indetectável; Bas: basófilo; Eos: eosinófilos; Mon: monócitos; Linf: linfócitos; Neu: neutrófilos; mm³: milímetros cúbicos. Teste Estatístico: Análise de variância ANOVA. Observação: Não houve diferença na comparação dos grupos para nenhuma das variáveis.

- **Hemoglobina, Hematócrito e Plaquetas**

As médias dos valores de Hb, Ht e plaquetas do sangue periférico estão apresentadas na tabela 03. Não foram observadas diferenças na comparação entre os grupos.

Tabela 03: Médias de hemoglobina, hematócrito e plaquetas dos 64 pacientes soropositivos para o HIV, de acordo com os grupos estudados

		Grupos			valor p
		G1	G2	G3	
Hb	Média	14,33	14,07	14,09	0,781
	±Dp	1,07	1,59	1,24	
Ht	Média	40,32	40,92	40,24	0,899
	±Dp	6,98	4,69	3,75	
Plaq	Média	240200,00	241050,00	242586,00	0,993
	±Dp	84066,70	58864,23	66763,64	

G1: grupo HIV+, virgem de tratamento antirretroviral (ARV); G2: grupo HIV+, sob tratamento ARV e com carga viral detectável; G3: grupo HIV+, sob tratamento ARV e com carga viral indetectável; Hb: hemoglobina, expressa em g/dL(gramas por decilitro); Ht: hematócrito, expresso em frequência (%); Plaq: Plaquetas, expressas por milímetros cúbicos (mm³); ±Dp: desvio padrão. Valor de p: probabilidade, valor p para o respectivo teste.

Teste Estatístico: Análise de variância ANOVA. Considerar grupos distintos quando $p < 0,05$.

2.3) Perfil Lipídico e Glicemia

As médias de açúcares e lipídeos séricos estão apresentadas no gráfico 04.

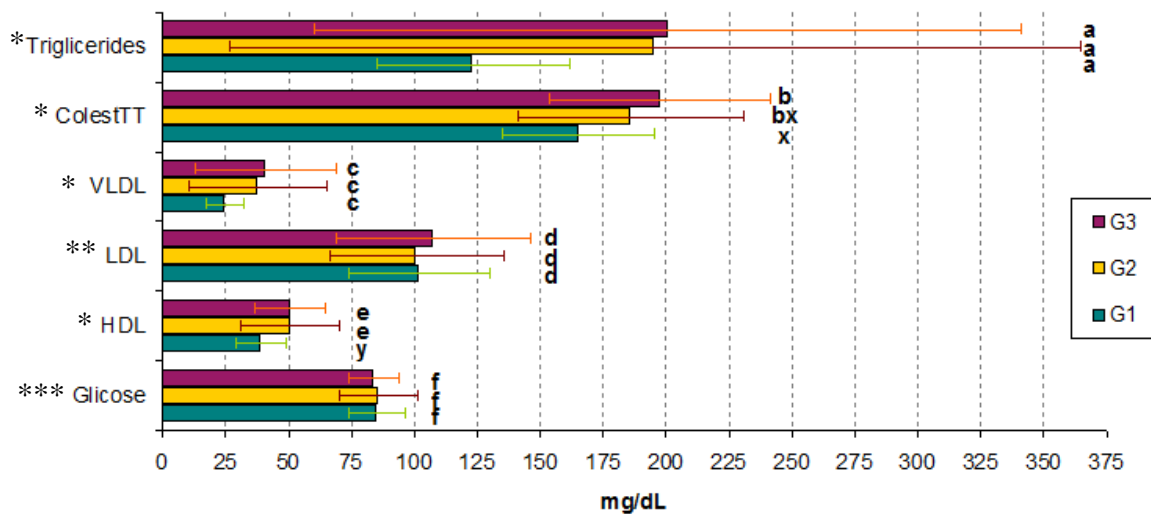


Gráfico 04 – Médias e desvios padrão dos exames de triglicérides, glicemia e colesterol total e frações de pacientes infectados pelo HIV, de acordo com os grupos de estudo

G1: grupo HIV+, virgem de tratamento antirretroviral (ARV); G2: grupo HIV+, sob tratamento ARV e com carga viral detectável; G3: grupo HIV+, sob tratamento ARV e com carga viral indetectável; CoLT: colesterol total; VLDL: lipoproteínas de muito baixa densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; HDL: lipoproteínas de alta densidade; mg/dL: miligrama por decilitro. Símbolos para número de pacientes estudados, *64, **60 e ***63. Para letras distintas, considerar grupos diferentes ($p < 0,05$). Teste Estatístico: Análise de variância ANOVA, seguido de Tukey.

Na comparação entre grupos, houve diferença ($p=0,038$) para a variável colesterol total entre G1 e G3, com médias respectivas de 165,3 ($\pm 30,2$) e 197,5 ($\pm 43,9$) mg/dL e para HDL, sendo G1 diferente de G2 e G3 ($p=0,019$), cujas médias dos grupos foram,

respectivamente, 38,8 ($\pm 10,0$), 50,7 ($\pm 19,7$) e 50,5 ($\pm 13,8$) mg/dL. Para triglicérides ($p=0,107$), VLDL ($p=0,069$), LDL ($p=0,794$) e glicose ($p=0,863$), não foram observadas diferenças na comparação entre os grupos.

As variáveis VLDL e Triglicérides, mesmo representadas em médias, não apresentaram distribuição normal, no entanto, um segundo teste (Kruskal-Wallis) foi aplicado para essas variáveis e não houve, também, diferença na comparação entre os grupos.

2.4) Funções hepática e renal, DHL e PCR

• Enzimas Hepáticas

As medianas das dosagens séricas de AST foram 38,0 (Q1: 24,0 e Q3: 42,0) U/L para G1, 25,5 (Q1: 20,0 e Q3: 48,0) para G2 e 25,0 (Q1: 15,5 e Q3: 35,0) U/L para G3. Não houve diferença na comparação entre os grupos, mas a tendência de maior valor em G1 em relação a G2 e G3 ($p=0,069$) foi observada (gráfico 05). Para ALT, as medianas dos três grupos foram 33,5 (Q1: 25,0 e Q3: 38,0), 28,0 (Q1: 23,5 e Q3: 46,0) e 24,5 (Q1: 19,0 e Q3: 31,5), respectivamente, para G1, G2 e G3, observando-se que G1 foi diferente de G3 ($p=0,018$).

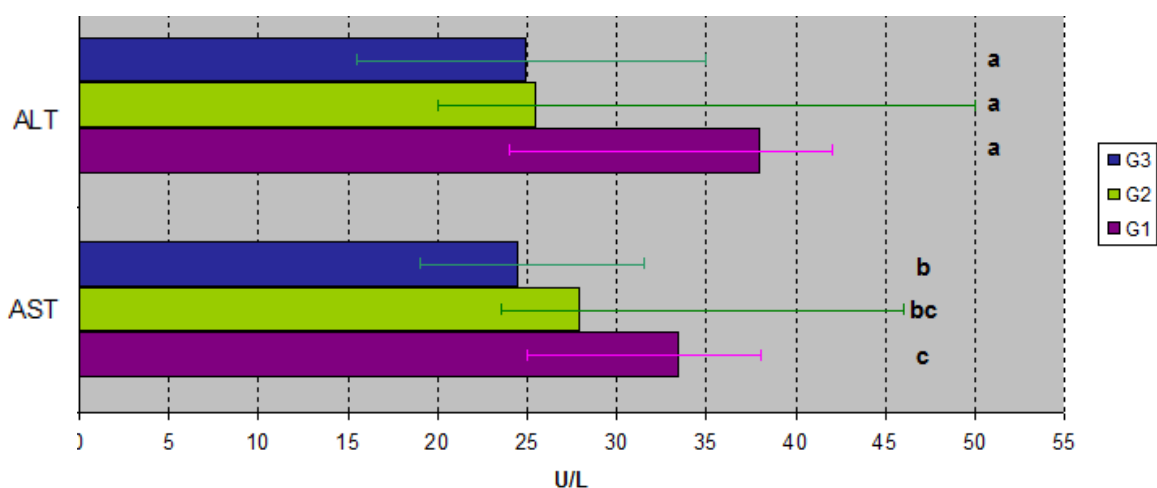


Gráfico 05 – Medianas e quartis das enzimas hepáticas dos 64 pacientes soropositivos para o HIV, de acordo com os grupos de estudo

G1: grupo HIV+, virgem de tratamento antirretroviral (ARV); G2: grupo HIV+, sob tratamento ARV e com carga viral detectável; G3: grupo HIV+, sob tratamento ARV e com carga viral indetectável; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; U/L: unidade por litro. Para letras diferentes, considerar grupos diferentes ($p < 0,05$). Teste Estatístico: Kruskal-Wallis seguido de Dunn.

- **DHL e PCR**

Os valores das medianas de DHL e PCR estão apresentados na tabela 04. Observou-se que na comparação entre os grupos, as dosagens de DHL apresentaram diferença entre G1 e G3. Não se observou diferença na comparação entre os grupos para a variável PCR.

Tabela 04: Medianas das dosagens séricas de DHL e PCR de, respectivamente, 63 e 38 pacientes soropositivos para o HIV, de acordo com os grupos de estudados

		Grupos			valor p
		G1	G2	G3	
DHL N=63	Quartil 1	448,00	406,50	379,00	0,031
	Mediana	482,2*	462,00	412,5*	
	Quartil 3	509,00	551,00	479,50	
PCR N=38	Quartil 1	0,30	0,00	0,10	0,790
	Mediana	0,50	0,50	0,30	
	Quartil 3	0,70	0,50	0,80	

G1: grupo HIV+, virgem de tratamento antirretroviral (ARV); G2: grupo HIV+, sob tratamento ARV e com carga viral detectável; G3: grupo HIV+, sob tratamento ARV e com carga viral indetectável; DHL: desidrogenase láctica, expressa em U/L (unidade por litro); PCR: proteína C reativa, expressa em %; N: número de indivíduos estudados (DHL: 20 em G1, 19 em G2 e 24 em G3; PCR: 10 em G1, 13 em G2 e 15 em G3); Valor de p: probabilidade, valor p para o respectivo teste. Testes Estatísticos: Kruskal-Wallis seguido de Dunn. Considerar grupos distintos (*), quando $p < 0,05$.

- **Creatinina**

Para avaliar pelo menos um aspecto da função renal dos soropositivos para o HIV, o parâmetro analisado no presente estudo foi apenas a CR sérica. As médias de 63 pacientes foram, para G1, 0,83 ($\pm 0,19$), G2 0,75 ($\pm 0,19$) e para G3 0,80 ($\pm 0,16$) mg/dL, sendo que em no G1 foram analisados 19 pacientes, no G2 foram 20 e G3, 24 indivíduos, totalizando 63. Não houve diferença na comparação entre os grupos ($p=0,317$).

2.5) Alterações nos exames laboratoriais

Ao analisar os resultados que extrapolavam os valores de referência (apêndice 05), e as possíveis associações entre essas alterações e os grupos aos quais os indivíduos estudados pertenciam, foram encontradas algumas diferenças, como observado na figura 06. Em destaque, com fundo amarelo, estão as alterações significativas ($p \leq 0,01$) em relação aos resultados que estavam no limite da normalidade.

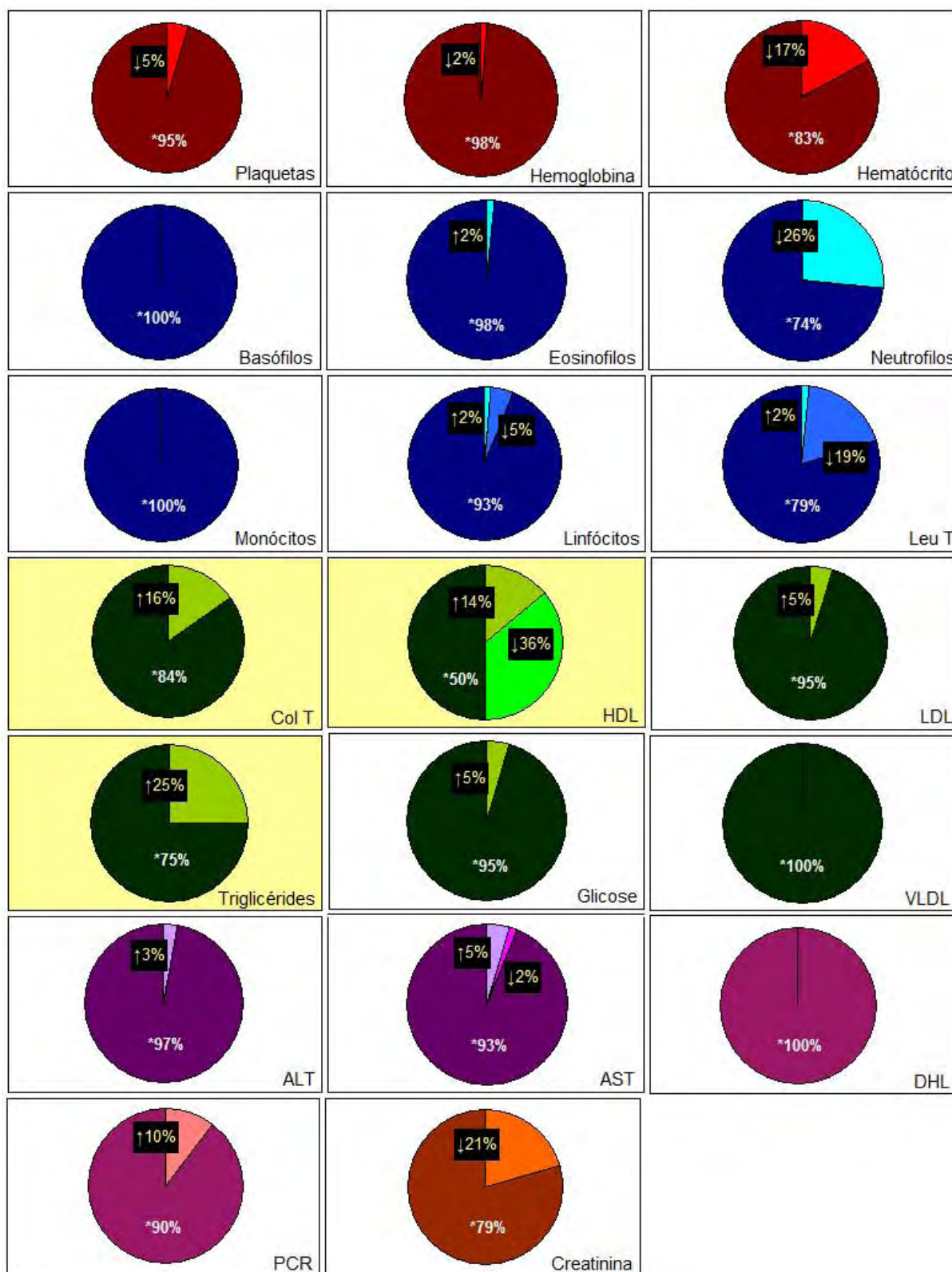


Figura 06 - Alterações nos exames dos indivíduos infectados pelo HIV, independente dos grupos de estudo

*LeuT: leucócitos totais; ColT: colesterol total; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; VLDL: lipoproteínas de muito baixa densidade; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; DHL: desidrogenase láctica; PCR: proteína C reativa. Símbolos *: indivíduos que apresentavam resultado de exame considerado normal; ↓: indivíduos com valores inferiores; ↑: indivíduos com valores superiores. Destaque nos quadros amarelos: valores significativos, $p \leq 0,01$. Teste estatístico aplicado: Qui-Quadrado.*

As únicas diferenças significativas encontradas foram para as variáveis: colesterol total, que excedeu o valor normal em 10 (15,7%) indivíduos, sendo cinco de G2 e cinco de G3; HDL, que apresentou valores inferiores ao normal em 23 (36,5%) pacientes, 13 em G1, seis em G2 e quatro em G3, além de valores que ultrapassavam o limite em nove pacientes, um em G1, dois em G2 e seis em G3; e triglicérides, com 16 (25,0%) de indivíduos apresentando valores acima da normalidade, um pertencente ao G1, cinco ao G2 e 10 ao G3.

2.6- Classes de ARV dos grupos em tratamento

Foram estudados, também, os esquemas de TARV dos indivíduos (quadro 03). Dos 44 pacientes pertencentes a G2 e G3, 17 (38,7%) utilizaram esquemas tríplexes com IP ou IP/r, sendo que Lopinavir reforçado com Ritonavir (LPV/r) foi o mais comum; 17 (38,6%) com ITRNN, predominantemente Efavirenz (EFV) e um (2,3%) utilizou terapia tríplex apenas com ITRN. Esquemas de resgate terapêutico foram utilizados por nove (20,4%) pacientes.

Quadro 03: Distribuição dos esquemas terapêuticos utilizados por 44 pacientes soropositivos para o HIV, de acordo com os grupos de estudo

	Grupos				Total	
	G2		G3		n	% total
	n	% total	n	% total	n	% total
<i>TARV</i>						
3 ITRN	1	2,3	0	0	1	2,3
2 ITRN + ITRNN	6	13,6	11	25	17	38,6
2 ITRN + IP	1	2,3	0	0	1	2,3
2 ITRN + IP/r	7	15,9	9	20,5	16	36,4
Esquema Resgate	5	11,4	4	9,1	9	20,4
Total	20	45,5	24	54,5	44	100

G2: grupo HIV+, sob tratamento antirretroviral e com carga viral detectável; G3: grupo HIV+, sob tratamento antirretroviral e com carga viral indetectável; TARV: tratamento antirretroviral; ITRN: inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN: inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo; IP: inibidor de protease; IP/r: inibidor de protease reforçado com ritonavir; n: numero absolutos de indivíduos; % total: ocorrência do evento no grupo, em relação ao total de indivíduos estudados;

2.7) Perfil de Citocinas

- **Dosagens das citocinas nos diferentes grupos de estudo**

Os valores, em mediana, das 80 amostras estudadas, separados por grupos G1, G2, G3

e GC, respectivamente, estão demonstrados na tabela 05. Quando comparados entre si, os grupos foram diferentes quanto ao IFN- γ (GC maior que os demais), IL-10 (GC maior que G3) e IL-17 (GC e G1 maiores que G3).

Tabela 05: Medianas, quartis e variações dos valores, em picogramas, correspondentes às citocinas séricas dosadas nos 80 indivíduos, de acordo com os grupos estudados

		Grupos				valor p	Total
		G1	G2	G3	GC		
IL-6	Mínimo	0,05	0,64	0,64	0,05		0,05
	Quartil 1	1,38	2,12	1,58	1,43		1,48
	Mediana	2,37	3,65	3,16	2,17	0,258	2,91
	Quartil 3	3,75	4,98	4,74	3,80		4,24
	Máximo	10,50	87,70	13,17	10,21		87,70
TNF- α	Mínimo	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
	Quartil 1	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
	Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,765	0,00
	Quartil 3	0,19	3,17	1,70	2,44		1,55
	Máximo	18,64	399,35	42,22	12,16		399,35
IFN- γ	Mínimo	0,00	0,00	0,00	3,80		0,00
	Quartil 1	0,00	0,00	0,00	10,27		0,00
	Mediana	0,00*	0,00[^]	0,43^{''}	13,79*^{^''}	<0,0001	1,16
	Quartil 3	9,68	2,04	6,74	26,72		10,85
	Máximo	77,27	10,27	23,20	53,76		77,27
IL-10	Mínimo	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
	Quartil 1	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
	Mediana	0,00	0,00	0,00*	0,00*	0,047	0,00
	Quartil 3	2,93	0,00	0,00	5,21		0,01
	Máximo	9,39	16,74	2,80	14,46		16,74
IL-17	Mínimo	123,00	103,00	106,00	115,00		103,00
	Quartil 1	160,00	124,00	117,00	136,50		124,00
	Mediana	176,50*	140,00	123,00*[^]	183,00[^]	<0,0001	150,00
	Quartil 3	188,00	170,00	132,00	249,50		179,00
	Máximo	247,00	217,00	181,00	339,00		339,00

G1: grupo HIV+, virgem de tratamento antirretroviral (ARV); G2: grupo HIV+, sob tratamento ARV e com carga viral detectável; G3: grupo HIV+, sob tratamento ARV e com carga viral indetectável; GC: grupo controle, indivíduos saudáveis; IL-6, IL-10, IL-17: interleucinas 6, 10 e 17; TNF- α : fator de necrose tumoral alpha; IFN- γ : interferon gamma; Valor de p: probabilidade, valor p para o respectivo teste. Considerar grupos distintos ($p < 0,05$) na presença dos símbolos iguais (*, ^ e "). Testes Estatísticos: Kruskal-Wallis seguido de teste de Dunn.

- **Correlações das citocinas séricas e os demais parâmetros estudados**

Foram analisadas as correlações entre os parâmetros imunoviroológicos (T CD4+, CD8+ e CV) e a condição inflamatória dos indivíduos soropositivos para o HIV, pela comparação com os resultados das citocinas e PCR (tabela 06). As correlações apresentadas

($p < 0,05$) foram negativas, quando observadas entre T CD4+ e IL-17, T CD8+ com IFN- γ e PCR, além de positiva entre T CD8+ e CV.

Análise apenas entre citocinas, também foi realizada, sendo que foi possível observar correlações positivas, com $p < 0,05$, entre IFN- γ e IL-10; IFN- γ e IL-17; TNF- α e IL-6. Estes dados estão representados na tabela 07.

Tabela 06: Correlações entre quantificação de CV e contagens de T CD4+ e T CD8+ com as dosagens séricas de citocinas dos 64 pacientes e PCR de 38 pacientes infectados pelo HIV estudados

	IL-10	IFN- γ	IL-6	TNF- α	IL-17	PCR	T CD8+
T CD4+	-0,166	-0,170	0,016	0,030	-0,261	-0,166	0,560
T CD8+	-0,046	-0,269	0,106	0,020	-0,210	-0,234	1,000
CV	0,156	-0,021	0,075	-0,048	-0,093	-0,006	0,280

T CD4+ e T CD8+: contagem de linfócitos T com marcador CD4 e CD8; CV: carga viral plasmática do HIV; PCR: proteína C reativa; IL-6, IL-10, IL-17: interleucinas 6, 10 e 17; TNF- α : fator de necrose tumoral alpha; IFN- γ : interferon gamma. Testes estatísticos: correlação de Pearson. Os números destacados em vermelho se referem ao valor de $p < 0,05$. Observação: para PCR, a distribuições do número de pacientes estudados foi 10 indivíduos em G1, 13 em G2 e 15 em G3.

Tabela 07: Correlações entre dosagens séricas das citocinas dos 64 pacientes infectados pelo HIV estudados

	IL-10	IFN- γ	IL-6	TNF- α	IL-17
IL-10	1,000	-	-	-	-
IFN- γ	0,253	1,000	-	-	-
IL-6	0,023	-0,022	1,000	-	-
TNF- α	0,009	-0,046	0,956	1,000	-
IL-17	-0,032	0,310	-0,133	-0,081	1,000

IL-6, IL-10, IL-17: interleucinas 6, 10 e 17; TNF- α : fator de necrose tumoral alpha; IFN- γ : interferon gamma. Testes estatísticos: correlação de Pearson. Os números destacados em vermelho se referem ao valor de $p < 0,05$.

Para melhor visualização dos dados, as correlações encontradas entre citocinas e células T CD4+ e CD8+ foram destacadas na figura 07, que mostra a dispersão e regressão na análise dessas variáveis.

Foram analisadas, também, correlações entre os parâmetros imunoviológicos e as citocinas, separadamente, por grupos. Novas correlações foram encontradas e estão demonstradas na figura 08. Nenhuma correlação foi encontrada entre essas variáveis no GC.

Também foram observadas correlações ($p < 0,05$) entre os parâmetros imunoviológicos, citocinas e PCR, com os demais exames laboratoriais dos indivíduos soropositivos para o HIV, demonstradas na tabela 08.

Tabela 08: Correlação entre dosagens séricas das citocinas de 64 pacientes e PCR de 38 infectados pelo HIV estudados com outros parâmetros laboratoriais

	N	T CD4+	T CD8+	CV	IL-10	IFN- γ	IL-6	TNF- α	IL-17	PCR
Glicose	63	0,089	-0,410	-0,176	0,164	0,215	-0,026	-0,116	0,183	0,280
HDL	64	-0,315	-0,442	-0,642	0,101	0,295	-0,017	0,009	0,285	0,446
LDL	60	0,099	0,215	0,239	-0,071	0,084	0,041	-0,031	-0,103	0,014
Triglic	64	-0,063	0,144	0,216	-0,131	-0,133	-0,055	-0,079	-0,047	-0,149
VLDL	64	-0,249	-0,402	-0,527	0,179	0,343	-0,107	-0,091	0,380	0,434
CoIT	64	0,084	0,466	0,550	-0,293	-0,265	0,075	0,010	-0,410	-0,329
Hb	64	-0,206	-0,492	-0,651	0,253	0,419	-0,080	-0,052	0,434	0,516
Ht	64	-0,179	-0,486	-0,632	0,245	0,400	-0,066	-0,042	0,426	0,533
Plaq	64	0,175	0,464	0,716	-0,200	-0,389	-0,027	-0,066	-0,331	-0,410
Neu	64	0,218	0,524	0,720	-0,206	-0,332	0,015	-0,031	-0,279	-0,473
Lin	64	0,210	0,707	0,896	-0,220	-0,257	0,085	0,032	-0,288	-0,397
Mon	64	0,109	0,576	0,720	-0,130	-0,200	0,036	-0,034	-0,209	-0,321
Eos	64	0,299	0,180	0,073	0,196	0,195	0,009	-0,031	-0,178	-0,111
Bas	64	-0,245	-0,097	-0,353	0,173	0,286	-0,137	-0,103	0,221	0,453
LeuT	64	0,232	0,639	0,835	-0,216	-0,316	0,046	-0,007	-0,312	-0,471
ALT	64	-0,083	-0,400	-0,569	0,235	0,287	-0,114	-0,087	0,274	0,479
AST	64	-0,076	-0,300	-0,465	0,191	0,183	-0,091	-0,061	0,156	0,399
CR	63	-0,213	-0,453	-0,556	0,235	0,391	-0,082	-0,058	0,440	0,535
DHL	64	0,389	0,406	0,637	-0,167	-0,352	0,210	0,169	-0,368	-0,430

IL-6, IL-10, IL-17: interleucinas 6, 10 e 17; TNF- α : fator de necrose tumoral alpha; IFN- γ : interferon gamma; CV: carga viral plasmática do HIV; T CD4+ e T CD8+: contagem de linfócitos T com marcador CD4 e CD8; PCR: proteína C reativa, sendo 10 indivíduos em G1, 13 em G2 e 15 em G3; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; Triglic: triglicérides; VLDL: lipoproteínas de muito baixa densidade; CoIT: colesterol total; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; Plaq: plaquetas; Neu: neutrófilos; Lin: linfócitos; Mon: monócitos; Eos: eosinófilos; Bas: basófilos; LeuT: leucócitos totais; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; CR: creatinina; DHL: desidrogenase láctica.

Teste estatístico: correlação de Pearson. Os números destacados em vermelho se referem ao valor de $p < 0,05$.

Os dados da tabela 09 se referem ao tempo de infecção dos grupos soropositivos para o HIV, estudados separadamente e de modo geral, ou seja, incluindo os três grupos e sua correlação com as citocinas séricas dosadas. Na análise separada dos grupos, apenas o G1 apontou correlação, que foi negativa, entre o tempo de infecção e os valores de IL-10 e IFN- γ . Na análise geral, houve correlação negativa entre o tempo de infecção com T CD4+ e T CD8+, e positiva com IFN- γ .

Tabela 09: Correlação entre tempo de infecção com dosagens de citocinas e parâmetros imunoviroológicos dos grupos estudados, de forma geral e separadamente

	<i>Grupos</i>			
	T-G1	T-G2	T-G3	T-HIV+
IL-10	-0,553	-0,201	-0,013	0,061
IFN- γ	-0,495	0,192	-0,375	0,273
IL-6	-0,095	0,198	-0,254	-0,156
TNF- α	-0,179	-0,319	-0,134	-0,047
IL-17	-0,196	-0,174	0,057	0,241
T CD4+	0,154	-0,224	0,021	-0,430
T CD8+	-0,107	-0,054	-0,302	-0,549
CV	0,275	0,074	-	0,081

T-G1: tempo de infecção do grupo 1, indivíduos HIV+, virgem de tratamento antirretroviral (ARV); T-G2: tempo de infecção do grupo 2, indivíduos HIV+, sob tratamento ARV e com carga viral detectável; T-G3: tempo de infecção do grupo 3, indivíduos HIV+, sob tratamento ARV e com carga viral indetectável; T-HIV+: tempo de infecção geral, de todos os soropositivos; IL-6, IL-10, IL-17: interleucinas 6, 10 e 17; TNF- α : fator de necrose tumoral alpha; IFN- γ : interferon gamma; T CD4+ e T CD8+: contagem de linfócitos T com marcador CD4 e CD8; CV: carga viral plasmática do HIV. Teste Estatístico: Correlação de Spearman. Os números destacados em vermelho se referem ao valor de $p < 0,05$.



Discussão



IV DISCUSSÃO

1- Caracterização dos grupos de estudo

Para o presente estudo foram incluídos 80 voluntários divididos em quatro grupos, sendo três de infectados pelo HIV e um controle constituído por doadores de sangue saudáveis. Os grupos eram homogêneos quanto à idade, sexo, cor da pele, estado civil, uso de drogas lícitas e ilícitas e atividade física. Não eram homogêneos, porém, quanto à escolaridade, opção sexual e frequência do uso de preservativos, pois, os indivíduos com maior grau de instrução e que, também, não usavam preservativos nas relações sexuais pertenciam aos grupos de infectados pelo HIV com TARV e supressão viral adequada e os saudáveis. Com relação à opção sexual, 73,4% dos infectados pelo HIV incluídos no estudo eram heterossexuais, predominantemente, no grupo 2, ou seja, de indivíduos sob TARV com parcial ou nenhuma supressão viral, bem como, os do grupo controle com 93,7%.

Dos 64 indivíduos infectados pelo HIV, a maioria era do sexo feminino, diferente dos dados oficiais do MS, em que, a maioria dos casos notificados no Brasil desde o início da epidemia, é do sexo masculino. No que se refere à proporção de casos de homens e mulheres infectados pelo HIV no país, ao longo do tempo, tem havido diminuição, pois em meados da década de 1980, essa proporção era de 15:1, enquanto em 2010 passou para 1,5:1,⁷. No presente estudo, porém, houve proporção inversa de homens e mulheres, sendo de 1:1,2. Esses resultados refletem, ainda mais, a feminização e heterossexualização da epidemia de aids no Brasil e no mundo⁷. No Estado de São Paulo, nos últimos anos, também houve predomínio de indivíduos heterossexuais, especialmente, entre as mulheres^{7,8}.

Para o presente estudo, o estado civil foi referido pelo próprio indivíduo durante a entrevista, não se considerando a existência ou não de registro civil e, sim o que eles entendiam como casados. Dessa forma, observou-se que, quase metade do número de casos

identificou-se como solteiros. Dados de Farias *et al.*¹²³ em estudo no Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA) do Estado de São Paulo, mostraram frequência um pouco maior (53,0%) nos novos casos de indivíduos soropositivos para o HIV. No entanto, vale ressaltar que os casos de aids vêm aumentando entre os indivíduos casados, mas a prevalência ainda é menor do que os casos entre solteiros.

A entrevista com todos os voluntários, quanto à frequência do uso de preservativos, revelou que 46,3% o usavam em todas as relações sexuais, sendo que dos infectados pelo HIV essa porcentagem foi de 50,0%, enquanto, no grupo controle foi de 31,2%. É importante ressaltar que a maioria dos que não usavam preservativos pertencia ao grupo de não-infectados pelo HIV e, entre os infectados, ao grupo 3. Nota-se, então, que indivíduos doadores de sangue continuam com prática de sexo inseguro, o que mantém o risco de contágio de DST e posterior transmissão parenteral para receptores de sangue e derivados. Sabe-se, porém, que a transmissão do HIV por essa via é cada vez mais incomum nos dias atuais. Com relação ao grupo 3, pode-se justificar a não utilização de preservativos pelo conceito errôneo desses indivíduos, que atribuem seus *status* de CV indetectável à ausência total de chance de transmissão do vírus ao parceiro, o que não é verdade, apesar de estar claro que esse risco é muito menor nesta situação¹²⁴.

Dos que relataram uso esporádico do preservativo, 62,5% pertenciam ao grupo com supressão viral parcial, ou seja, com falha terapêutica, o que levaria ao risco muito maior de transmissão do HIV aos parceiros. Esses dados são, também, muito preocupantes, uma vez que esses indivíduos podem transmitir a infecção ao parceiro sorodiscordante ou diferentes subtipos virais e cepas resistentes para o parceiro soroconcordante.

Alto grau de instrução foi considerado, no presente estudo, para indivíduos com nível superior ou 2º grau completo, o que ocorreu em 46,3% do total de participantes. A maior parte deles pertencia aos grupos 3 e controle. No caso dos infectados pelo HIV, a maior

escolaridade poderia justificar, eventualmente, melhor entendimento e adesão terapêutica, com conseqüente adequada supressão viral, ou seja, com CV indetectável. No grupo sem TARV estavam os pacientes, na sua maioria sem indicação de tratamento, ou seja, com contagem de linfócitos T CD4+ acima de 350/mm³ e outros que, apesar dessa contagem estar abaixo, estavam no início da avaliação de indicação de tratamento. Esses indivíduos referiram menor grau de instrução. A baixa escolaridade tem sido relacionada à menor adesão ao tratamento e, conseqüentemente, à menor sobrevida^{125,126}. No Brasil, o aumento no número de casos entre pessoas com menor instrução, inclusive entre analfabetos⁷, provavelmente vem ocorrendo à medida que a epidemia avança para pequenas cidades¹²⁵, revelando a pauperização e interiorização da aids em relação ao antigo contexto, quando a grande maioria dos infectados, no início da epidemia, era de escolaridade e classe social elevadas e que viviam em metrópoles.

A média de idade encontrada nos indivíduos do presente estudo foi de 38 anos (± 9). A faixa etária que esse dado se inclui é de 30 a 39 anos, a mesma observada nos casos notificados com aids no Estado de São Paulo em 2010⁸, demonstrando indivíduos mais jovens do que os notificados no país, cuja incidência foi maior na faixa entre 40 e 49 anos, no mesmo período⁷.

A evolução da epidemia tem mostrado aumento do número de casos novos de aids em pessoas com mais de 60 anos, acompanhando o envelhecimento da população geral brasileira. Há que se considerar, também, o aumento da sobrevida de indivíduos vivendo com HIV/aids com uso de TARV, o que demonstra grande possibilidade de incremento, em curto espaço de tempo, no número de pessoas soropositivas na terceira idade. Ainda, o surgimento de medicamentos para distúrbios ou disfunções eréteis contribuiu para que a população nessa faixa etária mantivesse vida sexual ativa, favorecendo aumento da vulnerabilidade à exposição à infecção pelas DST e HIV.

O envelhecimento da epidemia tem sido também, notificado nos Estados Unidos, onde, na última década, o número de casos em adultos com 50 anos ou mais de idade quintuplicou¹²⁷. No Brasil, passou de 6,8% na década de 1980, para 7,7% em 1998 e 16,1% em 2010⁷.

Sobre a distribuição da infecção quanto à cor da pele, os resultados do presente estudo indicaram proporção superior de indivíduos brancos (80,0%), em relação à encontrada no Brasil e em São Paulo, que notificaram, respectivamente, 49,6% e 56,5% dos infectados pelo HIV^{7,8}, no ano de 2010. A maior proporção de brancos na presente amostra poderia ser justificada pela distribuição regional habitual de raça/cor no Brasil e em São Paulo.

A avaliação quanto ao uso abusivo de álcool e drogas, no presente estudo, revelou que 63,8% não referiram qualquer vício, 27,5% eram fumantes e 16,3%, usuários de maconha, crack, cocaína ou outras drogas. Apenas 6,3% consideravam-se alcoólatras, frequência relativamente baixa 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. Um fato importante é que em geral, o uso de álcool é associado a sexo inseguro, sem uso de preservativos e múltiplos parceiros na população de jovens heterossexuais¹²⁸. Em relação aos usuários de drogas injetáveis, acredita-se que existam, no mundo, cerca de três milhões já portadores do HIV e outros 13 milhões em risco de contraí-lo. O acesso dessa população aos serviços de prevenção tem aumentado, porém não tanto quanto desejado, pois em média 32,0%, desses serviços forneceram cerca de duas agulhas e seringas mensais por pessoa em 2009, sendo que o fornecimento de menos que 100 seringas anuais para cada usuário de drogas é um numero ainda considerado baixo⁶.

A prática de exercícios físicos intensos e regulares esteve presente em apenas 16,3% dos participantes, em maior proporção nos indivíduos infectados pelo HIV. Entre eles, alguns praticavam esportes ou frequentavam academias, outros diziam que a prática intensa e regular

ligava-se à ocupação profissional, como por exemplo, pedreiros e agricultores, entre outras. Estudos demonstraram a influência da prática esportiva sobre o sistema imune e neuroendócrino, levando a benefícios potenciais para a imunodeficiência crônica. Indivíduos soropositivos para HIV submetidos a exercícios físicos moderados a intensos, com regularidade, revelaram melhora da defesa imunológica devido à maior atividade de macrófagos e estimulação de linfócitos, com aumento no número de células T CD4+, além da perceptível melhora psicológica¹²⁸⁻¹³⁰. Pensando na importância do exercício físico e sua recomendação, o SAE/HD, onde os soropositivos para o HIV foram recrutados, está em processo de implementação da equipe multiprofissional do Serviço com educadores físicos, a fim de reduzir o número de sedentários e melhorar a qualidade de vida dos pacientes atendidos.

Os grupos de infectados pelo HIV foram avaliados quanto ao tempo da infecção ou ano do diagnóstico e forma de transmissão. Na grande maioria dos pacientes (82,2%) a transmissão do HIV ocorreu por relação sexual, pequenas porções por UDI e via parenteral, enquanto no Brasil, dados do MS, sobre os casos acumulados de 1980 a junho de 2011, foi possível observar que o contágio por via sexual corresponde, também, à maior parte dos indivíduos, sendo 64,1% em homens e 87,6% em mulheres⁷. Entretanto, alguns dos entrevistados (7,8%), no presente estudo, afirmaram não fazer ideia de como ou quando ocorreu a transmissão, o que se presume que muitos ex-parceiros desses pacientes podem não conhecer sua condição sorológica, mantendo, ainda mais, a cadeia de transmissão do HIV.

O diagnóstico da infecção pelo HIV/aids realizado há mais de 15 anos foi observado em 14,1% dos 64 pacientes, sendo a maioria pertencente ao grupo 2, aqueles com supressão viral apenas parcial, apesar da TARV. Esses dados sugerem que quanto mais tempo de diagnóstico, mais chance há de não resposta ao tratamento, seja por má adesão e/ou surgimento de resistência viral aos ARV, visto que a maioria desses indivíduos fizera, inicialmente, esquemas com mono ou dupla terapia. Diagnósticos mais recentes, a partir de

2005, foram observados em 42,2% dos casos, sendo que cerca de metade deles não estava, ainda, sob tratamento. Atualmente, é possível observar que os soropositivos para o HIV têm apresentado maior longevidade devido aos avanços terapêuticos com associação de drogas potentes. Dessa forma, o coeficiente de mortalidade por aids foi de 6,2 óbitos por 100.000 habitantes, com tendência à diminuição a partir de 1997 até 2004, ano em que se observou sua estabilização⁶⁻⁹.

As co-infecções encontradas no momento da inclusão no presente estudo foram infecções por HTLV e HPV, hepatites crônicas por vírus e tuberculose. A princípio, tinha sido considerada para infecção apenas as respostas recebidas na entrevista, mas houve, porém divergência entre esses dados e os confirmados nos prontuários médicos, podendo-se observar que alguns pacientes não conheciam seu *status* clínico, já que, dos 12 (18,7%) indivíduos co-infectados, apenas três conheciam sua condição. Esses resultados podem demonstrar, mais uma vez, a não compreensão de todas as situações que envolvem esses pacientes, talvez, pela baixa escolaridade encontrada em mais da metade dos indivíduos infectados pelo HIV estudados.

Ainda sobre as co-infecções, os indivíduos do grupo com CV indetectável apresentaram menor porcentagem em relação aos demais grupos, além de maior grau de instrução, o que se poderia inferir melhor adesão contribuindo para ocorrência de adequada supressão viral. Além da escolaridade, outros fatores influenciam a adesão terapêutica, tais como, o socioeconômico, efeitos colaterais dos ARV, número de doses diárias dos medicamentos^{9,131,132}. Estudos mostram que a ocorrência de co-infecções se dá, geralmente, em indivíduos sem TARV ou com falha terapêutica, nos casos em que a CV está muito elevada ou quando as contagens de T CD4+ estão muito baixas⁹. No entanto, essas co-infecções encontradas estão mais relacionadas à mesma via de transmissão do HIV, do que reativações de patógenos como nos casos de infecções definidoras de aids.

Atenção redobrada é necessária no cuidado de pacientes com as co-infecções aqui encontradas e outras, pois, tanto um como outro agente alteram a história natural, piorando a evolução e o prognóstico de ambas as doenças¹³³.

2- Parâmetros imunoviológicos

Foi observada correlação negativa entre o tempo de infecção e contagens de T CD4+ e T CD8+ em pacientes infectados pelo HIV do presente estudo. Sabe-se que o maior risco de evolução da infecção pelo HIV para aids e morte está relacionado à elevada viremia e baixa contagem de células T CD4+¹³⁴ e que esses parâmetros são os melhores marcadores para o acompanhamento clínico do paciente.

No presente estudo, foi possível observar que, os indivíduos que não faziam uso de TARV tinham CV bem mais alta, quando comparados àqueles que, apesar da terapêutica, apresentavam falha virológica, corroborando estudos que mostram que mesmo os pacientes nessa condição, apresentam alguma resposta, ainda que parcial, ao tratamento^{9,133,134}. Desse modo, para esse grupo seria necessária forte recomendação de adesão ao tratamento, além da realização do exame de genotipagem do HIV, a fim de encontrar esquemas composto por drogas mais potentes, que consigam suprimir a viremia.

Sabe-se que quanto maior a CV, mais ela se relaciona à evolução rápida para aids, devendo-se considerar, ainda, sua correlação com aumentada chance de transmissão do vírus aos parceiros suscetíveis¹²⁴. Nesse sentido, as discussões sobre o momento exato de se iniciar TARV continuam ao longo do tempo, sendo que a recomendação atual é para início precoce da terapia, ou seja, com contagens de T CD4+ abaixo de 500 células/mm³, a depender de algumas situações ligadas à evolução da doença. No presente estudo, os pacientes de G1 eram virgens de tratamento, pois não tinham, ainda, indicação precisa de iniciá-lo, apesar de alguns autores¹²⁴ sugerirem início precoce de TARV, na intenção de controlar a replicação viral e, conseqüentemente, diminuir o risco de transmissão^{124,135}.

Na avaliação das contagens de linfócitos T CD8+ do presente estudo, não houve diferença na comparação entre os grupos. No entanto, há indícios de que o aumento de T CD8+ na infecção pelo HIV possa ocorrer, em consequência da alta replicação viral¹³⁶⁻¹⁴⁰, ou para controlá-la, ou ainda, como mecanismo compensatório da linfopenia de T CD4+¹⁴¹. As células T CD8+, quando antígeno-específicas podem apresentar várias funções efetoras, incluindo produção de citocinas, degranulação e atividade citolítica, promovendo supressão da replicação viral^{53,140}. No entanto, essas células surgem apenas na fase crônica da infecção¹⁴¹, o que enfatiza a necessidade de mais estudos que possam melhorar essa resposta com o estímulo mais precoce dessas células.

As médias das contagens de T CD4+ dos grupos aqui estudados, mostraram que os indivíduos sem TARV tinham essas células semelhantes àqueles que estão sob tratamento com supressão viral adequada. Na comparação deste com o grupo com supressão parcial da viremia, a média da contagem de T CD4+ foi maior nos primeiros indivíduos, o que enfatiza a importância do tratamento eficaz, que se reflete na melhor resposta imunológica e, provavelmente, na maior durabilidade do esquema terapêutico proposto, apesar de, no presente estudo, não ter sido avaliado o tempo de TARV.

Estudos mostram que, nem todos os pacientes sob TARV, exibem ganhos evidentes de células T CD4+, apesar da supressão viral¹⁴²⁻¹⁴³, o que tem sido atribuído a fatores, tais como, níveis das contagens de T CD4+ e CV pré-terapia, idade no início do tratamento e tempo para supressão viral após início da terapia¹⁴⁴. Além disso, a manutenção da contagem baixa de linfócitos T CD4+ circulantes, mesmo sob terapia supressora viral pode ser resultado direto ou indireto da própria replicação do HIV, principalmente nos tecidos e, também, a geração de subpopulações de linfócitos de curta meia vida^{102,145}. A contínua citólise de células T³²⁸ resultante da replicação residual em reservatórios virais⁷⁶, seria uma das causas da pobre ou parcial recuperação imune durante a TARV¹⁴⁶. Além disso, estudos^{147,148} mostram que a

depleção se dá tanto na contagem total de linfócitos T CD4+, quanto nos de memória e *naive*, e a redistribuição de células entre tecidos e sangue fica acometida¹⁴⁹.

Dos esquemas tríplexes de TARV utilizados pelos pacientes aqui estudados, foram mais comuns os com IP/r e ITRNN, compostos por LPV/r e EFV, que não mostraram diferenças entre si, quanto às contagens de T CD4+ e CV. Esses resultados concordaram com os de Souza *et al.*¹⁵⁰ e Romanini *et al.*¹⁵¹, quando compararam pacientes em uso de ITRNN e IP.

3- Exames hematológicos

Na avaliação do hemograma, não houve diferença na comparação entre os grupos de indivíduos infectados pelo HIV, nas séries vermelha, branca e plaquetária, porém foram encontrados alguns leucopênicos e neutropênicos. Essas alterações, comuns em pacientes com HIV/aids, foram encontradas, principalmente, naqueles com falha terapêutica. Segundo alguns autores¹⁵², indivíduos neutropênicos apresentam risco aumentado de desenvolver infecções oportunistas graves, especialmente, nos estágios avançados da doença. No presente estudo, a neutropenia foi encontrada em 26,0% do total de pacientes, enquanto a literatura, aponta que cerca de 35,0% de pacientes soropositivos assintomáticos ou com aids apresentaram pelo menos um episódio de neutropenia, seja pela infiltração do próprio HIV ou outros patógenos na medula óssea, pela mielotoxicidade às drogas, por apoptose de células hematopoiéticas progenitoras e maduras, deficiência nutricional, entre outras¹⁵³⁻¹⁵⁶. Ressalte-se que esses pacientes são mais suscetíveis às infecções bacterianas ou fúngicas¹⁵⁴.

Dos leucopênicos do presente estudo, a queda de leucócitos totais além de 10,0% do limite inferior considerado normal, ocorreu em 10,0% dos indivíduos VT, 25,0% daqueles com falha terapêutica e 8,3% dos que apresentavam CV indetectável. Neste sentido, Lau *et al.*¹⁵⁷, em estudo prospectivo de contagem total de leucócitos em homens infectados pelo HIV, observaram que esse declínio superior a 10,0% esteve presente em mais de 77,0% dos

casos que evoluíram para aids e, apenas, em 23,0% dos que não evoluíram para a doença. Desse modo, pelas proporções observadas, no presente estudo, os pacientes com CV detectável, talvez multiexperimentados às drogas e, ou, com maior tempo de duração da infecção pelo HIV teriam maior chance de apresentar avanço para aids. Apesar de não ser parâmetro ideal, a análise do leucograma dos pacientes é importante no acompanhamento do curso da infecção, principalmente em serviços de pequenas e longínquas cidades, em que não se dispõem de laboratórios para análise das contagens de linfócitos T CD4+. Com relação às monocitopenia e linfopenia, não houve diferença entre os grupos aqui estudados, no entanto essas são condições comumente encontradas nessa população¹⁵⁸. Os valores de eosinófilos, também, estavam normais, concordantes com estudo de Price *et al.*¹⁵⁹, que não encontraram alterações na contagem dessas células em pacientes com HIV/aids.

Anemia e plaquetopenia são aspectos frequentes na população infectada pelo HIV, porém, no presente estudo, as médias dos valores de Hb, Ht e plaquetas não apontaram alterações nos pacientes analisados, nem diferença entre os grupos. Esse fato pode indicar que todos os pacientes infectados pelo HIV, aqui estudados, apresentavam-se bem, com ausência de sintomatologia e, cujas médias das contagens de linfócitos T CD4+ estavam acima de 300 células/mm³. Estudo realizado no Serviço de Referência do município de Maringá, interior do Estado do Paraná¹⁶⁰, também, não mostrou anemia nos indivíduos infectados pelo HIV investigados. Alguns autores têm relacionado níveis de Hb abaixo de 11g/dL com aumento em seis vezes na mortalidade¹⁶¹. No presente estudo, considerando o total de pacientes estudados, não diferenciando grupos, foi encontrada correlação negativa entre Hb e Ht com as contagens de CV e T CD8+ e, positiva entre as duas últimas, o que sugere que, à medida que o tratamento mostra resposta adequada, há diminuição da replicação viral e consequente queda de T CD8+. É importante ressaltar que pancitopenia nesses pacientes pode ocorrer, também, devido aos efeitos colaterais da TARV¹⁶².

4- Fatores metabólicos

A progressão para aids também está associada a fatores metabólicos, que resultam em dislipidemia e aumento no risco de aterogênese, em indivíduos de ambos os sexos^{163,164}. Na comparação entre grupos do presente estudo, observou-se diferença no colesterol total, que foi maior nos indivíduos que estavam sob tratamento e supressão viral adequada, do que nos virgens de tratamento, mostrando que o uso correto da medicação, especialmente, da classe de IP, é importante fator para indução de dislipidemias e aumento do risco cardíaco, entre outros. Neste sentido, observou-se que, apenas, os indivíduos sob TARV (15,6%) apresentaram aumento de colesterol total, acima do limite de normalidade. Com relação à fração HDL do colesterol, também, houve diferença na comparação dos grupos, pois a maioria dos indivíduos com níveis abaixo do valor de referência eram os VT em comparação com aqueles em tratamento (20,6% vs 9,5% vs 6,3%). As anormalidades aqui observadas podem estar relacionadas ao fato de que, segundo alguns estudos, a soroconversão por si só, está associada à redução dos níveis de lipídios devido à perda de peso e depleção de proteínas, no entanto, com o início e manutenção da TARV, em longo prazo, esses níveis se elevam^{165,166}. Assim, a dislipidemia encontrada nos pacientes infectados pelo HIV é maior do que na população geral e se caracteriza por níveis elevados de triglicérides e colesterol total, e baixos da fração HDL-colesterol¹⁶⁷. Ross *et al.*¹⁶⁸ avaliaram indivíduos com e sem TARV e, também, encontraram níveis séricos de colesterol total e HDL menores, abaixo do limite desejável, em VT. Ainda, no presente estudo, foram encontradas correlações, negativa entre HDL e CV, bem como, positiva entre T CD4+ e T CD8+, independentemente do grupo, semelhantes aos de outros autores¹⁶⁷.

Uma vez iniciada a TARV, observa-se que 33,0% a 82,0% dos pacientes desenvolvem hipercolesterolemia e 43,0% a 66,0%, hipertrigliceridemia¹⁶⁸. O presente estudo encontrou proporções inferiores, quando analisados os indivíduos sob TARV, pois apenas 18,8% deles,

apresentavam hipercolesterolemia e 37,4%, hipertrigliceridemia. Para triglicérides, não foram encontradas diferenças entre os grupos estudados, no entanto, ao se analisar apenas valores anormais, houve aumento em maior percentual de indivíduos sob TARV com CV indetectável, em comparação com os demais soropositivos para HIV (1,6% vs 7,8% vs 15,6%), o que reforça a necessidade de acompanhamento do *status* metabólico, bem como, do risco cardíaco com estímulo a atividades físicas regulares e dieta balanceada. Na avaliação do perfil lipídico e da glicemia em função de dados sócio-demográficos, observou-se correlação positiva, apenas, entre valores de colesterol total e a idade dos pacientes (resultado não demonstrado), aspecto já observado na população geral¹⁶⁸. No presente estudo houve, ainda, correlação positiva com os níveis séricos de LDL e colesterol total que, por sua vez, também, apresentaram correlação direta com CV e T CD8+, mostrando mais uma vez, a provável relação com o *status* virológico.

Para o presente estudo, o diabetes *mellitus* foi considerado critério de exclusão, pois poderia alterar valores das citocinas propostas nesta investigação¹⁶⁹. Dessa forma, todos os pacientes apresentavam glicemia normal, não havendo diferença na comparação entre os grupos. Neste sentido, Hadigan *et al.*¹⁷⁰ mostraram que a prevalência de diabetes *mellitus* foi de 7,0% naqueles com TARV e lipodistrofia, em relação a 0,5% de controles saudáveis.

5- Demais exames bioquímicos

No presente estudo, apesar de apresentar as medianas de ALT e AST dentro dos limites da normalidade, observou-se diferença na comparação entre os grupos, com maior valor de AST nos pacientes VT do que aqueles sob TARV e CV abaixo do limite de detecção e, tendência a maior mediana de ALT em VT, em relação aos demais grupos. Esses resultados podem representar, de certo modo, associação entre maior replicação viral e maiores valores dessas enzimas, pois os pacientes VT apresentavam maior viremia do que os que recebiam ARV, mas sem resposta terapêutica, já que o terceiro grupo era constituído, apenas, por

indivíduos com CV indetectável. Alguns estudos^{10,161} demonstraram elevações mínimas a moderadas dessas enzimas associadas ao maior risco de mortalidade em pacientes com aids, mas outros autores¹⁷¹ observaram maiores elevações dessas enzimas em decorrência da toxicidade relacionada ao uso de ARV. Em recente estudo de Viana *et al.*¹⁷¹, 55,0% dos pacientes com ALT acima do valor de normalidade evoluíram para óbito. No presente estudo, entretanto, foram observadas pequenas porcentagem de pacientes com ALT e AST acima dos valores normais.

Os valores de DHL nos pacientes infectados pelo HIV estavam normais nos três grupos estudados mas houve correlação positiva entre DHL com CV, T CD4+ e T CD8+. Este resultado era esperado em relação à CV, mas não à contagem de T CD4+, pois níveis aumentados de DHL tendem a se normalizar após TARV bem sucedida¹⁷². Butt *et al.*¹⁷³ observaram correlação inversa entre DHL e contagens de linfócitos T CD4+. Outras pesquisas¹⁷⁴⁻¹⁷⁵, sobre níveis séricos de DHL em pacientes na fase avançada da imunossupressão mostraram que, altos níveis dessa enzima, predis põem à evolução mais agressiva da infecção pelo HIV. No entanto, como a DHL está presente em vários tecidos corpóreos e uma lesão celular pode elevar seus níveis séricos, pode-se sugerir que essa elevação estaria relacionada à disfunção orgânica múltipla associada à disseminação de processo infeccioso, relacionado ao HIV ou às infecções oportunistas¹⁷⁶.

Para avaliar pelo menos um aspecto da função renal dos soropositivos para o HIV, foi analisada, no presente estudo, apenas a creatinina sérica, cujas médias estavam dentro dos valores de referência e foram semelhantes na comparação entre os grupos. Cavalcante *et al.*¹⁷⁷, em Pernambuco, relataram aumento de creatinina apenas em 4,0% de 411 pacientes infectados pelo HIV. A prevalência de nefropatia associada ao HIV tem permanecido estável desde a década de 1990, após o sucesso da moderna TARV, para alguns autores^{168,178}, enquanto que, para outros¹⁷⁹, a prevalência de doença renal parece estar aumentando nessa

população. Assim, estima-se que cerca de 17,0% dos infectados apresentam doença renal crônica, o que parece estar associado aos pacientes mais idosos e à infecção avançada pelo HIV, além de co-infecção pelo VHC, doenças vasculares, distúrbios metabólicos, cor/raça negra e, ainda, uso de alguns ARV^{180,181}. Gardner *et al.*¹⁸¹ observaram que a presença de proteinúria, elevação dos níveis séricos de creatinina ou outras anormalidades renais apresentavam associação com maior taxa hospitalização e maior risco de morte, em mulheres infectadas pelo HIV, tanto antes quanto depois da TARV. No presente estudo houve correlação negativa entre creatinina com CV e T CD8+, não diferenciando os grupos, o que pode estar relacionado ao uso de ARV. A avaliação periódica da função renal dos pacientes é, portanto, indispensável para o diagnóstico precoce da doença renal.

A PCR é um indicador inespecífico de ativação imune em resposta a danos inflamatórios ou infecciosos e, se revela aumentada em indivíduos infectados pelo HIV¹⁸². No presente estudo, ela estava na faixa de normalidade, na maioria dos pacientes (90,2%), sem diferença na comparação entre os grupos, não havendo, também, correlação entre PCR e as demais variáveis estudadas, com exceção de T CD8+. Esses dados se assemelham aos de Dube *et al.*¹¹¹ e Feldman *et al.*¹⁸², que não observaram correlação dos níveis de PCR com variáveis imunológicas e metabólicas, independentemente das contagens de linfócitos T CD4+, CV e de uso ou não de TARV. Entretanto, Lau *et al.*¹⁸³ observaram que altos níveis de PCR foram inversamente correlacionados com contagens de T CD4+ e diretamente com CV, sendo que outros autores^{148,182}, associaram a progressão mais rápida da doença com os níveis de PCR, independentemente da contagem de T CD4+ e níveis de CV. Neuhaus *et al.*¹¹⁰ apresentaram resultados de PCR e IL-6 maiores em 40,0% dos indivíduos soropositivos para ao HIV, em relação à população geral e que, todas as causas de morte estavam relacionadas à, principalmente, três biomarcadores: IL-6, PCR e d-dímero, sendo que, outros estudos demonstraram, ainda, que mesmo nos indivíduos com contagem de T CD4+ acima de 500

células/mm³, a inflamação permanece como importante fator de risco para mortalidade¹⁸⁴. Embora com administração de TARV, a melhora nos níveis de vários biomarcadores considerados nocivos seja encorajadora, podem se observar falhas na normalização desses parâmetros inflamatórios, principalmente, com tratamento prolongado, o que poderia mudar o prognóstico da infecção em longo prazo¹¹¹.

Alguns autores¹⁸³ mostraram que níveis de PCR maiores que 2,3 mg/L foram associados com evolução mais rápida da infecção. No presente estudo, o maior valor encontrado foi de 1,6 mg/L, presente em apenas dois pacientes, pertencentes aos grupos sob TARV, resultado que infere boa condição clínica nos pacientes estudados^{79,89}. Há de se considerar, ainda, que, segundo Arias *et al*¹⁸⁵, a produção de PCR é induzida por citocinas proinflamatórias, tais como IL-1, IL-6, IL-17, IL-22 e TNF- α . Esses resultados refletem na urgência em se investigar intervenções que diminuam a inflamação nos pacientes infectados pelo HIV.

Sabe-se que o aumento nos níveis de PCR pode induzir complicações cardiovasculares¹⁸⁶, independentemente do uso ou não de TARV, por isso, os resultados do presente estudo, de certa forma, indicam possibilidade de maior sobrevida na população avaliada, tendo em vista os níveis normais de PCR encontrados^{182,183}, o que não diminui a necessidade de avaliações periódicas, no intuito de se fazer diagnósticos precoces de comorbidades.

6- Citocinas e Inflamação

No presente estudo, exceto IL-17, foram obtidos valores extremamente baixos de citocinas séricas em todos os participantes, dados, também, observados por Aziz N *et al.*¹⁸⁷ e Brazille *et al.*¹⁸⁸. Foram obtidos valores indetectáveis das dosagens das citocinas séricas tanto em soropositivos quanto soronegativos (controles) para HIV, respectivamente, em 59,4% e 0% para IFN- γ ; 79,7% e 56,2% para IL-10; 71,9% e 56,2% para TNF- α . Embora

quantificações de citocinas séricas sejam frequentemente relacionadas às suas atividades *in vivo*, elas refletem o desequilíbrio estabelecido entre sua produção e absorção pelas células que expressam seus receptores e/ou, migração da circulação para os tecidos¹⁸⁹. Talvez, por esse motivo, as concentrações séricas e plasmáticas sejam tão baixas, quando comparadas às dosadas intracelularmente^{100,189}.

No presente trabalho, foram estudadas cinco citocinas, TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-10 e IL-17. Apenas as dosagens de IL-6 e TNF- α não apresentaram diferença na comparação entre os grupos, tanto de infectados, quanto de não infectados pelo HIV, estudados. Quanto às correlações, foram realizadas das citocinas com todas as variáveis bioquímicas, hematológicas e imunoviológicas dos pacientes infectados pelo HIV. Para o grupo controle foram realizadas comparações das citocinas com os grupos de infectados pelo HIV e correlações das citocinas entre si.

Os resultados mostraram que correlações de citocinas com parâmetros imunoviológicos de todos os pacientes infectados pelo HIV foram observadas para IFN- γ , não houve correlações entre os parâmetros imunoviológicos com TNF- α e IL-6, mas houve com IL-17. Quando avaliadas separadamente para cada grupo, algumas correlações foram constatadas.

Notou-se correlação positiva entre IL-6 e T CD8+ nos pacientes virgens de TARV. Apesar de não ter havido correlação direta com a CV, esse resultado pode ser devido à intensa atividade das CTL em ambiente com alta replicação viral que, conseqüentemente, induz à produção de citocinas inflamatórias, aqui representada pela IL-6. Dados da literatura apresentam valores séricos mais baixos dessa citocina, bem como do TNF- α , em pacientes nos estágios iniciais da infecção pelo HIV¹⁹⁰, do que nos estágios mais avançados¹⁹¹. Os indivíduos sob tratamento e supressão viral¹⁹², bem como, aqueles com altas contagens de T CD4+^{84,191}, ainda que na ausência de TARV, também, apresentam menores concentrações

séricas de citocinas inflamatórias, o que têm sido associados à progressão mais lenta da infecção pelo HIV.

Altos níveis plasmáticos de IL-6 predisseram maior risco para todas as causas de mortalidade e infecções oportunistas na infecção por HIV/aids^{88,90}, em indivíduos em tratamento ou não. Dessa forma, os resultados do presente estudo, confirmam que os pacientes do grupo 1, ainda sem tratamento, estão em fase mais precoce de evolução, inclusive apresentando média das contagens de T CD4+ de 500 células/mm³. Ou, esses dados podem sugerir, também, que alguns deles sejam LTNP, que apresentam, portanto, menor processo inflamatório^{52,55,115}. Em alguns estudos, o início de TARV não mostrou efeito algum nos níveis circulatórios de IL-6^{110,188}, o que pode ser semelhante aos resultados do presente trabalho, que, apesar de não ser um estudo longitudinal, os grupos corresponderam a pacientes sem indicação de TARV, provável fase mais precoce, e com TARV, fase mais tardia, da evolução da doença do HIV, lembrando que as dosagens de IL-6 foram iguais nos diferentes grupos. Outros autores, porém, observaram perceptível declínio nos níveis circulantes desta e outras citocinas inflamatórias, como TNF- α ⁸⁰, após início de TARV, o que demonstrou forte correlação com o declínio da CV e aumento de T CD4+^{84,89}. No entanto, para Brazille *et al.*¹⁸⁸, esses parâmetros inflamatórios continuam, ainda, maiores nos grupos em terapia, quando comparados aos indivíduos saudáveis, o que não ocorreu no estudo aqui apresentado. A explicação parcial para a inflamação crônica, independentemente do tratamento, estaria relacionada à indução das gp120 e 160 e da proteína *tat* do HIV na síntese e produção de IL-6 e TNF- α e ao estímulo de *NF-kb*, com consequente transcrição e replicação viral, por ação sinérgica das duas citocinas¹⁹². Talvez, essa associação entre TNF- α e IL-6 explique a forte correlação entre elas, observada também no presente estudo, em que foi notada, principalmente, no grupo com TARV e supressão viral parcial. Dessa forma, altos valores de ambas citocinas não são favoráveis e, por estarem associados com pior prognóstico, chamam

a atenção para mais estudos sobre intervenções, que possam suprimir essa produção exacerbada em pacientes com infecção pelo HIV.

No presente estudo, o grupo com TARV e supressão viral, apresentou correlação positiva entre os níveis de IFN- γ e T CD8+, assim como, demonstrado por Roberts *et al.*¹¹⁹. A produção do IFN- γ é induzida logo após estímulo antigênico, especialmente viral¹⁹⁴ e, nos indivíduos que iniciam TARV, a capacidade proliferativa dos linfócitos é acompanhada da maior produção de IFN- γ ¹⁹⁵, principalmente, por linfócitos T CD8+, com menor contribuição dos T CD4+¹⁹⁶, justificando, talvez, a correlação encontrada. Ainda, no presente estudo, baixos valores de IFN- γ foram observados em pacientes infectados pelo HIV, quando comparados aos controles saudáveis, o que intensifica a necessidade de melhora na função efetora das células T.

Além disso, Azzoni *et al.*,¹⁹⁷ mostraram que, mesmo após início da TARV, pode não haver recuperação de células NK produtoras de IFN- γ , por isso os níveis da citocina continuariam relativamente baixos. Resultado semelhante, também, foi observado no presente estudo, em que a maior mediana de IFN- γ foi encontrada no grupo de indivíduos saudáveis, o que foi corroborado por Hed *et al.*⁹², que demonstraram que os infectados pelo HIV tinham, significativamente, menos células produtoras de IFN- γ , independentemente da CV e da presença ou ausência de TARV. Verificou-se, ainda, que baixos níveis na produção desta citocina por T CD4+, em resposta à infecção, é característica da própria imunodeficiência induzida pelo HIV¹⁹⁸. De modo contrário, Meira *et al.*⁸⁵ observaram que a média de IFN- γ , após anos de terapia, foi maior nos infectados pelo HIV do que nos não infectados e Bailer *et al.*¹⁹⁹, relataram não haver significativo aumento ou diminuição nos níveis de IFN- γ em pacientes sob TARV com supressora viral, em relação ao grupo de não infectados pelo HIV. Observa-se, portanto, que os resultados continuam divergentes na literatura consultada,

sugerindo a necessidade de mais estudos sobre o perfil das citocinas em pacientes infectados pelo HIV.

Alguns estudos demonstraram que indivíduos com progressão da aids apresentam queda de células T produtoras de IFN- γ , quando comparados àqueles assintomáticos^{199,195,200}. Esses dados não puderam ser analisados no presente estudo, já que o *status* clínico dos participantes não foi avaliado. Porém, a relação entre elevados níveis de IFN- γ com melhores parâmetros clínicos é demonstrado, também, em estudos com LTNP. Esses indivíduos apresentaram diferença fenotípica em relação aos progressos típicos, com elevada frequência de linfócitos T polifuncionais e T CD8+ com alta secreção de IFN- γ e IL-2, e baixa de IL-4²⁰⁰.

No entanto, quando os soropositivos para o HIV do presente estudo foram analisados em conjunto, ou seja, sem considerar os grupos aos quais pertenciam, foi encontrada correlação inversa entre o nível sérico de T CD8+ e IFN- γ , provavelmente, devido à pobre ou inadequada resposta funcional de células T CD8+ efectoras. Alguns autores demonstraram que a secreção de citocinas por T CD8+ é independente de sua capacidade citolítica e, nos pacientes com infecção crônica pelo HIV, poucas células antígeno-específicas exibem ambas as funções simultaneamente²⁰¹.

Para os indivíduos VT, IFN- γ correlacionou-se diretamente com TNF- α , cuja possível explicação seria a necessidade de baixas concentrações do antígeno viral para que a citotoxicidade e produção de IFN- γ ocorram, em relação às concentrações mais altas, necessárias para a indução de TNF- α ²⁰². Nesse grupo, a viremia estava mais elevada do que nos demais grupos, o que poderia implicar no aumento esperado de IFN- γ e ocasional de TNF- α . Ou seja, enquanto uma citocina favorece o controle da viremia, a outra contribui com a contínua replicação viral²⁰³. Já, a provável explicação para a correlação direta encontrada entre IFN- γ e IL-6 no grupo com supressão viral adequada, pode ser em função da redução no estímulo antigênico¹⁹⁰, devido a menor viremia em razão da TARV eficaz. Menos antígenos

sugerem menor ativação de T CD8+, menor produção de citocinas antivirais e/ou pro-inflamatórias.

Por isso, levando em consideração a importância antiviral do IFN- γ , a ocorrência de maiores concentrações da citocina, principalmente, em indivíduos com CV detectável, talvez pudesse diminuir essa contínua replicação viral. No entanto, aspectos devem ser melhor avaliados, tais como, atividade pro-inflamatória do IFN- γ e o restabelecimento da função efetora de linfócitos T de pacientes com CV indetectável, na tentativa de manutenção de níveis desta citocina mais próximos aos dos indivíduos saudáveis, o que poderia levar a supressão viral sustentada.

Foram avaliados os níveis de IL-17 no presente estudo, cujo papel na patogênese da aids, ainda, não está claro. A diferença encontrada ocorreu no grupo com supressão viral adequada, que apresentou menores valores desta citocina, quando comparados aos grupos controle e VT. Esta diferença pode ter sido evidenciada, porque a maior média de T CD4+ ocorreu, também, neste grupo de indivíduos, havendo correlação negativa entre IL-17 e T CD4+ na avaliação dos grupos em conjunto. Resultado semelhante, também, foi encontrado por Maek-A-Nantawat et al.²⁰⁴, tanto em indivíduos soropositivos, quanto soronegativos para o HIV e foi sugerido que as células T citotóxicas, além das T auxiliares, também são responsáveis pela produção de IL-17. De acordo com os mesmos autores²⁰⁴, a infecção pelo HIV está associada ao aumento de células produtoras de IL-17, induzida pela ativação crônica nesses indivíduos. Desse modo, talvez, se possa explicar os resultados encontrados no presente estudo, em que o grupo VT, que, possivelmente, apresenta ativação imune constante pela intensa replicação viral, tenha maiores concentrações de IL-17, justificando a correlação positiva entre esta citocina e a CV.

No entanto, apesar da exacerbação da IL-17 ser comum em indivíduos soropositivos para o HIV, foram observados, no presente estudo, altos níveis de IL-17 no

grupo de indivíduos saudáveis. Uma das explicações para esse achado poderia ser atribuída à prática de exercícios físicos, que não foi considerada critério de exclusão, tendo em vista que outros aspectos, tais como, queixas clínicas, medicação de uso contínuo, presença de infecções ou diagnóstico de doenças auto-imunes e cardiovasculares foram negados por todos os participantes saudáveis. Alguns autores têm demonstrado correlação positiva entre citocinas circulantes e atividades físicas, o que ocorreu, inclusive na presente pesquisa para a IL-17 ($p < 0,01$, $r = 0,3016$, Spearman, dado não demonstrado). Como não foi avaliado o perfil lipídico dos doadores de sangue, correlações deste com IL-17 foram observadas apenas para os infectados pelo HIV. Dessa forma, houve correlação inversa entre os níveis de IL-17 e de colesterol total e direta entre IL-17 e HDL-colesterol, o que poderia ter relação com a prática de exercícios físicos, uso crônico de ARV e outros medicamentos, ação do próprio vírus, imunossupressão, entre outros.

As propriedades inflamatórias da IL-17, segundo alguns estudos^{205,206}, podem agravar, ainda mais, a evolução da infecção pelo HIV. Ao contrário, em relação à maior ou menor concentração sérica de IL-17, outros autores^{207,208} demonstraram que, no curso da infecção pelo HIV e SIV, a frequência de células Th17 diminui, tanto em PBMC quanto em GALT, devido, principalmente, à deficiência em sua função efetora e alta suscetibilidade à infecção pelo HIV, o que leva a níveis mais baixos de IL-17 nesses indivíduos, quando comparados a sujeitos saudáveis.

Houve, ainda, correlação positiva entre os níveis de IL-17 e IFN- γ , principalmente, quando o tempo de infecção era maior, correspondendo, provavelmente, à intensa ativação imune e inflamação crônica na infecção pelo HIV. Correlação direta foi observada, ainda, de IL-17 com IL-6 e TNF- α em pacientes sob supressão viral adequada, o que mostra menor presença de parâmetros inflamatórios nesses indivíduos já que a mediana de IL-17 foi menor neste grupo.

Considerando que os pacientes VT apresentaram valores de IL-17 mais próximos aos indivíduos saudáveis, na presente pesquisa, esses dados podem ser semelhantes aos encontrados por Hed *et al.*⁹², que demonstraram redução nas células Th17, apenas, em indivíduos soropositivos para o HIV sob TARV, independentemente, da determinação da CV, em comparação aos pacientes VT e indivíduos saudáveis. No entanto, essa interpretação pode ser errônea, pois a presença de IL-17 no soro, não significa, necessariamente, a mesma correspondência na frequência de Th17. Em estudo de Maçal *et al.*²⁰⁹, alguns pacientes que estavam sob TARV por muito tempo, mais de 5 anos, eram capazes de reconstituir células Th17 e aumentar T CD4+ no sangue periférico para níveis normais. Por isso, há possibilidade de que a presença de IL-17 em indivíduos sob tratamento estaria relacionada à sua produção por células Tc17.

No presente estudo, quando as concentrações séricas de IL-10 foram avaliadas nos grupos, houve diferença apenas entre o controle, em que foi maior, em relação aos soropositivos para HIV com supressão viral adequada. Esse resultado discorda dos encontrados por Stylianou *et al.*²¹⁰, que demonstraram maiores níveis da citocina circulante em pacientes infectados pelo HIV, do que em controles saudáveis. Estes, bem como outros autores¹⁴¹, encontraram níveis ainda mais altos, em pacientes com doença clínica mais avançada e/ou parâmetros imunoviológicos debilitados. Nos dados aqui apresentados, a alta frequência de indetectabilidade desta citocina, provavelmente, não permitiu uma análise mais consistente dos resultados. Porém, os baixos valores de IL-10 encontrados em no grupo com supressão viral adequada poderiam ser atribuídos à menor ativação imune e inflamação desses indivíduos, o que também levaria a menores valores da citocina antiinflamatória. Nesta linha, alguns estudos^{210,211} apontaram que o início de TARV induziu a diminuição gradual nos níveis de IL-10 mas, sem apresentar normalização em comparação com os baixos níveis desta citocina encontrado em indivíduos saudáveis, o que, para esses autores, significa que a

normalização imunológica completa não é alcançada durante terapia. De modo contrário, no presente estudo o grupo controle foi o que apresentou maior mediana de IL-10, possivelmente em razão da correlação encontrada entre esta citocina e IFN- γ , que também se mostrou elevada em indivíduos saudáveis.

Desta forma, poderia se sugerir que a IL-10, quando analisada isoladamente, não elucida o papel protetor ou patogênico nos indivíduos, independentemente da sorologia para o HIV, deficiência ou exacerbação desta citocina. Alguns autores²¹² relataram que o efeito biológico de IL-10, realmente depende da sua interação com outras citocinas, em particular as inflamatórias e, estudos^{213,214} demonstraram que na infecção pelo HIV, como o esperado para uma citocina antiinflamatória, observou-se aumento tardio de IL-10, em relação ao aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias. Todavia, na infecção não patogênica por SIV, a expressão de IL-10 estava aumentada precocemente e acompanhada pela expressão transitória de IFN- γ , quando comparada à infecção patogênica²¹⁵. Portanto, no presente estudo, a correlação positiva encontrada entre essas duas citocinas, poderia ser considerada, supostamente, benéfica aos pacientes estudados, mesmo que essa correlação tenha ocorrido apenas na análise dos grupos em conjunto, ou seja, não levando em consideração os grupos aos quais os indivíduos pertenciam. Outra correlação aqui observada, mas considerando os diferentes grupos estudados, foi relacionada, especificamente, ao grupo VT. Neste grupo, houve correlação negativa entre o tempo de infecção e os níveis de IL-10 e IFN- γ , o que talvez pudesse sugerir, mais uma vez, que alguns dos pacientes pertencentes a este grupo pudessem ser LTNP.

Estudo recente de Streeck & Nixon¹⁴¹ compartilhou o resultado com os autores anteriormente citados, sobre a ocorrência de maiores níveis plasmáticos de IL-10 em pacientes com infecção crônica pelo HIV. No entanto, diferentemente das células T CD8+ específicas que surgem na infecção aguda e são eficazes no combate viral, as que surgem

apenas na fase crônica se deparam com um sistema imune bastante propenso a reduzir respostas imunológicas ao invés de promover sua atividade, sua capacidade de diminuir a replicação viral pode ser prejudicada então devido ao meio, que é inibitório celular e deficiente em citocinas¹⁴¹. Talvez, o equilíbrio da IL-10 seja um importante propósito em portadores crônicos, independentemente do uso ou não de TARV. É importante estabelecer o papel da IL-10 na infecção, pois, alguns estudos apontaram existir relação entre a alta produção de IL-10 e a progressão mais lenta da doença²¹⁶.

Portanto, o papel de IL-10 na infecção pelo HIV ainda não está totalmente esclarecido. É conhecido que, concentrações desta citocina suficientes para inibir TNF- α , levam, também, à inibição de replicação viral em macrófagos²¹², entretanto, estudos *in vitro* demonstram que, concentrações baixas de IL-10, incapazes de suprimir produção endógena de citocinas inflamatórias, paradoxalmente, contribuem com maior replicação do HIV, reforçadas pelo TNF- α e devido à redução das respostas funcionais de linfócito T^{217,218}. Além disso, IL-10 tem mostrado tanto inibir²¹⁹, quanto promover²²⁰ a apoptose das células T e, novamente, estes efeitos aparentemente contraditórios, podem depender do equilíbrio entre IL-10 e citocinas inflamatórias. Foi possível observar correlação positiva entre IL-10 e TNF- α , mais uma vez, no grupo VT, dado que pode sugerir maior atividade inflamatória e a necessidade de indução de citocina antiinflamatória para estabelecer equilíbrio entre essas citocinas. Afinal, a IL-10 possui efeito estimulatório em células T CD8+ induzindo seu recrutamento, atividade citotóxica e proliferação²²¹ e, em contrapartida, ela afeta as respostas Th1, Th2, e Th17, inibe a produção, proliferação e função efetora de células T CD4+ e diminui o efeito da função de APC²²². Por isso, acredita-se que a IL-10, bem como as células reguladoras ou Treg, participam de importante papel na regulação de infecções virais crônicas, incluindo o HIV¹⁸⁵.



Conclusão



V CONSIDERAÇÕES FINAIS

O envolvimento das citocinas na patogênese da infecção por HIV inclui a capacidade de influenciar na replicação viral ou induzir sua expressão em linfócitos T CD4+ infectados latentes, o que, provavelmente, levaria à morte dessas células.

Embora descrições iniciais das alterações no sistema imune na infecção por HIV/aids fossem focadas na imunodeficiência associada à perda de células T *helper*, atualmente, há ampla evidência de desregulação imune generalizada em pessoas infectadas, o que leva ao paradoxo característico da doença: deficiência imunológica estabelecida e hiperativação imune constante¹⁸⁹.

Apesar de, a terapia antirretroviral ser promissora, no que se refere ao surgimento de novas drogas e classes de drogas, são necessárias intervenções destinadas à diminuição das persistentes, ativação imune e inflamação crônica causadas pelo HIV, visto que, mesmo sob terapia e ausência de sintomatologia, esses parâmetros inflamatórios diminuídos em conjunto com a supressão viral adequada, podem atrasar a progressão para aids e morte.

No presente estudo, foi possível observar que IFN- γ mostrou-se maior nos indivíduos do grupo controle do que nos infectados pelo HIV. Apesar de ser citocina pró-inflamatória, apresenta importante função antiviral, que poderia ser eficaz, quando em maiores concentrações séricas, no sentido de auxiliar na resposta terapêutica.

A IL-17, que possui propriedades inflamatórias, apresentou-se, como esperado, menor no grupo sob TARV e com supressão viral adequada, indicando menor inflamação nesses pacientes e a importância da manutenção do tratamento com resposta eficaz, o que deve aumentar a durabilidade do esquema proposto. No entanto, esses indivíduos apresentaram mais alterações nos exames lipídicos, possivelmente em decorrência dos efeitos colaterais das

drogas ARV e do alto índice de sedentarismo nesse grupo, apesar desse fator de risco, também, ter sido encontrado, igualmente, entre os demais pacientes.

Na avaliação da IL-10, citocina antiinflamatória, o grupo com CV indetectável apresentou a menor concentração, condizente, também, com menor valor de IL-17. De outro modo, o TNF- α e IL-6 não se mostraram diferentes nos pacientes infectados pelo HIV em comparação aos indivíduos saudáveis, não sendo possível demonstrar maior estado inflamatório nesses indivíduos, como aponta a literatura. No entanto, a baixa concentração de IL-10 encontrada nesse estudo pode estar relacionada à deficiência da função efetora das células durante a infecção.

O hemograma, PCR, glicose e creatinina não apresentaram associação com o estado inflamatório dos pacientes, bem como, à supressão viral adequada ou parcial e ao uso ou não de TARV.

Esses achados podem fornecer base racional para estudar a ação de diferentes ARV em conjunto com intervenções antiinflamatórias mais eficazes e duradouras, que possam modificar, não só o prognóstico da própria evolução da infecção pelo HIV, mas, também, o risco de doenças cardiovasculares e outras comorbidades e complicações associadas ou não à doença.

Talvez, o uso das citocinas como biomarcadores pudesse ser mais bem estudado, afim da inclusão de mais um parâmetro a ser utilizado no acompanhamento da progressão da aids. No entanto, deve-se lembrar que apenas uma citocina não auxiliaria ou elucidaria o *status* imunológico e clínico do paciente. Para que sejam considerados evidentes parâmetros na prática médica e manejo clínico, seria necessário o estudo de uma rede de citocinas expressas pelo indivíduo infectado pelo HIV. Desse modo, seria necessário avaliar o custo *vs* benefício desta proposta, pois é alto o custo dos métodos para detecção dessas citocinas para emprego

na rotina do acompanhamento desses pacientes, além de, sensibilidade ser menor do que o desejável e sua concentração sérica muito baixa.

É concebível, ainda, que uma estratégia de administração de citocinas associada com ARV poderia resultar em diminuição dos reservatórios celulares latentes infectados para beneficiar os indivíduos na fase crônica da doença²²³. Assim, fica presumido o potencial uso de citocinas em estratégias que visem reconstituir o sistema imune, aumentar a imunidade antiviral, equilibrar parâmetros inflamatórios ou de ativação, com o intuito de estabilizar a evolução para a doença.



Referências



VI REFERÊNCIAS *

* Segundo normas de Vancouver: “*Uniform Requeriments for Manuscripts to Biomedical Journal*” (*International Comitte of Medical Journal Editors*, 2008. <http://www.icmje.org>) e por deliberacao do Programa de Pos-Graduacao em Doencas Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

1 CDC. Center for Diseases Control. Epidemiologyc notes and reports immunodeficiency among female sexual partners of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 1983; 31(52): 697-98.

2 Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science.* 1983; 220(4599): 868-871.

3 Gallo RC, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 1983; 220(4599): 865-867.

4 Tancredi MV. Tendência da epidemia de AIDS no município de São Paulo, 1985 a 2000 [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2003.

5 Ministério da Saúde (Brasil) [Internet]. AIDS Boletim Epidemiológico 1998 [acesso em 16 jan 2012]. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br>>.

6 UNAIDS. (2009) AIDS Epidemic update.

7 Ministério da Saúde (Brasil) [Internet]. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Boletim epidemiológico – AIDS e DST. Ano IV [acesso em 16 ago 2011]. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br>>.

8 Boletim Epidemiológico CRT – DST/Aids, CVE. Ano XXVII, n.1, 2010.

9 Ministério da Saúde (Brasil) [Internet]. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Tratamento de HIV e aids 2008 [acesso em 20 dez 2011]. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br>>.

10 Marins JRP, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS.* 2003; 17(11): 1675- 82.

11 Department of Energy’s NNSA. The circulating recombinat forms (CRFs) [Internet]. Los Alamos National Laboratory. [Acesso em: 16 jun. 2010]. Disponível em: <<http://www.hiv.lanl.gov>>.

12 Bibollet-Ruche F, Bailes E, Gao F, Pourrut X, Barlow KL, Clewley JP, et al. New simian immunodeficiency virus infecting De Brazza’s monkeys (*Cercopithecus neglectus*): evidence for a cercopithecus monkey virus clade. *J Virol.* 2004; 78(14): 7748-62.

13 Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 2000; 287(5453): 607-14.

14 Wainberg MA. HIV-1 subtype distribution and the problem of drug resistance. *AIDS* 2004; 18(supl 3): 63-68.

15 Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular*. 6ª edição. Elsevier; 2006.

16 Fauci AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 1988; 239(4840): 617-22.

17 Kuiken C, Thakallapalli HR, Esklid A, de Ronde A, et al. Genetic analysis reveals epidemiologic patterns in the spread of human immunodeficiency virus. *Am J Epidemiol.* 2000; 152(9): 814-822.

18 Clapham PR, McKnight A. Cell surface receptors, virus entry and tropism of primate lentiviruses. *J Gen Virol.* 2002; 83(8): 1809-29.

- 19** Bebenek K, Abbotts J, Roberts JD, Wilson SH, Kunkel TA. Specificity and mechanism of error-prone replication by human immunodeficiency virus-1 reverse-transcriptase. *J Biol Chem.* 1989; 264: 16948-56
- 20** Finzi D, Siliciano RF. Vial dynamics in HIV-1 infection. *Cell.* 1998; 93: 665- 71.
- 21** Rosenberg ZF, Fauci AS. Immunopathogenesis of HIV infection. *FASEB.* 1991; 5(10): 2382-90.
- 22** Wu Y. HIV-1 gene expression: lessons from provirus and non-integrated DNA. *Retrovirology.* 2004 1;13.
- 23** Aiken C, Trono D. Nef stimulates human immunodeficiency virus type 1 proviral DNA synthesis. *J Virol.* 1995; 69(8): 5048-56.
- 24** Zaitseva M, Lee S, Lapham C, Taffs R, King L, Romantseva T, et al. Interferon gamma and interleukin 6 modulate the susceptibility to human immunodeficiency virus type 1 infection. *Blood* 2000 96(9): 3109-17.
- 25** Nabel G Baltimore D. An inducible transcription factor activates expression of human immunodeficiency virus in T cells. *Nature.* 1987; 326(6114): 711-3.
- 26** Freed EO. HIV-1 gag proteins: diverse functions in the virus life cycle. *Virology.* 1998; 251(1): 1-15.
- 27** Peçanha EP, Antunes OAC, Tanuri A. Estratégias farmacológicas para a terapia anti-AIDS. *Química Nova.* 2002; 25(6b): 1108-16.
- 28** Oliveira AJ, Osti NM, Parise Filho R, Chorilli M. Novas abordagens no desenvolvimento de fármacos antirretrovirais. *Rev de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos.* 2009; 19(1): 42-56.
- 29** Piatak M Jr, Saag MS, Yang LC, Clark SJ, Kappes JC, Luk KC, et al. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science.* 1993; 259(5102): 1749-54.
- 30** Vaishnav YN, Wong-Staal F. The Biochemistry of Aids. *Annu Rev Biochem.* 1991; 60: 577-630.
- 31** Quinn TC. Global burden of the AIDS pandemic. *Lancet.* 1996; 348: 99-106.
- 32** Quinn TC. Acute primary HIV infection. *JAMA.* 1997; 278: 58-62.
- 33** Ministério da Saúde (Brasil) [Internet]. AIDS: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento. [acesso em ago 2011]. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br>>.
- 34** Mellors J, Rinaldo C, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science.* 1996; 272(5265): 1167-70.
- 35** Wu L, KewalRamani VN. Dendritic-cell interactions with HIV: infection and viral dissemination. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6(11): 859-68.
- 36** Koup, R. A. *et al.* Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J. Virol.* 1994; 68, 4650-4655.
- 37** Schacker TH, Hughes JP, Shea T, Coombs RW, Corey L. Biological and virologic characteristics of primary HIV infection. *Ann Inter Med.* 1998; 128(8): 613-20.
- 38** Gaines H, Von Sydow MA, Von Stedingk LV, Biberfeld G, Böttiger B, Hansson LO, et al. Immunological changes in primary HIV-1 infection. *AIDS.* 1990; 4(10): 995-9.
- 39** Weber B. Screening of HIV infection: role of molecular and immunological assays. *Expert Rev Mol Diagn.* 2006; 6(3): 399-411.
- 40** Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garretti P, Schumacher RT, Peddada L, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: Implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS.* 2003; 17(13):1871- 79.

- 41** Pantaleo G, Graziosi C, Butini L, Pizzo PA, Schnittman SN, Kloter DP, et al. Lymphoid organs function as major reservoirs for human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88(21): 9838-42.
- 42** Alexaki A, Liu Y, Wigdahl B. Cellular reservoirs of HIV-1 and their role in viral persistence. *Curr HIV Res*. 2008; 6(5): 388-400.
- 43** Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006; 12(12): 1365-71.
- 44** Pantaleo G, Cohen OJ, Schacker T, Vaccarezza M, Graziosi C, et al. Evolutionary pattern of human immunodeficiency virus (HIV) replication and distribution in lymph nodes following primary infection: implications for antiviral therapy. *Nat Med*. 1998; 4(3): 341-5.
- 45** Lederman MM, Margolis L. The lymph node in HIV pathogenesis. *Semin Immunol*. 2008; 20(3): 187-95.
- 46** Badley AD, Pilon AA, Landay A, Lynch DH. Mechanism of HIV associated lymphocyte apoptosis. *Blood*. 2000; 96(9): 2951-2964.
- 47** Polli G, Pantaleo G, Fauci AS. Immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 1993;17(supl 1): 224-29.
- 48** Forsman A, Weiss RA. Why is HIV a pathogen? *Trends Microbiol*. 2008; 16(12): 555-60.
- 49** Lifson AR, Hessel NA, Rutherford GW. Progression and clinical outcome of infection due to human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1992; 14(4): 966-72.
- 50** Anzala OA, Nagelkerke NJ, Bwayo JJ, Holton D, Moses S, Ngugi EN, et al. Rapid progression to disease in African sex workers with human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis*. 1995; 171(3): 686-9.
- 51** Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M, Graziosi C, Cohen OJ, Demarest JF, et al. Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1995; 332(4): 209-16.
- 52** 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): 1714-23.
- 53** 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. *Nat Immunol*. 2002; 3: 1061-68.
- 54** Fellay JK, Shianna V, Telenti A, Golstein DB. Host genetics and HIV-1: the final phase? *PLoS Pathog*. 2010; 6(10): 1001-33.
- 55** Cao Y, Qin L, Zhang L, Safrin J, Ho DD. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1995; 332(4): 201-8.
- 56** Chun TW, Justement JS, Moier S, Rallahan CW, Ehler LA, Liu S, et al. Suppression of HIV replication in the resting CD4+ T cell reservoir by autologous CD8+ T cells: implications for the development of therapeutic strategies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98(1): 253-8.
- 57** Palella FJ, Delaney KM, Mooreman AC, Loveless NO, Fuhrer J. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998; 338(13): 853-60.
- 58** Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Verges EN, Squir C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000; 133(1): 21-30.
- 59** ART-Guidelines. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2009; 1-161.

- 60** Pereira CCA, Machado CJ, Rodrigues RN. Perfis de causas múltiplas de morte relacionadas ao HIV/AIDS nos municípios de São Paulo e Santos, Brasil, 2001. *Cad Saúde Pública*. 2007; 23(3):645-55.
- 61** Gutierrez MM, Mateo MG, Vidal F, Domingo P. The Toxicogenetics of Antiretroviral Therapy: The Evil Inside. *Curr Med Chem*. 2011; 18(2): 209-19.
- 62** Pantaleo G. How immune-based interventions can change HIV therapy. *Nat Med*. 1997; 3(5): 483-86.
- 63** Gandhi RT, Walker BD. Immunogenic control of HIV-1. *Ann. Rev. Med* 2002; 53:149-72
- 64** 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.
- 65** Kolber MA, Campo RE, Dickinson GM. Development of Anti-Retroviral Resistance of HIV-1 Infected Individuals on Therapy: Is it inevitable? *IUBMB Life*, 2004; 56(6): 301-07.
- 66** Bernard NF, Yannakis CM, Lee JS, Tsoukas CM. Human immunodeficiency virus (HIV)-specific cytotoxic T lymphocyte activity in HIV-exposed seronegative persons." *J Infect Dis*. 1999; 179(3): 538-47.
- 67** 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.
- 68** 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.
- 69** Montefiori DC, Mascola JR. Neutralizing antibodies against HIV-1: can we elicit them with vaccines and how much do we need? *Curr Opin HIV AIDS* 2009; 4(5): 347-51.
- 70** Huber MM, Fischer M, Misselwitz B, Manrique A, Kuster H, Niederöst B, et al. Complement lysis activity in autologous plasma is associated with lower viral loads during the acute phase of HIV-1 infection. *PLoS Med*. 2006; 3(11): e441.
- 71** Nagase H, Agematsu K, Kitano K, Takamoto M, Okubo Y, Komiyama A, et al. Mechanism of hypergammaglobulinemia by HIV infection: circulating memory B-cell reduction with plasmacytosis. *Clin Immunol*. 2001; 100(2): 250-59.
- 72** Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Annu Intern Med*. 1996; 124(7): 654-63.
- 73** Breen EC. Pro- and anti-inflammatory cytokines in human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *Pharm Theraps*. 2002; 95: 295-304.
- 74** Lawn SD, Butera ST, Folks TM. Contribution of immune activation to the pathogenesis and transmission of human immunodeficiency virus type 1 infection, *Clin Microbiol* 2001, 14: 753-77.
- 75** Sousa AE. Citocinas e HIV – Revisão do tema através da análise a nível celular individualizado. II Congresso Virtual HIV/AIDS: Ontem, Hoje e Amanhã. [acesso em jun 2011]. Disponível em <http://www.aidscongress.net/article.php?id_comunicacao=82>.
- 76** Cohen O, Weissman D, Fauci AS. The Immunopathogenesis of HIV Infection. In: Paul WE, editor. *Fundamental Immunology*. Fourth Edition ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999; p.1455-509.
- 77** Munoz-Fernandez MA, Navarro J, Garcia A et al. Replication of human immunodeficiency virus-1 in primary human T cells is dependent on the autocrine secretion of tumor necrosis factor through the control of nuclear factor-kappa B activation. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 838-45.
- 78** French MA, King MS, Tschampa JM, da Silva BA, Landay AL. Serum immune activation markers are persistently increased in patients with HIV infection after 6 years of antiretroviral therapy despite suppression of viral replication and reconstitution of CD4+ T cells. *J Infect Dis*. 2009; 200(8): 1212-15.

- 79** Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008; 5: 1496–98.
- 80** Stacey AR, Norris PJ, Qin L et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol* 2009; 83: 3719–33.
- 81** Clerici M, Shearer Gm. A TH-1/TH-2 switch is a critical step in etiology of HIV infection. *Immunol Today* 1993; 14: 107-11.
- 82** Gay C, Dibben O, Anderson JA et al. Cross-Sectional Detection of Acute HIV Infection: Timing of Transmission, Inflammation and Antiretroviral Therapy. *PLoS ONE* 2011; 6(5): e19617.
- 83** Sachdeva RK, Wanchu A, Bagga. Effect of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors on Cytokine, Chemokine, and Immunoglobulin Profiles in Serum and Genital Secretions of HIV-Infected Women. *Journal Of Interferon & Cytokine Research* 2010; 30(5). DOI: 10.1089/jir.2009.0056
- 84** Haissman JM, Lasse S, Vestergaard MD, Sembuche S. Plasma Cytokine Levels in Tanzanian HIV-1–Infected Adults and the Effect of Antiretroviral Treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52(4): 493–97.
- 85** Meira DA, Almeida RAMB, Barbosa NA et al. Assessment Of Cytokine Values In Serum By Rt-Pcr In Hiv-1 Infected Individuals With And Without Highly Active Anti-Retroviral Therapy (Haart). *J. Venom. Anim Toxins incl Trop Dis* 2008; 14(4): 685-702.
- 86** Barker E, Mackewicz CE, Levy JA. Effects of TH1 and TH2 cytokines on CD8+ cell response against human immunodeficiency virus: implications for long-term survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(24): 11135-9.
- 87** Shearer GM, Clerici M. Protective immunity against HIV infection: has nature done the experiment for us? *Immunol Today* 1996; 17(1): 21-24.
- 88** Barqasho B, Nowak P, Tjernlund A et al. Kinetics of plasma cytokines and chemokines during primary HIV-1 infection and after analytical treatment interruption. *British HIV Association HIV Medicine* 2009; 10: 94–102.
- 89** Cozzi-Lepri A, French MA, Baxtere J et al. Resumption of HIV replication is associated with monocyte/macrophage derived cytokine and chemokine changes: results from a large international clinical trial. *AIDS* 2011; 25(9): 1207–17.
- 90** Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol.* 2008; 214(2): 231-41.
- 91** Autran B, Carcelain G, Debre P. Immune reconstitution after highly active anti-retroviral treatment of HIV infection. *Adv Exp Med Biol* 2001; 495: 205–12.
- 92** Hed AE, Khaitan A, Kozhaya L, et al. Susceptibility of Human Th17 Cells to Human Immunodeficiency Virus and Their Perturbation during Infection. *The Journal of Infectious Diseases* 2010; 201: 843–54.
- 93** Brenchley JM, Paiardini M, Knox KS et al. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections. *Blood* 2008; 112: 2826–35.
- 94** Favre D, Lederer S, Kanwar B, et al. Critical Loss of the Balance between Th17 and T Regulatory Cell Populations in Pathogenic SIV Infection. *Plos Pathogens* 2009; 2(5): e1000295.
- 95** Macal M, Sankaran S, Chun TW et al. Effective CD4+ Tcell restoration in gut-associated lymphoid tissue of HIV-infected patients is associated with enhanced Th17 cells and polyfunctional HIV-specific T-cell responses. *Mucosal Immunol* 2008; 1: 475–88. [PubMed: 19079215]
- 96** Campillo-Gimenez L, Cumont MC, Fay M et al. AIDS Progression Is Associated with the Emergence of IL-17–Producing Cells Early After Simian Immunodeficiency Virus Infection. *J Immunol* 2010;184;984-92;

- 97 Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Brecht B, Hagos E, Lampiris H, et al. T Cell Activation Is Associated with Lower CD4+ T Cell Gains in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients with Sustained Viral Suppression during Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis* 2003; 187(10): 1534–43.
- 98 Kottitil S, Gamberg J, Bowmer I, Trahey J, Howley C, Gallant M, et al. Human immunodeficiency virus type 1 replication, immune activation, and circulating cytotoxic T cells against uninfected CD4+ T cells. *J Clin Immunol*. 2000; 20(3): 175-86.
- 99 Cullen BR, Greene WC. Regulatory pathways governing HIV-1 replication. *Cell* 1989; 58(3): 423-6.
- 100 Kovacs JA, Lempicki RA, Sidorov IA, et al. Identification of dynamically distinct subpopulations of T lymphocytes that are differentially affected by HIV. *J Exp Med* 2001;194: 1731–41. [PubMed: 11748275]
- 101 Brenchley JM, Price DA, Douek DC. HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe? *Nat Immunol* 2006; 7: 235–39.
- 102 Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Sousa AE, Victorino RM, Paul WE. CD4+ T-cell depletion in HIV infection: are we closer to understanding the cause? *Nat Med*. 2002; 8(4): 319-23.
- 103 Liu ZY, Cumberland WG, Hultin LE, Prince HE, Detels R, Giorgi JV. Elevated CD38 antigen expression on CD8(+) T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the multicenter AIDS cohort study than CD4(+) cell count, soluble immune activation markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expression. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 1997; 16: 83-92.
- 104 Lederman MM, Margolis L. The lymph node in HIV pathogenesis. *Semin Immunol*. 2008; 20(3): 187-95.
- 105 Bussmann BM, Reiche S, Bieniek B, Krznaric I, Ackermann F, Jassoy C. Loss of HIV-specific memory B-cells as a potential mechanism for the dysfunction of the humoral immune response against HIV. *Virology* 2010; 397: 7-13.
- 106 Opravil M, Fierz W, Matter L, Blaser J, Luthy R. Poor antibody-response after tetanus and pneumococcal vaccination in immunocompromised HIV-infected patients. *Clin Expe Immunol*. 1991; 84: 185-89.
- 107 McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat. Rev. Immunol*. 2010; 10(1): 11-23.
- 108 Poccia F, Boullier S, Lecoer H, Cochet M, Poquet Y, Collizzi V, et al. Peripheral V gamma 9/V delta 2 T cell deletion and anergy to nonpeptidic mycobacterial antigens in asymptomatic HIV-1-infected persons. *J Immunol*. 1996; 157(1): 449-61.
- 109 Haynes BF, Hale LP, Weinhold KJ, Patel DD, Liao HX, Bressler PB, et al. Analysis of the adult thymus in reconstitution of T lymphocytes in HIV-1 infection. *J Clin Invest*. 1999; 103(4): 453-60.
- 110 Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis* 2010; 201: 1788–95.
- 111 Dubé MP, Sattler FR. Inflammation and Complications of HIV Disease. *The Journal of Infectious Diseases* 2010; 201(12): 1783–85
- 112 Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004;109: 2–10.
- 113 Coll B, Parra S, Alonso-Villaverde C, et al. The Role of Immunity and Inflammation in the Progression of Atherosclerosis in Patients With HIV Infection. *Stroke*. 2007; p.2477-84.
- 114 Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 485–517.
- 115 Salgado M, Rallón NI, Rodes B, López M, Soriano V, Benito JM. Long-term non-progressors display a greater number of Th17 cells than HIV-infected typical progressores. *Clin Immunol*. 2011.

- 116** MacDonald TT, Murch SH. Aetiology and pathogenesis of chronic inflammatory bowel disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1994; 8: 1–34.
- 117** Heise C, Miller CJ, Lackner A, Dandekar S. Primary acute simian immunodeficiency virus infection of intestinal lymphoid tissue is associated with gastrointestinal dysfunction. *J Infect Dis* 1994; 169: 1116–20.
- 118** Nigam P, Kwa S, Velu V, Amara RR. Loss of IL-17–Producing CD8 T Cells during Late Chronic Stage of Pathogenic Simian Immunodeficiency Virus Infection. *The Journal of Immunology*, 2010.
- 119** Roberts L, Passmore JS, Williamson C et al. Plasma cytokine levels during acute HIV-1 infection predict HIV disease progression. *AIDS* 2010, 24: 819–31.
- 120** Fahey JL. Cytokines, Plasma Immune Activation Markers, and Clinically Relevant Surrogate Markers in Human Immunodeficiency Virus Infection 1998; 5(5): 597–603.
- 121** Fahey JL, Aziz N, Spritzler J, et al. Need for an External Proficiency Testing Program for Cytokines, Chemokines, and Plasma Markers of Immune Activation. *Clin Vaccine Immunol* July 2000; 7(4): 540-48
- 122** Zaldivar F, Wang-Rodrigues J, Nemet D, et al. Constitutive pro- and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes. *J Appl Physiol*. 2006; 100: 1124-33.
- 123** Farias N, Tancredi MV, Wolffenbüttel K, Tayra A. Características dos usuários e fatores associados à soropositividade para o HIV em usuários de Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA) no Estado de São Paulo, 2000 a 2007. *Bepa* 2008; 5(60): 9-18.
- 124** Hechta FM, Hartogensis W, Bragg L et al. HIV RNA level in early infection is predicted by viral load in the transmission source. *AIDS*. 2010;24(7).
- 125** 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.
- 126** Sánchez E, Regidor E, De la Fuente L et al. Papel del tratamiento antiretroviral en la reducción de la asociación entre nivel educativo bajo y mortalidad por sida. *Medicina Clínica*, Barcelona, 2008; 130(4): 133-35.
- 127** Levy JA, Scott I, Mackewicz, C. Protection from HIV/Aids: the importance of innate immunity. *Clin. Immunol*. 2003; 108:167-74
- 128** Lima ALM, et al. Perguntas e respostas HIV/AIDS. Editora Atheneu. 2006. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/livro/c103.htm>. Acesso: 29/11/2011
- 129** Heck TG, Scholler GM, Bittencourt PIH. HSP70 expression: does it a novel fatigue signalling factor from immune system to the brain? *Cell Biochem Funct* 2011; 29: 215–26.
- 130** Vassilakopoulos T, Karatza M., Katsounou P, et al. C. Antioxidants attenuate the plasma cytokine response to exercise in humans. *J Appl Physiol*. 2003; 94(7): 1025-32.
- 131** Silveira MPT et al. Predictors of Undetectable Plasma Viral Load in HIV-Positive Adults Receiving Antiretroviral Therapy in Southern Brazil. *Braz J Infect Dis* 2002; 6: 164-71.
- 132** Cuéllar MCC 2004. Fatores que influenciam resposta ao tratamento antirretroviral em pacientes com aids, Phd thesis, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, 89pp.
- 133** Robinson NJ, Mulder DW, Auvert B, Hayes RJ. Proportion of HIV infections attributable to other sexually transmitted diseases in a rural Ugandan population: simulation model estimates. *Intl J Epidemiol* 1997; 26: 180–189
- 134** Mellors JW et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272: 1167-70.
- 135** Boyd SD. A Review of Recommendations and Treatment Options Regarding the Management of HIV Infection. *Am J Health Syst Pharm*. 2011; 68(11): 991–1001. doi:10.2146/ajhp100156.

- 136** Borrow P, Lewicki H, Hahn BH, Shaw GM, Oldstone MBA. Virus-specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human-immunodeficiency-virus type-1 infection. *J Virol.* 1994; 68: 6103-10.
- 137** Koup RA, Safrit JT, Cao Y, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol.* 1994; 68: 4650–55.
- 138** Saez-Cirion A, Lacabaratz C, Lambotte O, et al. HIV controllers exhibit potent CD8 T cell capacity to suppress HIV infection ex vivo and peculiar cytotoxic T lymphocyte activation phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104:6776–81.
- 139** Price DA, Goulder PJ, Klenerman P, et al. Positive selection of HIV-1 cytotoxic T lymphocyte escape variants during primary infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; 94:1890–95.
- 140** Migueles SA, Osborne CM, Royce C, 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.
- 141** Streeck H e Nixon DF. T cell immunity in acute HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2010 October 15; 202(Suppl 2): S302–S308. doi:10.1086/655652.
- 142** Gazzola L, Tincati C, Bellistri GM, Monforte A, Marchetti G. The absence of CD4+ T cell count recovery despite receipt of virologically suppressive highly active antiretroviral therapy: clinical risk, immunological gaps, and therapeutic options. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(3): 328–37.
- 143** Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, Rodriguez B, Hecht FM, Crane KM, et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(6): 787–94.
- 144** Marconi VC, Grandits G, Okulicz JF, Wortmann G, Ganesan A, Crum-Cianflone N, et al. Cumulative Viral Load and Virologic Decay Patterns after Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Subjects Influence CD4 Recovery and AIDS. *PLoS ONE.* 2011; 6(5): e17956.
- 145** McCune JM. The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature* 2001.
- 146** Davey RT Jr, Bhat N, Yoder C, Shun T, Metcalf JA, Dewar R, et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with a history of sustained viral suppression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96(26): 15: 109-14.
- 147** Jacobson LP, Li R, Phair J, Margolick JB, Rinaldo CR, Detels R, Munoz A. Evaluation of the effectiveness of highly active antiretroviral therapy in persons with human immunodeficiency virus using biomarker-based equivalence of disease progression. *Am J Epidemiol* 2002;155(8): 760-70.
- 148** Kanekar A. Biomarkers Predicting Progression of Human Immunodeficiency Virus-Related Disease. *J Clin Med Res,* 2010; 2(2): 55-61.
- 149** Paul WE and Seder RA. Lymphocyte responses and cytokines. *Cell.* 1994; 76: 241–51.
- 150** Souza LR et al. Tratamento anti-retroviral combinado potente. Comparação entre inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos e inibidores de protease. *JBA* 2003; 4: 161-67
- 151** Romanini G et al 2007. Comparação entre dois anti-retrovirais, efavirenz e atazanavir, utilizados em pacientes ambulatoriais infectados pelo HIV. *JBA* 8: 79-87.
- 152** Aboulafia DM, Mitsuyasu RT. Hematologic abnormalities in AIDS. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5:195–214.
- 153** Doweiko JP, Groopman JE. The hematological consequences of HIV infection. In: Broder S, Merigan TC, Bolognesi D, eds. *Textbook of AIDS medicine.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:617–25.

- 154** Hermans P, Rozenbaum W, Jou A, et al. Filgrastim to treat neutropenia and support myelosuppressive medication dosing in HIV infection. *AIDS* 1996;10:1627–33.
- 155** Moses AV, Williams S, Heneveld ML, et al.: Human immunodeficiency virus infection of bone marrow endothelium reduces induction of stromal hematopoietic growth factors. *Blood* 1996, 87:919–25.
- 156** Rule SA, Hooker M, Costello C, Luck W, Hoffbrand AV: Serum vitamin B12 and transcobalamin levels in early HIV disease. *Am J Hematol* 1994, 47:167–71.
- 157** Lau B, Gange SJ, Phair JP, Riddler SA, Detels R, Margolick JB. Rapid declines in total lymphocyte counts and hemoglobin concentration prior to AIDS among HIV-1-infected men. *Aids* 2003;17(14):2035-44.
- 158** Fischl M, Parker CB, Pettinelli C, et al.: A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990, 323:1009–14.
- 159** Price P, Keane NM, Lee S, et al. A T2 cytokine environment may not limit T1 responses in human immunodeficiency virus patients with a favourable response to antiretroviral therapy. 2006; 119: 74–82.
- 160** Oliveira OCA, Oliveira RA, Souza LR. Impact of antiretroviral therapy on occurrences of macrocytosis in patients with HIV/AIDS. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (Impresso)*. 2011; 44: 35-39.
- 161** Justice AC, Chang CH, Fusco J, West N. Testes de função hepática e sobrevida em indivíduos com HIV/AIDS. Paper presented at: XIV International AIDS Conference; 2003. July 7-12; Barcelona, Spain.
- 162** Spiga MG, Weidner DA, Trentesaux C, et al. Inhibition of beta-globin gene expression by 3'-azido-3'-deoxythymidine in human erythroid progenitor cells. *Antiviral Res.* 1999; 44: 167-177.
- 163** Oliviero U, Bonadies G, Apuzzi V, Foggia M, Bosso G, Nappa S, Valvano A, Leonardi E, Borgia G, Castello G, Napoli R, Saccà L: Human immunodeficiency virus per se exerts atherogenic effects. *Atherosclerosis*. 2009; 204:586-89.
- 164** Fernandez-Miranda C, Pulido F, Carrillo JL, Larumbe S, et al. Lipoprotein alterations in patients with HIV infection: relation with cellular and humoral immune markers. *Clin Chim Acta*. 1998; 274: 63-70.
- 165** Fontas E, Van Leth F, Sabin CA, et al. For the DAD Study Group. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles ? *J Infect Dis*. 2004; 189:1056–74.
- 166** Young J, Weber R, Rickenbach M, et al. and the Swiss HIV Cohort Study. Lipid profiles for antiretroviral-naïve patients starting PI- and NNRTI-based therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *Antiv Ther*. 2005; 10:585–91.
- 167** Rose H, Woolley I, Hoy J, Dart A, Bryant B, Mijch A, Sviridov D: HIV infection and high-density lipoprotein: the effect of the disease vs the effect of treatment. *Metabolism*. 2006; 55: 90-95.
- 168** Ross AC, Armentrout R, O’Riordan MA, et al. Endothelial Activation Markers Are Linked to HIV Status and Are Independent of Antiretroviral Therapy and Lipoatrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 49(5): 499–506.
- 169** Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*. 2011; 11(2): 85–97.
- 170** Hadigan JB, Meigs C, Corcoran C, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clinical Infectious Diseases*, 2001; 32(1) 130–139.
- 171** Viana GMC, Brandão MDS, Ferreira AM et al. Evaluation of laboratory markers of progression of HIV disease to death. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2011; 23.

- 172** Blanco F, García-Benayas T, Cruz JJ. First-Line Therapy and Mitochondrial Damage: Different Nucleosides, Different Findings. *HIV Clin Trials* 2003; 4(1):11–19
- 173** Butt AA, Michaels S, Kissinger P. the association of serum lactate dehydrogenase level with selected opportunistic infections and HIV progression. *International Journal of Infectious Diseases*. 2002; 6: 178-181.
- 174** Daher EF, Silva JR GB, Barros FAS, et al. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil. *Tropical Medicine and International Health* 2007; 12: 1108-15.
- 175** Sharma SK, Kadiravan T, Banga A, Goyal T, Bathia I, Saha PK. Spectrum of clinical disease in a series of 135 hospitalised HIV-infection patients from North India. *BMC Infectious Diseases* 2004; 4: 52.
- 176** Montaner JS, Hawley PH, Ronco JJ, Russel JA, Quieffin J, Lawson LM, Schechter MT. Multisystemic organ failure predicts mortality of ICU patients with acute respiratory failure secondary to AIDS-related PCP. *Chest* 1992; 102: 1823-1828.
- 177** Cavalcante MAGM; Coelho SN, Lacerda HR. Prevalence of persistent proteinuria in stable HIV/AIDS patients and its association with HIV nephropathy. *Braz J Infect Dis* [online]. 2007; 11(5): 456-61.
- 178** Atta MG. Diagnosis and natural history of HIV-associated nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010; 17:52-58.
- 179** Wyatt CM, Klotman PE. HIV-associated nephropathy in the era of antiretroviral therapy. *Am J Med* 2007; 120: 488-92.
- 180** Winston JA. HIV and CKD epidemiology. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17:19-25.
- 181** Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 32: 203-09.
- 182** Feldman JG, Goldwasser P, Holman S, DeHovitz J, Minkoff H. C-reactive protein is an independent predictor of mortality in women with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 210–14.
- 183** Lau B, Sharrett AR, Kingsley LA et al. C-reactive protein is a marker for human immunodeficiency virus disease progression. *Arch Intern Med* 2006; 166:64–70.
- 184** Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, Benson C, Tracy R, Scherzer R, Bacchetti P, Shlipak M, Grunfeld C. Inflammation and Mortality in HIV-Infected Adults: Analysis of the FRAM Study Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010.
- 185** Arias et al.: High systemic levels of interleukin-10, interleukin-22 and C-reactive protein in Indian patients are associated with low in vitro replication of HIV-1 subtype C viruses. *Retrovirology*. 2010; 7: 15.
- 186** Henry K, Kitch D, DubeMet al. C-Reactive protein levels over time and cardiovascular risk in HIV-infected individuals suppressed on an indinavir-based regimen: AIDS Clinical Trials Group 5056s. *Aids* 2004; 18: 2434–37.
- 187** Aziz N, Nishanian P, Mitsuyasu R, Detels R, Fahey JL. Variables that affect assays for plasma cytokines and soluble activation markers. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1999; 6: 89–95.
- 188** Brazille P, Dereuddre-Bosquet N, Leport C, et al. Decreases in plasma TNF α level and IFN γ mRNA level in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and an increase in IL-2 mRNA level in PBMC are associated with effective highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol* 2003; 131 :304–11
- 189** Breen EC, McDonald M, FAN J, et al. Cytokine Gene Expression Occurs More Rapidly in Stimulated Peripheral Blood Mononuclear Cells from Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons. *Immunology*, 2000; (5): 769–73.
- 190** Wright SC, Jewett A, Mitsuyasu R, Bonavida B. 1988. Spontaneous cytotoxicity and tumor necrosis factor production by peripheral blood monocytes from AIDS patients. *J. Immunol*. 141:99-104.

- 191** Norris PJ, Pappalardo BL, Custer B, Spotts G, Hecht FM, Busch MP. Elevations in IL-10, TNF α , and IFN- γ from the earliest point of HIV Type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22: 757–62.
- 192** Fuchs D, Jager H, Popescu M, Reibnegger G, Werner ER, Dierich MC, et al. Immune activation markers to predict AIDS and survival in HIV-1 seropositives. *Immunol Lett.* 1990; 26(1): 75-9.
- 193** Clerici M, Sarin A, Coffman RL et al. Type 1/type 2 cytokine modulation of T-cell programmed cell death as a model for human immunodeficiency virus pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(25): 11811-5.
- 194** Slifka MK, Rodriguez F, Whitton JL. Rapid on/off cycling of cytokine production by virus-specific CD81 T cells. *Nature.* 1999;401:76-79.
- 195** Kelleher AD, Sewell WA, Cooper DA. Effect of protease therapy on cytokine secretion by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from HIV-infected subjects. *Clin Exp Immunol* 1999; 115:147-52.
- 196** Emilie D, Peuchmaur M, Maillot MC et al. Production of interleukins in human immunodeficiency virus-1-replicating lymph nodes. *J Clin Invest* 1990; 86:148-59.
- 197** Azzoni L, Pappasavvas E, Chehimi J, et al. Sustained Impairment of IFN Secretion in Suppressed HIV-Infected Patients Despite Mature NK Cell Recovery: Evidence for a Defective Reconstitution of Innate Immunity. *J Immunol* 2002; 168; 5764-70
- 198** Ullum H, Cozzi Lepri A, Bendtzen K, Victor J, Gotzche PC, Phillips AN, Skinhoj P, Karlund Pedersen B. Low production of interferon gamma is related to disease progression in HIV infection: evidence from a cohort of 347 HIV-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 13:1039–46.
- 199** Bailer RT, Holloway A, Sun J, et al. IL-13 and IFN γ secretion by activated T cells in HIV-1 infection associated with viral suppression and lack of disease progression. *J Immunol.* 1999;162: 7534-42.
- 200** Katsikis PD, Mueller YM, Villinger F. The Cytokine Network of Acute HIV Infection: A Promising Target for Vaccines and Therapy to Reduce Viral Set-Point? *PLoS Pathog.* 2011; 7(8): e1002055.
- 201** Ferre AL, Hunt PW, Critchfield JW, Young DH, Morris MM, Garcia JC, et al. Mucosal immune responses to HIV-1 in elite controllers: a potential correlate of immune control. *Blood* 2009; 113(17): 3978-89.
- 202** Orsilles MA, Pieri E, Cooke P, Caula C. IL-2 and IL-10 serum levels in HIV-1-infected patients with or without active antiretroviral therapy. *APMIS* 2006; 114(1): 55–60.
- 203** Wright E, Mugaba S, Grant P, Parkes-Ratanshi R, Van der Paal L, et al. Coreceptor and Cytokine Concentrations May Not Explain Differences in Disease Progression Observed in HIV-1 Clade A and D Infected Ugandans. *PLoS ONE.* 2011; 6(5): e19902. doi:10.1371/journal.pone.0019902
- 204** Maek-A-Nantawat W, Buranapraditkun S, Klaewsongkram J, Ruxrungthum K. Increased Interleukin-17 Production Both in Helper T Cell Subset Th17 and CD4-Negative T Cells in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Viral Immunology* 2007; 20(1).
- 205** Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity.* 2004; 21: 467–76.
- 206** Zelante T, De Luca A, Bonifazi P, Montagnoli C, Bozza S, et al. IL-23 and the Th17 pathway promote inflammation and impair antifungal immune resistance. *Eur J Immunol.* 2007; 37: 2695–706.
- 207** Khader SA, Bell GK, Pearl JE, Fountain JJ, Rangel-Moreno J, Cilley GE, et al. IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4(R) T cell responses after vaccination and during Mycobacterium tuberculosis challenge. *Nat Immunol.* 2007; 8: 369–377.
- 208** Maek ANW, Buranapraditkun S, Klaewsongkram J, Ruxrungthum K. Increased interleukin-17 production both in helper T cell subset Th17 and CD4-negative T cells in human immunodeficiency virus infection. *Viral Immunol* 2007;20: 66–75.

- 209** Macal M, Sankaran S, Chun TW et al. Effective CD4+ Tcell restoration in gut-associated lymphoid tissue of HIV-infected patients is associated with enhanced Th17 cells and polyfunctional HIV-specific T-cell responses. *Mucosal Immunol.* 2008; 1: 475–88.
- 210 Stylianou E, Aukrust P, Kvale D et al. IL-10 in HIV infection: increasing serum IL-10 levels with disease progression—down-regulatory effect of potent anti-retroviral therapy. *Clin Exp Immunol.* 1999; 116: 115–120.
- 211** Aukrust P, Muller F, Lien E et al. Tumor necrosis factor (TNF) system in HIV-infected patients during highly active antiretroviral therapy (HAART)—persistent TNF activation is associated with virologic and immunologic treatment failure. *J Infect Dis.* 1999; 179:74–82.
- 212** Weissman DP, Poli G, Fauci AS. Interleukin 10 blocs HIV replication in macrophages by inhibiting the autocrine loop of TNF-a and IL-6 induction of virus. *AIDS Res Hum Retrovir* 1994; 10:1199–206.
- 213** Stacey AR, Norris PJ, Qin L, Haygreen EA, Taylor E, et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol.* 2009; 83: 3719–33.
- 214** Nilsson J, Kinloch-de-Loes S, Granath A, Sonnerborg A, Goh LE, et al. Early immune activation in gut-associated and peripheral lymphoid tissue during acute HIV infection. *AIDS.* 2007; 21: 565–74.
- 215** Lederer S, Favre D, Walters KA, Proll S, Kanwar B, et al. Transcriptional profiling in pathogenic and non-pathogenic SIV infections reveals significant distinctions in kinetics and tissue compartmentalization. *PLoS Pathog* 5. 2009; e1000296. doi:10.1371/journal.ppat.1000296.
- 216** Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R et al. Interleukin-10. *Annu Rev Immunol.* 1993; 11: 165-90.
- 217** Weissman D, Poli G, Fauci AS. IL-10 synergizes with multiple cytokines in enhancing HIV production in cells of monocytic lineage. *J AIDS Hum Retrovir* 1995; 9:442–9.
- 218** Clerici M, Wynn TA, Berzofsky JA et al. Role of interleukin-10 in T helper cell dysfunction in asymptomatic individuals infected with the human immunodeficiency virus. *J Clin Invest* 1994; 93:768–75.
- 219** Taga K, Cherney B, Tosato G. IL-10 inhibits apoptotic cell death in human T cells starved of IL-2. *Int Immunol* 1993; 5:1599–608.
- 220** Georgescu L, Vakkalanka RK, Elkon KB, Crow MK. Interleukin-10 promotes activation-induced cell death of SLE lymphocytes mediated by Fas ligand. *J Clin Invest* 1997; 100:2622–33.
- 221** Santin AD, Hermonat PL, Ravaggi A, Bellone S, Pecorelli S, Roman JJ, Parham GP, Cannon MJ. Interleukin-10 increases Th1 cytokine production and cytotoxic potential in human papillomavirus- specific CD8(C) cytotoxic T lymphocytes. *J. Virol.* 2000; 74:4729–37
- 222** deWaal Malefyt R, Haanen J, Spits H, Roncarolo M-G, et al. IL-10 and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II MHC expression. *J. Exp. Med.* 1991; 174:915–24
- 223** Alfano M, Crotti A, Vicenzi E, Poli G. New Players in Cytokine Control of HIV Infection. *Current HIV/AIDS Reports* 2008; 5: 27–32



Anexos

VII ANEXOS

Anexo A'

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA PARTICIPAÇÃO EM TRABALHO CIENTÍFICO – GRUPOS 1, 2 e 3

Tendo sido satisfatoriamente informado sobre o estudo “**Relação das citocinas IL-17, IL-6 e TNF- α e as fases clínicas de pacientes infectados pelo HIV, tratados ou não com antirretrovirais**”, que tem por objetivo analisar várias citocinas e outros componentes da imunidade, principalmente, a resposta inflamatória dos indivíduos soropositivos para o HIV e são atendidos no Serviço de Ambulatórios Especializados e Hospital-Dia “Domingos Alves Meira”, FMB/UNESP, eu, _____, fui convidado e **concordo** em participar do mesmo, respondendo às questões da entrevista por tempo estimado de 5 minutos e submetendo-me a exame de coleta de amostra de 10 mL de sangue para exames laboratoriais, afim de contribuir com a pesquisa. Tenho ciência que esse material colhido poderá ser reutilizado em futuros estudos, desde que aprovados pelo CEP e sob novo TCLE, e que esta pesquisa é de responsabilidade da mestrandia Karen Ingrid Tasca, sob orientação da Prof^a Dr^a Lenice do Rosário de Souza, do Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem. Fui informado que as informações serão utilizadas, exclusivamente, pelas pesquisadoras, que manterão sigilo sobre minha identidade, e que as mesmas estarão disponíveis para responder a quaisquer perguntas. Sei também que **posso retirar este consentimento a qualquer hora sem prejuízo do meu atendimento neste Hospital**. Em caso de dúvida adicional, poderei entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu, através do telefone: (14) 3811-6143. Este documento tem aprovação do CEP e é elaborado em 2 vias, sendo uma entregue ao sujeito da pesquisa e outra será mantida em arquivo pelo pesquisador.

Botucatu, _____ de _____ de 20____

Assinatura do voluntário

Karen Ingrid Tasca – Bióloga UNESP/FEIS

Lenice do Rosário de Souza;
End: Rua Salim Kahil, 150, Vila Nogueira, Botucatu
Tel: 14 38821395; E-mail: lsouza@fmb.unesp.br

Karen Ingrid Tasca
End: Rua Dr Jose B Barros, 105, Jd Paraíso, Botucatu
Tel: 11 9739-9405; E-mail: karenitasca@yahoo.com.br



Anexo A”

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA PARTICIPAÇÃO EM TRABALHO CIENTÍFICO – GRUPO CONTROLE

Tendo sido satisfatoriamente informado sobre o estudo “**Relação das citocinas IL-17, IL-6 e TNF- α e as fases clínicas de pacientes infectados pelo HIV, tratados ou não com antirretrovirais**”, que tem por objetivo analisar várias citocinas e outros componentes da imunidade, principalmente, a resposta inflamatória dos indivíduos soropositivos para o HIV e são atendidos no Serviço de Ambulatórios Especializados e Hospital-Dia “Domingos Alves Meira”, FMB/UNESP, eu, _____, **indivíduo soronegativo para HIV**, fui convidado e **concordo** em participar do mesmo, **como grupo controle**, respondendo às questões da entrevista por tempo estimado de 5 minutos e submetendo-me a exame de coleta de amostra de 10 mL de sangue para exames laboratoriais, afim de contribuir com a pesquisa. Tenho ciência que esse material colhido poderá ser reutilizado em futuros estudos, desde que aprovados pelo CEP e sob novo TCLE, e que esta pesquisa é de responsabilidade da mestrandia Karen Ingrid Tasca, sob orientação da Profª Drª Lenice do Rosário de Souza, do Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem. Fui informado que as informações serão utilizadas, exclusivamente, pelas pesquisadoras, que manterão sigilo sobre minha identidade, e que as mesmas estarão disponíveis para responder a quaisquer perguntas. Sei também que **posso retirar este consentimento a qualquer hora sem prejuízo do meu atendimento neste Hospital**. Em caso de dúvida adicional, poderei entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu, através do telefone: (14) 3811-6143.

Este documento tem aprovação do CEP e é elaborado em 2 vias, sendo uma entregue ao sujeito da pesquisa e outra será mantida em arquivo pelo pesquisador.

Botucatu, ____ de _____ de 20 ____

Assinatura do voluntário

Karen Ingrid Tasca – Bióloga UNESP/FEIS

Lenice do Rosário de Souza;
End: Rua Salim Kahil, 150, Vila Nogueira, Botucatu
Tel: 14 38821395; E-mail: lsouza@fmb.unesp.br

Karen Ingrid Tasca
End: Rua Dr Jose B Barros, 105, Jd Paraíso, Botucatu
Tel: 11 9739-9405; E-mail: karenitasca@yahoo.com.br



Anexo B'**FICHA DO PACIENTE**

Nº _____

Pós-Graduação em Doenças Tropicais. FMB.
UNESP. Referente ao projeto de Estudo: **PARÂMETROS
IMUNOVIROLÓGICOS EM PACIENTES
INFECTADOS PELO HIV, TRATADOS OU NÃO
COM ANTIRRETROVIRAIS.**

INCLUSÃO/EXCLUSÃO/OUTROS

Maior de 18 anos e menor que 60: Não Sim _____
 Infecção evoluiu para a doença (aids): Não Sim _____
 Resultados carga viral e T CD4+ em anexo: Não Sim _____
 Tratamento com Antirretroviral: Não Sim _____
 Atualmente é Gestante: Não Sim _____
 Possui doenças cardiovasculares, AI ou câncer : Não Sim _____

DADOS PESSOAIS

Nome: _____ Sexo: M F
 Data de Nascimento: ____/____/____ Naturalidade: _____ Escolaridade: _____
 Profissão: _____ Estado Civil: _____ Opção Sexual: _____
 Tipo de Documento: RG CPF OUTRO Nº: _____ Cor: _____
 Endereço: _____
 Cidade: _____ Telefones: _____

DADOS DA COLETA

Material Colhido: _____ Data da Coleta: ____/____/____ Horário: _____
 Observação: _____
 Peso atual(kg): _____ Peso habitual(kg): _____ Temperatura(°C): _____
 Pressão Arterial(mmHg): _____ Frequência Cardíaca(bpm): _____

DADOS ADICIONAIS

Como contraiu? Quando? _____
 Possui alguma co-infecção no momento? Sim Não Qual? _____
 Possui alguma doença genética? Sim Não Qual? _____
 Possui alguma dependência química? Sim Não Qual? _____
 Utiliza algum outro tipo de medicamento? Sim Não Qual? _____
 Realiza exercícios físicos regularmente? Sim Não Intensidade _____
 Costuma usar camisinha como MAC? Sim Não As vezes

Anexo B ”**SINTOMAS**

- | | | |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> febre | <input type="checkbox"/> sudorese | <input type="checkbox"/> calafrios |
| <input type="checkbox"/> fraqueza | <input type="checkbox"/> indisposição | <input type="checkbox"/> anorexia |
| <input type="checkbox"/> tontura | <input type="checkbox"/> cefaléia | <input type="checkbox"/> alterações visuais |
| <input type="checkbox"/> náuseas | <input type="checkbox"/> vômito | <input type="checkbox"/> disfagia |
| <input type="checkbox"/> linfadenopatia | <input type="checkbox"/> artralgia | <input type="checkbox"/> mialgia |
| <input type="checkbox"/> dispnéia | <input type="checkbox"/> dor torácica | <input type="checkbox"/> tosse |
| <input type="checkbox"/> diarreia aguda | <input type="checkbox"/> diarreia crônica | <input type="checkbox"/> diarreia recorrente |
- expectoração: aspecto: _____
- lesão de pele: _____
- sintomas neurológicos: _____
- outros sintomas: _____
- HPV anterior? (mulheres – ficha Marli; homens – ficha Caio) ___ Data: ___

DADOS LABORATORIAIS

*Citocinas (dosag): IL-17: IL-6: IL-10: TNF- α : IFN- γ :

*Contagem de linfócitos: CD₄⁺: _____ CD₈⁺: _____ CD4/CD8: _____ Data: ___/___/___

*Carga viral: CV: _____ cópias/ml. Log: _____ Data: ___/___/___

*Outros: (data: ___/___/___) Glicose: HDL: LDL: Triglicérides:

VLDL: Colesterol total: PCR: DHL: Ac.Urico:

Creatinina: ALT: AST: Plaq: Hb e Ht:

Neut: Linf: Mono: Eosi: Basó: Leuc ttais:

Tratamento anti-retroviral: _____

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> não | <input type="checkbox"/> monoterapia | <input type="checkbox"/> dupla terapia |
| <input type="checkbox"/> HAART com ITRNN | <input type="checkbox"/> HAART com IP | <input type="checkbox"/> falha terapêutica |
| <input type="checkbox"/> troca de esquema | <input type="checkbox"/> efeitos colaterais: _____ | |

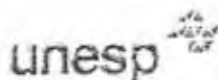
Outras observações:

Data:

Pesquisadora Responsável:



Anexo C

Aprovação Comitê Ética


Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 01 de fevereiro de 2.010

OF. 021/2010-CEP

Ilustríssima Senhora

Prof^ª. Dr^ª. Lenice do Rosário de Souza


Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem da
Faculdade de Medicina do Campus de Botucatu

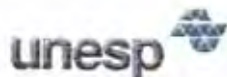
Prezada Prof^ª. Lenice,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que Projeto de Pesquisa, (Protocolo CEP 3431-2010) Relação entre as proteínas de choque térmico (HSPs) e outros componentes do sistema imunológico de pacientes infectados pelo HIV em diferentes fases clínicas, tratados ou não com haart , que será conduzido por Karen Ingrid Tasca, orientado por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 01 de fevereiro de 2.010.

Situação do Projeto: APROVADO. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,


Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

Anexo D*Alteração de título*

**Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu**



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 19 de agosto de 2011.

Of. 362/11-CEP

Ilustríssima Senhora
Prof^ª. Dr^ª. Lenice do Rosário de Souza
Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por
Imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Prof^ª Lenice,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que foi autorizada em 19/08/2011 a mudança do Título do Projeto de Pesquisa abaixo relacionado:

Título Anterior: (Protocolo CEP 3431-2010) "Relação entre as proteínas de choque térmico (HSPs) e outros componentes do sistema imunológico de pacientes infectados pelo HIV em diferentes fases clínicas, tratados ou não com haart.

Título Atual: (Protocolo CEP 3431-2010) "Parâmetros imunoviológicos em pacientes infectados pelo HIV, tratados ou não com antirretrovirais", conduzido por Karen Ingrid Tasca, orientada por Vossa Senhoria.

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP.



Apêndice



VIII APÊNDICE

a. Valores de Referência dos Exames Realizados - Laboratório de Análises Clínicas e Hemocentro de Botucatu, do Hospital das Clínicas HC/FMB

EXAME e MÉTODO:

VALOR DE REFERÊNCIA:

- **Hemograma**

Hemoglobina: Analisador Hematológico Automatizado	14-18(H); 12-16(M)	g/dL
Hematócrito: Analisador Hematológico Automatizado	40-57(H); 37-47(M)	%
Plaquetas: Analisador Hematológico Automatizado	140-440 x10 ³	/mm ³
Leucócitos totais: Analisador Hematológico Automat.	4,0-11,0 x10 ³	/mm ³
Neutrófilo: Analisador Hematológico Automatizado	(53,0-67,0%) 2000-8000	/mm ³
Linfócito: Analisador Hematológico Automatizado	(23,0-33,0%) 1000-5000	/mm ³
Monócito: Analisador Hematológico Automatizado	(3,0-8,0%) 100-1000	/mm ³
Eosinófilo: Analisador Hematológico Automatizado	(2,0-4,0%) 0-500	/mm ³
Basófilo: Analisador Hematológico Automatizado	(0-1,0%) 0-200	/mm ³

Analizador Hematológico Totalmente Automatizado – Penta DX120 - HORIBA

EXAME e MÉTODO:

VALOR DE REFERÊNCIA:

- **Lipídeos e Açúcares**

Glicose: Química Seca	<100 (normal)	mg/dL
Triglicérides (TG): Química Seca	150-199(limite)	mg/dL
Colesterol total: Química Seca	200-239(limite);	mg/dL
HDL Colesterol: Química Seca – Direto	40-60	mg/dL
LDL Colesterol: Fórmula de Friedewald	130-159(limite);	mg/dL
VLDL Colesterol: TG/5, quando TG<400mg/dL		

EXAME e MÉTODO:

VALOR DE REFERÊNCIA:

- **Outros Exames**

Creatinina: Química Seca	0,8-1,5(H); 0,7-1,2(M)	mg/dL
ALT/TGP: Química Seca	21-75(H); 9-52(M)	U/L
AST/TGO: Química Seca	17-59(H); 14-36(M)	U/L
DHL: Química Seca	313-618	U/L
PCR: Química Seca	<=1,0	mg/dL

Para (H): homem; (M): mulher