Lira Marcela Monti

Microbiota bucal de pacientes HIV positivos: relação com o uso de drogas antirretrovirais e condições de saúde.

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia do Câmpus de Araçatuba – Unesp, para obtenção do Grau de "Doutor em Odontologia" – Área de Concentração em Estomatologia

Orientadora: Profª Drª Ana Maria Pires Soubhia

Coorientador: Prof. Titular Dr. Elerson Gaetti Jardim Junior

Araçatuba – SP

2014

Catalogação-na-Publicação

Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

M791m

Monti, Lira Marcela.

Microbiota bucal de pacientes HIV positivos : relação com o uso de drogas antirretrovirais e condições de saúde / Lira Marcela Monti. - Araçatuba, 2014

114 f. : il. ; tab. + 1 CD-ROM

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba

Orientadora: Profa. Ana Maria Pires Soubhia

Coorientador: Prof. Elerson Gaetti Jardim Junior

1. Antígenos HIV 2. Terapia antirretroviral de alta atividade 3. Microbiota 4. Periodonto 5. Infecções oportunistas I. T.

Black D64

CDD 617.632



Dedicatória

Às minhas irmãs queridas Yrina e Yramaia, e aos meus sobrinhos, meus amores Nathália e Nicolas, por sempre estarem ao meu lado, e em especial aos meus pais Ricardo e Encarnação, verdadeiros heróis, minha base e exemplo que me proporcionaram uma vida digna onde eu pudesse crescer, acreditando que tudo é possível, desde que sejamos honestos e íntegros de caráter e que sonhar e concretizar os sonhos só depende de nossos esforços.

Ao meu esposo Josué pelo amor, amizade, paciência em ser pai e mãe do nosso filho nos momentos de minha ausência para que eu pudesse realizar mais esse sonho. Amo você…

Ao meu filho Ádrian, jóia mais preciosa que ganhei durante esse período tão especial e que me fez ver a vida de forma diferente. Meu mundo é muito melhor com você meu AMOR!



Agradecimentos Especiais

A Deus pela graça de ter me permitido concluir este trabalho e por ter colocado pessoas especiais em meu caminho.

À minha orientadora e amiga, Profª Drª Ana Maria Pires Soubhia, pelos ensinamentos, por me acolher e acreditar em mim.

Ao meu coorientador e amigo, Prof. Titular Elerson Gaetti Jardim Junior, a personificação da disciplina de Microbiologia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP, por todos os ensinamentos, correções, críticas e por me dar a oportunidade de realizar esse sonho, serei eternamente grata.

Ao amigo e técnico do Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP, Robson Varlei Ranieri, por ter sido uma das pessoas mais importantes nesse período, um profissional competente e essencial.

À Prof.ª Christiane Marie Schweitzer, pelo exemplo de pessoa, pelas orientações e dedicação na realização da análise estatística deste trabalho.



Agradecimentos

À Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – UNESP - Faculdade de Odontologia de Araçatuba, na pessoa de sua Diretora, Profª Drª Ana Maria Pires Soubhia, pela oportunidade de realização do Curso de Doutorado em Estomatologia.

Á equipe da seção de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP, Valéria de Queiróz Marcondes Zagatto, Cristiane Regina Lui Matos e Lilian Sayuri Mada, pela atenção, ajuda e demonstração de profissionalismo.

À cirurgiã dentista Lívia Buzati, responsável pelas coletas clínicas e ao médico Fábio Bombarda pela disponibilização dos pacientes.

Aos colegas de pós-graduação pela amizade, e em especial ao amigo Maurício Fabiano, pela ajuda na parte experimental deste trabalho e pelo companheirismo durante o período em que estivemos próximos.

Á professora Drª Ana Claudia Nakamune pela ajuda com o comitê de ética, muito obrigada pela paciência.

Às amigas e alunas de iniciação científica Juliana, Natália e Ana Paula que estiveram presentes no laboratório e foram essenciais ao bom funcionamento deste nos momentos em que a experimentação deste trabalho estava sendo realizada.

À Profª Drª Ana Cláudia Okamoto, pela amizade e pelo exemplo de amor à docência e respeito pela instituição.

Aos professores da disciplina de Estomatologia pelos ensinamentos e paciência, em especial ao professor Dr. Alvimar Lima de Castro, que me apresentou a ciência magnífica que é o Diagnóstico e foi o responsável pela minha paixão à Estomatologia.

Aos amigos e profissionais do Departamento de Patologia e Propedêutica Clínica da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, José Marcelo Tramarim, Miriam Regina Mouro Ferraz Lima, Giseli Mitsuy Kayahara e Marli Barbosa dos Santos, agradeço pelo respeito, amizade e carinho.

Epígrafe



"Quando a gente acha que tem todas as respostas, vem a vida e muda todas as perguntas."

Luís Fernando Veríssimo

Monti, L. M **Microbiota bucal de pacientes HIV positivos: relação com o uso de drogas antirretrovirais e condições de saúde.** [Tese]. Araçatuba: UNESP – Univ. Estadual Paulista; 2014.

Resumo

Introdução: Os medicamentos antirretrovirais têm a finalidade de impedir a replicação viral, mantendo indiretamente a contagem de linfócitos T CD4+ estável, com isso, as infecções oportunistas diminuem, havendo melhora da qualidade de vida do indivíduo infectado pelo HIV, porém, inibidores de proteases e da transcriptase reversa também estão associados a efeitos adversos e risco de desenvolvimento de resistência medicamentosa. Além disso, ainda não está claro o efeito dessas terapias na microbiota bucal. **Objetivo:** O objetivo desse estudo foi investigar, em biofilme supra e subgengival de pacientes HIV positivos com diferentes condições periodontais e imunológicas, o efeito da terapia antirretroviral sobre microrganismos que podem estar associados a infecções oportunistas locais ou sistêmicas. **Materiais e métodos:** Foram obtidos dados sobre as condições de saúde, uso antirretrovirais e amostras de biofilme supra e subgengival de 118 pacientes HIV positivos de ambos os sexos divididos em dois grupos (usuários e não usuários de HAART). Essas amostras foram submetidas à detecção de microrganismos por PCR. Cálculos de Odds ratios foram realizados para determinar a relevância de inter-relações entre diferentes microrganismos e a significância dos parâmetros clínicos e microbiológicos foi determinada através de regressão logística multivariada. **Resultados:** Foram encontrados principalmente *Tannerella forsythia, Campylobacter rectus, Acninomyces israelli, Staphylococcus* sp*, C*itomegalovírus e *Enterobacteriaceae* nos pacientes. *Treponema denticola, Fusobacterium nucleatum, Mollicutes, Actinomyces israelli* e *Staphylococcus* sp em biofilme subgengival tiveram correlação significativa com os grupos de antirretrovirais ($p < 0,05$). Na comparação entre os grupos, somente *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa* tiveram significância com maior

prevalência para o grupo de não usuários de antirretrovirais. **Conclusão:** Não houve diferenças significantes entre os grupos para a maioria dos microrganismos estudados em biofilme supra e subgengival, exceto para *Enterococcus faecalis* em biofilme supragengival e para *Pseudomonas aeruginosa* em biofilme subgengival.

Palavras-chaves: Antígenos HIV; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; Microbiota, Periodonto; Infecções oportunistas

Monti, L. M. **Oral microbiota in HIV positive patients: relationship with the use of antiretroviral drugs and health conditions.** [Tese]. Araçatuba: UNESP – Univ. Estadual Paulista; 2014.

Abstract

Introduction: Antiretrovirals are used in order to prevent viral replication while maintaining CD4 + T lymphocytes stable and low viral load, thus the occurrence of opportunistic infections decreases with an improvement in the quality of life of HIV-infected individual. As is known, protease inhibitors and reverse transcriptase are also associated with risk of adverse effects and development of drug resistance, however, it remains unclear the effect of these therapies on oral microbiota. **Objective**: The aim of this study was to investigate, in biofilm supra and subgingival in HIV - positive patients with different periodontal and immunological conditions, the effect of HAART on microorganisms that may be associated with local or systemic opportunistic infections. **Materials and methods**: Data on health conditions, use or nonuse of antiretroviral and biofilm samples supra and subgingival of 118 HIV - positive patients of both sexes, divided into two groups (users and nonusers of HAART), were obtained. These samples were subjected to PCR for detection of microorganisms. Odds ratio calculations were performed to determine the relevance of inter - relations between different microorganisms and the significance of clinical and microbiological parameters were determined using multivariate logistic regression. **Results**: Mainly *T. forsythia, C. rectus, A. israelli, Staphylococcus* sp and CMV were found. *T denticola, F nucleatum,* mollicutis, *A. israelli* and *Staphylococcus* sp in subgingival biofilm showed significant correlation ($p < 0.05$) with antiretrovirals groups. Only *E. faecalis* and *P. aeruginosa* were significant with higher incidence in no HAART users group. **Conclusion:** There were no significant differences in supra and subgingival biofilm for most microbiota of HAART users and non-users. **Keywords**: Antigenous HIV; Antirretroviral Therapy Highly Active; Microbiota; Periodontium; Oportunistic Infections

Lista de Figuras

Figura 1 - Presença de microrganismos em biofilme supragengival de paciente usuário de HAART…….página 34

Figura 2 - Presença de microrganismos em biofilme supragengival de paciente não usuário de HAART……...página 35

Figura 3 - Presença de microrganismos em biofilme subgengival de paciente usuário de HAART…….página 36

Figura 4 - Presença de microrganismos em biofilme subgengival de paciente não usuário de HAART……...página 37

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Valores máximos, mínimos, médios e desvios padrão de algumas variáveis estudadas……..página 29

Tabela 2 - Taxas de Colesterol e Triglicérides em indivíduos usuários e não usuários de HAART. ……....página 30

Tabela 3 - Contagem de CD4 e carga viral em indivíduos usuários e não usuários de HAART……...página 31

Tabela 4 - Relação entre profundidade de sondagem e presença de microrganismos ……....página 33

Lista de Siglas e Abreviaturas

A = adenina

ABC = abacavir

A. israelli = Actinomyces israelii

A. Actinomycetemcomitans = Aggregatibacter actinomycetemcomitans

Água Milli Q = é uma água deionizada que foi purificada em um sistema Milli-Q fornecido pela Millipore Corporation.

AIDS = Acquired immunodeficiency syndrome

ATC = zidovudina + lamivudina.

ATV = atazanavir

AZT = zidovudina

Biovir = lamivudina + zidovudina

bp = base pair

C = citosina

C. rectus = Campylobacter rectus

CD4 = Cluster of differentation ou Grupamento de diferenciação 4

CD8 = Cluster of differentation ou Grupamento de diferenciação 8

CMV = citomegalovirus

ddI = didanosine

D. pneumosintes = Dialister pneumosintes

DNA = Ácido desoxirribonucleico

DST = Doença sexualmente transmissível

d4T = stavudine

DRV = darunavir

EBV = Epstein Barr vírus

EFZ = efavirenz

E. corrodens = *Eikenella corrodens*

E. faecalis = *Enterococcus faecalis*

E. faecium = *Enterococcus faecium*

et al. = e outros

ETV = etravirine

FOS = foscavir (tratamento de infecção CMV e Herpes)

FPV = fosamprenavir

F. necrophorum = *Fusobacterium necrophorum*

F. nucleatum = *Fusobacterium nucleatum*

G = guanina

GM = grupo medicamentoso

HAART = highly active antiretroviral therapy

Hb = Hemoglobina

HIV = Human immunodeficiency virus

HT = Hematócrito

IMC = Índice de massa corporal

IP = Inibidor de Protease

Kb = kilobase, unidade de medida em biologia molecular significando 1000 pares de bases de DNA ou RNA.

Log = Logarítimo, notação científica que usa a potência de 10 para descrever alterações de carga viral

LPV/r = lopinavir/ritonavir

MVC = maraviroc

NaCl = Cloreto de sódio

NaH_2PO_4 = Fosfato de sódio dibásico

$NaHPO_4$ = Fosfato de sódio

NNRTI = Non - Nucleoside reverse transcriptase inhibitor

NRTI = Nucleoside reverse transcriptase inhibitor

NVP = nevirapine

PBS = phosphate buffered saline

PCR = Polimerase Chain Reaction (reação em cadeia da polimerase)

P. gingivalis = Porphyromonas gingivalis

P. intermedia = Prevotella intermedia

P. nigrescens = Prevotella nigrescens

P. endodontalis = Porphyromonas endodontalis

P. gulae = *Porphyromonas* gulae

P. aeruginosa = *Pseudomonas aeruginosa*

pH = é símbolo para a grandeza físico-química potencial hidrogeniônico

RAL = raltegravir

RTV = ritonavir

S. sputigena = *Selenomonas sputigena*

T = timina

T CD4+ = Linfócito T auxiliar com o grupamento de diferenciação ativado

TDF = tenofovir

T. forsythia = Tannerella forsythia

T. denticola = *Treponema denticola*

TNF-α = fator de necrose tumoral - α

T20 = enfuvirtida

ZDV = zidovudine

% = Símbolo usado para representar porcentagem

°C= graus Celsius

mm^3 = milímetros cúbicos

mL = mililitro

g = grama

µg = micrograma

min = minuto

µL = microlitro

mM = milimolar

3TC = lamivudine

/r = ritonavir, baixa dose

Sumário

1 - Introdução.....21

2 - Proposição.....25

3 - Materiais e Métodos.....27

3.1 População estudada.....27

3.2 Critérios de Exclusão.....28

3.3 Exame Periodontal…...…….....28

3.4 Coleta das amostras.....28

3.5 Extração do DNA 29

3.6 Detecção dos principais microrganismos alvo por PCR.....29

3.7 Análise Estatística.....30

4 - Resultados.....32

5 - Discussão.....43

6 - Conclusão.....55

Referências.....57

Anexo A.1 – Certificado do Comitê de Ética em Pesquisa.....66

Anexo A.2 - Certificado do Comitê de Ética em Pesquisa.....69

Anexo B – Normas da Revista Archives of Oral Biology.....70

Anexo C – Termo de Consentimento Livre Esclarecido.....78

Anexo D.1 – Sequência de oligonucleotídeos dos iniciadores utilizados na detecção dos microrganismos estudados.....80

Anexo D.2 – Associações de antirretrovirais utilizados pelos pacientes.....82

Anexo D.3 - Ocorrência de microrganismos em pacientes usuários ou não de HAART agrupados pelos diferentes espécimes clínicos.....83

Anexo D.4 – Tabelas com análises estatísticas utilizadas no trabalho – Frequências de microrganismos…….....….....85

Anexo D.5 – Tabelas com análises estatísticas utilizadas no trabalho – Correlações entre as variáveis…….....92

Anexo D.6 – Tabelas com análises estatísticas utilizadas no trabalho – t – Student entre grupos de pacientes e demais variáveis…….....109

Anexo D.7– Tabelas com análises estatísticas utilizadas no trabalho – t – Student entre gênero e demais variáveis…….....111

Anexo D.8 – Tabelas com análises estatísticas utilizadas no trabalho – t – Student entre carga viral e demais variáveis…….....113

Introdução

1 - Introdução

Desde o primeiro caso em 1981 até 2013, foram notificados no Brasil 686.478 casos da Síndrome da imunodeficiência humana adquirida. Segundo estimativas realizadas pelo Departamento de DST/AIDS e Hepatites Virais, aproximadamente 718 mil pessoas vivem com HIV/AIDS no Brasil, o que representa uma taxa de prevalência de 0,4% da população, dos quais, em torno de 80% (574 mil) tenham sido diagnosticados, e desses, aproximadamente 29% dos indivíduos infectados pelo HIV ainda chegam ao serviço de saúde com taxas de CD4 inferior a 200 células por mm^3. Dessa maneira, a infecção pelo HIV continua sendo um problema de saúde pública tanto no Brasil como no mundo, com taxa nacional de doentes de 20,2/100.000 habitantes e mortalidade de 5,5 /100.000 habitantes, e que já causou aproximadamente 25 milhões de mortes em todo mundo em menos de 3 décadas[1, 2].

Com o desenvolvimento da terapia antirretroviral de alta atividade (HAART), definida como o uso de pelo menos dois Inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (NRTI) com um Inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (NNRTI) ou um Inibidor de protease (IP), o curso da síndrome foi significantemente modificado, fazendo desta uma condição crônica controlável com maior sobrevida e melhora na qualidade de vida dos indivíduos infectados[3]. A HAART indiretamente aumenta a quantidade de linfócitos T CD4+ e diminui a viremia, porém, essa terapia pode provocar problemas cardiovasculares, em função dos quadros de hiperlipidemia, e outros efeitos colaterais como o desenvolvimento de efeitos tóxicos e a seleção de linhagens virais resistentes aos componentes da HAART[4]. Apesar da diminuição das infecções oportunistas relacionadas com a AIDS, em pacientes com infecção avançada pelo HIV, essas ainda continuam sendo as principais causas de hospitalizações e mortes, sendo assim, é de suma importância a monitoração desses pacientes[5]. Além disso, as multimorbidades associadas à infecção pelo HIV podem afetar o envelhecimento saudável e sobrecarregar alguns sistemas de cuidados de

saúde, especialmente aqueles em regiões de recursos limitados que ainda têm de desenvolver um modelo de atenção à condição crônica[6].

Dentre as infecções associadas à HIV, as lesões orais têm sido reconhecidas como características proeminentes da infecção desde o começo da epidemia[1], essas incluem formas específicas de gengivite e periodontites necrosantes, bem como exacerbação da periodontite existente, que nesses pacientes, têm grande valor no diagnóstico e prognóstico da condição imunológica, e para aqueles que fazem uso de antirretrovirais, a presença de periodontite necrosante, pode indicar possível falha no tratamento medicamentoso[7].

A microbiota subgengival em indivíduos HIV positivos com periodontite é similar à descrita para a periodontite crônica em pacientes não portadores do vírus da imunodeficiência[8,9,10]. Algumas evidências, no entanto, apontam para uma maior prevalência de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Fusobacterium nucleatum, Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* em HIV-positivos[11].

Outras espécies microbianas, como *Candida* sp.[12] , *Enterobacter faecalis*[8,9,13,14], *Clostridium clostridiiforme*[8], *Clostridium difficile*[8,9,14], *Klebsiella pneumoniae*[8,15], *Mycoplasma salivarium*[9,14,16], *Pseudomonas aeruginosa*[9,14,15], *Acinetobacter baumanii*[9,14], *Enterobacter cloacae*[9,15], *Helicobacter pylori*[17], por vezes frequentes no ambiente subgengival de pacientes HIV positivos, são incomuns em outros indivíduos, fato esse ainda não totalmente compreendido[17]. Muitos desses microrganismos são superinfectantes e frequentemente se apresentam como responsáveis pela resistência aos antimicrobianos mais amplamente utilizados na medicina e odontologia[2,3].

---

[1]As citações das referências no texto e a lista de referências estão de acordo com as normas da revista Archives of Oral Biology – ANEXO B.

A presença de espécies superinfectantes no biofilme supra e subgengival de indivíduos soropositivos indica que a boca pode ser a porta de entrada para que esses patógenos possam se disseminar ao restante do corpo, especialmente em indivíduos profundamente imunossuprimidos. Contudo, a associação entre a alta prevalência dessas espécies no biofilme supra e subgengival e o risco de complicações orais e sistêmicas em pacientes HIV positivos ainda é pobremente entendida e escassos são os dados da literatura sobre os efeitos que a HAART tem sobre a microbiota residente e oportunista bucal. Os estudos existentes geralmente investigam as diferenças no estatus e microbiota bucal e periodontal de pacientes soropositivos e soronegativos[3,10,18,19] .

A infecção pelo HIV, por si só e em conjunção com terapias antirretrovirais, apresenta um significante impacto na mucosa oral, saliva e glândulas. Os efeitos bucais e sistêmicos decorrentes das terapias HAART têm sido estudados, como por exemplo, o efeito inibidor de crescimento e diferenciação no epitélio gengival causado pelo uso de Efavirenz e Tenofovir[20] ou a presença de candidíase esofágica, que segundo Nishimura *et al*. (2013)[21], tem mais relação com estado imunológico do que com medicação antirretroviral, porém ainda há muito o que se descobrir uma vez que são terapias relativamente novas (descobertas há menos de 20 anos) e que estão em constante mudança devido à grande capacidade de desenvolvimento de resistência viral. Diante disso, é de grande importância o estudo dos efeitos das drogas antirretrovirais sobre a microbiota bucal residente e oportunista e a relação desses com as condições de saúde dos pacientes soropositivos.

Proposição

2 - Proposição

Em função da problemática dos efeitos colaterais decorrentes do uso da HAART, e o desconhecimento do efeito sobre a microbiota bucal, o estudo tem como objetivos:

a) Investigar, através de método molecular (PCR), o efeito da HAART sobre a microbiota supragengival e subgengival de pacientes HIV positivos, com diferentes condições periodontais e imunológicas
b) Verificar a ocorrência de microrganismos associados a infecções oportunistas, locais ou sistêmicas, além dos membros da microbiota bucal associados aos quadros infecciosos periodontais.
c) Correlacionar a microbiota detectada com o estado de saúde e imunológico do paciente usuário e não usuário de HAART.
d) Correlacionar a microbiota detectada com a condição periodontal do paciente HIV positivo.

Materiais e Métodos

3 - Materiais e Métodos

O estudo foi realizado após as aprovações do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – Unesp (Anexo A1 e A2).

3.1 População estudada

132 pacientes HIV positivos provenientes da Santa Casa de Misericórdia de Araçatuba foram selecionados para pesquisa. Seguindo-se os critérios de exclusão, 118 foram avaliados e submetidos à exame periodontal e coleta de biofilmes supra e subgengival, sendo 41 mulheres e 77 homens, com idades variando de 28 a 63 (média de 41,8) e de 16 a 75 (média de 41,9) respectivamente.

Os pacientes participantes foram divididos em dois grupos, sendo um com 101 indivíduos HIV positivos usuários de medicação antirretroviral por pelo menos 6 meses, e o outro com 17 pacientes HIV positivos não usuários de antirretrovirais.

Todos os pacientes assinaram Termos de Consentimento Livre Esclarecido, aceitando participar da pesquisa e permitindo exame e a coleta de espécimes biológicos, bem como o uso de amostras do biofilme supra e subgengival (Anexo C).

Dados como idade, taxas de linfócitos CD4, carga viral, níveis séricos de triglicérides e colesterol, medicamentos em uso, tempo entre diagnóstico e início de tratamento, índice de massa corporal (IMC) e alguns dados de hemograma como taxas de hemoglobina (Hb), hematócrito (HT), leucócitos e plaquetas, foram transcritos dos prontuários no momento da coleta de biofilmes, para verificação da condição geral de saúde. A seleção de pacientes e coleta de amostras de biofilme foram realizados entre 2011 e 2013.

3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentavam doenças sistêmicas como tuberculose, hepatite, câncer, diabetes melito, ou que no momento das coletas das amostras, não apresentassem condições adequadas de saúde para a realização de exame clínico periodontal, ou que estivessem utilizando antimicrobianos.

3.3 Exame Periodontal

Avaliou-se a profundidade clínica de sondagem do sulco gengival ou bolsa periodontal (distância, em milímetros, da margem gengival até a base da bolsa periodontal ou sulco gengival) em seis sítios periodontais (mesiobucal, bucal, distobucal, distolingual, lingual, e mesiolingual) dos incisivos e caninos inferiores, bem como a presença de sangramento à sondagem[22].

3.4 Coleta das amostras

As amostras do biofilme supragengival foram obtidas com auxílio de curetas periodontais esterilizadas e transferidas para criotubos contendo água ultrapura Milli Q, antes da realização de exame dentário e profilaxia.

Os espécimes do biofilme subgengival foram obtidos com o uso de cones de papel absorvente esterilizados após a remoção do biofilme supragengival[23]. Após permanecerem por 30 segundos no interior dos sulcos gengivais ou bolsas periodontais com maior profundidade clínica de sondagem e evidências de sangramento gengival, os cones de papel foram transferidos para criotubos contendo água ultrapura e enviados ao laboratório para o adequado processamento.

Todas as amostras foram mantidas em gelo até os procedimentos de extração do DNA.

3.5 Extração do DNA

A extração de DNA das amostras clínicas foi realizada pelo método de fervura baseado na metodologia descrita por Fan *et al.* (1995)[24]. Uma alíquota de 1 mL de cada amostra coletada foi centrifugada a 12813 g por 10 min e o sedimento resultante foi lavado com 100 µL de tampão PBS (2,6 mM NaH_2PO_4; 7,4 mM $NaHPO_4$; 14mM NaCl; pH 7,2) seguida de centrifugação, por duas vezes. O sedimento foi ressuspendido em 25 µL de PBS e homogeneizado. A suspensão foi aquecida a 100ºC por 10 min em "banho-maria" e posteriormente resfriada por 5 min em gelo e submetida a nova centrifugação por 10 min. O sobrenadante contendo o DNA foi armazenado à -80ºC.

3.6 Detecção dos principais microrganismos alvo por PCR

Os microrganismos detectados são frequetemente associados a infecções bucais ou envolvidos em processos sépticos oportunistas em pacientes imunocomprometidos. A presença de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus, Dialister pneumosintes*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia, Prevotella nigrescens, Tannerella forsythia*, *Treponema denticola, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Archaea, Porphyromonas gulae, Pseudomonas* sp*, Pseudomonas aeruninosa, Mollicutes,* fungos, vírus Epstein Barr*,* citomegalovirus*, Actinomyces israelii, Fusobacterium necrophorum,* família Enterobacteriaceae*, Selenomonas sputigena, Enterococcus* sp e *Staphylococcus* sp*.* foi verificada pela amplificação do DNA por PCR utilizando-se de iniciadores específicos e condições de amplificação adequadas para cada espécie, conforme descrito na literatura [25-33].

As amplificações dos DNAs dos microrganismos foram realizadas sobre condições específicas de temperatura e tempo de anelamento segundo a sequência de oligonucleotídeos apresentados no Anexo D.1.

Em todas as reações foram utilizadas, como controle positivo, DNA de cepas de referência dos microrganismos estudados. Os produtos da amplificação pelo PCR foram submetidos à eletroforese em gel de agarose a 1%, corados com brometo de etídio (0,5 μg/mL) e fotografados sobre transiluminador de radiação ultravioleta. Como padrão de peso molecular utillizou-se os marcadores 1Kb DNA ladder e 50bp DNA ladder (Gibco, SP).

3.7 Análise Estatística

Os dados como idade, sexo, medicamentos utilizados, taxas de CD4, taxas de colesterol, triglicérides, IMC e dados de hemograma dos pacientes foram inseridos em tabelas de contingenciamento e submetidos a análise pontual, determinando-se a ocorrência, valores médios, máximos e mínimos e desvio-padrão para todas as variáveis avaliadas, dados como a frequência e percentagem de cada microrganismo em cada sítio estudado também foram tabulados. As correlações entre as variáveis e diferentes espécies com nível de significância de 0,05 foram analisadas. O teste T de Student para amostras independentes foi utilizado para comparação entre os grupos usuários de HAART e não usuários e para correlação entre variáveis, gêneros e carga viral.

Resultados

4 - Resultados

Dados de hemograma, médias de CD4, CD8, grupo medicamentoso e idade dos pacientes estão apresentados em estatística descritiva na tabela 1.

Tabela 1 - Valores máximos, mínimos, médios e desvios padrão de algumas variáveis estudadas.

Variáveis	N válidos	Média	Mínima	Máxima	Desv.padrão
Idade	118	41,8	16	75	9,24
GM	118	1,1	1	2	0,35
CD4	116	465,6	7	1995	368,26
CD8	101	1089,5	95	2650	543,31
CD4CD8	101	1,5	0,03	108	10,71
Log	47	54,7	1,7	553	102,18
HB	89	12,8	4,67	17,6	2,03
HT	82	38,6	16,2	52	5,83
Leucócitos	85	6468,1	2000	76000	8399,9
Plaquetas	75	230680	76000	471000	79589,17
Colesterol	69	185,5	76,2	480	60,6
Triglicérides	69	223,5	52	3000	365,59

GM = Grupo medicamentoso

As correlações existentes para p value < 0,05, entre as variáveis Idade, dados do hemograma, taxa CD4, CD8 e Log foram significantemente positivas entre Idade e CD4 (r =0,54) e Idade e Log (r=0,43); CD4 e CD4CD8 (r=0,90) e entre CD4 e Hematócrito (r=0,46); entre CD8 e plaquetas (r=0,41); entre Hemoglobina e CD4CD8 (r=0,45) e entre Hb e HT (r=0,77)

A correlação entre dados do hemograma e uso de HAART somente foi significante para taxa de leucócitos (r = 0,5280), onde os pacientes que faziam uso de medicação apresentavam menores médias do que os que não tomavam medicamento (teste de Qui-Quadrado < 0,05).

Quanto às taxas de colesterol e triglicérides, dados de 62 pacientes usuários de antirretrovirais foram coletados tendo como resultado os valores da tabela 2.

Tabela 2 - Taxas de colesterol e triglicérides em indivíduos usuários e não usuários de HAART.

	com antirretrovirais		sem antirretrovirais	
	colesterol n(%)	triglicérides n(%)	colesterol n(%)	triglicérides n(%)
< 200mg/dL	39 (62,90)		5 (71,41)	
≥ 200mg/dL	23 (33,33)		2 (28,57)	
< 150mg/dL		30 (43,47)		6 (85,71)
≥150 mg/dL		32 (46,37)		1 (14,28)

Valores de referência : < 200mg/dL para colesterol e < 150mg/dL para triglicérides;

n = número de pacientes

Não houve significância pelo teste t - Student, entre usuários de HAART e índices de colesterol e triglicérides (p = 0,2731 e p = 0,3776 respectivamente), e quanto à correlação entre esses índices e os microrganismos estudados, observou-se significância entre valores menores de triglicérides e a presença de *E. faecium* no biofilme supragengival.

O ìndice de massa corporal (IMC) de 70 pacientes usuários de HAART e de 13 pacientes não usuários de antirretrovirais também foi avaliado, e a média de IMC foi de 23,85 e 23,63 respectivamente.

As taxas de CD4 e carga viral estão apresentadas na tabela 3:

Tabela 3 - Contagem de linfócitos CD4+ e carga viral (viremia) em indivíduos usuários e não usuários de HAART

	Com antirretrovirais		Sem antirretrovirais	
	n (%)	Média	n(%)	Média
CD4≤100	9 (9,09)	45	4 (23,52)	40,33
100<CD4<200	17 (17,17)	159,17	5 (29,41)	262
CD4≥200	73 (73,73)	693,21	8 (47,05)	504,5
CV<50	69 (71,13)		0	0
50≤CV≤10 000	15 (15,46)	2149,6	2 (12,5)	4102,5
CV≥10 000	13 (13,40)	122180,61	12 (70,58)	161462,3

CV abaixo de 50 RNA/ml - é indetectável

A verificação do teste t- Student mostrou que não houve diferenças significantes entre os grupos com e sem antirretrovirais quanto às taxas de CD4 (p = 0.060). Houve correlação diretamente proporcional entre taxa de linfócitos CD4+, idade dos pacientes e presença de *E. corrodens, C. rectus* e *F. nucleatum* em biofilme supragengival

Na comparação entre carga viral e demais variáveis, observou-se correlação significante com os indivíduos que utilizavam antirretrovirais (p= 0,001) e a presença de *P. nigrences e Mollicutes* no biofilme subgengival (p = 0,0203 e p= 0,023, respectivamente), e *P. aeruginosa,* no biofilme supragengival (p= 0,001), sendo a maior prevalência em pacientes com menores cargas virais.

Os medicamentos mais utilizados pelos usuários de antirretrovirais foram o 3TC, AZT e RTV eram utilizados, respectivamente, por 94,73%, 69,47% e 48, 42% dos pacientes. Com relação aos esquemas terapêuticos, as associações mais utilizadas foram 3TC+AZT+EFZ usada por 24,21% dos pacientes, seguida por AZT+3TC+LPV+RTV adotada por 7,36% dos pacientes.

Entre o diagnóstico da infecção pelo HIV e o início do tratamento com HAART, 62,10% (n = 59) dos pacientes iniciaram a medicação imediatamente ao diagnóstico, 15 pacientes (15,78%) entre um mês e 1 ano, 14 pacientes entre 1 e 5 anos, 5 entre 5 e 10 anos e 2 pacientes após 10 anos.

Com relação à característica periodontal, dos 118 pacientes submetidos a sondagem, somente 17 deles com profundidade menor ou igual a 3 mm e 2 pacientes com profundidade acima de 3 mm, não apresentaram sangramento, A relação entre microrganismos e profundidade de sondagem foi apresentada em porcentagem na tabela 4.

Tabela 4 - Relação entre profundidade de sondagem e presença de microrganismos.

Microrganismo	% de pacientes com profundidade de sulco ≤ 3mm (n=78)	% de pacientes com profundidade de sulco > 3mm (n=40)
P. gingivalis	5,12	25
P. intermedia	3,89	12,5
T. forsythia	15,38	35
E. corrodens	6,41	20
T. denticola	2,56	25
P. nigrescens	8,97	15
A. actinomycetemcomitans	1,28	0
C. rectus	20,51	40
D. pneumosintes	0	10
F. nucleatum	15,38	12,5
E. faecalis	0	0
E. faecium	0	0
Archae	1,28	7,5
P. gulae	0	0
fungouniversal	0	0
mollicutes	14,10	42,5
Pseudomonas sp	12,82	20
P. aeruginosa	0	2,5
EBV	2,5	2,5
A. israelli	19,20	57,5
CMV	23,07	27,5
F. necrophorum	0	0
P. endodontalis	12,82	22,5
Enterobacteriacea	2,56	0
S. sputigena	19,48	35
Enterococcus sp	1,28	7,5
Staphylococcus sp	28,20	22,5

Diferenças significativas (Qui-quadrado < 0,05) entre profundidade de sulco ou bolsa e ocorrência de microrganismos foram encontradas para:

Profundidades maiores que 3 mm sem sangramento e presença de *P. gingivalis, T. denticola*, Mollicutes, *P. aeruginosa, A. israelli* e *Enterococcus* sp, e com sangramento e *T. forsythia, P. gingivalis, T. denticola, D. pneumosintes*, *Mollicutes* e *A. israelli.*

A relação entre microbiota supragengival e uso ou não de antirretrovirais está representada em porcentagem nas figuras 1 e 2.

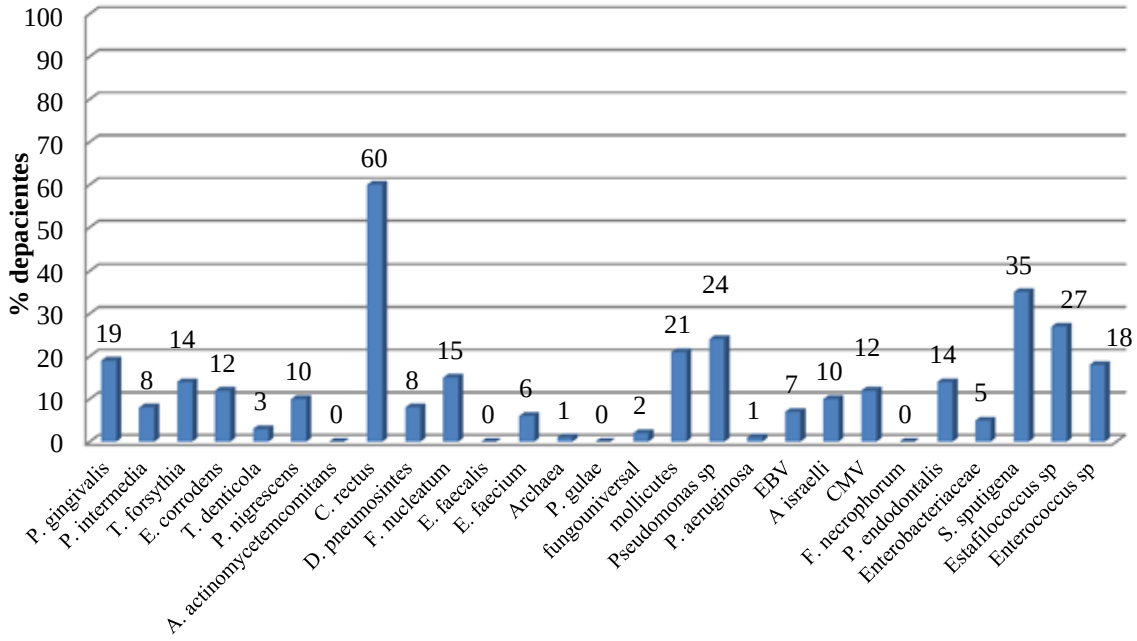


Figura 1- Presença de microrganismos em biofilme supragengival de paciente usuário de HAART.

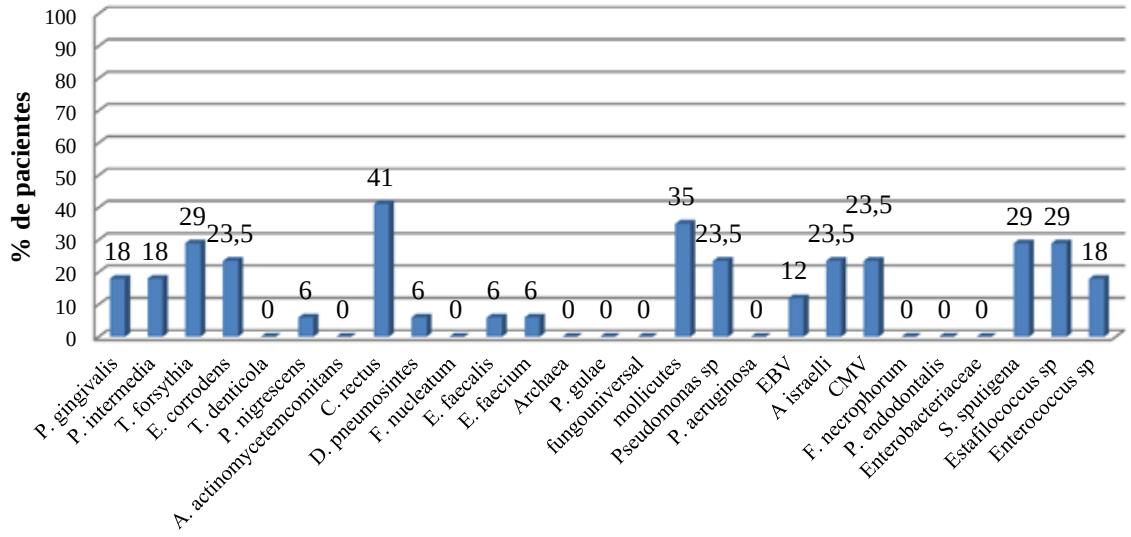


Figura 2 - Presença de microrganismos em biofilme supragengival de paciente não usuário de HAART.

Os resultados dos PCRs realizados para detecção de microrganismos subgengivais em pacientes usuários e não usuários de HAART estão apresentados em porcentagens nas figuras 3 e 4.

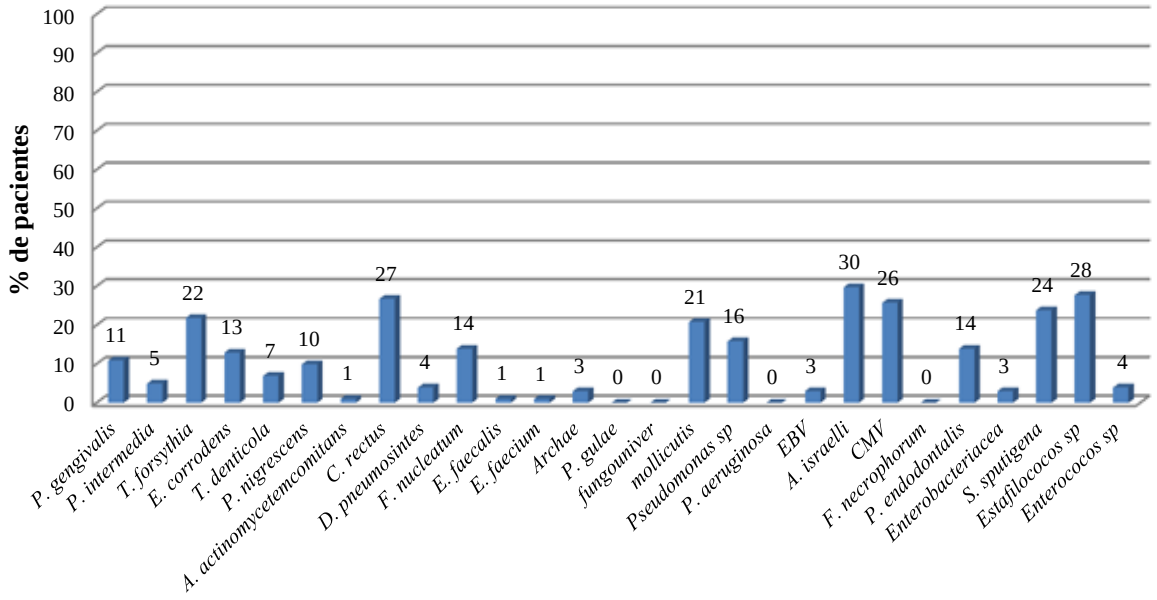


Figura 3 - Presença de microrganismos em biofilme subgengival de paciente usuário de HAART.



Figura 4 - Presença de microrganismos em biofilme subgengival de paciente não usuário de HAART.

Entre as variáveis e microrganismos estudados, os coeficientes de correlação foram positivamente significativos para idade e *E. corrodens, C. rectus* e *F. nucleatum* em biofilme supragengival. Já, as correlações negativas ocorreram entre *Pseudomonas* sp e as taxas de hemoglobina e hematócrito, e *Staphylococcus* sp. (supragengival) e taxa de CD4CD8.

Para *T. denticola* (p = 0,585), *F. nucleatum*, (p = 0,585), Mollicutes subgengival (p = 0,421), *A. israelli* (p= 0,421) e S*taphylococcus* sp. se observou uma nítida correlação entre o uso de antirretrovirais e a detecção no biofilme subgengival, sendo que para esse último o mesmo foi verificado no biofilme supragengival (p = 0,421).

Entre os dois grupos de pacientes estudados só houve diferenças significantes na presença de *Enterococcus faecalis* em biofilme supragengival e *Pseudomonas aeruginosa* subgengival com maior incidência em pacientes não usuários de HAART .

Na relação gênero/microrganismos, *P. gengivalis* e *E. faecium* foram mais prevalentes em biofilme supragengival de homens e *T. forsythia* em mulheres.

Quanto a correlação entre espécies de periodontopatógenos do complexo vermelho, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* mostraram correlação positiva entre si (p=0,452).

Já entre os microrganismos superinfectantes, *E. faecalis* apresentou correlação positiva com periodontopatógenos do complexo vermelho, bem como com CMV, *E. corrodens, A. israelli, Mollicutes*, *C. rectus* e *Staphylococcus* sp. *Pseudomonas* sp. teve correlação direta com *T. forsythia, C. rectus* e CMV no biofilme subgengival.

Índice de correlação negativa significativa entre os microrganismos ocorreu entre Mollicutis e CMV em biofilme supragengival (r = - 0,4225).

Discussão

5. Discussão

A introdução do tratamento na sua maioria imediatamente ao diagnóstico mostrou que os pacientes soropositivos para o HIV chegaram à assistência de saúde com imunodepressão severa, embora o Ministério da Saúde[1] destaque que a proporção de indivíduos infectados pelo HIV que chegavam virgens de tratamento ao serviço de saúde com CD4 superior a 500 células por mm^3 passou de 28,9% em 2003 para quase 37% em 2012, e que aproximadamente 29% dos indivíduos infectados pelo HIV ainda chegam ao serviço de saúde com CD4 inferior a 200 células/mm^3. Sendo assim, o diagnóstico ainda é feito tardiamente, geralmente quando da presença de alguma infecção oportunista. Segundo Reust (2011)[34], as recomendações para início da terapia com antirretrovirais ocorrem quando a contagem de células CD4 é menor que 500 células/mm^3 ou quando há um rápido declínio dessas (mais que 100/mm^3/ano), quando em pacientes grávidas; em pacientes acima de 60 anos; pacientes com alto risco de transmissão; pacientes cardiopatas ou nefropatas; aqueles que tenham hepatite B ou C e pacientes com carga viral acima de 100.000 cópias/mL. Os pacientes não usuários de antirretrovirais provavelmente ainda não o faziam porque não estavam dentro dos critérios adotados na época para se iniciar tratamento.

Quanto às associações terapêuticas mais utilizadas, Reust (2011)[34] destaca como regime preferido, o baseado em inibidores não nucleosídeos de transcriptase reversa (NNRTI) o Efavirenz + Tenofovir + Emtricitabine e como regime alternativo o Efavirenz (NNRTI) + Zidovudine (NRTI) + Lamivudine (NRTI), sendo esse último o mais utilizado no presente estudo.

Os resultados são semelhantes aos de Fellay *et al*. (2001)[4] que não encontraram associações significativas entre drogas antirretrovirais e dados de hemograma que levassem à presença de anemias e trompocitopenias, apesar do

papel importante, como depressor de medula óssea do AZT, como responsável pela queda de plaquetas.

Navazech *et al.* (2005)[35], em estudo sobre o efeito da HAART na microbiota salivar de mulheres soropositivas para HIV, encontraram vários patógenos, entre eles bactérias oportunistas, e destacaram que, além da HAART suprimir a replicação viral e aumentar a contagem de linfócitos CD4+, ela tem potencial em desmascarar manifestações clínicas de infecções oportunistas prévias, destacando que por esse motivo, um grande número de indivíduos apresentam experiências incomuns de respostas inflamatórias associadas com patógenos oportunistas como parte da Síndrome da Reconstituição Imune que pode envolver *Mycobacterium avium, Mycobacterium tuberculosis,* citomegalovírus, vírus hepatite C, vírus hepatite B, histoplasma e vírus da varicella-zoster.

De acordo com Gonçalves *et al*. (2013)[19], indivíduos soronegativos apresentaram maior prevalência de microrganismos quando comparados com pacientes HIV positivos usuários de HAART, independente do estatus periodontal. Kammissa *et al*. (2012)[36] compararam índices periodontais (índice de placa, profundidade de bolsa, índice de sangramento gengival e recessão gengival) em periodontite crônica de pacientes HIV positivos usuários e não usuários de HAART e HIV negativos encontrando resultados similares entre os três grupos, porém não houve comparação quanto à frequência de periodontopatógenos entre pacientes HIV + que utilizavam ou não HAART, os autores também destacam que artigos mostram similaridades na microbiota periodontal e que o uso de HAART no seu papel de reconstituição imune por si só seria suficiente no controle da colonização microbiana. No presente estudo, a diferença entre os pacientes HIV + usuários e não usuários de HAART não mostrou significância quanto à presença da maioria dos microrganismos estudados, independente da profundidade de sondagem.

As periodontopatias mostram forte associação com *T. forsythia, T. denticola* e *P. gingivalis,* microrganismos do complexo vermelho que possuem complementaridade metabólica e de virulência entre si e com outras espécies como *P. intermedia* e *P. nigrescens*[37]. A importância desses microrganismos se dá devido às complexas associações que os mesmos estabelecem na boca, assim como no presente estudo onde encontramos correlações positivas estatisticamente significantes entre *P. gingivalis* com *E. faecalis, A. israelli* e *P. endodontalis*, entre *T. forsythia* com *T. denticola, C. rectus, E. faecalis*, *Pseudomonas* sp, CMV, *P. endodontalis* e *S. sputigena* e entre *T. denticola, P. intermedia, E. corrodens, C. rectus, F. nucleatum, E. faecalis*, *Mollicutes*, *A. israelli*, CMV e *P. endodontalis*. Assim, devido ao caráter misto das infecções e os sinergismos entre as espécies é difícil determinar o papel desempenhado por um único microrganismo na patogênese seja da doença periodontal ou de outras infecções bucais, bem como também se torna difícil estabelecer em separado o efeito dos antirretrovirais sobre uma espécie em particular. Além disso, há também as variações de associações medicamentosas que poderiam ter efeitos diferentes na microbiota.

Doenças periodontais necrosantes têm uma íntima relação com taxas de T CD4+ abaixo de 200 células/mm^3 [38,39]. Como a infecção por HIV é responsável pela depleção de linfócitos T, macrófagos e células de Langerhans, essa também pode ser um modificador para a doença periodontal[40]. Até recentemente, pouca atenção tinha sido dada ao potencial de interações entre infecções orais, como doenças periodontais e reativação de HIV latente, contudo, estudos mostram que fatores solúveis produzidos pelas células gengivais em resposta aos patógenos periodontais, principalmente bactérias gram-negativas, podem indiretamente contribuir para a ativação do vírus em monócitos/macrófagos[41-43]. Ácido butírico produzido por *P. gingivalis* e *F. nucleatum* implicados em doenças periodontais podem promover a expressão do gene do HIV-1 latente, sendo assim, a infecção por esses

microrganismos pode ser considerada fator de risco para progressão da AIDS[44,45]. No presente estudo as porcentagens de *P. gingivalis* e *F. nucleatum* foram similares entre os indivíduos que faziam uso de HAART e os que não o faziam.

Noro Filho *et al.* (2013)[46] estudaram a relação entre carga viral, taxa de CD4 e doença periodontal em pacientes usuários de HAART, após tratamento com profilaxia supra e subgengival e orientações de higiene, encontrando uma significativa melhora da periodontite crônica, aumento da taxa de CD4 e diminuição da carga viral após 3 e 6 meses da terapia periodontal, reforçando assim o papel das doenças crônicas na capacidade de indução, produção e reativação do HIV. No presente estudo 31,25% (n=16) dos pacientes não usuários de antirretrovirais e 34,02% (n = 98) dos usuários de HAART apresentavam profundidade de sondagem acima de 3 mm em pelo menos um sítio examinado e a maioria destes apresentavam taxa de CD4 acima de 200 células/mm^3 e carga viral indetectável nos usuários de HAART.

Pereira *et al.* (2013)[11] avaliaram a relação entre carga viral e altos níveis de microrganismos periodontais e não periodontais na microbiota subgengival de pacientes HIV positivos e encontraram uma maior prevalência destes em pacientes com carga viral detectável. Essas espécies foram *Actinomyces naeslundii II, Actinomyces israelli, Actinomyces odontolyticus, Veillonella parvula, Capnocytophaga gingivalis, Eikenella corrodens, Campylobacter concisus, Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia, Treponema denticola, Candida albicans, Prevotella nigrescens* e *Dialister pneumosintes.* Ao contrário do presente estudo que comparou microbiota de pacientes com carga viral indetectável e detectável e obteve maior prevalência em pacientes com carga viral indetectável (abaixo de 50).

Huang *et al.* (2009)[41] destacaram que, embora todas as bactérias possam promover ativação do HIV, essa é maior na presença de *P. intermedia* e *C. rectus* e a frequência desses microrganismos no presente estudo foi 2,5% (subgengival) e 3,5%

(supragengival) para *P. intermedia* e 11,3% (subgengival) e 24,4% (supragengival) para *C. rectus.*

Ramos *et al.* (2012)[7], estudando doenças periodontais necrosantes em pacientes HIV positivos na sua maioria utilizando medicação antirretroviral, observaram alta prevalência de patógenos periodontais clássicos, em particular *T. denticola*, assim como espécies incomuns em periodonto como *E. faecalis* e *D. pneumosintes*. Ao contrário desse estudo, onde a frequência de *T. denticola* foi baixa (3,5% subgengival e 1,1% supragengival), sendo mais prevalente em biofilme subgengival de paciente sem uso de antirretroviral. No entanto, essa comparação não é fiel, uma vez que todos pacientes estudados pelos autores apresentavam imunossupressão severa.

Gaetti Jardim-Junior *et al*. em 2008[47], estudaram a ocorrência de *C. albicans*, enterococos e enterobacterias em amostras clínicas de biofilme subgengival de pacientes HIV positivos com periodontite necrosante ou gengivite crônica e encontraram alta ocorrência desses, sendo que enterobacterias foram isoladas em periodontites necrosantes de pacientes com CD4 menor que 200 células/mm^3, porém não há menção quanto ao uso ou não de HAART. Já no estudo de Back-Brito *et al.* (2011)[18], comparando microbiota bucal de pacientes soropositivos usuários de HAART com pacientes soronegativos, foi concluído que há uma grande diversidade e prevalência de famílias de *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonaceae* nos pacientes HIV positivos. Em nossos resultados, 6,8% (n=8) dos pacientes apresentavam Enterobacteriaceas principalmente em biofilme supragengival (frequência de 1,8%), e desses, 3 indivíduos tinham taxas de CD4+ menor que 200 células/mm^3, além disso, todos esses pacientes utilizavam HAART. Já quanto à presença de pseudomonas, 39,6% dos usuários de HAART apresentaram *Pseudomonas* sp principalmente em biofilme supragengival (60%) contra 41,2% dos pacientes que não utilizavam medicação antirretroviral, também com prevalência maior em biofilme supragengival (57%), desses casos, somente 2 indivíduos apresentaram *Pseudomonas aeruginosa,*

assim como no trabalho de Back-Brito *et al.* (2011)[18] que, dentre a família Pseudomonaceae*,* encontrou principalmente *Chryseomonas luteola* e não *Pseudomonas aeruginosa.*

Outros estudos que examinaram a microbiota associada com doença periodontal necrosante em pacientes HIV positivos, acharam microrganismos como *F. alocis, P. endodontalis, F. nucleatum* e *D. pneumosintes*[19]. No presente estudo, *P. endodontalis* em biofilme subgengival foi mais prevalente em pacientes que não utilizavam HAART.

De acordo com Mataftsi *et al.* (2010)[3], no estudo de microrganismos oportunistas em lesões periodontais de pacientes usuários de HAART, foi encontrado alta prevalência de *Staphylococcus epidermidis, C. albicans* e *E. faecalis* nesses sítios*. Staphylococcus* sp estão entre as causas mais comuns de bacteremia em pacientes com ventilação mecânica e que segundo Zuanazzi *et al.* (2010)[48], são muito frequentes em saliva de pacientes hospitalizados chegando à 85,7%. Nos estudos de Back-Brito *et al*. (2011)[18], resultados similares foram encontrados em boca de pacientes HIV positivos e negativos com prevalência de mais de 80% de *Staphylococcus* sp e com diferenças não significativas entre os grupos. No presente estudo, foi encontrado 41,52% dos pacientes com *Staphylococcus* sp, na mesma proporção em biofilme supra e subgengival, sendo que desses 58,82% eram usuários de HAART.

Li *et al*. (2014)[49], compararam a composição microbiana da saliva de pacientes HIV positivos antes e após 6 meses de uso de HAART com a de pacientes soronegativos, e observaram que a prevalência de Aggregatibacter diminuiu significativamente com o uso de antirretrovirais, contudo houve aumento de *S. sputigena, Fusobacterium, Campylobacter, Prevotela, Actinomyces* e *Capnocitófaga*. No presente estudo, *A. actinomycetemcomitans* somente ocorreu em um paciente usuário de HAART. *C. rectus,* um dos agentes etiológicos da periodontite e também têm se destacado como causador de artrites reativas, foi encontrado em biofilme

supragengival de 58,5% dos pacientes e biofilme subgengival de 27% dos pacientes, principalmente em usuários de HAART. A presença de *S. sputígena,* microrganismo comum em trato respiratório superior, e que pode ser causador de periodontite agressiva conforme Gonçalves *et al.* (2012)[50] , também foi expressiva entre os pacientes.

Os Enterococos são microrganismos importantes quanto à resistência a multidrogas em pacientes imunocomprometidos. *E. faecalis* e *E. faecium* podem ser responsáveis por endocardite, meningite e septicemia[51]. *E. faecalis* é significantemente mais prevalente em pacientes HIV positivos com contagem de CD4 abaixo de 200 células/mm^3, sugerindo assim que a imunodeficiência cria um ambiente propício para a colonização e crescimento de patógenos oportunistas incomuns na mucosa bucal, porém no presente estudo não foi confirmada essa relação, pois dos 25 pacientes que apresentaram Enterococos, somente 6 deles tinham taxas de CD4 menor que 200 células/mm^3, e desses pacientes, 22 faziam uso de HAART. Contudo, a importância dos Enterococos como patógenos tem crescido com a ocorrência cada vez maior de resistência aos antimicrobianos como ampicilina e vancomicina[51].

A espécie Cândida pode atuar como microrganismo oportunista sem ter um papel direto na patogênese periodontal de pacientes com HIV, estando sua presença relacionada com a imunossupressão, que por sua vez sim poderia ter um importante papel no dano epitelial do periodonto e na facilitação de penetração de bactérias e fungos nos tecidos conectivos gengivais. A presença de Candida pode induzir uma resposta significante de citocinas proinflamatórias que contribuem para a perda de inserção periodontal. *Candida albicans* e *Candida dubliniensis* têm sido frequentemente detectadas em biofilme subgengival de pacientes soropositivos para o HIV, contudo somente encontramos fungo em biofilme supragengival de 2 pacientes que utilizavam HAART e que apresentavam quadro clínico de candidíase oral. Estudos mostram que antirretrovirais podem inibir proteinases e microrganismos como a

espécie Candida[18,52]. Murukutira *et al*. (2014)[53], estudando a ocorrência de infecções fúngicas invasivas em pacientes HIV positivos, encontraram aumento de ocorrência em pacientes com CD4 baixo e alta carga viral, porém, o uso de HAART nesses pacientes não foi avaliado, assim, o autor alerta que mesmo na era HAART, os clínicos devem ficar vigilantes quanto a presença dessas infecções em imunocomprometidos severos.

Vianna *et al.* (2006)[54], em seu estudo sobre a identificação e quantificação de *Archaea* em infecções endodônticas, mostraram que bactérias metanogênicas estão implicadas em doenças infecciosas orais. Gaetti Jardim–Junior *et al*. (2012)[37] destaca o possível papel do domínio Archaea na etiologia de doenças periodontais e cita que não há evidência de tal microrganismo em biofilme subgengival de adultos saudáveis. No presente estudo houve uma baixa prevalência desse microrganismo em placa supra e subgengival (0,35% e 1,41% respectivamente) de pacientes HIV usuários ou não de HAART.

Quanto à observação de ocorrência de micoplasma, as porcentagens de Mollicutes*,* tanto em biofilme supra quanto subgengival, foram de 13,42% e 9,89% respectivamente, porém a maior ocorrência se deu em pacientes não usuários de antirretrovirais. Chattin *et al*. (1999)[55] , compararam microbiota periodontal de pacientes soropositivos e soronegativos para HIV e encontraram menor prevalência de micoplasmas em pacientes HIV(+), porém, segundo o autor, as infecções por micoplasmas podem acelerar o desenvolvimento da AIDS por reforçar a citotoxicidade do HIV.

Segundo John *et al.* (2013)[56], a literatura demonstra variados graus de susceptibilidade à doença periodontal, variando de 75-80%, e 10% da população aparece como completamente imune, independente da presença de placa dental. Assim, ele atenta para a lacuna sobre higiene oral e CD4 (+) menor que 400

celulas/mm^3 concluindo que a susceptibilidade para a doença periodontal está largamente relacionada mais com hábitos como a higiene oral precária e uso de fumo do que com idade, HAART ou estágio da doença HIV/AIDS. Sendo assim, é de suma importância o papel do cirurgião dentista na orientação e controle da doença periodontal nesses pacientes imunocomprometidos.

Verificamos que, na maioria dos estudos aqui comentados, que compararam microbiota bucal em pacientes usuários ou não de HAART e soronegativos, esses não especificam quais tipos de associações medicamentosas foram utilizadas e se houve uso de inibidores de proteases. Sabe-se que os principais anaeróbios envolvidos nas infecções bucais produzem várias classes de proteases, como por exemplo *T. denticola* que produz serina protease, ou *P. gingivalis* e *T. forsythia* com atividade proteolítica semelhante à tripsina, assim, o uso de associações de antirretrovirais que contenham inibidores de protease, talvez poderia interferir na constituição da microbiota bucal. Segundo Melo *et al*. (2006)[57] ,estudos *in vitro* sugerem que IP (Nelfinavir e Ritonavir) causam inibição de crescimento de *Pneumocystis carinii, Candida albicans* e *Toxoplasma gondii* e que esse efeito inibitório foi insignificante para Indinavir e que para AZT e Saquinavir foi letal somente para Toxoplasma em concentrações citotóxicas para células humanas. Os autores também citam que o efeito dos IPs no crescimento das hifas de *Candida* é incerto, mas que há uma forma particularmente virulenta de *C. albicans* associada com HIV produtora de aspartil protease e que essa protease é inibida por inibidores de protease da HAART.

Além das alterações microbiológias periodontais, os usuários de antirretrovirais podem apresentar anormalidades metabólicas como alteração em níveis séricos de lipídeos, distribuição anormal de gordura, elevação de pressão arterial e distúrbios no metabolismo de glicose conforme tem sido frequentemente destacados[52] . Segundo Bajaj *et al*. (2013)[58], entre 33 e 75% dos pacientes soropositivos para HIV que recebem HAART desenvolvem lipodistrofia, tendo níveis de elevação no sangue de triglicérides, colesterol total e lipoproteína B, assim como hiperinsulinemia e

hiperglicemia, caracterizando assim risco para desenvolvimento de Síndrome Metabólica. Gazzaruso *et al.* (2002)[59], encontraram taxas de triglicérides aumentadas em 59,3% dos pacientes usuários de HAART estudados. Já em nosso estudo, a diferença de taxas de triglicérides e colesterol entre pacientes usuários ou não de HAART não foi significante, apesar de uma grande parcela dos pacientes utilizarem IP, responsáveis pela Síndrome Metabólica, nas associações medicamentosas.

Quanto ao IMC, também não houve diferenças entre os dois grupos de pacientes estudados e a média do IMC obtido de pacientes usuários de HAART foi semelhante à encontrada por Fellay *et al.* (2001)[4], em torno de 22, o que é considerado normal.

Outro efeito da HAART é o risco de desenvolvimento de lesões malignas e infecções em pacientes que fazem uso prolongado desses. Conforme estudado por Nittayananta *et al*. (2013)[60], a expressão do peptídeo oral inibidor de protease produzido por leucócito secretor, que tem ação antimicrobiana, estava diminuído em pacientes usuários de HAART em comparação com os não usuários. Em nosso caso, todos os usuários de medicação antirretroviral o faziam há pelo menos 6 meses no momento da coleta de biofilme.

Estudos em necropsias de pacientes com AIDS mostram que 90% desses têm algum tipo de envolvimento pulmonar. Cerca de 70% dos indivíduos portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida referem pelo menos um episódio de doença respiratória na vida, e desses, possivelmente 30% vão a óbito por causa respiratória, dessa forma é de suma importância o estudo da microbiota bucal envolvida em infecções pulmonares em pacientes HIV, uma vez também que a presença de bacteremias por pnemococos é cerca de 100 vezes maior que na população geral[61]. O CMV, em imunocomprometidos pode causar sérias infecções oportunistas como retinites, encefalites e pneumonias, sendo encontrado em 50 a 90% das autópsias de

causa morte por infecção pulmonar na AIDS. Além disso, mais de 90% dos indivíduos portadores do HIV irão desenvolver alguma manifestação cutânea da doença, uma dessas são as infecções cutâneas por Herpes vírus, CMV e EBV[61]. Gonçalves *et al*. (2013)[19], através de estudos in vitro mostraram que CMV e Epstein - Barr vírus podem inibir atividade de macrófagos e fagócitos e produzir TNF-α induzidos por patógenos periodontais *como A. Actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* e *F. nucleatum*. O CMV e o EBV estavam presentes neste estudo e tinham correlação diretamente proporcional entre si em biofilme subgengival, porém não tinham correlação significante com *A. Actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* e *F. nucleatum*.

A maioria dos adultos apresentam anticorpos para o EBV, mas, com a imunossupressão, esses podem ser reativados, podendo ocorrer assim, recorrência de mononucleose e leucoplasia pilosa oral, além da implicação desse em lesões malignas como carcinomas e linfomas. Em estudo realizado por Amornthatree *et al.* (2012)[62], que avaliava a prevalência de EBV em saliva de pacientes HIV usuários de antirretrovirais, foi verificado que essa era muito mais alta em HIV positivos do que em HIV negativos, porém, houve uma considerável queda após a terapia antirretroviral e não houve aumento de infecção por EBV com o uso à longo prazo de medicação. No presente estudo, a prevalência de EBV foi maior em biofilme supragengival de pacientes usuários de antirretrovirais a longo prazo.

Sendo a AIDS uma doença relativamente nova, esta tem sido continuamente estudada a fim de se aprofundar o conhecimento sobre o assunto e compreender seu impacto sobre outras doenças, dentre as quais as doenças periodontais. Sem o conhecimento da condição imunológica, microbiológica e os efeitos de terapias antirretrovirais é impossível se estabelecer um plano de tratamento adequado para outras doenças que afetam os indivíduos infectados pelo HIV.

Conclusão

6 - Conclusão

Não houve diferenças significativas entre os grupos de usuários e não usuários de HAART e condições de saúde medidas pelos níveis séricos de variáveis do hemograma, exceto para leucócitos, com média maior em não usuários de antirretrovirais.

Na correlação entre profundidade de sulcogengival ou bolsa periodontal e microbiota, houve maior prevalência de *P. gingivalis, T. denticola, Mollicutes, T. forsythia, P. aeruginosa, A. Israelli, D. pneumosintes* e *Enterococcus* sp em profundidade maior que 3mm em pacientes HIV positivos.

Com a introdução da HAART houve alterações no curso da doença AIDS contudo, parece que os antirretrovirais não produzem efeitos importantes na constituição da microbiota bucal supra e subgengival de pacientes soropositivos, pois não houve diferença significativa entre pacientes usuários de medicação a longo prazo e não usuários de antirretrovirais, exceto para *E. faecalis* (supragengival) e *P. aeruginosa* (subgengival).

Referências

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico HIV/AIDS 2013 [Internet] [cited 2014 Abr 23]. Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55559/_p_boletim_2013_internet_pdf_p__51315.pdf
2. Brasil. Ministério da Saúde. Diagnóstico precoce: casos de HIV passarão a ser notificados no Brasil. Portal da Saúde [Internet] [cited 2012 Dez 27]. Available from: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/8774/162/casos-de-hiv-passarao-a-%3Cbr%3Eser-notificados-no-brasil.html
3. Mataftsi M, Skoura L, Sakellari D. HIV infection and periodontal diseases: an overview of the post-HAART era. Oral Dis 2011;17(1):13-25.
4. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, Bernasconi E, Furrer H, Battegay M, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. Lancet 2001;358(9290):1322-7.
5. Okome-Nkoumou M, Guiyedi V, Ondounda M, Efire N, Clevenbergh P, Dibo M, et al. Opportunistic diseases in HIV-infected patients in Gabon following the administration of highly active antiretroviral therapy: a retrospective study. Am J Trop Med Hyg 2014;90(2):211-5.
6. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. Lancet 2013;382(9903):1525-33.
7. Ramos MP, Ferreira SM, Silva-Boghossian CM, Souto R, Colombo AP, Noce CW, et al. Necrotizing periodontal diseases in HIV-infected Brazilian patients: a clinical and microbiologic descriptive study. Quintessence Int 2012;43(1):71-82.

8. Zambon JJ, Reynolds HS, Genco RJ. Studies of the subgingival microflora in patients with acquired immunodeficiency syndrome. J Periodontol 1990;61(11):699-704.
9. Nakou M, Kamma J, Gargalianos P, Laskaris G, Mitsis F. Periodontal microflora of HIV infected patients with periodontitis. Anaerobe 1997;3(2-3):97-102.
10. Teanpaisan R, Douglas CW, Nittayananta W. Isolation and genotyping of black-pigmented anaerobes from periodontal sites of HIV-positive and non-infected subjects in Thailand. J Clin Periodontol 2001;28(4):311-8.
11. Pereira VT, Pavan P, Souza RC, Souto R, Vettore MV, Torres SR, et al. The association between detectable plasmatic hiv viral load and different subgingival microorganisms in HIV-infected brazilian adults: a multilevel analysis. J Periodontol 2014;85(5):697-705.
12. Jabra-Rizk MA, Ferreira SM, Sabet M, Falkler WA, Merz WG, Meiller TF. Recovery of Candida dubliniensis and other yeasts from human immunodeficiency virus-associated periodontal lesions. J Clin Microbiol 2001;39(12):4520-2.
13. Gonçalves LS, Ferreira SM, Silva A Jr, Villoria GE, Costinha LH, Souto R, et al. Association of T CD4 lymphocyte levels and subgingival microbiota of chronic periodontitis in HIV-infected Brazilians under HAART. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004;97(2):196-203.
14. Gonçalves LS, Soares Ferreira SM, Souza CO, Souto R, Colombo AP. Clinical and microbiological profiles of human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive Brazilians undergoing highly active antiretroviral therapy and HIV-seronegative Brazilians with chronic periodontitis. J Periodontol 2007;78(1):87-96.

15. Botero JE, Escudero M, Arce RM, Betancourth M, Jaramillo A, Contreras A. Frequency of detection of periodontopathic and superinfecting bacteria in HIV-positive patients with periodontitis. J Int Acad Periodontol 2007;9(1):13-8.
16. Moore LV, Moore WE, Riley C, Brooks CN, Burmeister JA, Smibert RM. Periodontal microflora of HIV positive subjects with gingivitis or adult periodontitis. J Periodontol 1993;64(1):48-56.
17. Gonçalves LS, Souto R, Colombo AP. Detection of Helicobacter pylori, Enterococcus faecalis, and Pseudomonas aeruginosa in the subgingival biofilm of HIV-infected subjects undergoing HAART with chronic periodontitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009;28(11):1335-42.
18. Back-Brito GN, El Ackhar VN, Querido SM, dos Santos SS, Jorge AO, Reis Ade S et al. Staphylococcus spp., Enterobacteriaceae and Pseudomonadaceae oral isolates from Brazilian HIV-positive patients. Correlation with CD4 cell counts and viral load. Arch Oral Biol 2011;56(10):1041-6.
19. Gonçalves LS, Gonçalves BM, Fontes TV. Periodontal disease in HIV-infected adults in the HAART era: clinical, immunological, and microbiological aspects. Arch Oral Biol 2013;58(10):1385-96.
20. Mitchell D, Israr M, Alam S, Dinello D, Kishel J, Jia R, et al. HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors efavirenz and tenofovir change the growth and differentiation of primary gingival epithelium. HIV Med 2014;15(4):196-202.
21. Nishimura S, Nagata N, Shimbo T, Asayama N, Akiyama J, Ohmagari N, et al. Factors associated with esophageal candidiasis and its endoscopic severity in the era of antiretroviral therapy. PLoS One 2013;8(3):e58217.

22. Corraini P, Baelum V, Pannuti CM, Pustiglioni AN, Romito GA, Pustiglioni FE. Periodontal attachment loss in an untreated isolated population of Brazil. J Periodontol. 2008 Apr;79(4):610-20.
23. Gaetti-Jardim Júnior E, Fardin AC, Gaetti-Jardim EC, de Castro AL, Schweitzer CM, Avila-Campos MJ. Microbiota associated with chronic osteomyelitis of the jaws. Braz J Microbiol 2010;41(4):1056-64.
24. Fan HH, Kleven SH, Jackwood MW. Application of polymerase chain reaction with arbitrary primers to strain identification of Mycoplasma gallisepticum. Avian Dis 1995;39(4):729-35.
25. Avila-Campos MJ, Velasquez-Melendez G. Prevalence of putative periodontopathogens from periodontal patients and healthy subjects in São Paulo, SP, Brazil. Rev Inst Med Trop 2002;44(1):1-5.
26. Fouad AF, Barry J, Caimano M, Clawson M, Zhu Q, Carver R, et al. PCR-based identification of bacteria associated with endodontic infections. J Clin Microbiol 2002;40(9):3223-31.
27. Tamura K, Nakano K, Hayashibara T, Nomura R, Fujita K, Shintani S, et al. Distribution of 10 periodontal bacteria in saliva samples from Japanese children and their mothers. Arch Oral Biol 2006;51(5):371-7.
28. Ke D, Picard FJ, Martineau F, Ménard C, Roy PH, Ouellette M, et al. Development of a PCR assay for rapid detection of enterococci. J Clin Microbiol 1999;37(11):3497-503.
29. Foschi F, Cavrini F, Montebugnoli L, Stashenko P, Sambri V, Prati C. Detection of bacteria in endodontic samples by polymerase chain reaction assays and association with defined signs in Italian patients. Oral Microbiol Immunol 2005;20(5):289-95.
30. Cheng S, McCleskey FK, Gress MJ, Petroziello JM, Liu R, Namdari H, et al. A PCR assay for identification of Enterococcus faecium. J Clin Microbiol 1997;35(5):1248-50.

31. Spilker T, Coenye T, Vandamme P, LiPuma JJ. PCR-based assay for differentiation of Pseudomonas aeruginosa from other Pseudomonas species recovered from cystic fibrosis patients. J Clin Microbiol 2004;42(5):2074-9.
32. Martineau F, Picard FJ, Ke D, Paradis S, Roy PH, Ouellette M, et al. Development of a PCR assay for identification of staphylococci at genus and species levels. J Clin Microbiol 2001;39(7):2541-7.
33. Fenollar F, Roux V, Stein A, Drancourt M, Raoult D. Analysis of 525 samples to determine the usefulness of PCR amplification and sequencing of the 16S rRNA gene for diagnosis of bone and joint infections. J Clin Microbiol 2006;44(3):1018-28.
34. Reust CE. Common adverse effects of antiretroviral therapy for HIV disease. Am Fam Physician 2011;83(12):1443-51.
35. Navazesh M, Mulligan R, Pogoda J, Greenspan D, Alves M, Phelan J, et al. The effect of HAART on salivary microbiota in the women's interagency HIV study (WIHS). Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005;100(6):701-8.
36. Khammissa R, Feller L, Altini M, Fatti P, Lemmer J. A comparison of chronic periodontitis in HIV-seropositive subjects and the general population in the Ga-Rankuwa area, South Africa. AIDS Res Treat 2012;2012:620962.
37. Gaetti-Jardim E Jr, Landucci LF, de Oliveira KL, Costa I, Ranieri RV, Okamoto AC, et al. Microbiota associated with infections of the jaws. Int J Dent 2012;2012:369751.
38. Alves M, Mulligan R, Passaro D, Gawell S, Navazesh M, Phelan J, et al. Longitudinal evaluation of loss of attachment in HIV-infected women compared to HIV-uninfected women. J Periodontol 2006;77(5):773-9.

39. Fricke U, Geurtsen W, Staufenbiel I, Rahman A. Periodontal status of HIV-infected patients undergoing antiretroviral therapy compared to HIV-therapy naive patients: a case control study. Eur J Med Res 2012;17:2.
40. Segundo TK, Souto GR, Mesquita RA, Costa FO. Langerhans cells in periodontal disease of HIV- and HIV+ patients undergoing highly active antiretroviral therapy. Braz Oral Res 2011;25(3):255-60.
41. Huang CB, Emerson KA, Gonzalez OA, Ebersole JL. Oral bacteria induce a differential activation of human immunodeficiency virus-1 promoter in T cells, macrophages and dendritic cells. Oral Microbiol Immunol 2009;24(5):401-7.
42. González OA, Ebersole JL, Huang CB. The oral commensal, Streptococcus gordonii, synergizes with Tat protein to induce HIV-1 promoter activation in monocytes/macrophages. Cell Immunol 2011;269(1):38-45.
43. Jordan L. Periodontal pathogens and reactivation of latent HIV infection: a review of the literature. J Dent Hyg 2013;87(2):59-63.
44. Imai K, Yamada K, Tamura M, Ochiai K, Okamoto T. Reactivation of latent HIV-1 by a wide variety of butyric acid-producing bacteria. Cell Mol Life Sci 2012;69(15):2583-92.
45. Imai K, Ochiai K, Okamoto T. Reactivation of latent HIV-1 infection by the periodontopathic bacterium Porphyromonas gingivalis involves histone modification. J Immunol 2009;182(6):3688-95.
46. Noro Filho GA, Salgado DM, Casarin RC, Casati MZ, Costa C, Giovani EM. Anti-infective periodontal therapy promoting improvement in systemic markers of HIV infection. AIDS Res Hum Retroviruses 2013;29(7):1040-4.
47. Gaetti-Jardim Júnior E, Nakano V, Wahasugui TC, Cabral FC, Gamba R, Avila-Campos MJ. Occurrence of yeasts, enterococci and other enteric bacteria in subgingival biofilm of HIV-positive patients with chronic gingivitis and necrotizing periodontitis. Braz J Microbiol 2008;39(2):257-61.

48. Zuanazzi D, Souto R, Mattos MB, Zuanazzi MR, Tura BR, Sansone C, et al. Prevalence of potential bacterial respiratory pathogens in the oral cavity of hospitalized individuals. Arch Oral Biol 2010;55(1):21–8.
49. Li Y, Saxena D, Chen Z, Liu G, Abrams WR, Phelan JA. hiv infection and microbial diversity in saliva. J Clin Microbiol 2014;52(5):1400-11.
50. Gonçalves LF, Fermiano D, Feres M, Figueiredo LC, Teles FR, Mayer MP et al. Levels of Selenomonas species in generalized aggressive periodontitis. J Periodontal Res. 2012 Dec;47(6):711-8.
51. Abebe W, Endris M, Tiruneh M, Moges F. Prevalence of vancomycin resistant Enterococci and associated risk factors among clients with and without HIV in Northwest Ethiopia: a cross-sectional study. BMC Public Health 2014;14:185.
52. Leao JC, Ribeiro CM, Carvalho AA, Frezzini C, Porter S. Oral complications of HIV disease. Clinics 2009;64(5):459-70.
53. Marukutira T, Huprikar S, Azie N, Quan SP, Meier-Kriesche HU, Horn DL. Clinical characteristics and outcomes in 303 HIV-infected patients with invasive fungal infections: data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance registry, a multicenter, observational study. HIV AIDS 2014;6:39-47.
54. Vianna ME, Conrads G, Gomes BP, Horz HP. Identification and quantification of archaea involved in primary endodontic infections. J Clin Microbiol 2006;44(4):1274-82.
55. Chattin BR, Ishihara K, Okuda K, Hirai Y, Ishikawa T. Specific microbial colonizations in the periodontal sites of HIV-infected subjects. Microbiol Immunol 1999;43(9):847-52.
56. John CN, Stephen LX, Joyce Africa CW. Is human immunodeficiency virus (HIV) stage an independent risk factor for altering the periodontal status of HIV-positive patients? A South African study. BMC Oral Health 2013;13:69.

57. Melo NR, Vilela MMS, Jorge Junior J, Kamei K, Miyaji M, Fukushima K et al . HIV-1 anti-retroviral drug effect on the C. albicans hyphal growth rate by a Bio-Cell Tracer system. Braz. J. Microbiol. 2006; 37(3): 225-9.
58. Bajaj S, Tyagi SK, Bhargava A. Metabolic syndrome in human immunodeficiency virus positive patients. Indian J Endocrinol Metab 2013;17(1):117-20.
59. Gazzaruso C, Sacchi P, Garzaniti A, Fratino P, Bruno R, Filice G. Prevalence of metabolic syndrome among HIV patients. Diabetes Care 2002;25(7):1253-4.
60. Nittayananta W, Kemapunmanus M, Yangngam S, Talungchit S, Sriplung H. Expression of oral secretory leukocyte protease inhibitor in HIV-infected subjects with long-term use of antiretroviral therapy. J Oral Pathol Med 2013;42(3):208-15.
61. Barreto SM, Molinari J F. Pneumonias em portadores da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS). J Pneumol 1998; 24(2):95-100.
62. Amornthatree K, Sriplung H, Mitarnun W, Nittayananta W. Effects of long-term use of antiretroviral therapy on the prevalence of oral Epstein-Barr virus. J Oral Pathol Med 2012;41(3):249-54.

[1]As citações das referências no texto e a lista de referências estão de acordo com as normas da revista Archives of Oral Biology – ANEXO B

Anexos

Anexo A.1 - Certificado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

FACULDADE DE ODONTOLOGIA - CÂMPUS DE ARAÇATUBA - JÚLIO DE

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aspectos comparativos da microbiota oral no contexto sistêmico de adultos HIV positivos

Pesquisador: Lira Marcela Monti

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 28242814.0.0000.5420

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba - UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 612.686

Data da Relatoria: 28/03/2014

Apresentação do Projeto:

O objetivo do estudo será analisar dados provenientes de prontuários e amostras de biofilme de pacientes HIV positivos. As amostras biológicas foram coletadas no ano de 2011, como parte de projeto de pesquisa intitulado" Aspectos comparativos da microbiota oral no contexto sistêmico de adultos com distúrbios imunológicos secundários a infecções microbianas distintas". Os dados de prontuários serão obtidos a partir do trabalho já referido. Será observada através de métodos moleculares de PCR e PCR- REAL TIME a ocorrência dos principais microrganismos periodontopatogênicos no biofilme supra e subgengival de 45 pacientes HIV positivos, que estavam ou não mantidos em Unidade de Terapia Intensiva, no ano 2011, em que foi realizado o projeto de pesquisa inscrito no CEP sob o número de processo FOA-00065/2010. Dos espécimes clínicos coletados desses pacientes após avaliação dos prontuários, transportados para o laboratório de Microbiologia e Imunologia da FOA-UNESP e armazenados à -80 Graus, serão separadas amostras do biofilme subgengival, supragengival para detecção dos principais patógenos. As características de saúde periodontal serão avaliadas através da observação dos prontuários. A possibilidade de inter-relações entre os diferentes microrganismos será determinada através dos testes de Qui-quadrado, teste exato de Fisher e Mann-Whitney. O estudo trará informações relevantes a cerca da prevalência de microrganismos no biofilme subgengival de

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193
Bairro: VILA MENDONCA **CEP:** 16.015-050
UF: SP **Município:** ARACATUBA
Telefone: (18)3636-3200 **Fax:** (18)3636-3332 **E-mail:** anacmsn@foa.unesp.br

FACULDADE DE ODONTOLOGIA - CÂMPUS DE ARAÇATUBA - JÚLIO DE

Plataforma Brasil

Continuação do Parecer: 612.686

pacintes HIV soropositivos e o risco de complicações sistêmicas. Apenas serão utilizadas amostras e/ou dados após a assinatura de novo termo de consentimento livre e esclarecido pelos pacientes ou representantes legais, no caso de falecimento dos mesmos.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do estudo será analisar a ocorrência dos principais microrganismos periodontopatogênicos no biofilme supra e subgengival de pacientes HIV positivos, internados ou não em unidade de terapia intensiva no ano de 2011.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os benefícios serão indiretos uma vez que os pacientes que participaram da pesquisa eram terminais e muitos já foram a óbito. Assim, os benefícios do estudo será para outros pacientes no que se refere ao grande valor no diagnóstico e prognóstico de doenças oportunistas e na associação entre a alta prevalência dessas bactérias no biofilme subgengival e o risco de complicações sitêmicas em pacientes HIV soropositivos que ainda é
pobremente entendida.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto tem objetivo definido, a metodologia é adequada para responder aos questionamentos e a relevância é inquestionável.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram adequadamente apresentados. Constam ainda a aprovação do projeto que possibilitou a coleta das amostras biológicas e dados, e publicações resultantes do referido projeto. O termo de consentimento livre e esclarecido, que possibilitará a utilização das amostras armazenadas, apresenta-se em linguagem clara e acessível.

Recomendações:

Recomenda-se a apresentação de relatórios semestrais, a partir desta data (04/04/2014)

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193
Bairro: VILA MENDONCA **CEP:** 16.015-050
UF: SP **Município:** ARACATUBA
Telefone: (18)3636-3200 **Fax:** (18)3636-3332 **E-mail:** anacmsn@foa.unesp.br

FACULDADE DE ODONTOLOGIA - CÂMPUS DE ARAÇATUBA - JÚLIO DE

Plataforma Brasil

Continuação do Parecer: 612.686

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP acata o aparecer do relator, salientando a importância da apresentação dos relatórios semestrais.

ARACATUBA, 11 de Abril de 2014

Assinador por:
Ana Claudia de Melo Stevanato Nakamune
(Coordenador)

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193
Bairro: VILA MENDONCA **CEP:** 16.015-050
UF: SP **Município:** ARACATUBA
Telefone: (18)3636-3200 **Fax:** (18)3636-3332 **E-mail:** anacmsn@foa.unesp.br

Anexo A.2 - Certificado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

unesp UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto ***"Aspectos comparativos da microbiota oral no contexto sistêmico de adultos com distúrbios imunológicos secundários a infecções microbianas distintas"***, sob a responsabilidade do Pesquisador **FÁBIO BOMBARDA**, está de acordo com os Princípios Éticos em Pesquisa e foi aprovado em 12/08/2011, de acordo com o Processo FOA-00065/2010.

Araçatuba, 23 de agosto de 2011.

ALBERTO CARLOS BOTAZZO DELBEM
Coordenador do CEP

ACBD/wbm.

Faculdade de Odontologia e Curso de Medicina Veterinária
Rua José Bonifácio, 1193 CEP 16015-050 Araçatuba – SP
Tel (18) 3636-3234 E-mail: cep@foa.unesp.br

Anexo B - Normas da revista Archives of Oral Biology para publicação do artigo:

Preparation

Use of word processing software: It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier: http://www.elsevier.com/guidepublication). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork. To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Manuscript Structure: Follow this order when typing manuscripts: Title, Authors, Affiliations, Abstract, Keywords, Main text (Introduction, Materials & Methods, Results, Discussion for an original paper), Acknowledgments, Appendix, References, Figure Captions and then Tables. Do not import the Figures or Tables into your text. The corresponding author should be identified with an asterisk and footnote. All other footnotes (except for table footnotes) should be identified with superscript Arabic numbers.

Introduction: This should be a succinct statement of the problem investigated within the context of a brief review of the relevant literature. Literature directly relevant to any inferences or argument presented in the Discussion should in general be reserved for

that section. The introduction may conclude with the reason for doing the work but should not state what was done nor the findings.

Materials and Methods: Enough detail must be given here so that another worker can repeat the procedures exactly. Where the materials and methods were exactly as in a previous paper, it is not necessary to repeat all the details but sufficient information must be given for the reader to comprehend what was done without having to consult the earlier work. Authors are requested to make plain that the conditions of animal and human experimentation are as outlined in the "Ethics" and "Studies on Animals" sections above

Results or Findings: These should be given clearly and concisely. Care should be taken to avoid drawing inferences that belong to the Discussion. Data may be presented in various forms such as histograms or tables but, in view of pressure on space, presentation of the same data in more than one form is unacceptable.

Discussion: This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions: The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Essential title page information

• **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.

• **Author names and affiliations.** Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a

lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

• **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that phone numbers (with country and area code) are provided in addition to the e-mail address and the complete postal address. Contact details must be kept up to date by the corresponding author.** • **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes. As titles frequently stand alone in indexes, bibliographic journals etc., and indexing of papers is, to an increasing extent, becoming computerized from key words in the titles, it is important that titles should be as concise and informative as possible. Thus the animal species to which the observations refer should always be given and it is desirable to indicate the type of method on which the observations are based, e.g. chemical, bacteriological, electron-microscopic, histochemical, etc. A "running title" of not more than 40 letters and spaces must also be supplied. A keyword index must be supplied for each paper.

Structured abstract: The paper should be prefaced by an abstract aimed at giving the entire paper in miniature. Abstracts should be no longer than 250 words and should be structured as per the guidelines published in the Journal of the American Medical Association (JAMA 1995; 273: 27-34). In brief, the abstract should be divided into the following sections: (1) Objective; (2) Design - if clinical, to include setting, selection of patients, details on the intervention, outcome measures, etc.; if laboratory research, to include details on methods; (3) Results; (4) Conclusions.

Keywords: Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using British spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations: As Archives of Oral Biology is a journal with a multidisciplinary readership, abbreviations, except those universally understood such as mm, g, min. u.v., w/v and those listed below, should be avoided if possible. Examples of abbreviations which may be used without definition: ADP, AMP, ATP, DEAE-cellulose, DNA, RNA, EDTA, EMG, tris. Other abbreviations used to improve legibility should be listed as a footnote on the title page. Chemical symbols may be used for elements, groups and simple compounds, but excessive use should be avoided. Abbreviations other than the above should not be used in titles.

Acknowledgements: Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Bacterial nomenclature: Organisms should be referred to by their scientific names according to the binomial system. When first mentioned the name should be spelt in full and in italics. Afterwards the genus should be abbreviated to its initial letter, e.g. 'S. aureus' not 'Staph. aureus'. If abbreviation is likely to cause confusion or render the intended meaning unclear, the names of microbes should be spelt in full. Only those names which were included in the Approved List of Bacterial Names, Int J Syst Bacteriol 1980; 30: 225?420 and those which have been validly published in the Int J Syst Bacteriol since 1 January 1980 have standing in nomenclature. If there is good

reason to use a name that does not have standing in nomenclature, the names should be enclosed in quotation marks and an appropriate statement concerning the nomenclatural status of the name should be made in the text (for an example see Int J Syst Bacteriol 1980; 30: 547?556). When the genus alone is used as a noun or adjective, use lower case Roman not italic, e.g.'organisms were staphylococci' and 'streptococcal infection'. If the genus is specifically referred to use italics e.g. 'organisms of the genus Staphylococcus'. For genus in plural, use lower case roman e.g. 'salmonellae'; plurals may be anglicized e.g.'salmonellas'. For trivial names, use lower case Roman e.g. 'meningococcus'

Artwork

Image manipulation: Whilst it is accepted that authors sometimes need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud will be seen as scientific ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, this journal is applying the following policy: no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original. Nonlinear adjustments (e.g. changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.

Electronic artwork:

General points • Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork. • Embed the used fonts if the application provides that option. • Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar. • Number the illustrations according to their sequence in the text. • Use a logical naming convention for your artwork files. • Provide captions to illustrations separately. • Size the illustrations close to the desired dimensions of the printed version. • Submit each illustration as a separate file. A

detailed guide on electronic artwork is available on our website:http://www.elsevier.com/artworkinstructions

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here. Formats If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below): EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts. TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi. TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi. TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

• Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have low number of pixels and limited set of colors; • Supply files that are too low in resolution;

• Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Illustration services: Elsevier's WebShop (http://webshop.elsevier.com/illustrationservices) offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Tables: Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text. Place footnotes to tables below the table body and indicate them with superscript lowercase letters. Avoid vertical rules. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in tables do not duplicate results described elsewhere in the article.

References: **All manuscripts should use the 'Vancouver' style for references, which should be numbered consecutively in the order in which they are first cited in the text and listed at the end of the paper.** For journal references, all authors should be included when there are six or fewer (first six followed by 'et al.' when seven or more), followed by the title of article, name of journal abbreviated according to Index Medicus, or left in full, year, volume with part number in brackets, and first and last pages. For example:

1. Walsh NP, Montague JC,Callow N and Rowlands AV. Saliva flow rate, total protein concentrationand osmolality as potential markers of whole body hydration statusduring progressive acute dehydration in humans. Arch Oral Biol2004;49(2):149-154.

For book references, the author(s) should be followed by the chapter title (if appropriate), editor(s) (if applicable), book title, place of publication, publisher, year and page numbers. For example:

Nanci A. Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure and Function. 6th ed. St. Louis: Mosby; 2003.

Papers in the course of publication should only be entered in the references if the paper has been accepted by a journal, and then given in the standard manner in the text and list of references but with the words "In press" following the name of the journal.

Statistical analysis: Authors should ensure that the presentation and statistical testing of data are appropriate and should seek the advice of a statistician if necessary. A number of common errors should be avoided, e.g.: -

• Use of parametric tests when non-parametric tests are required

• Inconsistencies between summary statistics and statistical tests such as giving means and standard deviations for data which were analysed with non-parametric tests.

• Multiple comparisons undertaken with multiple t tests or non-parametric equivalents rather than with analysis of variance (ANOVA) or non-parametric equivalents.

• Post hoc tests being used following an ANOVA which has yielded a non-significant result.

• Incomplete names for tests (e.g. stating "Student's t test" without qualifying it by stating "single sample", "paired" or "independent sample")

• N values being given in a way which obscures how many independent samples there were (e.g. stating simply n=50 when 10 samples/measurements were obtained from each of 5 animals/human subjects). • Stating that P=0.000 (a figure which is generated by some computer packages). The correct statement (in this case) is P<0.0005. For inquiries relating to the submission of articles (including electronic submission) please visit this journal's homepage. For detailed instructions on the preparation of electronic artwork, please visit http://www.elsevier.com/artworkinstructions. Contact details for questions arising after acceptance of an article, especially those relating to proofs, will be provided by the publisher. You can track accepted articles at http://www.elsevier.com/trackarticle. You can also check our Author FAQs at http://www.elsevier.com/authorFAQ and/or contact Customer Support via http://support.elsevier.com.

Anexo C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: ".Aspectos comparativos da microbiota oral no contexto sistêmico de adultos HIV positivos"

Nome do (a) Pesquisador (a): Lira Marcela Monti

Nome do (a) Orientador (a): Ana Maria Pires Soubhia.

O(a) sr.(a) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa, autorizando a utilização de material biológico armazenado no laboratório de microbiologia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba- UNESP e dados coletados nos anos de 2010, 2011. As coletas de material e dados foram realizadas com o devido consentimento, para a realização do projeto intitulado **"Aspectos comparativos da microbiota oral no contexto sistêmico de adultos com distúrbios imunológicos secundários a infecções microbianas distintas" do Pesquisador Fábio Bombarda, devidamente autorizado pelo CEP com o número de processo FOA-00065/2010.**

Ao participar deste estudo o(a) sr.(a) permitirá que a pesquisadora Lira Marcela Monti utilize essas amostras armazenadas, bem com os dados já obtidos, para uma nova pesquisa que tem como finalidade verificar a ocorrência dos principais microrganismos causadores de doenças gengivais e periodontais no biofilme microbiano supra e subgengival de pacientes HIV positivos em tratamento ou não em Unidade de Terapia Intensiva.

O(a) sr.(a) tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para o(a) sr.(a). Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do pesquisador do projeto e, se necessário através do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa. A participação nesta pesquisa não infringe as normas legais e éticas. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade.

Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente o (a) pesquisador (a) e seu (sua) orientador (a) (e/ou equipe de pesquisa)

terão conhecimento de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo ao publicar os resultados dessa pesquisa.

Ao participar desta pesquisa o(a) sr.(a) não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo resulte em informações importantes de forma que, o conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa entender os riscos de complicações sistêmicas em pacientes portadores de HIV, decorrentes da alta prevalência de determinados microrganismos no biofilme. O pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos, respeitando-se o sigilo das informações coletadas, conforme previsto no item anterior. O(a) sr.(a) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto preencha, por favor, os itens que se seguem: Confiro que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa.

_____

Nome do Participante da Pesquisa

_____

Assinatura do Participante da Pesquisa e ou responsável lega

_____

Nome e grau de parentesco do Responsável Lega

_____

Assinatura do Pesquisador

_____

Assinatura do Orientador

Pesquisador: Lira Marcela Monti, tel: 11- 36245444

Orientador: Ana Maria Pires Soubhia, tel: (018) 3636-3203

Coordenadora do CEP: Profa Dra Ana Cláudia de Melo Stevanato Nakamune

Vice-Coordenador: Prof. Wilson Galhego Garcia;Telefone do CEP: (18) 3636-3234

E-mail cep@foa.unesp.br

Anexo D.1 - Sequência de oligonucleotídeos dos iniciadores para detecção dos microrganismos estudados.

Microrganismos	Oligonucleotídeos	TA[1]	pb[2]
E. corrodens	5’ CTA ATA CCG CAT ACG TCC TAA 3’ 5’ CTA CTA AGC AAT CAA GTT GCC C 3’	45°	688
Mollicutes	5’ GGG AGC AAA CAC GAT TAG ATA CCC T 3 5’ TGC ACC ATC TGT CAC TCT GTT AAC CTC 3’	55°	270
P. gingivalis	5’ AGG CAG CTT GCC ATA CTG CG 3’ 5’ ACT GTT AGC AAC TAC CGA TGT 3’	60°	404
P. intermedia	5’ TTT GTT GGG GAG TAA AGC GGG 3’ 5’ TCA ACA TCT CTG TAT CCTGCG T 3’	55°	575
P. nigrescens	5’ ATG AAA CAA AGG TTT TCC GGT AAG3’ 5’ CCC ACG TCT CTG TGG GCT GCG 3’	55°	804
T. forsythia	5’ GCG TAT GTA ACC TGC CCG CA 3’ 5’ TGC TTC AGT GTC AGT TAT ACC T 3’	60°	641
T. denticola	5’ AAG GCG GTA GAG CCG CCG CTC A 3’ 5’ AGC CGC TGT CGA AAA GCC CA 3’	55°	311
A.actinomycetemcomitans	5’ AAA-CCC-ATC-TCT-GAG-TTC-TTC-TTC3’ 5’ ATG-CCA-ACT-TGA-CGT-TAA-AT 3’	52°	557
P. gulae	5’ TTG-GTT-GCA-TGA-TCG-GG 3’ 5’ GCT-TAT-TCT-TAC-GGT-ACA-TTC-AYA 3’	58º	300
C. rectus	5’ TTT-CGG-AGC-GTA-AAC-TCC-TTT-TC 3’ 5’ TTT-CTG-CAA-GCA-GAC-ACT-CTT 3’	50°	598
F. nucleatum	5’ AGA-GTT-TGA-TCC-TGG-CTC-AG 3’ 5’ GTC-ATC-GTG-CAC-ACA-GAA-TTG-CTG 3’	60º	306
D. pneumosintes	5’ TTC-TAA-GCA-TCG-CAT-GGT-GC 3’ 5’ GAT-TTC-GCT-TCT-CTT-TGT-TG 3’	55°	1105
E. faecalis	5’ GTT-TAT-GCC-GCA-TGG-CAT-AAG-AG 3 5’ CCG-TCA-GGG-GAG-GTT-CAG 3	60°	941
Fungouniversal	5’ ACTTTCGATGGTAGGATAG 3’ 5’ TGATCRTCTTCGATCCCCTA 3’	55°	503
Archaea	5’ TCCAGGCCCTACGGG 3’ 5’ YCCGGCGTTGAMTCCAATT 3’	58°	607
Pseudomonas sp	5’ GACGGGTGAGTAATGCCTA 3’ 5’ CACTGGTGTTCCTTCCTATA 3’	54°	618

P. aeruginosa	5’ GGGGGATCTTCGGACCTCA 3’ 5’ TCCTTAGAGTGCCCACCCG 3’	58°	956
E. faecium	5’ TTGAGGCAGACCAGTTGACG 3’ 5’ TATGACAGCGACTCCGATTCC 3’	65°	658
A. israelli	5’ GGTCTGCCTTGTTTTTTGCGGGGTGGG 3’ 5’ CATAACCGGCTACCGTCAAAC 3’	60°	439
EBV- Epstein- Barr vírus	5’GTCATCATCATCCGGGTCTC 3’ 5’ TTCGGGTTGGAACCTCCTTG 3’	60°	269
Citomegalovírus	5’ GACTTTGCCAGCCTSTACCC 3’ 5’ CTCTCCTCCGAATCCCCC 3’	58°	499
F.necrophorum	5’ AGGATTGCATGGAGTAGGAA 3’ 5’ CCTATTTCATTTCGACAATCCA 3’	60°	306
P endodontalis	5’ GCTGCAGCTCAACTGTAGTC 3’ 5’ CCGCTTCATGTCACCATGTC 3’	55°	665
Enterobacteriaceae	5’ CCTGAACAACACGCTCGGA 3’ 5’ AACCAGTTCCGCGTTGGCCTGG 3’	60°	492-512
S sputigena	5’ AGAGTTTGATCCTGGCTCAG 3’ 5’ GATGCCGCTCCTATATACCATTAGG 3’	55°	185
Enterococcus sp	5’ TACTGACAAACCATTCATGATGATG 3’ 5’ AACTTCGTCACCAACGCGAAC 3’	55°	112
Estafilococcus sp	5’ GGCCGTGTTGAACGTGGTCAAATCA 3’ 5’ TIACCATTTCAGTACCTTCTGGTAA 3’	55°	370

1Temp. Anel. = Temperatura de anelamento do primer DNA da amostra;

2pb = pares de bases que quantificam o tamanho do amplicon formado

Y = C,T I = inosine

R = A,G

Anexo D. 2 - Associações de antirretrovirais utilizados pelos pacientes.

Associações de antirretrovirais	Número de pacientes	%
3TC; D4T; EFZ	2	2,11
3TC; D4T; LPV/R	1	1,05
3TC; DDI; ETZ	1	1,05
3TC; TDF; ETZ	1	1,05
3TC; AZT; ATV	1	1,05
3TC; AZT; EFV	23	24,21
3TC; AZT; LPV	2	2,11
3TC; AZT; NVP	2	2,11
3TC; D4T; LPV	1	1,05
3TC; D4T; NVP	1	1,05
3TC; DDI; EFZ	1	1,05
3TC;TDF; EFZ	5	5,26
3TC;TDF; LPV	1	1,05
3TC; TDF; LPV; RTV	2	2,11
3TC; ATV; RTV; AZT	2	2,11
3TC; AZT; ATV; TDF	1	1,05
3TC;AZT; ATV300; RTV	1	1,05
ATV 300; RTV 100; AZT +ATC 300/150	1	1,05
AZT; 3TC; LPV; RTV	7	7,36
AZT; 3TC; RTV; FPV	2	2,11
AZT; 3TC; RTV; FV	1	1,05
AZT; 3TC; TDF; EFZ	1	1,05
AZT; 3TC; TDF; LPV	4	4,21
AZT; 3TC; TDF; RTV	1	1,05
AZT; RTV; 3TC; TDF	1	1,05
AZT; RTV; TDF; 3TC	1	1,05
FOS; RTV; 3TC+AZT	2	2,11
LPV; RTV; 3TC; D4T	1	1,05
LPV; RTV; AZT; 3TC	5	5,26
TDF; 3TC; RAL; LPV/R	1	1,05
3TC;ATV; LPV; RTV; TDF	1	1,05
AZT; 3TC; LPV; RTV; RAL	1	1,05
AZT; 3TC; TDF; ATV; RTV	3	3,15
AZT; 3TC; TDF; LPV; RTV	4	4,21
AZT; 3TC; TDF; RTV; FPV	2	2,11
D4T; 3TC; LPV; RTV; TDF	1	1,05
D4T; 3TC; TDF; ATV; RTV	3	3,15
TDF; 3TC; EFZ; FPV; RTV	1	1,05
3TC; TDF; RAL; DRV; RTV; T20	1	1,05
ABC; DDI; DRV; RTV; EFZ; T20	1	1,05
DRV; RTV; RAL; 3TC; TDF; MVC	1	1,05

Anexo D.3 - Ocorrência de microrganismos em pacientes usuários ou não de HAART agrupados pelos diferentes espécimes clínicos

Microrganismos	Paciente está em tratamento com HAART	LP[1]	Nº de pacientes
P. gengivalis	Sim	Supra	19
		Sub	11
	Não	Supra	3
		Sub	3
P. intermedia	Sim	Supra	8
		Sub	5
	Não	Supra	3
		Sub	3
T. forsythia	Sim	Supra	14
		Sub	22
	Não	Supra	5
		Sub	5
E. corrodens	Sim	Supra	12
		Sub	13
	Não	Supra	4
		Sub	1
T. denticola	Sim	Supra	3
		Sub	7
	Não	Supra	0
		Sub	3
P. nigrescens	Sim	Supra	10
		Sub	11
	Não	Supra	1
		Sub	3
A. actinomycentecomitans	Sim	Supra	0
		Sub	1
	Não	Supra	0
		Sub	0
C. rectus	Sim	Supra	62
		Sub	27
	Não	Supra	7
		Sub	5
D. pneumosintes	Sim	Supra	8
		Sub	4
	Não	Supra	1
		Sub	0
F. nucleatum	Sim	Supra	15
		Sub	14
	Não	Supra	0
		Sub	3
E. faecalis	Sim	Supra	0
		Sub	1
	Não	Supra	1
		Sub	0
E. faecium	Sim	Supra	6
		Sub	1
	Não	Supra	1
		Sub	0
Archaea	Sim	Supra	1
		Sub	3
	Não	Supra	0
		Sub	1
P. gulae	Sim	Supra	0
		Sub	0
	Não	Supra	0
		Sub	0
fungouniversal	Sim	Supra	2
		Sub	0
	Não	Supra	0
		Sub	0

Mollicutes	Sim	Supra	32
		Sub	21
	Não	Supra	6
		Sub	7
Pseudomonas sp	Sim	Supra	24
		Sub	16
	Não	Supra	4
		Sub	3
P. aeruginosa	Sim	Supra	1
		Sub	0
	Não	Supra	0
		Sub	1
EBV	Sim	Supra	7
		Sub	3
	Não	Supra	2
		Sub	0
A. israelli	Sim	Supra	10
		Sub	30
	Não	Supra	4
		Sub	8
CMV	Sim	Supra	12
		Sub	26
	Não	Supra	4
		Sub	3
F. necrophorum	Sim	Supra	0
		Sub	0
	Não	Supra	0
		Sub	0
P. endodontalis	Sim	Supra	0
		Sub	14
	Não	Supra	0
		Sub	5
Enterobacteriaceae	Sim	Supra	5
		Sub	3
	Não	Supra	0
		Sub	0
S. sputigena	Sim	Supra	35
		Sub	24
	Não	Supra	5
		Sub	6
Enterococcus sp	Sim	Supra	18
		Sub	4
	Não	Supra	3
		Sub	0
Stafilococus sp	Sim	Supra	27
		Sub	28
	Não	Supra	5
		Sub	4

1 Localização

Anexo D.4 – Tabelas com análises estatísticas utilizadas no trabalho – Frequências de microrganismos

	Frequency table: PGSub (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	104	104	36,7491
1	14	118	4,9470
Missing	165	283	58,3038

	Frequency table: PGSup (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	96	96	33,9222
1	22	118	7,7738
Missing	165	283	58,3038

	Frequency table: Pisub (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	111	111	39,2226
1	7	118	2,4735
Missing	165	283	58,3038

	Frequency table: Pisup (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	108	108	38,1625
1	10	118	3,5335
Missing	165	283	58,3038

	Frequency table: TFsub (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	91	91	32,1554
1	27	118	9,5406
Missing	165	283	58,3038

	Frequency table: TFsup (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	101	101	35,6890
1	17	118	6,0070
Missing	165	283	58,3038

	Frequency table: Ecsub (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	104	104	36,7491
1	14	118	4,9470
Missing	165	283	58,3038

	Frequency table: Ecsup (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	102	102	36,0424(
1	16	118	5,65371
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: Tdsub (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	108	108	38,16254
1	10	118	3,53357
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: Tdsup (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	115	115	40,63604
1	3	118	1,06007
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: Pnsub (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	104	104	36,74912
1	14	118	4,94700
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: Pnsup (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	107	107	37,80919
1	11	118	3,88693
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: Aasub (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	117	117	41,34276
1	1	118	0,35336
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: Aasup (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	118	118	41,69611
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: Crsub (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	86	86	30,38869
1	32	118	11,30742
Missing	165	283	58,30389

Category	Frequency table: Crsup (lirastatv1)		
	Count	Cumulative Count	Percent
0	49	49	17,3144
1	69	118	24,3816
Missing	165	283	58,3038

Category	Frequency table: Dpsub (lirastatv1)		
	Count	Cumulative Count	Percent
0	114	114	40,2826
1	4	118	1,4134
Missing	165	283	58,3038

Category	Frequency table: Dpsup (lirastatv1)		
	Count	Cumulative Count	Percent
0	109	109	38,5159
1	9	118	3,1802
Missing	165	283	58,3038

Category	Frequency table: Fnsub (lirastatv1)		
	Count	Cumulative Count	Percent
0	101	101	35,6890
1	17	118	6,0070
Missing	165	283	58,3038

Category	Frequency table: Fnsup (lirastatv1)		
	Count	Cumulative Count	Percent
0	103	103	36,3957
1	15	118	5,3003
Missing	165	283	58,3038

Category	Frequency table: Efsub (lirastatv1)		
	Count	Cumulative Count	Percent
0	117	117	41,3427
1	1	118	0,3533
Missing	165	283	58,3038

Category	Frequency table: Efsup (lirastatv1)		
	Count	Cumulative Count	Percent
0	117	117	41,3427
1	1	118	0,3533
Missing	165	283	58,3038

Category	Frequency table: Efmsub (lirastatv1)		
	Count	Cumulative Count	Percent
0	117	117	41,3427
1	1	118	0,3533
Missing	165	283	58,3038

Frequency table: Efmsup (lirastatv1)			
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	111	111	39,22261
1	7	118	2,47350
Missing	165	283	58,30389

Frequency table: Arsub (lirastatv1)			
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	114	114	40,28269
1	4	118	1,41343
Missing	165	283	58,30389

Frequency table: Arsup (lirastatv1)			
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	117	117	41,34276
1	1	118	0,35336
Missing	165	283	58,30389

Frequency table: Pgusub (lirastatv1)			
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	118	118	41,69611
Missing	165	283	58,30389

Frequency table: Pgusup (lirastatv1)			
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	118	118	41,69611
Missing	165	283	58,30389

Frequency table: fsub (lirastatv1)			
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	118	118	41,69611
Missing	165	283	58,30389

Frequency table: fsup (lirastatv1)			
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	116	116	40,98940
1	2	118	0,70671
Missing	165	283	58,30389

Frequency table: msub (lirastatv1)			
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	90	90	31,80212
1	28	118	9,89399
Missing	165	283	58,30389

Frequency table: msup (lirastatv1)			
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	80	80	28,26855
1	38	118	13,42756
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: psub (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	99	99	34,98233
1	19	118	6,71378
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: psup (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	90	90	31,80212
1	28	118	9,89399
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: pasub (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	117	117	41,34276
1	1	118	0,35336
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: pasup (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	117	117	41,34276
1	1	118	0,35336
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: ebvsub (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	115	115	40,63604
1	3	118	1,06007
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: ebvsup (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	109	109	38,51590
1	9	118	3,18021
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: Aisub (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	80	80	28,26855
1	38	118	13,42756
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: Aisup (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	104	104	36,74912
1	14	118	4,94700
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: cmvsub (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	89	89	31,44876
1	29	118	10,24735
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: cmvsup (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	102	102	36,04240
1	16	118	5,65371
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: Fnsub (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	118	118	41,69611
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: Fnsup (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	118	118	41,69611
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: Pesub (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	99	99	34,98233
1	19	118	6,71378
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: Pesup (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	118	118	41,69611
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: Esub (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	115	115	40,63604
1	3	118	1,06007
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: Esup (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	113	113	39,92933
1	5	118	1,76678
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: Sssub (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	88	88	31,09541
1	30	118	10,60071
Missing	165	283	58,30389

	Frequency table: Sssup (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	78	78	27,5618
1	40	118	14,1342
Missing	165	283	58,3038

	Frequency table: ESPsub (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	118	118	41,6961
Missing	165	283	58,3038

	Frequency table: ESPsup (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	118	118	41,6961
Missing	165	283	58,3038

	Frequency table: estsub (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	86	86	30,3886
1	32	118	11,3074
Missing	165	283	58,3038

	Frequency table: estsup (lirastatv1)		
Category	Count	Cumulative Count	Percent
0	86	86	30,3886
1	32	118	11,3074
Missing	165	283	58,3038

Anexo D.5 – Tabelas com análises estatísticas utilizadas no trabalho – Correlações entre as variáveis

Na sequência, foram analisadas as correlações entre as variáveis, com nível de significância 0,05. Todas as variáveis que possuem valores em **vermelho** possuem relação entre si dentro da significância esperada.Os valores em vermelho negativos a relação é inversamente proporcional, ou seja, quanto mais um valor cresce o outro diminui.Os valores em vermelho positivos a relação é direta, ou seja, quanto mais um valor cresce o outro também cresce.

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)			
		Idade	GM	CD4
Idade		1,000000	-0,175890	0,545821
GM		-0,175890	1,000000	-0,194220
CD4		0,545821	-0,194220	1,000000
CD8		0,359830	-0,140178	0,390789
CD4CD8		0,377261	-0,206188	0,905952
Log		0,438188	-0,278580	0,700102
HB		0,337114	0,011757	0,392076
HT		0,348161	0,014588	0,463441
Leucócitos		-0,164462	0,528026	-0,087207
Plaquetas		-0,004277	0,365402	0,319658
Colesterol		0,178915	-0,234969	0,080181
Triglicérides		0,274632	-0,233246	-0,147434
PGSub		0,093888	0,108866	0,026683
PGSup		-0,054238	-0,162650	0,138127
Pisub		-0,007753	0,404520	0,097985
Pisup		-0,146047	0,108866	0,008931
Tfsub		0,289894	0,211445	-0,144439
Tfsup		0,091307	-0,112367	0,319952
Ecsub		0,111119	-0,112367	-0,204952
Ecsup		0,526945	0,314373	0,516821
Tdsub		0,160845	0,585540	-0,035319
Tdsup				
Pnsub				
Pnsup		-0,126624	-0,112367	0,103569
Aasub				
Aasup				
Crsub		0,185844	0,314373	-0,174190
Crsup		0,414951	0,036980	0,557895
Dpsub				
Dpsup				
Fnsub		-0,226305	0,585540	0,020588
Fnsup		0,473648	-0,241825	0,563389
Efsub				
Efsup		0,229991	0,404520	-0,146785
Efmsub				
Efmsup		0,045901	-0,204124	-0,008821
Arsub				
Arsup				
Pgusub				
Pgusup				

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)			
		Idade	GM	CD4
fsub				
fsup				
msub		0,201858	0,421857	-0,153655
msup		-0,037433	0,009391	-0,043150
psub		0,170555	-0,112367	-0,052786
psup		-0,067955	0,109563	-0,185831
pasub				
pasup				
ebvsub		-0,047376	-0,112367	-0,222170
ebvsup		-0,080641	-0,241825	0,057900
Aisub		0,081891	0,421857	-0,060950
Aisup		-0,087000	-0,112367	-0,189131
cmvsub		0,153866	0,036274	-0,278342
cmvsup		0,206127	0,233333	-0,147515
Fnsub				
Fnsup				
Pesub		0,229991	0,404520	-0,146785
Pesup				
Esub				
Esup				
Sssub		0,049402	0,233333	-0,211245
Sssup		-0,150418	0,166993	-0,073826
ESPsub		-0,126624	-0,112367	0,103569
ESPsup		0,083723	0,057735	-0,003682
estsub		-0,038077	0,421857	-0,292008
estsup		0,141875	0,421857	-0,355689

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)				
	CD8	CD4CD8	Log	HB	HT
Idade	0,359830	0,377261	0,438188	0,337114	0,348161
GM	-0,140178	-0,206188	-0,278580	0,011757	0,014588
CD4	0,390789	0,905952	0,700102	0,392076	0,463441
CD8	1,000000	0,132633	0,297083	0,313907	0,153594
CD4CD8	0,132633	1,000000	0,610638	0,457944	0,567256
Log	0,297083	0,610638	1,000000	0,144713	0,324959
HB	0,313907	0,457944	0,144713	1,000000	0,779221
HT	0,153594	0,567256	0,324959	0,779221	1,000000
Leucócitos	-0,169925	-0,059807	-0,145886	-0,127326	-0,079629
Plaquetas	0,417573	0,124937	0,228821	-0,036591	0,121839
Colesterol	0,195411	0,012226	0,361095	0,211554	0,119434
Triglicérides	0,606526	-0,263495	-0,098581	-0,048736	-0,208257
PGSub	0,007020	0,064600	0,103732	0,165115	0,494165
PGSup	-0,037695	0,214372	0,205394	-0,064330	0,355238
Pisub	0,027335	0,123983	-0,113269	0,122736	0,165578
Pisup	-0,114287	0,053648	0,105976	-0,242705	0,155753
Tfsub	0,090857	-0,195780	-0,134302	0,359153	0,251229
Tfsup	0,288540	0,148099	0,404157	-0,068325	-0,201679
Ecsub	-0,177995	-0,225687	-0,111385	-0,104149	-0,133816

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)				
	CD8	CD4CD8	Log	HB	HT
Ecsup	0,296639	0,360892	0,313434	0,315541	0,231772
Tdsub	0,065870	-0,047427	-0,163388	0,350511	0,355238
Tdsup					
Pnsub					
Pnsup	-0,125299	0,334991	-0,119925	0,337681	0,285335
Aasub					
Aasup					
Crsub	-0,133522	-0,115926	-0,219712	0,225594	0,201703
Crsup	0,490785	0,499364	0,451211	0,516870	0,606322
Dpsub					
Dpsup					
Fnsub	0,047129	0,022386	-0,163956	0,125805	0,066325
Fnsup	0,190565	0,409547	0,592415	-0,102070	0,113645
Efsub					
Efsup	0,063677	-0,189514	-0,112484	0,361564	0,325255
Efmsub					
Efmsup	0,366267	-0,019364	0,108694	-0,138581	0,133998
Arsub					
Arsup					
Pgusub					
Pgusup					
Fsub					
Fsup					
Msub	-0,052671	-0,176341	-0,204147	0,230193	0,216184
Msup	0,071100	-0,065279	-0,000125	-0,248967	-0,071218
Psub	0,061860	-0,080996	-0,073081	0,134678	0,021869
Psup	-0,118743	-0,336785	-0,110394	-0,423672	-0,485923
Pasub					
Pasup					
Ebvsub	-0,401041	-0,068938	-0,109533	-0,199680	-0,137808
Ebvsup	-0,073153	0,133836	0,034860	0,090673	0,042768
Aisub	-0,019937	-0,012063	-0,209585	0,353117	0,349132
Aisup	-0,182537	-0,183485	-0,114839	-0,283270	-0,233614
Cmvsub	-0,220043	-0,197017	-0,219712	0,193470	0,137270
Cmvsup	0,035457	-0,188304	-0,004705	0,273893	0,233664
Fnsub					
Fnsup					
Pesub	0,063677	-0,189514	-0,112484	0,361564	0,325255
Pesup					
Esub	-0,125299	0,334991	-0,119925	0,337681	0,285335
Esup	0,315955	-0,086420	0,049406	0,075806	0,223613
Sssub	-0,231139	-0,119747	-0,261489	0,155813	0,101429
Sssup	-0,104211	-0,046503	-0,055405	0,023678	-0,120747
ESPsub					
ESPsup					
estsub	-0,097783	-0,373474	-0,202396	-0,109657	-0,110141
estsup	-0,271629	-0,420932	-0,202246	-0,196428	-0,170572

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)

	Leucócitos	Plaquetas	Colesterol	Triglicérides	PGSub
Idade	-0,164462	-0,004277	0,178915	0,274632	0,093888
GM	0,528026	0,365402	-0,234969	-0,233246	0,108866
CD4	-0,087207	0,319658	0,080181	-0,147434	0,026683
CD8	-0,169925	0,417573	0,195411	0,606526	0,007020
CD4CD8	-0,059807	0,124937	0,012226	-0,263495	0,064600
Log	-0,145886	0,228821	0,361095	-0,098581	0,103732
HB	-0,127326	-0,036591	0,211554	-0,048736	0,165115
HT	-0,079629	0,121839	0,119434	-0,208257	0,494165
Leucócitos	1,000000	0,248188	0,220548	-0,075140	-0,101527
Plaquetas	0,248188	1,000000	-0,104414	-0,109759	0,242383
Colesterol	0,220548	-0,104414	1,000000	0,218393	-0,064878
Triglicérides	-0,075140	-0,109759	0,218393	1,000000	-0,188833
PGSub	-0,101527	0,242383	-0,064878	-0,188833	1,000000
PGSup	-0,090857	0,156262	0,003326	-0,135937	0,796819
Pisub	-0,062977	0,367186	-0,284181	-0,091709	-0,082572
Pisup	0,486735	0,334933	0,127120	-0,148808	0,233333
TFsub	-0,070035	-0,036779	-0,093298	0,013959	0,338648
TFsup	-0,046299	0,511037	0,238712	-0,099053	-0,082572
Ecsub	-0,087994	-0,181248	0,177523	-0,021203	-0,082572
Ecsup	-0,104875	0,548362	-0,120756	-0,155482	0,162896
Tdsub	-0,076071	0,399190	-0,286545	-0,156136	0,338648
Tdsup					
Pnsub					
Pnsup	-0,053248	-0,247179	-0,189615	-0,115211	-0,082572
Aasub					
Aasup					
Crsub	-0,139197	0,004977	-0,207550	-0,059856	0,162896
Crsup	0,121798	0,447259	0,276593	0,221369	0,079259
Dpsub					
Dpsup					
Fnsub	-0,107253	0,256036	-0,350961	-0,168893	-0,119523
Fnsup	-0,134561	0,329073	0,145610	-0,127821	0,162896
Efsub					
Efsup	-0,042130	0,184375	-0,111738	-0,124024	0,550482
Efmsub					
Efmsup	-0,117517	0,129871	0,076594	0,559190	0,233333
Arsub					
Arsup					
Pgusub					
Pgusup					
fsub					
fsup					
msub	-0,116928	0,224236	-0,132246	-0,143471	0,233333
msup	0,349771	0,300164	0,088833	0,190324	0,218521
psub	-0,054638	-0,235192	-0,017172	0,143311	-0,082572
Psup	-0,002705	0,051339	-0,289953	-0,092471	-0,256174
Pasub					
Pasup					
Ebvsub	-0,098973	-0,307118	0,027330	-0,038829	-0,082572
Ebvsup	-0,122747	-0,177226	0,067795	-0,126241	-0,177705
Aisub	-0,095889	0,267789	-0,189508	-0,157702	0,616667
Aisup	-0,044909	-0,040393	-0,017172	-0,034423	-0,082572
Cmvsub	-0,138449	-0,283645	0,022902	0,068962	0,162896
Cmvsup	-0,138504	0,003865	0,106065	-0,016103	0,108866
Fnsub					

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)				
	Leucócitos	Plaquetas	Colesterol	Triglicérides	PGSub
Fnsup					
Pesub	-0,042130	0,184375	-0,111738	-0,124024	0,550482
Pesup					
Esub					
Esup					
Sssub	0,062142	-0,264324	-0,177213	0,002779	0,108866
Sssup	0,266718	0,025234	0,231161	-0,026338	-0,230089
ESPsub	-0,053248	-0,247179	-0,189615	-0,115211	-0,082572
ESPsup	0,230057	0,526334	0,188887	0,283348	0,530330
Estsub	0,136387	0,093576	-0,246770	-0,184386	0,233333
Estsup	0,125446	-0,038898	-0,071615	-0,115899	0,233333

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)				
	PGSup	Pisub	Pisup	TFsub	TFsup
Idade	-0,054238	-0,007753	-0,146047	0,289894	0,091307
GM	-0,162650	0,404520	0,108866	0,211445	-0,112367
CD4	0,138127	0,097985	0,008931	-0,144439	0,319952
CD8	-0,037695	0,027335	-0,114287	0,090857	0,288540
CD4CD8	0,214372	0,123983	0,053648	-0,195780	0,148099
Log	0,205394	-0,113269	0,105976	-0,134302	0,404157
HB	-0,064330	0,122736	-0,242705	0,359153	-0,068325
HT	0,355238	0,165578	0,155753	0,251229	-0,201679
Leucócitos	-0,090857	-0,062977	0,486735	-0,070035	-0,046299
Plaquetas	0,156262	0,367186	0,334933	-0,036779	0,511037
Colesterol	0,003326	-0,284181	0,127120	-0,093298	0,238712
Triglicérides	-0,135937	-0,091709	-0,148808	0,013959	-0,099053
PGSub	0,796819	-0,082572	0,233333	0,338648	-0,082572
PGSup	1,000000	-0,065795	0,338648	-0,095238	-0,065795
Pisub	-0,065795	1,000000	-0,082572	-0,065795	-0,045455
Pisup	0,338648	-0,082572	1,000000	-0,119523	-0,082572
Tfsub	-0,095238	-0,065795	-0,119523	1,000000	-0,065795
Tfsup	-0,065795	-0,045455	-0,082572	-0,065795	1,000000
Ecsub	-0,065795	-0,045455	-0,082572	-0,065795	-0,045455
Ecsup	-0,141598	0,464660	-0,177705	0,265497	0,464660
Tdsub	-0,095238	0,690849	-0,119523	0,452381	-0,065795
Tdsup					
Pnsub					
Pnsup	-0,065795	-0,045455	-0,082572	-0,065795	-0,045455
Aasub					
Aasup					
Crsub	-0,141598	0,464660	-0,177705	0,672593	-0,097823
Crsup	-0,040600	0,186989	0,079259	-0,040600	0,186989
Dpsub					
Dpsup					
Fnsub	-0,095238	0,690849	-0,119523	-0,095238	-0,065795
Fnsup	0,265497	-0,097823	0,162896	-0,141598	0,464660
Efsub					
Efsup	-0,065795	-0,045455	-0,082572	0,690849	-0,045455

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)				
	PGSup	Pisub	Pisup	TFsub	TFsup
Efmsub					
Efmsup	0,338648	-0,082572	0,233333	-0,119523	-0,082572
Arsub					
Arsup					
Pgusub					
Pgusup					
fsub					
fsup					
msub	-0,119523	0,550482	-0,150000	0,338648	-0,082572
msup	0,384900	-0,170941	0,218521	-0,247436	0,265908
psub	-0,065795	-0,045455	-0,082572	0,690849	-0,045455
psup	-0,204124	-0,141019	0,024398	0,131223	0,322329
pasub					
pasup					
ebvsub	-0,065795	-0,045455	-0,082572	-0,065795	-0,045455
ebvsup	-0,141598	-0,097823	-0,177705	-0,141598	-0,097823
Aisub	0,338648	0,550482	-0,150000	0,338648	-0,082572
Aisup	-0,065795	-0,045455	0,550482	-0,065795	-0,045455
cmvsub	-0,141598	-0,097823	-0,177705	0,672593	-0,097823
cmvsup	-0,162650	0,404520	0,108866	0,585540	-0,112367
Fnsub					
Fnsup					
Pesub	-0,065795	-0,045455	-0,082572	0,690849	-0,045455
Pesup					
Esub					
Esup					
Sssub	-0,162650	-0,112367	-0,204124	0,585540	-0,112367
Sssup	-0,183340	-0,126660	0,063914	0,168061	0,358870
ESPsub	-0,065795	-0,045455	-0,082572	-0,065795	-0,045455
ESPsup	0,422577	-0,155700	0,259272	0,098601	0,291937
estsub	-0,119523	-0,082572	-0,150000	0,338648	-0,082572
estsup	-0,119523	-0,082572	-0,150000	0,338648	-0,082572

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)					
	Ecsub	Ecsup	Tdsub	Tdsup	Pnsub	Pnsup
Idade	0,111119	0,526945	0,160845			-0,126624
GM	-0,112367	0,314373	0,585540			-0,112367
CD4	-0,204952	0,516821	-0,035319			0,103569
CD8	-0,177995	0,296639	0,065870			-0,125299
CD4CD8	-0,225687	0,360892	-0,047427			0,334991
Log	-0,111385	0,313434	-0,163388			-0,119925
HB	-0,104149	0,315541	0,350511			0,337681
HT	-0,133816	0,231772	0,355238			0,285335
Leucócitos	-0,087994	-0,104875	-0,076071			-0,053248
Plaquetas	-0,181248	0,548362	0,399190			-0,247179
Colesterol	0,177523	-0,120756	-0,286545			-0,189615
Triglicérides	-0,021203	-0,155482	-0,156136			-0,115211
PGSub	-0,082572	0,162896	0,338648			-0,082572

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)					
	Ecsub	Ecsup	Tdsub	Tdsup	Pnsub	Pnsup
PGSup	-0,065795	-0,141598	-0,095238			-0,065795
Pisub	-0,045455	0,464660	0,690849			-0,045455
Pisup	-0,082572	-0,177705	-0,119523			-0,082572
Tfsub	-0,065795	0,265497	0,452381			-0,065795
Tfsup	-0,045455	0,464660	-0,065795			-0,045455
Ecsub	1,000000	-0,097823	-0,065795			-0,045455
Ecsup	-0,097823	1,000000	0,672593			-0,097823
Tdsub	-0,065795	0,672593	1,000000			-0,065795
Tdsup						
Pnsub						
Pnsup	-0,045455	-0,097823	-0,065795			1,000000
Aasub						
Aasup						
Crsub	-0,097823	0,394737	0,672593			-0,097823
Crsup	-0,243086	0,402422	0,270666			0,186989
Dpsub						
Dpsup						
Fnsub	-0,065795	0,265497	0,452381			-0,065795
Fnsup	0,464660	0,394737	-0,141598			-0,097823
Efsub						
Efsup	-0,045455	0,464660	0,690849			-0,045455
Efmsub						
Efmsup	-0,082572	-0,177705	-0,119523			-0,082572
Arsub						
Arsup						
Pgusub						
Pgusup						
Fsub						
Fsup						
Msub	0,550482	0,503497	0,796819			-0,082572
Msup	0,265908	-0,132847	-0,247436			0,265908
Psub	-0,045455	-0,097823	-0,065795			-0,045455
Psup	-0,141019	-0,054194	-0,204124			-0,141019
Pasub						
Pasup						
Ebvsub	-0,045455	-0,097823	-0,065795			-0,045455
Ebvsup	-0,097823	-0,210526	-0,141598			-0,097823
Aisub	-0,082572	0,503497	0,796819			-0,082572
Aisup	-0,045455	-0,097823	-0,065795			-0,045455
Cmvsub	-0,097823	0,092105	0,265497			-0,097823
Cmvsup	-0,112367	0,314373	0,585540			-0,112367
Fnsub						
Fnsup						
Pesub	-0,045455	0,464660	0,690849			-0,045455
Pesup						
Esub						
Esup						
Sssub	-0,112367	0,036274	0,211445			0,404520
Sssup	-0,126660	-0,011358	-0,183340			-0,126660
ESPsub	-0,045455	-0,097823	-0,065795			1,000000

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)					
	Ecsub	Ecsup	Tdsub	Tdsup	Pnsub	Pnsup
ESPsup	-0,155700	0,146599	0,098601			-0,155700
estsub	-0,082572	0,162896	0,338648			-0,082572
estsup	0,550482	0,162896	0,338648			-0,082572

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)					
	Aasub	Aasup	Crsub	Crsup	Dpsub	Dpsup
Idade			0,185844	0,414951		
GM			0,314373	0,036980		
CD4			-0,174190	0,557895		
CD8			-0,133522	0,490785		
CD4CD8			-0,115926	0,499364		
Log			-0,219712	0,451211		
HB			0,225594	0,516870		
HT			0,201703	0,606322		
Leucócitos			-0,139197	0,121798		
Plaquetas			0,004977	0,447259		
Colesterol			-0,207550	0,276593		
Triglicérides			-0,059856	0,221369		
PGSub			0,162896	0,079259		
PGSup			-0,141598	-0,040600		
Pisub			0,464660	0,186989		
Pisup			-0,177705	0,079259		
TFsub			0,672593	-0,040600		
TFsup			-0,097823	0,186989		
Ecsub			-0,097823	-0,243086		
Ecsup			0,394737	0,402422		
Tdsub			0,672593	0,270666		
Tdsup						
Pnsub						
Pnsup			-0,097823	0,186989		
Aasub						
Aasup						
Crsub			1,000000	-0,060363		
Crsup			-0,060363	1,000000		
Dpsub						
Dpsup						
Fnsub			0,265497	-0,040600		
Fnsup			-0,210526	0,171029		
Efsub						
Efsup			0,464660	0,186989		
Efmsub						
Efmsup			-0,177705	0,339683		
Arsub						
Arsup						
Pgusub						
Pgusup						
Fsub						
Fsup						
Msub			0,503497	0,079259		

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)					
	Aasub	Aasup	Crsub	Crsup	Dpsub	Dpsup
Msup			-0,367884	0,164083		
Psub			0,464660	-0,243086		
Psup			-0,054194	-0,372934		
Pasub						
Pasup						
Ebvsub			0,464660	-0,243086		
Ebvsup			0,092105	-0,060363		
Aisub			0,503497	0,079259		
Aisup			-0,097823	-0,243086		
Cmvsub			0,697368	-0,060363		
Cmvsup			0,592472	0,036980		
Fnsub						
Fnsup						
Pesub			0,464660	0,186989		
Pesup						
Esub						
Esup						
Sssub			0,314373	0,036980		
Sssup			0,249871	-0,078158		
ESPsub			-0,097823	0,186989		
ESPsup			-0,094242	0,456365		
estsub			0,162896	-0,181164		
estsup			0,162896	-0,181164		

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)					
	Fnsub	Fnsup	Efsub	Efsup	Efmsub	Efmsup
Idade	-0,226305	0,473648		0,229991		0,045901
GM	0,585540	-0,241825		0,404520		-0,204124
CD4	0,020588	0,563389		-0,146785		-0,008821
CD8	0,047129	0,190565		0,063677		0,366267
CD4CD8	0,022386	0,409547		-0,189514		-0,019364
Log	-0,163956	0,592415		-0,112484		0,108694
HB	0,125805	-0,102070		0,361564		-0,138581
HT	0,066325	0,113645		0,325255		0,133998
Leucócitos	-0,107253	-0,134561		-0,042130		-0,117517
Plaquetas	0,256036	0,329073		0,184375		0,129871
Colesterol	-0,350961	0,145610		-0,111738		0,076594
Triglicérides	-0,168893	-0,127821		-0,124024		0,559190
PGSub	-0,119523	0,162896		0,550482		0,233333
PGSup	-0,095238	0,265497		-0,065795		0,338648
Pisub	0,690849	-0,097823		-0,045455		-0,082572
Pisup	-0,119523	0,162896		-0,082572		0,233333
TFsub	-0,095238	-0,141598		0,690849		-0,119523
TFsup	-0,065795	0,464660		-0,045455		-0,082572
Ecsub	-0,065795	0,464660		-0,045455		-0,082572
Ecsup	0,265497	0,394737		0,464660		-0,177705
Tdsub	0,452381	-0,141598		0,690849		-0,119523

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)					
	Fnsub	Fnsup	Efsub	Efsup	Efmsub	Efmsup
Tdsup						
Pnsub						
Pnsup	-0,065795	-0,097823		-0,045455		-0,082572
Aasub						
Aasup						
Crsub	0,265497	-0,210526		0,464660		-0,177705
Crsup	-0,040600	0,171029		0,186989		0,339683
Dpsub						
Dpsup						
Fnsub	1,000000	-0,141598		-0,065795		-0,119523
Fnsup	-0,141598	1,000000		-0,097823		0,162896
Efsub						
Efsup	-0,065795	-0,097823		1,000000		-0,082572
Efmsub						
Efmsup	-0,119523	0,162896		-0,082572		1,000000
Arsub						
Arsup						
Pgusub						
Pgusup						
fsub						
fsup						
msub	0,338648	0,162896		0,550482		-0,150000
msup	-0,247436	0,337227		-0,170941		0,218521
psub	-0,065795	-0,097823		-0,045455		-0,082572
psup	0,131223	-0,054194		-0,141019		-0,256174
pasub						
pasup						
ebvsub	-0,065795	-0,097823		-0,045455		-0,082572
ebvsup	-0,141598	-0,210526		-0,097823		-0,177705
Aisub	0,338648	-0,177705		0,550482		-0,150000
Aisup	-0,065795	-0,097823		-0,045455		-0,082572
cmvsub	-0,141598	-0,210526		0,464660		0,162896
cmvsup	0,211445	-0,241825		0,404520		-0,204124
Fnsub						
Fnsup						
Pesub	-0,065795	-0,097823		1,000000		-0,082572
Pesup						
Esub						
Esup						
Sssub	-0,162650	-0,241825		0,404520		0,108866
Sssup	0,168061	-0,011358		-0,126660		0,063914
ESPsub	-0,065795	-0,097823		-0,045455		-0,082572
ESPsup	-0,225374	0,146599		0,291937		0,530330
estsub	-0,119523	-0,177705		0,550482		-0,150000
estsup	-0,119523	0,162896		0,550482		-0,150000

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)						
	Arsub	Arsup	Pgusub	Pgusup	fsub	fsup	msub

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)						
	Arsub	Arsup	Pgusub	Pgusup	fsub	fsup	msub
Idade							0,201858
GM							0,421857
CD4							-0,153655
CD8							-0,052671
CD4CD8							-0,176341
Log							-0,204147
HB							0,230193
HT							0,216184
Leucócitos							-0,116928
Plaquetas							0,224236
Colesterol							-0,132246
Triglicérides							-0,143471
PGSub							0,233333
PGSup							-0,119523
Pisub							0,550482
Pisup							-0,150000
TFsub							0,338648
TFsup							-0,082572
Ecsub							0,550482
Ecsup							0,503497
Tdsub							0,796819
Tdsup							
Pnsub							
Pnsup							-0,082572
Aasub							
Aasup							
Crsub							0,503497
Crsup							0,079259
Dpsub							
Dpsup							
Fnsub							0,338648
Fnsup							0,162896
Efsub							
Efsup							0,550482
Efmsub							
Efmsup							-0,150000
Arsub							
Arsup							
Pgusub							
Pgusup							
fsub							
fsup							
msub							1,000000
msup							-0,046004
psub							-0,082572
psup							-0,256174
pasub							
pasup							
ebvsub							-0,082572
ebvsup							-0,177705
Aisub							0,616667
Aisup							-0,082572
cmvsub							0,162896

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)						
	Arsub	Arsup	Pgusub	Pgusup	fsub	fsup	msub
cmvsup							0,421857
Fnsub							
Fnsup							
Pesub							0,550482
Pesup							
Esub							
Esup							
Sssub							0,108866
Sssup							-0,230089
ESPsub							-0,082572
ESPsup							-0,011785
estsub							0,233333
estsup							0,616667

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)					
	msup	psub	psup	pasub	pasup	ebvsub
Número do Paciente	0,232874	-0,067447	0,116749			-0,287066
Idade	-0,037433	0,170555	-0,067955			-0,047376
GM	0,009391	-0,112367	0,109563			-0,112367
CD4	-0,043150	-0,052786	-0,185831			-0,222170
CD8	0,071100	0,061860	-0,118743			-0,401041
CD4CD8	-0,065279	-0,080996	-0,336785			-0,068938
Log	-0,000125	-0,073081	-0,110394			-0,109533
HB	-0,248967	0,134678	-0,423672			-0,199680
HT	-0,071218	0,021869	-0,485923			-0,137808
Leucócitos	0,349771	-0,054638	-0,002705			-0,098973
Plaquetas	0,300164	-0,235192	0,051339			-0,307118
Colesterol	0,088833	-0,017172	-0,289953			0,027330
Triglicérides	0,190324	0,143311	-0,092471			-0,038829
PGSub	0,218521	-0,082572	-0,256174			-0,082572
PGSup	0,384900	-0,065795	-0,204124			-0,065795
Pisub	-0,170941	-0,045455	-0,141019			-0,045455
Pisup	0,218521	-0,082572	0,024398			-0,082572
TFsub	-0,247436	0,690849	0,131223			-0,065795
TFsup	0,265908	-0,045455	0,322329			-0,045455
Ecsub	0,265908	-0,045455	-0,141019			-0,045455
Ecsup	-0,132847	-0,097823	-0,054194			-0,097823
Tdsub	-0,247436	-0,065795	-0,204124			-0,065795
Tdsup						
Pnsub						
Pnsup	0,265908	-0,045455	-0,141019			-0,045455
Aasub						
Aasup						
Crsub	-0,367884	0,464660	-0,054194			0,464660
Crsup	0,164083	-0,243086	-0,372934			-0,243086
Dpsub						
Dpsup						
Fnsub	-0,247436	-0,065795	0,131223			-0,065795
Fnsup	0,337227	-0,097823	-0,054194			-0,097823

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)					
	msup	psub	psup	pasub	pasup	ebvsub
Efsub						
Efsup	-0,170941	-0,045455	-0,141019			-0,045455
Efmsub						
Efmsup	0,218521	-0,082572	-0,256174			-0,082572
Arsub						
Arsup						
Pgusub						
Pgusup						
fsub						
fsup						
msub	-0,046004	-0,082572	-0,256174			-0,082572
msup	1,000000	-0,170941	0,050508			-0,170941
psub	-0,170941	1,000000	0,322329			-0,045455
psup	0,050508	0,322329	1,000000			-0,141019
pasub						
pasup						
ebvsub	-0,170941	-0,045455	-0,141019			1,000000
ebvsup	-0,367884	-0,097823	-0,303488			0,464660
Aisub	-0,046004	-0,082572	-0,256174			-0,082572
Aisup	-0,170941	-0,045455	0,322329			-0,045455
cmvsub	-0,367884	0,464660	-0,054194			0,464660
cmvsup	-0,422577	0,404520	0,109563			-0,112367
Fnsub						
Fnsup						
Pesub	-0,170941	-0,045455	-0,141019			-0,045455
Pesup						
Esub						
Esup						
Sssub	0,009391	0,404520	0,109563			-0,112367
Sssup	-0,070567	0,358870	0,252612			0,358870
ESPsub	0,265908	-0,045455	-0,141019			-0,045455
ESPsup	0,536745	-0,155700	-0,086258			-0,155700
estsub	-0,046004	-0,082572	0,024398			-0,082572
estsup	0,218521	-0,082572	0,024398			-0,082572

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)				
	ebvsup	Aisub	Aisup	cmvsub	cmvsup
Idade	-0,080641	0,081891	-0,087000	0,153866	0,206127
GM	-0,241825	0,421857	-0,112367	0,036274	0,233333
CD4	0,057900	-0,060950	-0,189131	-0,278342	-0,147515
CD8	-0,073153	-0,019937	-0,182537	-0,220043	0,035457
CD4CD8	0,133836	-0,012063	-0,183485	-0,197017	-0,188304
Log	0,034860	-0,209585	-0,114839	-0,219712	-0,004705
HB	0,090673	0,353117	-0,283270	0,193470	0,273893
HT	0,042768	0,349132	-0,233614	0,137270	0,233664
Leucócitos	-0,122747	-0,095889	-0,044909	-0,138449	-0,138504
Plaquetas	-0,177226	0,267789	-0,040393	-0,283645	0,003865
Colesterol	0,067795	-0,189508	-0,017172	0,022902	0,106065

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)				
	ebvsup	Aisub	Aisup	cmvsub	cmvsup
Triglicérides	-0,126241	-0,157702	-0,034423	0,068962	-0,016103
PGSub	-0,177705	0,616667	-0,082572	0,162896	0,108866
PGSup	-0,141598	0,338648	-0,065795	-0,141598	-0,162650
Pisub	-0,097823	0,550482	-0,045455	-0,097823	0,404520
Pisup	-0,177705	-0,150000	0,550482	-0,177705	0,108866
TFsub	-0,141598	0,338648	-0,065795	0,672593	0,585540
TFsup	-0,097823	-0,082572	-0,045455	-0,097823	-0,112367
Ecsub	-0,097823	-0,082572	-0,045455	-0,097823	-0,112367
Ecsup	-0,210526	0,503497	-0,097823	0,092105	0,314373
Tdsub	-0,141598	0,796819	-0,065795	0,265497	0,585540
Tdsup					
Pnsub					
Pnsup	-0,097823	-0,082572	-0,045455	-0,097823	-0,112367
Aasub					
Aasup					
Crsub	0,092105	0,503497	-0,097823	0,697368	0,592472
Crsup	-0,060363	0,079259	-0,243086	-0,060363	0,036980
Dpsub					
Dpsup					
Fnsub	-0,141598	0,338648	-0,065795	-0,141598	0,211445
Fnsup	-0,210526	-0,177705	-0,097823	-0,210526	-0,241825
Efsub					
Efsup	-0,097823	0,550482	-0,045455	0,464660	0,404520
Efmsub					
Efmsup	-0,177705	-0,150000	-0,082572	0,162896	-0,204124
Arsub					
Arsup					
Pgusub					
Pgusup					
fsub					
fsup					
msub	-0,177705	0,616667	-0,082572	0,162896	0,421857
msup	-0,367884	-0,046004	-0,170941	-0,367884	-0,422577
psub	-0,097823	-0,082572	-0,045455	0,464660	0,404520
psup	-0,303488	-0,256174	0,322329	-0,054194	0,109563
pasub					
pasup					
ebvsub	0,464660	-0,082572	-0,045455	0,464660	-0,112367
ebvsup	1,000000	-0,177705	-0,097823	0,092105	-0,241825
Aisub	-0,177705	1,000000	-0,082572	0,162896	0,421857
Aisup	-0,097823	-0,082572	1,000000	-0,097823	0,404520
cmvsub	0,092105	0,162896	-0,097823	1,000000	0,314373
cmvsup	-0,241825	0,421857	0,404520	0,314373	1,000000
Fnsub					
Fnsup					
Pesub	-0,097823	0,550482	-0,045455	0,464660	0,404520
Pesup					
Esub					
Esup					
Sssub	-0,241825	0,108866	-0,112367	0,592472	0,233333
Sssup	-0,011358	-0,230089	-0,126660	0,511100	-0,073060
ESPsub	-0,097823	-0,082572	-0,045455	-0,097823	-0,112367

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)				
	ebvsup	Aisub	Aisup	cmvsub	cmvsup
ESPsup	-0,335083	0,259272	-0,155700	0,146599	-0,163583
estsub	0,162896	0,233333	-0,082572	0,162896	0,108866
estsup	-0,177705	0,233333	-0,082572	0,162896	0,108866

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)						
	Fnsub	Fnsup	Pesub	Pesup	Esub	Esup	Sssub
Idade			0,229991				0,049402
GM			0,404520				0,233333
CD4			-0,146785				-0,211245
CD8			0,063677				-0,231139
CD4CD8			-0,189514				-0,119747
Log			-0,112484				-0,261489
HB			0,361564				0,155813
HT			0,325255				0,101429
Leucócitos			-0,042130				0,062142
Plaquetas			0,184375				-0,264324
Colesterol			-0,111738				-0,177213
Triglicérides			-0,124024				0,002779
PGSub			0,550482				0,108866
PGSup			-0,065795				-0,162650
Pisub			-0,045455				-0,112367
Pisup			-0,082572				-0,204124
TFsub			0,690849				0,585540
TFsup			-0,045455				-0,112367
Ecsub			-0,045455				-0,112367
Ecsup			0,464660				0,036274
Tdsub			0,690849				0,211445
Tdsup							
Pnsub							
Pnsup			-0,045455				0,404520
Aasub							
Aasup							
Crsub			0,464660				0,314373
Crsup			0,186989				0,036980
Dpsub							
Dpsup							
Fnsub			-0,065795				-0,162650
Fnsup			-0,097823				-0,241825
Efsub							
Efsup			1,000000				0,404520
Efmsub							
Efmsup			-0,082572				0,108866
Arsub							
Arsup							
Pgusub							
Pgusup							
fsub							
fsup							
msub			0,550482				0,108866

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)						
	Fnsub	Fnsup	Pesub	Pesup	Esub	Esup	Sssub
msup			-0,170941				0,009391
psub			-0,045455				0,404520
psup			-0,141019				0,109563
pasub							
pasup							
ebvsub			-0,045455				-0,112367
ebvsup			-0,097823				-0,241825
Aisub			0,550482				0,108866
Aisup			-0,045455				-0,112367
cmvsub			0,464660				0,592472
cmvsup			0,404520				0,233333
Fnsub							
Fnsup							
Pesub			1,000000				0,404520
Pesup							
Esub							
Esup							
Sssub			0,404520				1,000000
Sssup			-0,126660				0,166993
ESPsub			-0,045455				0,404520
ESPsup			0,291937				0,057735
estsub			0,550482				0,421857
estsup			0,550482				0,421857

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)				
	Sssup	ESPsub	ESPsup	estsub	estsup
Idade	-0,150418			-0,038077	0,141875
GM	0,166993			0,421857	0,421857
CD4	-0,073826			-0,292008	-0,355689
CD8	-0,104211			-0,097783	-0,271629
CD4CD8	-0,046503			-0,373474	-0,420932
Log	-0,055405			-0,202396	-0,202246
HB	0,023678			-0,109657	-0,196428
HT	-0,120747			-0,110141	-0,170572
Leucócitos	0,266718			0,136387	0,125446
Plaquetas	0,025234			0,093576	-0,038898
Colesterol	0,231161			-0,246770	-0,071615
Triglicérides	-0,026338			-0,184386	-0,115899
PGSub	-0,230089			0,233333	0,233333
PGSup	-0,183340			-0,119523	-0,119523
Pisub	-0,126660			-0,082572	-0,082572
Pisup	0,063914			-0,150000	-0,150000
TFsub	0,168061			0,338648	0,338648
TFsup	0,358870			-0,082572	-0,082572
Ecsub	-0,126660			-0,082572	0,550482
Ecsup	-0,011358			0,162896	0,162896
Tdsub	-0,183340			0,338648	0,338648
Tdsup					

Variable	Correlations (lirastatv1) Marked correlations are significant at p < ,05000 N=23 (Casewise deletion of missing data)				
	Sssup	ESPsub	ESPsup	estsub	estsup
Pnsub					
Pnsup	-0,126660			-0,082572	-0,082572
Aasub					
Aasup					
Crsub	0,249871			0,162896	0,162896
Crsup	-0,078158			-0,181164	-0,181164
Dpsub					
Dpsup					
Fnsub	0,168061			-0,119523	-0,119523
Fnsup	-0,011358			-0,177705	0,162896
Efsub					
Efsup	-0,126660			0,550482	0,550482
Efmsub					
Efmsup	0,063914			-0,150000	-0,150000
Arsub					
Arsup					
Pgusub					
Pgusup					
fsub					
fsup					
msub	-0,230089			0,233333	0,616667
msup	-0,070567			-0,046004	0,218521
psub	0,358870			-0,082572	-0,082572
psup	0,252612			0,024398	0,024398
pasub					
pasup					
ebvsub	0,358870			-0,082572	-0,082572
ebvsup	-0,011358			0,162896	-0,177705
Aisub	-0,230089			0,233333	0,233333
Aisup	-0,126660			-0,082572	-0,082572
cmvsub	0,511100			0,162896	0,162896
cmvsup	-0,073060			0,108866	0,108866
Fnsub					
Fnsup					
Pesub	-0,126660			0,550482	0,550482
Pesup					
Esub					
Esup					
Sssub	0,166993			0,421857	0,421857
Sssup	1,000000			-0,230089	-0,230089
ESPsub	-0,126660	1,000000	-0,155700	-0,082572	-0,082572
ESPsup	0,189814	-0,155700	1,000000	-0,011785	-0,011785
estsub	-0,230089			1,000000	0,616667
estsup	-0,230089			0,616667	1,000000

Anexo D.6 – Tabelas com análises estatísticas utilizadas no trabalho – t – Student entre grupos de pacientes e demais variáveis.

Comparando pacientes que tomaram medicação e os que não tomaram (GM – Grupo medicamentoso) identificamos que:

Da mesma forma os valores em **vermelho** são os que tem significância. Que os valores em que p-value é menor que a significância α, rejeitamos a hipótese de que os dois grupos tenham o mesmo comportamento, e aceitamos a diferença, ou seja, nestes casos o grupo que tomou medicamento (1) tem comportamento diferente do que o que não tomou (2). Que dependendo dos valores de variâncias as incidências são maiores no grupo 1 do que no grupo 2, ou vice-versa. Variância = Std.Dev.^{2}

Variable	T-tests; Grouping: GM (lirastatv1) Group 1: 1 Group 2: 2 Mean 1	Mean 2	t-value	df	p	Valid N 1	Valid N 2	Std.Dev. 1	Std.Dev. 2	F-ratio Variances	p Variances
Idade	42,4	38,8	1,49437	116	0,13779	101	17	8,83	11,2	1,611	0,15898
CD4	491,5	305,4	1,89622	113	0,06048	99	16	378,06	255,1	2,196	0,08656
CD8	1094,3	1057,3	0,22789	99	0,82020	88	13	541,29	578,3	1,141	0,67666
CD4CD8	1,7	0,3	0,43399	99	0,66524	88	13	11,47	0,2	4406,882	0,00000
Log	53,4	59,4	-0,16318	45	0,87110	37	10	76,25	173,4	5,173	0,00032
HB	12,8	12,8	-0,01614	87	0,98716	77	12	1,98	2,4	1,512	0,28920
HT	38,5	39,3	-0,44509	80	0,65745	70	12	5,70	6,8	1,411	0,37590
Leucócitos	5298,1	13585,8	-3,35524	83	0,00119	73	12	1671,94	21357,9	163,183	0,00000
Plaquetas	226169,2	260000,0	-1,25624	73	0,21303	65	10	74875,22	105423,0	1,982	0,11181
Colesterol	188,2	161,6	1,10503	67	0,27310	62	7	61,48	49,4	1,548	0,61402
Triglicérides	236,7	107,0	0,88822	67	0,37760	62	7	383,33	56,6	45,867	0,00009

T-tests; Grouping: GM (lirastatv1)
Group 1: 1
Group 2: 2

Variable	Mean 1	Mean 2	t-value	df	p	Valid N 1	Valid N 2	Std.Dev. 1	Std.Dev. 2	F-ratio Variances	p Variances
PGSub	0,108911	0,176471	-0,79231	116	0,429799	101	17	0,313081	0,392953	1,575312	0,179003
PGSup	0,188119	0,176471	0,11312	116	0,910129	101	17	0,392756	0,392953	1,001001	0,924388
Pisub	0,049505	0,117647	-1,09663	116	0,275076	101	17	0,218002	0,332106	2,320772	0,011927
Pisup	0,079208	0,117647	-0,52262	116	0,602235	101	17	0,271410	0,332106	1,497272	0,231169
TFsub	0,217822	0,294118	-0,68833	116	0,492618	101	17	0,414824	0,469668	1,281899	0,447334
TFsup	0,138614	0,176471	-0,40802	116	0,684010	101	17	0,347267	0,392953	1,280426	0,449239
Ecsub	0,128713	0,058824	0,81978	116	0,414021	101	17	0,336552	0,242536	1,925545	0,136948
Ecsup	0,118812	0,235294	-1,29609	116	0,197517	101	17	0,325181	0,437237	1,807942	0,080259
Tdsub	0,069307	0,176471	-1,46876	116	0,144604	101	17	0,255242	0,392953	2,370150	0,009865
Tdsup	0,029703	0,000000	0,71525	116	0,475890	101	17	0,170613	0,000000	0,000000	1,000000
Pnsub	0,108911	0,176471	-0,79231	116	0,429799	101	17	0,313081	0,392953	1,575312	0,179003
Pnsup	0,099010	0,058824	0,52338	116	0,601708	101	17	0,300165	0,242536	1,531683	0,334870
Aasub	0,009901	0,000000	0,40880	116	0,683439	101	17	0,099504	0,000000	0,000000	1,000000
Aasup	0,000000	0,000000		116		101	17	0,000000	0,000000		
Crsub	0,267327	0,294118	-0,22797	116	0,820072	101	17	0,444772	0,469668	1,115086	0,703731
Crsup	0,613861	0,411765	1,56748	116	0,119726	101	17	0,489291	0,507300	1,074965	0,777503
Dpsub	0,039604	0,000000	0,83015	116	0,408159	101	17	0,196000	0,000000	0,000000	1,000000
Dpsup	0,079208	0,058824	0,29056	116	0,771907	101	17	0,271410	0,242536	1,252277	0,631949
Fnsub	0,138614	0,176471	-0,40802	116	0,684010	101	17	0,347267	0,392953	1,280426	0,449239
Fnsup	0,148515	0,000000	1,70730	116	0,090442	101	17	0,357383	0,000000	0,000000	1,000000
Efsub	0,009901	0,000000	0,40880	116	0,683439	101	17	0,099504	0,000000	0,000000	1,000000
Efsup	0,000000	0,058824	-2,49109	116	0,014150	101	17	0,000000	0,242536	0,000000	1,000000
Efmsub	0,009901	0,000000	0,40880	116	0,683439	101	17	0,099504	0,000000	0,000000	1,000000
Efmsup	0,059406	0,058824	0,00932	116	0,992576	101	17	0,237562	0,242536	1,042312	0,840718
Arsub	0,029703	0,058824	-0,60957	116	0,543337	101	17	0,170613	0,242536	2,020808	0,037025
Arsup	0,009901	0,000000	0,40880	116	0,683439	101	17	0,099504	0,000000	0,000000	1,000000
Pgusub	0,000000	0,000000		116		101	17	0,000000	0,000000		
Pgusup	0,000000	0,000000		116		101	17	0,000000	0,000000		
fsub	0,000000	0,000000		116		101	17	0,000000	0,000000		
fsup	0,019802	0,000000	0,58105	116	0,562337	101	17	0,140014	0,000000	0,000000	1,000000
msub	0,207921	0,411765	-1,83843	116	0,068557	101	17	0,407844	0,507300	1,547181	0,196462
msup	0,316832	0,352941	-0,29239	116	0,770513	101	17	0,467562	0,492592	1,109934	0,712952
psub	0,158416	0,176471	-0,18581	116	0,852916	101	17	0,366952	0,392953	1,146734	0,648753
psup	0,237624	0,235294	0,02071	116	0,983512	101	17	0,427750	0,437237	1,044850	0,835707
pasub	0,000000	0,058824	-2,49109	116	0,014150	101	17	0,000000	0,242536	0,000000	1,000000
pasup	0,009901	0,000000	0,40880	116	0,683439	101	17	0,099504	0,000000	0,000000	1,000000
ebvsub	0,029703	0,000000	0,71525	116	0,475890	101	17	0,170613	0,000000	0,000000	1,000000
ebvsup	0,069307	0,117647	-0,69020	116	0,491445	101	17	0,255242	0,332106	1,692964	0,120111
Aisub	0,297030	0,470588	-1,41693	116	0,159182	101	17	0,459229	0,514496	1,255178	0,482857
Aisup	0,099010	0,235294	-1,61171	116	0,109742	101	17	0,300165	0,437237	2,121849	0,025396
cmvsub	0,257426	0,176471	0,71271	116	0,477456	101	17	0,439397	0,392953	1,250354	0,634654
cmvsup	0,118812	0,235294	-1,29609	116	0,197517	101	17	0,325181	0,437237	1,807942	0,080259
Fnsub	0,000000	0,000000		116		101	17	0,000000	0,000000		
Fnsup	0,000000	0,000000		116		101	17	0,000000	0,000000		
Pesub	0,138614	0,294118	-1,61811	116	0,108355	101	17	0,347267	0,469668	1,829180	0,074406
Pesup	0,000000	0,000000		116		101	17	0,000000	0,000000		
Esub	0,029703	0,000000	0,71525	116	0,475890	101	17	0,170613	0,000000	0,000000	1,000000
Esup	0,049505	0,000000	0,93296	116	0,352780	101	17	0,218002	0,000000	0,000000	1,000000
Sssub	0,237624	0,352941	-1,00599	116	0,316515	101	17	0,427750	0,492592	1,326155	0,393016
Sssup	0,346535	0,294118	0,41912	116	0,675904	101	17	0,478239	0,469668	1,036832	0,998665
ESPsub	0,039604	0,000000	0,83015	116	0,408159	101	17	0,196000	0,000000	0,000000	1,000000
ESPsup	0,178218	0,176471	0,01728	116	0,986245	101	17	0,384605	0,392953	1,043881	0,837617
estsub	0,277228	0,235294	0,35694	116	0,721788	101	17	0,449862	0,437237	1,058583	0,955944
estsup	0,267327	0,294118	-0,22797	116	0,820072	101	17	0,444772	0,469668	1,115086	0,703731

Anexo D.7– Tabelas com análises estatísticas utilizadas no trabalho – t – Student entre gênero e demais variáveis.

Comparando pacientes por gênero identificamos que: Da mesma forma os valores em **vermelho** são os que têm significância.Que os valores em que p-value é menor que a significância α, rejeitamos a hipótese de que os dois grupos tem o mesmo comportamento, e aceitamos a diferença, ou seja nestes casos o grupo homens (M) tem comportamento diferente do grupo mulheres (F). Que dependendo dos valores de variâncias as incidências são maiores no grupo 1 do que no grupo 2, ou vice-versa. Variância = Std.Dev.^{2}

	T-tests; Grouping: Gênero (lirastatv1) Group 1: M Group 2: F										
Variable	Mean M	Mean F	t-value	df	p	Valid N M	Valid N F	Std.Dev. M	Std.Dev. F	F-ratio Variances	p Variances
Idade	41,9	41,7	0,13659	116	0,891592	76	42	9,87	8,10	1,483	0,170438
CD4	486,5	426,4	0,83199	113	0,407170	75	40	399,46	302,03	1,749	0,058218
CD8	1171,9	947,1	2,03444	99	0,044581	64	37	544,56	517,79	1,106	0,755859
CD4CD8	0,5	3,4	-1,31330	99	0,192119	64	37	0,36	17,68	2398,108	0,000000
Log	39,6	90,5	-1,58753	45	0,119395	33	14	68,26	153,34	5,046	0,000187
HB	13,3	12,0	3,06788	87	0,002874	56	33	2,19	1,40	2,469	0,007278
HT	39,7	36,7	2,30694	80	0,023645	53	29	6,33	4,23	2,236	0,023800
Leucócitos	5270,2	8554,8	-1,75675	83	0,082648	54	31	1387,61	13677,69	97,161	0,000000
Plaquetas	219826,1	247896,6	-1,49996	73	0,137937	46	29	73060,49	87531,77	1,435	0,274389
Colesterol	187,4	182,1	0,34556	67	0,730752	45	24	68,80	42,21	2,657	0,013900
Triglicérides	257,8	159,3	1,06758	67	0,289542	45	24	445,23	96,51	21,282	0,000000

T-tests; Grouping: Gênero (lirastatv1)
Group 1: M
Group 2: F

Variable	Mean M	Mean F	t-value	df	p	Valid N M	Valid N F	Std.Dev. M	Std.Dev. F	F-ratio Variances	p Variances
PGSub	0,15789	0,04761	1,7824	116	0,07728	76	42	0,36706	0,21554	2,90021	0,00034
PGSup	0,25000	0,07142	2,4235	116	0,01691	76	42	0,43589	0,26066	2,79641	0,00053
Pisub	0,06578	0,04761	0,3969	116	0,69215	76	42	0,24956	0,21554	1,34059	0,30828
Pisup	0,06578	0,11904	-0,9902	116	0,32409	76	42	0,24956	0,32777	1,72498	0,04087
TFsub	0,25000	0,19047	0,7324	116	0,46540	76	42	0,43589	0,39743	1,20286	0,52468
TFsup	0,09210	0,23809	-2,1876	116	0,03070	76	42	0,29109	0,43108	2,19303	0,00318
Ecsub	0,11842	0,11904	-0,0099	116	0,99204	76	42	0,32525	0,32777	1,01553	0,93398
Ecsup	0,13157	0,14285	-0,1699	116	0,86538	76	42	0,34027	0,35416	1,08330	0,75046
Tdsub	0,11842	0,02381	1,7754	116	0,07844	76	42	0,32525	0,15430	4,44315	0,00000
Tdsup	0,02631	0,02381	0,0821	116	0,93470	76	42	0,16113	0,15430	1,09052	0,77502
Pnsub	0,10526	0,14285	-0,6004	116	0,54938	76	42	0,30893	0,35416	1,31430	0,30330
Pnsup	0,06578	0,14285	-1,3780	116	0,17083	76	42	0,24956	0,35416	2,01403	0,00859
Aasub	0,00000	0,02381	-1,3499	116	0,17967	76	42	0,00000	0,15430	0,00000	1,00000
Aasup	0,00000	0,00000		116		76	42	0,00000	0,00000		
Crsub	0,28947	0,23809	0,5968	116	0,55175	76	42	0,45653	0,43108	1,12156	0,69913
Crsup	0,59210	0,57142	0,2164	116	0,82903	76	42	0,49470	0,50087	1,02506	0,90706
Dpsub	0,03947	0,02381	0,4467	116	0,65589	76	42	0,19601	0,15430	1,61368	0,09670
Dpsup	0,07894	0,07142	0,1460	116	0,88410	76	42	0,27144	0,26066	1,08448	0,79036
Fnsub	0,15789	0,11904	0,5712	116	0,56891	76	42	0,36706	0,32777	1,25414	0,43297
Fnsup	0,13157	0,11904	0,1940	116	0,84649	76	42	0,34027	0,32777	1,07778	0,80757
Efsub	0,00000	0,02381	-1,3499	116	0,17967	76	42	0,00000	0,15430	0,00000	1,00000
Efsup	0,01315	0,00000	0,7419	116	0,45961	76	42	0,11470	0,00000	0,00000	1,00000
Efmsub	0,00000	0,02381	-1,3499	116	0,17967	76	42	0,00000	0,15430	0,00000	1,00000
Efmsup	0,09210	0,00000	2,0466	116	0,04295	76	42	0,29109	0,00000	0,00000	1,00000
Arsub	0,02631	0,04761	-0,6080	116	0,54436	76	42	0,16113	0,21554	1,78924	0,02908
Arsup	0,00000	0,02381	-1,3499	116	0,17967	76	42	0,00000	0,15430	0,00000	1,00000
Pgusub	0,00000	0,00000		116		76	42	0,00000	0,00000		
Pgusup	0,00000	0,00000		116		76	42	0,00000	0,00000		
fsub	0,00000	0,00000		116		76	42	0,00000	0,00000		
fsup	0,02631	0,00000	1,0563	116	0,29299	76	42	0,16113	0,00000	0,00000	1,00000
msub	0,23684	0,23809	-0,0151	116	0,98790	76	42	0,42797	0,43108	1,01459	0,93667
msup	0,32894	0,30952	0,2144	116	0,83060	76	42	0,47295	0,46790	1,02170	0,95944
psub	0,14473	0,19047	-0,6428	116	0,52157	76	42	0,35417	0,39743	1,25922	0,38378
psup	0,23684	0,23809	-0,0151	116	0,98790	76	42	0,42797	0,43108	1,01459	0,93667
pasub	0,01315	0,00000	0,7419	116	0,45961	76	42	0,11470	0,00000	0,00000	1,00000
pasup	0,00000	0,02381	-1,3499	116	0,17967	76	42	0,00000	0,15430	0,00000	1,00000
ebvsub	0,02631	0,02381	0,0821	116	0,93470	76	42	0,16113	0,15430	1,09052	0,77502
ebvsup	0,10526	0,02381	1,5998	116	0,11235	76	42	0,30893	0,15430	4,00842	0,00000
Aisub	0,32894	0,30952	0,2144	116	0,83060	76	42	0,47295	0,46790	1,02170	0,95944
Aisup	0,09210	0,16666	-1,1963	116	0,23400	76	42	0,29109	0,37719	1,67903	0,05196
cmvsub	0,25000	0,23809	0,1426	116	0,88685	76	42	0,43589	0,43108	1,02243	0,95739
cmvsup	0,10526	0,19047	-1,2927	116	0,19866	76	42	0,30893	0,39743	1,65505	0,05883
Fnsub	0,00000	0,00000		116		76	42	0,00000	0,00000		
Fnsup	0,00000	0,00000		116		76	42	0,00000	0,00000		
Pesub	0,18421	0,11904	0,9175	116	0,36075	76	42	0,39023	0,32777	1,41744	0,22490
Pesup	0,00000	0,00000		116		76	42	0,00000	0,00000		
Esub	0,01315	0,04761	-1,1352	116	0,25862	76	42	0,11470	0,21554	3,53077	0,00000
Esup	0,06578	0,00000	1,7051	116	0,09083	76	42	0,24956	0,00000	0,00000	1,00000
Sssub	0,23684	0,28571	-0,5796	116	0,56329	76	42	0,42797	0,45723	1,14141	0,61058
Sssup	0,31578	0,38095	-0,7114	116	0,47824	76	42	0,46791	0,49150	1,10336	0,70018
ESPsub	0,03947	0,02381	0,4467	116	0,65589	76	42	0,19601	0,15430	1,61368	0,09670
ESPsup	0,21052	0,11904	1,2415	116	0,21692	76	42	0,41039	0,32777	1,56768	0,11830
estsub	0,27631	0,26190	0,1671	116	0,86752	76	42	0,45014	0,44500	1,02326	0,95507
estsup	0,23684	0,33333	-1,1253	116	0,26277	76	42	0,42797	0,47711	1,24287	0,41070

Anexo D.8 – Tabelas com análises estatísticas utilizadas no trabalho – t – Student entre carga viral e demais variáveis.

Comparando pacientes por quantidade de carga viral (Grupo A e Grupo B) identificamos que: Da mesma forma os valores em **vermelho** são os que têm significância. Que os valores em que p-value é menor que a significância α, rejeitamos a hipótese de que os dois grupos tem o mesmo comportamento, e aceitamos a diferença, ou seja nestes casos o grupo que tem mais carga viral (A) tem comportamento diferente do que o que tem menos (B). Que dependendo dos valores de variâncias as incidências são maiores no grupo A do que no grupo B, ou vice-versa. Variância = Std.Dev.^{2}

Variable	T-tests; Grouping: Carga Viral (lirastatv1) Group 1: B Group 2: A										
	Mean B	Mean A	t-value	df	p	Valid N B	Valid N A	Std.Dev. B	Std.Dev. A	F-ratio Variances	p Varianc
Idade	41,0	43,8	-0,8996	77	0,37109	7	72	6,0	8,10	1,80	0,469
GM	1,1	1,0	3,41997	77	0,00100	7	72	0,4	0,00	0,00	1,000
CD4	427,9	580,5	-1,0230	77	0,30950	7	72	365,8	377,72	1,07	1,000
CD8	893,2	1135,9	-1,1183	68	0,26735	6	64	501,8	508,96	1,03	1,000
CD4CD8	0,5	2,2	-0,3211	68	0,74910	6	64	0,4	13,44	1403,2	0,000
Log	2,3	118,3	-3,2757	19	0,00397	5	16	0,3	77,79	81852,2	0,000
HB	12,6	12,9	-0,4634	61	0,64468	6	57	2,6	1,54	2,96	0,038
HT	38,4	38,9	-0,2271	57	0,82114	6	53	7,2	5,16	1,97	0,196
Leucócitos	6503,3	5332,2	1,6363	58	0,10717	6	54	2643,8	1538,63	2,95	0,040
Plaquetas	266333,	229127,	0,9959	51	0,32397	6	47	144048,	77310,9	3,47	0,019
Colesterol	191,3	193,2	-0,0466	50	0,96295	3	49	57,4	67,17	1,37	1,000
Triglicérides	151,0	245,9	-0,3872	50	0,70020	3	49	77,2	420,39	29,67	0,066

T-tests; Grouping: Carga Viral (lirastatv1)
Group 1: B
Group 2: A

Variable	Mean B	Mean A	t-value	df	p	Valid N B	Valid N A	Std.Dev. B	Std.Dev. A	F-ratio Variances	p Variances
PGSub	0,142857	0,138889	0,02858	77	0,977271	7	72	0,377964	0,348257	1,177880	0,655900
PGSup	0,000000	0,208333	-1,33995	77	0,184202	7	72	0,000000	0,408966	0,000000	1,000000
Pisub	0,000000	0,069444	-0,71356	77	0,477659	7	72	0,000000	0,255992	0,000000	1,000000
Pisup	0,000000	0,069444	-0,71356	77	0,477659	7	72	0,000000	0,255992	0,000000	1,000000
TFsub	0,285714	0,222222	0,37782	77	0,706606	7	72	0,487950	0,418657	1,358418	0,486694
TFsup	0,000000	0,152778	-1,10921	77	0,270794	7	72	0,000000	0,362298	0,000000	1,000000
Ecsub	0,285714	0,125000	1,16782	77	0,246482	7	72	0,487950	0,333040	2,146636	0,116910
Ecsup	0,000000	0,138889	-1,04902	77	0,297449	7	72	0,000000	0,348257	0,000000	1,000000
Tdsub	0,285714	0,069444	1,94376	77	0,055578	7	72	0,487950	0,255992	3,633262	0,006713
Tdsup	0,000000	0,027778	-0,44152	77	0,660077	7	72	0,000000	0,165489	0,000000	1,000000
Pnsub	0,428571	0,111111	2,36848	77	0,020370	7	72	0,534522	0,316475	2,852679	0,030269
Pnsup	0,285714	0,097222	1,50088	77	0,137477	7	72	0,487950	0,298339	2,675039	0,042631
Aasub	0,000000	0,013889	-0,30999	77	0,757404	7	72	0,000000	0,117851	0,000000	1,000000
Aasup	0,000000	0,000000		77		7	72	0,000000	0,000000		
Crsub	0,571429	0,277778	1,61910	77	0,109514	7	72	0,534522	0,451046	1,404396	0,450022
Crsup	0,571429	0,625000	-0,27539	77	0,783754	7	72	0,534522	0,487520	1,202116	0,630745
Dpsub	0,000000	0,055556	-0,63351	77	0,528275	7	72	0,000000	0,230669	0,000000	1,000000
Dpsup	0,000000	0,083333	-0,78756	77	0,433371	7	72	0,000000	0,278325	0,000000	1,000000
Fnsub	0,142857	0,166667	-0,16015	77	0,873179	7	72	0,377964	0,375293	1,014286	0,846212
Fnsup	0,142857	0,125000	0,13394	77	0,893802	7	72	0,377964	0,333040	1,287982	0,547796
Efsub	0,000000	0,013889	-0,30999	77	0,757404	7	72	0,000000	0,117851	0,000000	1,000000
Efsup	0,000000	0,000000		77		7	72	0,000000	0,000000		
Efmsub	0,000000	0,013889	-0,30999	77	0,757404	7	72	0,000000	0,117851	0,000000	1,000000
Efmsup	0,000000	0,055556	-0,63351	77	0,528275	7	72	0,000000	0,230669	0,000000	1,000000
Arsub	0,000000	0,041667	-0,54465	77	0,587569	7	72	0,000000	0,201229	0,000000	1,000000
Arsup	0,000000	0,013889	-0,30999	77	0,757404	7	72	0,000000	0,117851	0,000000	1,000000
Pgusub	0,000000	0,000000		77		7	72	0,000000	0,000000		
Pgusup	0,000000	0,000000		77		7	72	0,000000	0,000000		
fsub	0,000000	0,000000		77		7	72	0,000000	0,000000		
fsup	0,000000	0,027778	-0,44152	77	0,660077	7	72	0,000000	0,165489	0,000000	1,000000
msub	0,571429	0,194444	2,31809	77	0,023101	7	72	0,534522	0,398550	1,798733	0,223316
msup	0,428571	0,305556	0,66143	77	0,510310	7	72	0,534522	0,463875	1,327792	0,512515
psub	0,142857	0,194444	-0,32822	77	0,743633	7	72	0,377964	0,398550	1,111894	0,999290
psup	0,142857	0,250000	-0,62672	77	0,532694	7	72	0,377964	0,436051	1,330986	0,779179
pasub	0,000000	0,000000		77		7	72	0,000000	0,000000		
pasup	0,142857	0,000000	3,41997	77	0,001005	7	72	0,377964	0,000000	0,000000	1,000000
ebvsub	0,000000	0,027778	-0,44152	77	0,660077	7	72	0,000000	0,165489	0,000000	1,000000
ebvsup	0,142857	0,027778	1,52385	77	0,131643	7	72	0,377964	0,165489	5,216327	0,000339
Aisub	0,428571	0,319444	0,58038	77	0,563350	7	72	0,534522	0,469533	1,295982	0,540548
Aisup	0,142857	0,097222	0,37756	77	0,706797	7	72	0,377964	0,298339	1,605024	0,316860
cmvsub	0,571429	0,263889	1,72026	77	0,089403	7	72	0,534522	0,443833	1,450418	0,415736
cmvsup	0,000000	0,125000	-0,98726	77	0,326607	7	72	0,000000	0,333040	0,000000	1,000000
Fnsub	0,000000	0,000000		77		7	72	0,000000	0,000000		
Fnsup	0,000000	0,000000		77		7	72	0,000000	0,000000		
Pesub	0,142857	0,152778	-0,06893	77	0,945227	7	72	0,377964	0,362298	1,088354	0,755614
Pesup	0,000000	0,000000		77		7	72	0,000000	0,000000		
Esub	0,000000	0,041667	-0,54465	77	0,587569	7	72	0,000000	0,201229	0,000000	1,000000
Esup	0,000000	0,055556	-0,63351	77	0,528275	7	72	0,000000	0,230669	0,000000	1,000000
Sssub	0,571429	0,263889	1,72026	77	0,089403	7	72	0,534522	0,443833	1,450418	0,415736
Sssup	0,142857	0,333333	-1,02824	77	0,307055	7	72	0,377964	0,474713	1,577465	0,594761
ESPsub	0,142857	0,041667	1,16093	77	0,249255	7	72	0,377964	0,201229	3,527950	0,008221
ESPsup	0,000000	0,208333	-1,33995	77	0,184202	7	72	0,000000	0,408966	0,000000	1,000000
estsub	0,428571	0,291667	0,74499	77	0,458544	7	72	0,534522	0,457719	1,363745	0,482318
estsup	0,285714	0,250000	0,20487	77	0,838214	7	72	0,487950	0,436051	1,252205	0,581203