



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



---

## **Monografia**

# **Fatores preditivos do ganho de CD4 em pacientes infectados pelo HIV após início da terapia antirretroviral**

**Ailida Dias Cheles Nascimento**

Salvador (Bahia)  
2018

## FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Número de Cutter	<p>Nascimento, Ailida Dias Cheles</p> <p>Fatores preditivos do ganho de CD4 em pacientes infectados pelo HIV após início da terapia antirretroviral / Ailida Dias Cheles Nascimento. (Salvador, Bahia): ADC, Nascimento, 2018A</p>
Número de páginas iniciais numeradas com algarismos romanos + número de páginas numeradas com algarismos arábicos, seguido de p.): (ESPAÇO) il. (se o trabalho tem ilustrações, fotos, e ou desenhos)	
Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)	
Professor orientador: Carlos Roberto Brites Alves	
<p>Palavras chaves: 1. Linfocitos T CD4 positivo; 2. Relação T4-T8; 3. Sorologia da AIDS.</p> <p>I. Alves, Carlos Roberto Brites. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Fatores preditivos do ganho de CD4 em pacientes infectados pelo HIV após início da terapia antirretroviral (Salvador/Bahia).</p>	
CDU: ???	



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Fatores preditivos do ganho de CD4 em pacientes infectados pelo HIV após início da terapia antirretroviral**

**Ailida Dias Cheles Nascimento**

Professor orientador: Carlos Roberto Brites Alves

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2017.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)

2018

**Monografia:** *Fatores preditivos do ganho de CD4 em pacientes infectados pelo HIV após início da terapia antirretroviral de* **Ailida Dias Cheles Nascimento.**

Professor orientador: **Carlos Roberto Brites Alves**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Carlos Roberto Brites Alves** (Professor orientador), Coordenador geral do Núcleo de formação científica (NFC-FMB) e Professor Titular do Departamento de Medicina Interna e Apoio ao diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (FMB-UFBA).
- **Liliane Elze Falcão Lins Kusterer**, Coordenadora do Núcleo de pesquisa e educação transdisciplinar em bioética da FMB-UFBA, Professora da Faculdade de Medicina da Bahia, Departamento de Medicina Preventiva e Social e dos Programas de Pós-Graduação de Medicina e Saúde e Saúde Ambiente e Trabalho, FMB, UFBA. Representante do Eixo Ético Humanístico do currículo médico da FMB-BA
- **Maria da Gloria Bomfim Arruda**, Professora Associada 3 do Departamento de Medicina Interna e Apoio ao diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (FMB-UFBA).

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2018.

*"Dar o melhor de si é mais importante que ser o melhor."*  
**Mike Lerner**

Gratidão à Deus e a todos os  
envolvidos nessa minha  
caminhada.

**EQUIPE**

- Ailida Dias Cheles Nascimento, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.  
Correio-e: ailidacheles17@mail.com;
- Carlos Roberto Brites Alves, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;  
Correio-e: crbrites@gmail.com

**INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES****UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES)

**FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios.

**AGRADECIMENTOS**



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

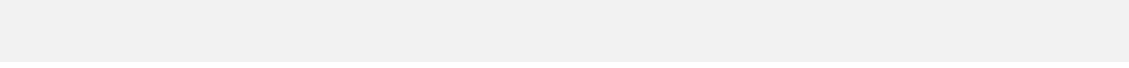
AGHU	Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários
AIDS	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
CD4	Linfócitos T CD4 <sup>+</sup>
CD8	Linfócitos T CD8 <sup>+</sup>
CV	Carga Viral
DP	Desvio Padrão
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
II	Inibidores de Integrase
IP	Inibidores de Protease
IP/r	Inibidores de Protease com reforço do ritonavir
ITRN	Inibidores de Transcriptase Reversa Nucleosídeo
ITRNN	Inibidores de Transcriptase Reversa Não Nucleosídeo
NS	Não significativo
RA	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
RI	Restauração Imune Inadequada
RP	Restauração Imune Parcial
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> e Carga Viral do HIV
TARV	Terapia antirretroviral

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1      Distribuição de casos HIV não detectados após TARV por ano
- Gráfico 2      Número de pacientes divididos proporcionalmente que alcançaram restauração imunológica inadequada, parcial ou adequada, de acordo com o número de contagem de CD4.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos pacientes com HIV em uso de TARV
Tabela 2	Associação do Sexo segundo as variáveis de estudo
Tabela 3	Associação da resposta imunológica em pacientes com HIV em tratamento antirretroviral segundo as variáveis de estudo
Tabela 4	Média de CD4 Pós TARV por Classes Terapêuticas
Tabela 5	Distribuição dos pacientes com início TARV entre 2011 e 2015 segundo o esquema de drogas antirretrovirais e restauração imunológica.



## LISTA DE QUADRO

Quadro 1      Frequência de Restauração imunológica

## SUMÁRIO

<b>I. RESUMO</b>	<b>14</b>
<b>II. OBJETIVO</b>	<b>15</b>
<b>III. INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>19</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>22</b>
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>28</b>
<b>VII. CONCLUSÃO</b>	<b>30</b>
<b>VIII. CRONOGRAMA</b>	<b>31</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>32</b>
<b>X. ANEXOS</b>	<b>34</b>
Anexo 1: Ficha de registro de dados	34
<b>XI. APÊNDICES</b>	<b>35</b>
Apêndice 1: Parecer consubstanciado do CEP	35

## I. RESUMO

**Fatores preditivos do ganho de CD4 em pacientes infectados pelo HIV após início da terapia antirretroviral. Introdução:** O vírus da imunodeficiência humana (HIV), causador da AIDS, ataca o sistema imunitário humano, Como consequência, ocorre depleção progressiva de células CD4 que tem a função de coordenar a resposta imune a infecções. A contagem de células CD4 e CD8 é utilizada para acompanhamento da evolução da doença ou da resposta ao tratamento. Pacientes com infecções pelo HIV geralmente tem uma relação CD4/CD8 invertida, em razão da estimulação crônica do sistema imune, para combater a infecção. O tratamento antirretroviral (TARV) eleva e melhora a sobrevivência dos pacientes infectados, a adesão ao medicamento é de extrema importância para supressão da carga viral. Com o TARV, potencialmente teremos a normalização das proporções invertidas de células CD4 para CD8, apresentando redução nas células efectoras citotóxicas e, possivelmente, a expansão do componente das células T CD4 + reguladoras. **Objetivo:** Avaliar a evolução e fatores preditivos do ganho de CD4 em pacientes infectados pelo HIV com início da terapia antirretroviral a partir de 2011. **Metodologia:** Trate-se de uma coorte retrospectiva longitudinal realizado a partir do banco de dados do SISCEL, SICLOM E AGHU de pacientes infectados pelo HIV a partir de 2011, considerando a contagem de CD4 pré-tratamento, em comparação com os níveis observados após anos de terapia. Avaliamos a frequência imune de acordo o padrão, para RA(CD4+>500, R>1), RP(CD4+>500, R<1), RI (CD4+<500, R<1). Dividimos o esquema TARV em quatro Classes (ITRN+ITRNN), (ITRN+IP), (ITRN+IP), (ITRN+II), que foram classificados de acordo a resposta terapêutica. **Resultados:** Foram avaliados 463 pacientes (RA 124, RP 221, RP 118) 70% do sexo masculino, média de Supressão de 4 anos, CD4- RA (947) RP (780) RI (374) (P=0,6), relação CD4/8- RA (1,4) RP (0,83) RI (0,44) (P=0,0), mulheres mais propensas a atingir RA e RP e o esquema 2ITRN+IP foi considerado como melhor resposta terapêutica com uma média CD4 de 950 células, sem nenhum registro de RI. **Conclusão:** Os fatores associados a um sucesso virológica são CV mais baixa, CD4 mais alto e maior tempo de supressão virológica -TARV. A contagem baixa de CD4 ou relação CD4/8, prediz RI, a melhor resposta terapêutica foi com o esquema de duas drogas da classe ITRN e uma droga da classe IP, nenhum paciente fazendo o uso desse esquema apresentou RI, sendo as mulheres mais favoráveis a atingir restauração imunológica do que os homens e um maior tempo se supressão virológica. **Palavras chaves:** 1. Linfócitos T CD4 positivo; 2. Relação T4-T8; 3. Sorodiagnóstico da AIDS; 4. HAART.

## II. OBJETIVO

### PRINCIPAL

Avaliar a evolução e fatores preditivos do ganho de CD4 em paciente infectados pelo HIV com início da terapia antirretroviral a partir de 2011.

### SECUNDÁRIOS

1. Estimar a frequência de ausência de resposta imunológica e/ou virológica após o uso de TARV
2. Acompanhar a cinética de restauração imunológica e ganho de CD4 em pacientes com a carga viral não detectada.
3. Estabelecer qual melhor classe de esquema terapêutico de acordo o padrão de restauração imunológica.

### III. INTRODUÇÃO

Antes do reconhecimento do HIV, no início da década de 1980, o primeiro marcador de diagnóstico da AIDS, era a reversão da relação CD4/CD8 (NDUMBI et al., 2013). Considera-se a reversão CD4/CD8 um preditor independente da morte na população geral, onde o índice dessa relação fisiologicamente diminui com o envelhecimento. A normalização CD4/CD8 nem sempre acontece após o tratamento antirretroviral combinado (CART) em pacientes HIV + (BELISSIMO et al., 2016).

No início da epidemia do HIV, verificou-se que a depleção seletiva e dramática das células T CD4, se dava após infecção pelo HIV e essa perda acontecia concomitantemente por um aumento das células T CD8, que resultava em uma relação CD4/CD8 invertida, sendo a depleção de células T CD4+ um marcador de prognóstico extensamente certificado para resultados a curto e longo prazo (VICTOR LEUNG et al., 2013)

Na literatura, tem sido passível de modificações o ponto de corte na contagem de CD4 para recomendar o início da TARV (BRASIL, 2008; SAAG et al., 2009; SAX; BADEN, 2009). Em 1996, o início da TARV foi sugerido para pacientes infectadas pelo HIV com uma contagem de CD4 abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup>. Cooper, Ananworanich, Langford (2007), referem que níveis de células CD4 entre 350 e 500 células/mm<sup>3</sup> estão relacionadas a risco menor que 5% de progressão para AIDS. Este risco aumenta consideravelmente quando os níveis do CD4 estão abaixo de 350 células/mm<sup>3</sup>, sendo considerado grande o risco de progressão para AIDS entre aqueles com níveis abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>.

Em muitos indivíduos infectados pelo HIV, que receberam TARV, tiveram aumentos significativos nas contagens absolutas de CD4. Uma contagem de células TCD4+ > 500 células/mm<sup>3</sup> tem sido associada a uma redução nas taxas de mortalidade, se bem que 70-75% dos pacientes que iniciam a terapia com células CD4+ < 350 células/mm<sup>3</sup> atinge também esse objetivo, e o que resta dos pacientes não. Na recuperação imunológica, temos alguns preditores importantes como os fatores de hospedeiro, incluindo células TCD4+ e pré-tratamento (TORTI et al., 2012).

Uma contagem de células CD4 alvo é inapropriada para refletir a recuperação imune adequada, embora a normalização das células CD4+ se der acima de 500/mm<sup>3</sup> de células em TARV, a normalização da razão CD4/CD8 >1 é muito mais lenta, devido



especialmente à persistência de contagens de células CD8 elevadas. Além do que, na população em geral, uma baixa da relação CD4/CD8 está relacionada ao risco de morte em idosos e pode, portanto, ser um marcador de imunossenescência precoce em pacientes infectados pelo HIV (MARIAM NOELIE HEMA et al.,2016). Desse modo, reconhecemos que o aumento simultâneo da razão CD4/CD8, é um importante marcador de reconstituição do sistema imunitário (SHUI SHAN LEE et al., 2017).

Somado a isto, de fato, são necessários marcadores de prognósticos para resultados clínicos em pacientes com TARV de HIV totalmente suprimido, por razões ainda não especificadas na literatura, ao reverso dos aumentos das células T CD4+ (VICTOR LEUNG et al., 2013).

Segundo Clara Brites-Alves et al., (2015), após um estudo de caso-controle, a probabilidade de um paciente alcançar uma relação CD4 / CD8 normal ( $> 1,0$ ) é inferior a 20% para aqueles que começaram a TARV com uma contagem de CD4 abaixo de 100 células / mm<sup>3</sup>, e 65% para aqueles que iniciaram a terapia com CD4 $> 500$  células / mm<sup>3</sup>. Descobriram também que cerca de 40% dos pacientes tem o CD4 $> 500$ , mas relação CD4 / 8  $< 1$ .

E, para Shui Shan Lee et al., (2017) para monitorar melhor a recuperação imunológica após TARV, são necessários novos biomarcadores, que de preferência devem ser derivados de dados de laboratório rotineiramente coletados. O resultado ideal pode ser fundado na normalização da razão de CD4 / CD8 em cima da contagem de CD4 monitorada regularmente.

Outra vertente trazida por Mussini C et al., (2015) é que a relação CD4 / CD8 poderia ser usada pelos clínicos para identificar pacientes em risco de eventos não relacionados à AIDS.

Assim sendo, para Victor Leung et al., (2013) um melhor controle virológico foi fortemente associado à normalização da relação CD4: CD8. Indivíduos com RNA de HIV suprimido apresentaram 1,6 vezes mais chances de normalizar os índices CD4: CD8. Esta observação é consistente com a idéia de que a supressão viral deve preceder a recuperação imune.

Sendo o principal objetivo desse trabalho, avaliar a evolução e fatores preditivos do ganho de CD4 em pacientes infectados pelo HIV, estabelecer quais os fatores associados a taxa normalização da razão de CD4/CD8, principalmente na era do TARV efetivo e moderno, pois é de extrema importância para a população em geral, principalmente os pacientes infectados e para o meio acadêmico, já que essas taxas estão

presentes em todos os pacientes infectados pelo HIV, o que possibilitará a formulação de estratégias mais eficientes para que tenhamos um melhor monitoramento desses.

## IV. METODOLOGIA

### Método do estudo

Trata-se de uma coorte retrospectiva Longitudinal realizado a partir do banco de dados do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL), Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) e Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU) antigo Sistema de Informações dos Hospitais Universitários Federais (SISTEMA SMART) de pacientes infectados pelo HIV do Ambulatório de Infectologia do Magalhães Netto do Complexo HUPES-UFBA a partir de 2011 considerando a contagem de CD4 pré-tratamento, em comparação com os níveis observados após anos de terapia.

### Desenho de estudo

Para investigação dos fatores associados a diferentes graus de restauração imunológica, definimos o seguinte modelo:

1. Frequência da restauração Imune Adequada (RA) por período ( $CD4+>500$ ,  $R>1$ )
2. Frequência da Restauração Imune Parcial por período (RP) ( $CD4+>500$ ,  $R<1$ )
3. Frequência da Restauração Imune Inadequada por período (RI) ( $CD4+<500$ ,  $R<1$ )

O esquema terapêutico foi classificado de acordo a resposta imunológica e células CD4 em quatro grupos:

1. Dois Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN) associados a um Inibidor de Transcriptase Reversa Não-análogo de Nucleosídeo (ITRNN) - (ITRN+ITRNN),
2. Dois Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN) associados a um Inibidor de Protease (IP) - (ITRN+IP)
3. Dois Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN) associados a um Inibidor de Protease reforçado (IP/r) - (ITRN+IP/r)

4. Dois Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN) associados a um Inibidor de integrase (II) – (ITRN+II)

### Casuística

Pacientes devidamente cadastrados no banco de dados do SISCEL, SICLOM e AGHU do Ambulatório de Infectologia do Ambulatório Magalhães Netto do Complexo HUPES-UFBA.

✓ CrITÉRIOS de seleção Inclusão

1. Idade maior ou igual a 18 anos.
2. Pacientes com diagnóstico de HIV confirmado
3. Carga viral indetectável na última avaliação
4. Disponibilidade de resultados de carga viral e CD4/8

✓ Exclusão

1. Pacientes que não dispõem dos dados no sistema
2. Carga viral indetectável no início da avaliação

### Variáveis pesquisadas

1. Idade, em anos;
2. Sexo do Paciente
3. Terapia Antirretroviral;
4. Carga viral pré e pós tratamento
5. Relação CD4 e CD8 pré e pós tratamento

### Plano de análise estatística

Os dados dos pacientes foram coletados através dos bancos de dados do SISCEL, SICLOM E AGHU de acordo com os critérios de inclusão descritos anteriormente, os quais serão tabulados no EXCEL e analisados com uso de programa EPI INFO 7. As variáveis descritas no ANEXO I foram codificadas e armazenadas no banco de dados do Laboratório de Pesquisa em Infectologia (LAPI) no Complexo HUPES, conforme

orientação da equipe do LAPI. As variáveis quantitativas (discretas ou contínuas) e qualitativas (categóricas ou não) serão estudadas conforme parâmetros estatísticos utilizando o Pacote Estatístico para Ciências Sociais (SPSS) e os Gráficos construindo no EXCEL e Microsoft Silverlight (64-bit) Version: 5.1 no EPI INFO7.

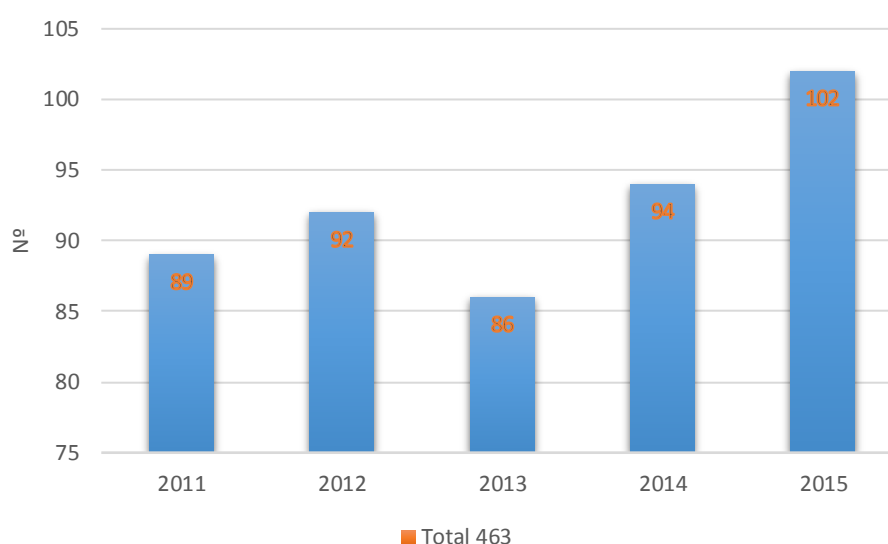
#### Considerações éticas, bioéticas e deontológicas

O protocolo de pesquisa deste trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Número do parecer CEP: 1.035.826

## V. RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 800 pacientes infectados pelo HIV, 337 não atendiam os critérios pré-definidos de seleção e consecutivamente excluídos. Todos os pacientes admitidos no Ambulatório de Infectologia do Magalhães Netto do Complexo HUPES-UFBA, no período de janeiro do ano de 2011 a dezembro de 2015 (distribuição de infectados HIV anos - **gráfico 1**).

**Gráfico1-** Distribuição de casos HIV não detectados após TARV por ano.



Dos 463 pacientes, 327 (70,63%) eram masculinos e 136 (29,37) femininos, a idade mediana dos pacientes foi de 42 anos. O tempo mediano de seguimento CV pré-TARV até a data do última CV pós-TARV, foi de 4 anos (2,6-5,4). A mediana da contagem de CD4 e CD8 pré-tratamento até a data do último exame pós-TARV, em pacientes não detectados, disponível no sistema foi de 2 anos e 6 meses (1,4-4,0). A mediana em uso de antirretrovirais foi de 3 anos e 9 meses (2,5-5,3). O tempo médio para início TARV após diagnóstico de HIV foi de  $1 \pm 2$  meses. A **Tabela 1** apresenta as principais características demográficas do grupo. Não houve associação estatisticamente significativa entre idade e a resposta ao tratamento antirretroviral. Detectamos que homens e mulheres iniciam do mesmo patamar, pré TARV, sendo que as mulheres são mais propensas a atingir a Restauração imunológica adequada ou parcial do que os homens, além de apresentar uma média de contagem de CD4 superior à observada para os homens e um tempo significativamente maior de supressão imunológica. (**Tabela 2**).

**Tabela1** – Características dos pacientes com HIV em uso de TARV

Características dos Pacientes	Grupo de Restauração imunológica			Valor P
	Restauração imune inadequada (N = 124)	Restauração imune parcial (N= 221)	Restauração imune adequada (N= 118)	
<b>Sexo</b>				
Feminino	31 (22,79%)	66 (48,53%)	39 (28,68%)	0,09
Masculino	93 (28,44%)	155 (47,40%)	79 (24,16)	0,01
<b>Idade</b>				
Média ± DP	44,2 (10,35)	42,31 (10,85)	42,81 (12,08)	NS
Mediana	42,6	41,77	41,83	

NS: Não significativo

DP: Desvio Padrão

**Tabela2** – Associação do Sexo segundo as variáveis de estudo.

Variáveis	SEXO		Valor P
	Feminino	Masculino	
<b>TEMPO PRA INICIAR TARV</b>			
Média (MÊS)	0,1	0,2	0,04
<b>CD4 PÓS-TARV</b>			
Média ± DP	720 (335,81)	711 (351,93)	0,6
Mediana	651 (487-894)	640 (470-870)	
<b>TEMPO CV NÃO DETECTADA</b>			
Média ± DP	4,2 (1,6)	3,4 (6,7)	0,01
Mediana	4,3 (2,7-5,8)	3,8 (2,4-5,1)	

As variáveis relacionadas a resposta imunológica, verificou-se que os pacientes que iniciam a terapia precocemente, tem uma melhor restauração imunológica. Pacientes com CV menor, restaura significativamente mais (RA), comparados com quem restaura parcialmente (RP) e significativamente maior de quem não restaura ou restaura inadequadamente (RI). Menor contagem média de células CD4, relação CD4/8 e um menor tempo de TARV estão associados com a Restauração imunológica inadequada e

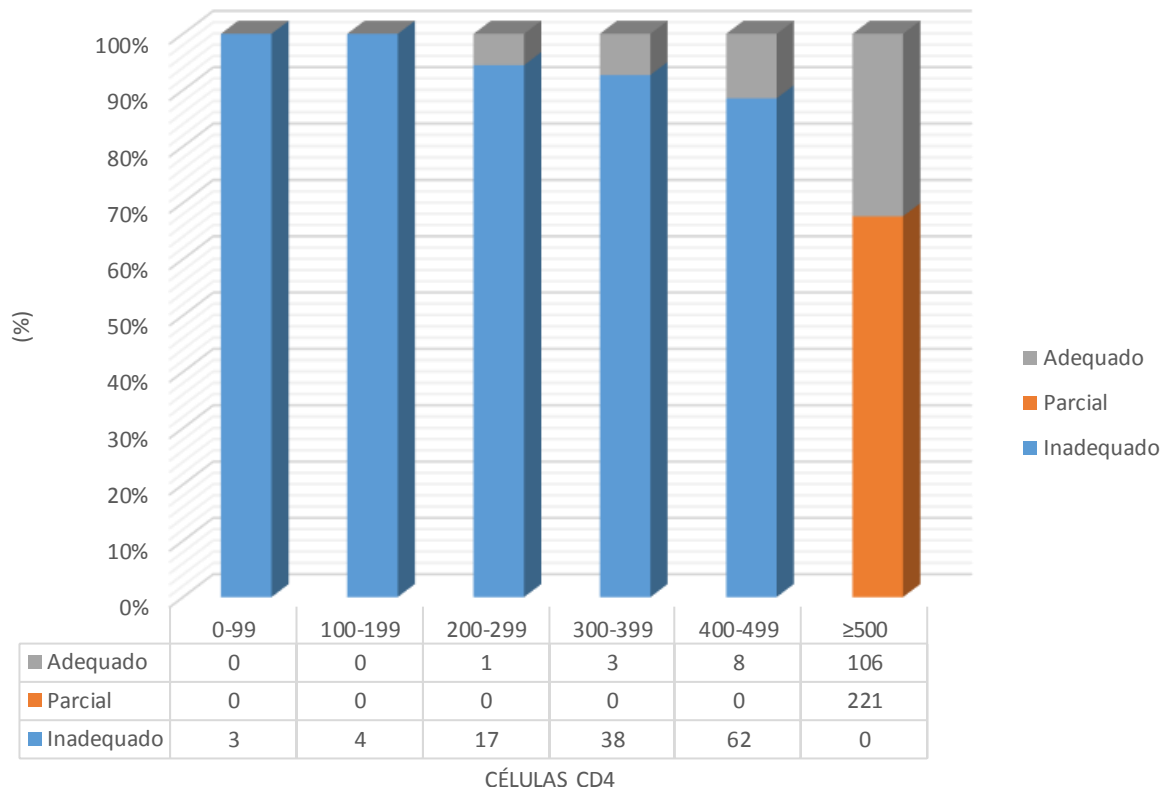
parcial, quando comparadas a pacientes com restauração imunológica adequada, logo (**Tabela3**). Pacientes (124) com restauração inadequada tiveram um tempo médio de 2 anos e 9 meses desde a primeira CV não detectada, comparado com os pacientes que tiveram restauração parcial em maior número (221), que tiveram um tempo de 4 anos e 1 mês, já os pacientes com restauração adequada em menor número (118) tiveram um tempo de 3 anos e 8 meses. Detectamos, de modo geral que cerca de 47% dos pacientes se enquadram na definição de restauração imunológica parcial (**Quadro1 e Gráfico2**). Os fatores associados a um sucesso virológica são CV mais baixa, CD4 mais alto e maior tempo de supressão virológica -TARV (**Tabela3 e 4**). Por outro lado, a CV mais elevada no momento do início da terapia foi um forte preditor de RI.

**Tabela3** – Associação da resposta imunológica em pacientes com HIV em tratamento antirretroviral segundo as variáveis de estudo.

Variáveis	Frequência de Restauração imunológica			CValor P
	Restauração imune inadequada (N = 124)	Restauração imune parcial (N= 221)	Restauração imune adequada (N= 118)	
<b>CV PRÉ-TARV</b>				
Média (NºCV)	297243,9032	123909,3303	91086,6866	0,003
Mediana (NºCV)	1465133	29305	16998	
<b>CD4 PRÉ-TARV</b>				
Média ± DP	165 (146)	392 (263)	616 (423)	0,00
Mediana	138,5	359	542	
<b>CD4 PÓS-TARV</b>				
Média ± DP	374,32 (104,80)	780,12 (256,76)	947,88 (392,50)	0,6
Mediana	399	707	901	
<b>Período Tratamento CV (Ano/mês)</b>				
Mediana	2,9 (1,9 -5,19)	4,1 (2,6 -5,44)	3,8 (2,5 -5,19)	0,00
<b>CD4/CD8 PRÉ-TARV</b>				
Média ± DP	0,37 (2,06)	0,32 (0,18)	0,69 (0,35)	0,01
Mediana	0,13	0,29	0,65	
<b>CD4/CD8 PÓS-TARV</b>				
Média ± DP	0,49 (0,22)	0,67 (0,18)	1,4 (0,33)	0,00
Mediana	0,44	0,83	1,3	



**Gráfico2** – Número de pacientes divididos proporcionalmente que alcançaram restauração imunológica inadequada, parcial ou adequada, de acordo com o número de contagem de CD4.



**Quadro1-** Frequência de Restauração imunológica

RESTAURAÇÃO IMUNOLÓGICA	Frequência	Percentual	Cum. Percent
Adequado	118	25,49%	25,49%
Inadequado	124	26,78%	52,27%
Parcial	221	47,73%	100,00%
Total	463	100,00%	100,00%

**Wilson 95% Conf Limits**

Adequado	21,73%	29,65%
Inadequado	22,95%	30,99%
Parcial	43,22%	52,28%

**Tabela4-** Observou-se se que os pacientes que iniciaram TARV com o esquema com duas (2) drogas da classe ITRN e uma droga da classe IP, no total de 8 pacientes, tiveram uma maior chance no aumento das células CD4 e consecutivamente uma melhor restauração imunológica, sem nenhum registro de pacientes com RI (**Tabela4**). Quando comparados aos pacientes que usaram o esquema de duas drogas de classe ITRN e uma droga da classe ITRNN que é o esquema preferencial para terapia inicial, no total de 390 pacientes, praticamente 84% de 100% (463) dos pacientes da pesquisa, apenas 25,38% atingiram RA, 46,41% RP e 28,20% RI, sendo a resposta imunológica semelhante aos pacientes que iniciaram com o esquema alternativo, duas drogas da classe ITRN e uma droga da classe IP/r + Reforço, no total de 57 pacientes, que obtiveram uma média similar, 24,56% atingiram RA, 52,63% RP e 22,80% RI, ambos os esquemas apesar de não conseguirem atingir uma relação CD4/8 >1, tiveram uma contagem CD4 acima da média  $\geq 500$  células. Por outro lado, pacientes que iniciaram com duas drogas da classe ITRN e uma droga da classe II obtiveram uma resposta significativa de RP, assim como os dois esquemas anteriores, porém com um menor ganho médio de células CD4. (**Tabela3-4**) A porcentagem para RP foi de 62,5%, apenas 25% dos pacientes atingiram RA e 12,5 RI. (**Tabela 4-5**).

**Tabela4 - Média de CD4 Pós TARV por Classes Terapêuticas**

	Obs.	Total	Média	Variância	DP	
2ITRN + II	8,0000	5268,7200	658,5900	114256,8877	338,0191	
2ITRN + IP	8,0000	7600,0000	950,0000	87280,2857	295,4324	
2ITRN + IP/r	57,0000	40959,0000	718,5789	88602,8195	297,976623	
2ITRN + ITRNN	390,0000	276846,0000	709,8615	125342,8702	354,0380	
	Mínimo	25%	Mediana	75%	Máximo	Moda
2ITRN + II	0,7200	520,0000	691,5000	846,0000	1153,0000	0,7200
2ITRN + IP	669,0000	698,5000	855,5000	1200,0000	1423,0000	669,0000
2ITRN + IP/r	317,0000	507,0000	627,0000	893,0000	1859,0000	404,0000
2ITRN + ITRNN	0,0000	470,0000	638,0000	870,0000	3066,0000	584,0000

**Tabela5-** Distribuição dos pacientes com início TARV entre 2011 e 2015 segundo o esquema de drogas antirretrovirais e restauração imunológica.

Esquema Terapêutico	Restauração imunológica			Total
	Restauração imune inadequada	Restauração imune parcial	Restauração imune adequada	
	<b>Número de pacientes</b>			
2ITRN + II	1 (12,5%)	5 (62,5%)	2 (25%)	8
2ITRN + IP	0	5 (	3	8
2ITRN + IPr	13 (22,80%)	30 (52,63%)	14 (24,56%)	57
2ITRN + ITRNN	110 (28,20%)	181 (46,41%)	99 (25,38)	390
<b>Total:</b>	124	221	118	463

## VI. DISCUSSÃO

Os resultados encontrados no presente estudo em pacientes infectados pelo HIV em uso de TARV evidenciam uma melhora significativa na restauração imunológica dos pacientes, o que torna os pacientes mais resistentes as doenças oportunistas. Chaisson (1999) evidenciou que, para manter a carga viral indetectável por mais tempo e obter aumentos significativos na contagem de linfócitos CD4+ (> 350), a adesão aos medicamentos deve ser superior a 90%.

Foi observado que houve uma predominância do sexo masculino no nosso trabalho, porém a proporção de CV é igual para ambos os sexos pré TARV, evidenciamos que pós TARV as mulheres são mais favoráveis a atingir restauração imunológica do que os homens e um maior tempo se supressão virológica. Outra vertente trazida por Rouzeli (2014) é que não existem predominância de sexos, a proporção é igual para ambos os sexos e ressalva afirmando que está não é apenas uma tendência brasileira, mas sim observada em quase todos os continentes de tal modo que as mulheres representam 48% dos casos de HIV no mundo, porém Záfia (2012), apesar dos estudos serem dois anos antes, entra em consonância com o nosso estudo e afirma que apesar do aumento de casos no sexo feminino, parece ser consenso nos diversos estudos que o sexo masculino ainda predomina entre os indivíduos afetados pelo HIV/aids. Em um estudo prospectivo em ambulatório de referência em Belo Horizonte para pacientes com HIV/aids, também houve predomínio do sexo masculino, correspondendo a 68% dos estudados.

As células CD4 é utilizado juntamente com a Carga Viral, que mede a quantidade de HIV no sangue para avaliar por quanto tempo o indivíduo vai manter-se saudável. O declínio progressivo da contagem de linfócitos células CD4 caracteriza falha imunológica (BRASIL, 2018). Em nossa coorte também encontramos que valor baixo de células CD4 em pacientes em uso de TARV, prediz RI. Já a mensuração da CV serve como marcador do risco de queda subsequente nas contagens de células CD4, ou seja, a presença de CV alta, auxilia a prever a queda futura na contagem células CD4. Assim, quanto mais alta a CV, por exemplo, acima de 100.000 cópias/ml, mais rápida será a queda células CD4 (BRASIL, 2018) o que também ficou claro nos nossos estudos.

Nosso estudo tem algumas limitações. O ministério da saúde proibiu solicitar Contagem de linfócitos CD4; Contagem de linfócitos CD8; Relação CD4/CD8 em

pacientes com células CD4  $\geq 350$ , boa parte dos pacientes não puderam ser acompanhados no mesmo período de CV. A percentagem de CD4 e a relação CD4/CD8 são usadas para avaliar o progresso da doença. Detectamos que diminuição taxa CD4/8 em pacientes TARV, está associado a uma RI, ou seja, aumenta o risco de complicações e de infecções debilitantes. A contagem de células CD4 é o principal marcador prognóstico da infecção pelo HIV, não há necessidade de avaliações da carga viral plasmática com intervalo inferior a seis meses para aqueles indivíduos que não iniciaram o tratamento e com contagens de células CD4 acima de 500 células/mm<sup>3</sup>. Na ausência de tratamento, o índice médio de queda do CD4 é de 4% ao ano para cada 1 log de cópias/ml de RNA-HIV (BRASIL, 2018).

Os antirretrovirais são medicamentos que impossibilitam a multiplicação do vírus dentro das células dos pacientes infectados. De acordo com as recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV, publicado pelo Ministério da Saúde em 2008, a escolha do esquema antirretroviral inicial deve sempre incluir a combinação de três drogas de classes diferentes, sendo primeira opção o esquema com duas drogas ITRN associado a uma droga ITRNN ou com IP/r, como esquema alternativo (BRASIL, 2018). Nosso estudo revelou melhor resposta terapêutica com o esquema de duas drogas da classe ITRN e uma droga da classe IP, nenhum paciente fazendo o uso desse esquema apresentou RI, diferente dos demais esquemas apresentados no trabalho que tiveram registro de RI. Por outro lado, nossa coorte também evidenciou o que vários outros estudos comparativos já tinham evidenciado, envolvendo pacientes virgens de tratamento, que mostram que as proporções de sucesso virológico (medido pela proporção de não detectado viral) nos esquemas contendo 2 ITRN + ITRNN foram, na maioria, equivalentes às proporções obtidas nos grupos que usaram esquemas contendo IP/r (Bartlett et al. AIDS 2006). Quanto o esquema de duas drogas de classe ITRN e uma droga da classe II, obtivemos um menor número de aumento das células CD4 e uma média maior para RP. Eduardo SprinZ (2016) salienta uma característica especial da classe II, causa uma queda mais rápida na carga viral do indivíduo e sua utilização inicial se deu no resgate do tratamento, e somente após foi utilizado para o início da TARV. Assim, apresenta, atualmente, na comparação com seus similares, principalmente o raltegravir, algumas limitações que podem comprometer a adesão ao tratamento, fundamental para o seu sucesso.

## VII. CONCLUSÃO:

Como conclusão do trabalho temo que:

1. Os fatores associados a um sucesso virológica são CV mais baixa, CD4 mais alto e maior tempo de supressão virológica -TARV.
2. A contagem baixa de CD4 ou relação CD4/8, prediz RI,
3. A melhor resposta terapêutica foi com o esquema de duas drogas da classe ITRN e uma droga da classe IP, nenhum paciente fazendo o uso desse esquema apresentou RI.
4. As mulheres são mais favoráveis a atingir restauração imunológica do que os homens e um maior tempo se supressão virológica.

### VIII. CRONOGRAMA

Atividades desenvolvidas	Ano																		
	2017.1					2017.2					2018.1					2018.2			
	mai	jun	jul	ago	set	out	nov	dez	jan	fev	abr	mai	jun	jul	ago	set	out	nov	dez
1. Definição do tema, objetivos e orientação	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2. Construção do projeto		X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3. Reunião com orientador	-	-	X	X	X	X	-	-	X	-	-	X	-	X	X	X	-	-	-
4. Entrega do projeto	-	-	-	-	X	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5. Readequação do projeto	-	-	-	-	-	X	X		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6. Coleta de dados	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-	-	-
7. Análise discussão dos dados	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
8. Redação preliminar da monografia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X			
9. Redação final da monografia e avaliação da banca examinadora	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	-
10. Apresentação pública	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. P Ndumbi, J Gillis, J Raboud, C Cooper, RS Hogg, JSG Montaner, AN Burchell, MR Loutfy, N Machouf, MB Klein, C Tsoukas, and The Canadian Observational Cohort (CANOC) Collaboration (2013). Characteristics and determinants of T-cell phenotype normalization in HIV-1-infected individuals receiving long-term antiretroviral therapy. Acesso em 02 de Fevereiro de 2018
2. Bellissimo F, Pinzone MR, Celesia BM, Cacopardo B, Nunnari G (2016). Baseline CD4/CD8 T-Cell Ratio Predicts Prompt Immune Restoration Upon cART Initiation. Acesso em 02 de Fevereiro de 2018
3. Victor Leung, Jennifer Gillis, Janet Raboud, Curtis Cooper, Robert S. Hogg, Mona R. Loutfy, Nima Machouf, Julio S. G. Montaner, Sean B. Rourke, Chris Tsoukas, Marina B. Klein, and the CANOC Collaboration (2013). Predictors of CD4:CD8 Ratio Normalization and Its Effect on Health Outcomes in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. Acesso em 02 de Fevereiro de 2018
4. Torti C , Prosperi H , Motta D , Digiambenedetto S , Maggiolo F , Paraninfo L , Ripamonti D , Cologni L , Fabbiani H , Caputo SL , Sighinolfi G , Ladisa N , El-Hamad I , Quiros-Roldan E , Frank I. (2012). Factors influencing the normalization of CD4+ T-cell count, percentage and CD4+/CD8+ T-cell ratio in HIV-infected patients on long-term suppressive antiretroviral therapy. Acesso em 02 de Fevereiro de 2018
5. Mariam Noelle Hema , Tristan Ferry , Michel Dupon , Lise Cuzin , Renaud Verdon , Rodolphe Thiébaud , Camelia Protopopescu , Catherine Leport , François Raffi , Vincent Le Moing , e\* ANRS CO 8 (APROCO / COPILOTE) grupo de estudo (2016) A baixa taxa de CD4 / CD8 é associada a cânceres não-AIDS-Defining em pacientes em terapia anti-retroviral: ANRS CO8 (Aproco / Copilote) Estudo prospectivo de coorte. Acesso em 03 de Fevereiro de 2018
6. Shui Shan Lee , Ngai Sze Wong , Bonnie Chun Kwan Wong , Ka Hing Wong , e Kenny Chi Wai Chan (2017). Combining CD4 recovery and CD4: CD8 ratio restoration as an indicator for evaluating the outcome of continued antiretroviral therapy: an observational cohort study. Acesso em 03 de Fevereiro de 2018
7. Clara Brites-Alves , Eduardo Martins Netto , e Carlos Brites (2015). Coinfection by Hepatitis C Is Strongly Associated with Abnormal CD4/CD8 Ratio in HIV Patients under Stable ART in Salvador, Brazil. Acesso em 03 de Fevereiro de 2018



8. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Lapadula G, Marchetti G, Nicastri E, Cingolani A, Lichtner M, Antinori A, Gori A, d'Arminio Monforte A; Icona Foundation Study Group.(2015). CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study. Acesso em 03 de Fevereiro de 2018
9. BRASI. Ministério da saúde. Secretária de vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo clinico e diretrizes terapêutica para adultos vivendo com HIV. Versão preliminar. Brasília: editora do ministério da Saude do Brasil, 20113, Atualizado em 2018.
10. Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, Rousseau F. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. AIDS 2006. Acesso em 22 de Setembro de 2018
11. Moore Rd, Chaisson RE (1999). Natural history of HIV infection in the era of combination antirretroviral therapy. Acesso em 22 de Setembro de 2018
12. Eduardo Sprinz (2016). Uso de inibidores da integrase como agentes de primeira linha no tratamento da infecção pelo HIV. Acesso em 22 de Setembro de 2018
13. Záfia R Gonçalves, Alana B Kohn, Saulo D Silva, Barbara A Louback, Lívia CM Velasco, Erika Cesar O Naliato, Mauro Geller (2012). Perfil Epidemiológico dos Pacientes HIV-Positivo Cadastrados no Município de Teresópolis, RJ. Acesso em 22 de setembro de 2018

## X. ANEXO

## ANEXO 1



## Ficha de registro de dados





1. Nome:						
2. Registro:						
3. Data de Nascimento: ___/___/___						
4. Idade:						
5. Sexo: Feminino ( ) Masculino ( )						
6. Carga Viral Indetectável: Sim ( ) Não ( )						
6. Alterações pré-tratamento:						
7. Terapia Antirretroviral:						
8. Valor da Carga Viral:						
1. Pré-tratamento _____						
2. Pós-tratamento _____						
9. Contagem das Células CD4						
1. Pré-tratamento _____						
2. Pós-tratamento _____						
10. Relação CD4/CD8:						
1. Pré-tratamento _____						
2. Pós-tratamento _____						
<b>RESULTADO</b>						
1. Frequência da restauração Imune por Período: <b>2011 a 2013</b>						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>A. Completa</th> <th>B. Parcial</th> <th>C. Inadequada</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CD4+&gt;500, R&gt;1 ( )</td> <td>CD4+&gt;500, R&lt;1 ( )</td> <td>CD4+&lt;500, R&lt;1 ( )</td> </tr> </tbody> </table>	A. Completa	B. Parcial	C. Inadequada	CD4+>500, R>1 ( )	CD4+>500, R<1 ( )	CD4+<500, R<1 ( )
A. Completa	B. Parcial	C. Inadequada				
CD4+>500, R>1 ( )	CD4+>500, R<1 ( )	CD4+<500, R<1 ( )				

## XI. APÊNDICES

### APÊNDICE 1

Parecer consubstanciado do CEP.

	<b>FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA DA UFBA</b>	
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>		
<b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b>		
<b>Título da Pesquisa:</b> Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia-INCT-CoBRA: Coorte Brasileira em HIV-AIDS.		
<b>Pesquisador:</b> CARLOS BRITES		
<b>Área Temática:</b>		
<b>Versão:</b> 2		
<b>CAAE:</b> 42996315.9.0000.5577		
<b>Instituição Proponente:</b> FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA		
<b>Patrocinador Principal:</b> Fundação Bahiana de Infectologia Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico		
<b>DADOS DO PARECER</b>		
<b>Número do Parecer:</b> 1.035.826		
<b>Data da Relatoria:</b> 04/05/2015		
<b>Apresentação do Projeto:</b>		
<p>Os avanços obtidos no tratamento e prevenção da infecção pelo HIV transformaram uma doença mortal em infecção crônica controlável. O envelhecimento progressivo desta população traz novos desafios para o manejo da AIDS. Os pacientes apresentam processos morbidos degenerativos superiores à população geral, refletindo-se em maior mortalidade comparativa por neoplasias malignas não ligadas ao HIV-1, doenças cardiovasculares (DCV), diabetes, problemas renais, desordens neurocognitivas, doenças hepáticas, e distúrbios ósseos. Além disso, a disseminação de cepas virais recombinantes, a emergência de resistência transmitida e secundária à falha à terapia antiretroviral (TARV) são problemas crescentes, que podem obscurecer os ganhos obtidos através da TARV combinada de alta eficácia. Os dados nacionais disponíveis são escassos e não permitem o adequado dimensionamento destes problemas. A disponibilidade de laboratórios capacitados a realizar testes moleculares requeridos para monitoramento da infecção pelo HIV-1 é limitada. Há também a necessidade de formação de novos pesquisadores na área, notadamente em regiões com menos recursos e estrutura.</p> <p>O projeto pretende pois empreender uma avaliação sistemática da epidemia de HIV/AIDS no Brasil, através de uma coorte, voltada para a caracterização das comorbidades e coinfeções nesta população, para a definição dos padrões de reconstituição imune e seus determinantes, o impacto</p>		
<b>Endereço:</b> Largo do Terreiro de Jesus, s/n <b>Bairro:</b> PELOURINHO <b>CEP:</b> 40.026-010 <b>UF:</b> BA <b>Município:</b> SALVADOR <b>Telefone:</b> (71)3283-5564 <b>Fax:</b> (71)3283-5567 <b>E-mail:</b> cepfmb@ufba.br		
<small>Página 01 de 08</small>		



FACULDADE DE MEDICINA DA  
BAHIA DA UFBA



Continuação do Parecer: 1.035.826

1. Definir as características da população vivendo com HIV-AIDS acompanhadas em centros de referência de 6 capitais brasileiras;
2. Avaliar a diversidade genética do HIV-1 e níveis de ativação imune em população de pacientes virgens de TARV e em tratamento;
3. Desenvolver insumos diagnósticos e de prevenção em HIV-AIDS, com possível geração de produtos comercializáveis;
4. Formar novos pesquisadores brasileiros na área de HIV-AIDS.

#### SECUNDÁRIOS:

1. Avaliar o padrão de envelhecimento dessa população quando comparado com o da população geral;
2. Definir a frequência de comorbidades, tais como síndrome metabólica, doença renal, hepatopatias, osteoporose, alterações neurocognitivas e seus determinantes;
3. Determinar a frequência de coinfeções virais persistentes (HTLV, HCV, HBV, HEV, EBV, HPV, CMV) e tuberculose, assim como o impacto destes processos sobre o desfecho clínico;
4. Estimar a frequência e características de neoplasias malignas;
5. Avaliar a sobrevida e as causas de morte;
6. Avaliar a qualidade de vida de pacientes com HIV e o impacto de comorbidades não infecciosas sobre ela;
7. Avaliação dos níveis de ativação imune e correlação com marcadores de inflamação;
8. Avaliar a frequência de resistência transmitida em pacientes com diagnóstico recente;

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
 Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br



FACULDADE DE MEDICINA DA  
BAHIA DA UFBA



Continuação do Parecer: 1.035.826

9. Avaliar a frequência e caracterizar o perfil da falha virológica, em pacientes iniciando TARV;
10. Definir fatores associados à falha virológica;
11. Avaliação da diversidade genética da epidemia em diferentes regiões do país em pacientes recém diagnosticados;
12. Avaliação do perfil de resposta imune, sua associação com coinfeções e com ativação imune/inflamação;
13. Avaliação da frequência dos antígenos HLA-C e receptores KIR e sua repercussão na resposta imune em indivíduos infectados;
14. Desenvolver teste baseados em PCR para mensuração da carga viral plasmática do HIV-1b e do HCV;
15. Desenvolver e validar teste para determinação do tropismo do HIV-1 baseado em citometria de fluxo; 16. Avaliar o potencial de utilização da citometria de fluxo para mensuração da carga proviral do HTLV-1 e como teste confirmatório capaz de detectar a infecção pelos HTLV-1 e 2;
16. Propiciar condições para nucleação de novos centros de pesquisa em HIV/AIDS em centros de referência brasileiros com recursos humanos limitados na área;

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### **RISCOS:**

1. Da coleta de sangue: dor, sangramento, hematoma, tontura, desmaios e, raramente, infecção pela agulha introduzida na pele, "portanto não irá causar nenhum prejuízo potencial ao paciente".
2. Da quebra de confidencialidade: Os participantes não serão nominados e identificados por um código de acesso restrito aos pesquisadores envolvidos.

##### **BENEFÍCIOS:**

Diretos: Não há.

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
 Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)3263-5564 Fax: (71)3263-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br



FACULDADE DE MEDICINA DA  
BAHIA DA UFBA



Continuação do Parecer: 1.035.826

Indiretos:

1. O entendimento das características clínicas desta população poderá auxiliar na definição de estratégias de manejo mais adequadas no futuro;
2. Desenvolvimento de tecnologias diagnósticas e de prevenção;
3. Formação de pesquisadores;

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Com a hipótese, "a pandemia de AIDS se caracteriza como um dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo, a despeito dos avanços atingidos para sua prevenção e tratamento. Dados do MS mostram que a epidemia de HIV-AIDS no Brasil vem apresentando aumento do número de casos, e mesmo da mortalidade, embora este quadro varie significativamente de acordo com a região e com subpopulações específicas", é um estudo de coorte com a seguinte metodologia:

Os Pacientes serão inicialmente alocados em 2 grandes grupos: (A) Pacientes com diagnóstico recente, virgens de TARV; (B) Pacientes já em seguimento, com ou sem histórico de utilização prévia de TARV.

Grupo A:

1. Avaliação laboratorial detalhada;
2. Aplicação de questionário padrão, para definição de potenciais comorbidades e coinfeções;
3. Coletas de amostras de sangue para sub tipagem viral, padrão de resistência, carga viral plasmática e carga proviral em células mononucleares, contagem de células CD4+/CD8+ e mensuração dos marcadores de ativação imune;
4. Coleta de secreção genital para detecção de clamídia, gonococo e HPV;
5. Todos os pacientes serão reavaliados anualmente, exceto para marcadores virológicos de frequência semestral.

Grupo B:

1. Avaliação laboratorial geral anualmente;
2. Com viremia detectável será submetido à genotipagem e teste de tropismo;
3. Sem viremia indetectável avaliado apenas no tocante à carga proviral.

**AMBOS OS GRUPOS:**

1. Dados anteriores à entrada no estudo serão coletados dos prontuários médicos dos pacientes;

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n

Bairro: PELOURINHO

CEP: 40.026-010

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-5564

Fax: (71)3283-5567

E-mail: ceptmb@ufba.br



FACULDADE DE MEDICINA DA  
BAHIA DA UFBA



Continuação do Parecer: 1.035.829

2. A partir da entrada na coorte, serão submetidos a avaliações semestrais com coleta de dados clínicos e laboratoriais (hemograma, avaliação hepática, renal, óssea, metabólica, dosagem Vit. D3);
3. Avaliação anual: A densidade mineral óssea (DMO), ecocardiograma, doppler de carótidas, USG abdômen total e tireoide, teste ergométrico, avaliação neurocognitiva, avaliação da qualidade de vida (questionário SF-36) e a capacidade neurocognitiva (escalas MOCA, MEEM teste neuropsicológico);
4. Testes que avaliem depressão (escalas de ansiedade e depressão de Beck), funções corticais (mini exame do estado mental de Folstein e Montreal Cognitive Assessment);
5. Os testes serão aplicados pelos médicos assistentes.

**CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:**

1. Portadores do vírus HIV/AIDS;
2. Ambos os sexos;
3. Maiores de 18 anos.

**CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:**

Pessoas não portadoras do vírus HIV.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

1. Folha de Rosto – Dentro dos parâmetros;
2. Carta de anuência da direção do C-HUPES – Em papel timbrado, assinada pela direção, porém sem carimbo;
3. Carta de anuência da SESAB – Assinada e carimbada em papel timbrado pela direção da CEDAP;
4. Carta de anuência da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, de Manaus, AM – Em papel timbrado, assinada pela direção, porém sem carimbo;
5. Carta de anuência da Universidade Federal do Espírito Santo- Em papel timbrado, assinada pelo Reitor, porém sem carimbo;
6. Carta de anuência da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES- Em papel timbrado, assinada pela direção, porém sem carimbo;
7. Carta de anuência do Centro Universitário Christus de Fortaleza, CE - Em papel timbrado, assinado pelo Reitor, porém sem carimbo;
8. Carta de anuência da direção do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná –

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
 Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: ceptmb@ufba.br



FACULDADE DE MEDICINA DA  
BAHIA DA UFBA



Continuação do Parecer: 1.033.826

Dentro dos parâmetros;

9. Carta de anuência da direção do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Em papel timbrado, assinada pela direção, porém sem carimbo;
10. TCLE – Apresenta os elementos prescritos pela RES466/12. Ético- ADEQUADO.

**Recomendações:**

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. 466/12 CNS/MS) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

-O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. 466/12 CNS/MS), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata. No cronograma, observar que o início do estudo somente poderá ser realizado após aprovação pelo CEP, conforme compromisso do pesquisador com a resolução 466/12 CNS/MS.

-O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - junto com seu posicionamento.

-Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e).

-Relatórios PARCIAIS devem ser apresentados ao CEP-MCO SEMESTRALMENTE e FINAL na conclusão do projeto.

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br





FACULDADE DE MEDICINA DA  
BAHIA DA UFBA



Continuação do Parecer: 1.035.826

destes fatores sobre a qualidade de vida e a mortalidade. Adicionalmente, pretende estabelecer um monitoramento contínuo da variação molecular da epidemia de HIV-1 em nosso meio, desenvolver testes moleculares para monitoramento da viremia e testes baseados em citometria de fluxo, mais simples, rápidos e baratos que os convencionais, para definição do tropismo do HIV-1 e mensuração de carga proviral de outro retrovírus, o HTLV-1/2. Pretende também implementar um programa de treinamento em pesquisa em HIV-AIDS, para formar jovens pesquisadores capazes de conduzir pesquisas na área.

Para isso, serão envolvidas 8 instituições brasileiras, em 6 estados: Amazonas, Ceará, Bahia, Espírito Santo, Curitiba, e Rio Grande do Sul. A coordenação geral do projeto ficará a cargo do Dr. Carlos Brites. Serão recrutados 2820 participantes: 1500 já em seguimento clínico e 1320 recém-diagnosticados, durante os dois anos do período de estudo. Os pacientes serão submetidos à história clínica detalhada, avaliação metabólica, neurocognitiva, da qualidade de vida, e rastreamento de neoplasias, ao entrar no estudo e anualmente. Pacientes virgens de terapia antirretroviral serão avaliados para caracterização molecular do vírus e avaliação da resposta imune. Serão desenvolvidos testes moleculares baseados em PCR em tempo real para mensuração da carga viral do HIV-1 e do HCV e testes baseados em citometria de fluxo, para definição de tropismo viral (HIV) e confirmação diagnóstica/mensuração da carga proviral em pacientes coinfectados pelo HTLV.

Em Salvador serão recrutados 680 participantes acompanhados no Centro Estadual de Especializado em Diagnóstico, Assistência e Pesquisa (CEDAP/SESAB) e no Ambulatório de Infectologia do C- HUPES. Tem como impacto científico e social, formação de novos pesquisadores através de cursos de imersão em metodologia científica e redação científica; estágios de pós-doutorado oferecidos por centros internacionais. Espera-se desenvolver e validar novos testes para diagnóstico e manejo da infecção pelo HIV-AIDS e produzir dados estratégicos sobre o perfil epidemiológico e imuno-virológico da infecção em nosso meio, permitindo desenvolvimento de estratégias mais adequadas ao seu controle.

Com custeio total avaliado em R\$ 9.135.014,21, o projeto tem apoio financeiro da Fundação Bahiana de Infectologia e do CNPq. A equipe de pesquisadores conta com 16 doutores, mestres, estudantes de graduação, e pós-graduação, além de laboratórios dotados de infraestrutura adequada ao cumprimento dos objetivos do projeto.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivos Primários:

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
 Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepmb@ufba.br



FACULDADE DE MEDICINA DA  
BAHIA DA UFBA



Continuação do Parecer: 1.035.826

-Assegurar aos participantes da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa (466/12 CNS/MS).

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

SALVADOR, 26 de Abril de 2015

---

**Assinado por:**  
**Eduardo Martins Netto**  
**(Coordenador)**

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br