

**MORENA CECÍLIA CHIQUILLO CUÉLLAR**

**FATORES QUE INFLUENCIAM A RESPOSTA AO  
TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL EM PACIENTES  
COM AIDS**

**VIRTUS IMPAVIDA**

**RECIFE  
2004**

MORENA CECÍLIA CHIQUILLO CUÉLLAR



**FATORES QUE INFLUENCIAM A RESPOSTA AO  
TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL EM PACIENTES  
COM AIDS**

Dissertação apresentada ao Curso do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical.

**ORIENTADORA**  
**PROFA. DRA. HELOISA RAMOS LACERDA DE MELO**  
Professora Adjunta do Departamento de Medicina Tropical, CCS  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

**RECIFE**  
**2004**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL - MESTRADO E DOUTORADO

**RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DA MESTRANDA**  
**MORENA CECÍLIA CHIQUILLO CUÉLLAR**

No dia 03 de maio de 2004, às 14h00, na Sala Prof. Murilo LaGreca do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco – CCS/UFPE, as Professoras: **Dr<sup>a</sup> Gisélia Alves Pontes da Silva (Dept<sup>o</sup> Materno Infantil – CCS/UFPE)**, **Dr<sup>a</sup> Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho (Dept<sup>o</sup> de Fisiologia e Farmacologia – CCS/UFPE)** e **Dr<sup>a</sup> Sylvia Maria de Lemos Hinrichsen (Dept<sup>o</sup> de Medicina Tropical - CCS/UFPE)**, componentes da Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado em Medicina Tropical, em sessão pública, argüiram a mestranda **MORENA CECÍLIA CHIQUILLO CUÉLLAR** sobre a sua Dissertação intitulada “**FATORES QUE INFLUENCIAM A RESPOSTA AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL EM PACIENTES COM AIDS**”. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da mestranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

---

*Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Gisélia Alves Pontes da Silva*

---

*Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho*

---

*Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Sylvia Maria de Lemos Hinrichsen*

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

PROF. AMARO LINS

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

PROF. CELSO PINTO DE MELO

**DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

PROF. TADEU PINHEIRO

**DIRETORA SUPERINTENDENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

PROF. HELOÍSA MENDONÇA

**CHEFE DO DEPARTAMENTO DE MEDICINA TROPICAL**

PROF. CARLOS ANTÔNIO DE CARVALHO ARCOVERDE

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
EM MEDICINA TROPICAL**

PROF. RICARDO ARRAES DE ALENCAR XIMENES

**VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM MEDICINA TROPICAL**

PROF. HELOÍSA RAMOS LACERDA DE MELO

### **CORPO DOCENTE**

PROF. CÉLIA MARIA MACHADO BARBOSA DE CASTRO

PROF. ELIZABETH MALAGUEÑO DE SANTANA

PROF. HELOÍSA RAMOS LACERDA DE MELO

PROF. GERUSA DREYER VIEIRA

PROF. JOAQUIM ALVES NORÕES

PROF. MARIA AMÉLIA VIEIRA MACIEL

PROF. MARIA DE FÁTIMA PESSOA MILITÃO DE ALBUQUERQUE

PROF. MARIA ROSÂNGELA CUNHA DUARTE COELHO

PROF. RICARDO ARRAES DE ALENCAR XIMENES

PROF. SÍLVIA MARIA DE LEMOS HINRICHSEN

PROF. VERA MAGALHÃES DA SILVEIRA

## EPÍGRAFE

"Yo Jehová soy tu Dios, quien te sostiene de tu mano derecha y te dice: No temas, yo te ayudo".

Isaías 41:13.

porque "Todo lo Puedo en Cristo que Me fortalece". Filip. 4:13.

## DEDICATÓRIA

Aos meus amados pais,

**Berta Alicia e Gerardo Chiquillo,**

pelo intenso amor, apoio, fortaleza ...

.por serem pais exemplares e

pilares fundamentais

na minha formação, por ser uma benção

que Deus me deu. Meu eterno amor

e agradecimento.

A meu filhinho **José Martinho,**

como um belo presente de

Deus na minha vida, por mudar

o rumo da minha existência.

## AGRADECIMENTOS

A meu **Deus**, por ser a fortaleza da minha vida.

A meus pais **Berta Alicia** e **Gerardo**, pelo apoio recebido em todo este tempo fora de casa.

A meus queridos irmãos **Mauricio**, **Claudia** e **Saúl**, por haverem brindado todo este tempo sua eterna confiança e apoio nos momentos difíceis. Por ser irmão e amigos.

A meu amado **Martinho** por ter ajudado em todo momento da pesquisa, pela força para prosseguir e não desistir de nossos sonhos.

A minha orientadora Prof<sup>a</sup> **Heloísa Ramos**, pela confiança, dedicação, paciência, e principalmente pelo aprendizado, por dar a força para continuar.

Ao Professor **Ricardo Ximenes**, pelo aprendizado nesta importante etapa de minha vida.

A todo o mestrado de Medicina Tropical, **Jupira** e **Walter**, pela ajuda prestada durante todo o curso, pelas vivências do dia a dia.

Ao pessoal do ambulatório de Doenças Infeciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas - UFPE, Sr. **Roque** e Sra. **Fátima**, que me ajudaram em todo momento da pesquisa.

A **Ulisses Montarroyos**, pela ajuda na análise estatística.

Aos meus amigos: **Noel**, **Cristabel**, **Lucy**, **Mariam**, **Karla**, **Caty**, os quais apesar da distância, sempre estiveram torcendo por mim, dando-me apoio e confiança.

Ao Governo do Brasil, pelo programa de Bolsas para os terceiros países.

Ao LIKA-JIKA e a Prof<sup>a</sup> **Maria Elizabeht** por brindar-me à oportunidade de conhecer o Brasil e ser aponta de entrada para realizar um dos meus mais prezados sonhos.

# ÍNDICE

<i>ABREVIATURAS</i> .....	<i>ix</i>
<i>LISTA DE TABELAS</i> .....	<i>x</i>
<i>RESUMO</i> .....	<i>xii</i>
<i>ABSTRACT</i> .....	<i>xiii</i>
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>6</b>
<i>2.1 Histórico geral da AIDS</i> .....	<i>7</i>
<i>2.2 Epidemiologia</i> .....	<i>8</i>
<i>2.3 Manifestações clínicas</i> .....	<i>9</i>
<i>2.4 Classificação e morfologia do HIV</i> .....	<i>10</i>
<i>2.5 Organização genômica do HIV-1</i> .....	<i>11</i>
<i>2.6 Epidemiologia molecular</i> .....	<i>11</i>
<i>2.7 Biossíntese viral e etapas de atuação das drogas anti-retrovirais</i> .....	<i>12</i>
<i>2.8 Terapia anti-retroviral</i> .....	<i>14</i>
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>16</b>
<i>3.1 Geral</i> .....	<i>17</i>
<i>3.2 Específicos</i> .....	<i>17</i>
<b>4 PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	<b>18</b>
<i>4.1 Local de estudo</i> .....	<i>19</i>
<i>4.2 Casuística</i> .....	<i>19</i>
<i>4.3 Critérios de exclusão</i> .....	<i>19</i>
<i>4.4 Definição do tamanho da amostra</i> .....	<i>19</i>
<i>4.5 Desenho do estudo</i> .....	<i>19</i>



4.5.1 Limitações.....	19
4.5.2 Vantagens .....	20
<i>4.6 Definição das variáveis.....</i>	<i>20</i>
4.6.1 Variável dependente .....	20
4.6.2 Variáveis independentes.....	20
<i>4.7 Coleta de dados .....</i>	<i>22</i>
<i>4.8 Instrumento de coleta de dados.....</i>	<i>22</i>
<i>4.9 Procedimentos técnicos .....</i>	<i>23</i>
4.9.1 Índice de Kappa (K).....	23
<i>4.10 Processamento de dados .....</i>	<i>23</i>
<i>4.11 Plano de descrição e análise .....</i>	<i>24</i>
<i>4.12 Considerações éticas.....</i>	<i>24</i>
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>25</b>
<i>5.1 Caracterização da amostra .....</i>	<i>26</i>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>46</b>
<b>7 CONCLUSÕES .....</b>	<b>55</b>
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>57</b>
<b>9 ANEXOS .....</b>	<b>63</b>

***ABREVIATURAS***

ABC:	Abacavir
AIDS:	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
CDC:	Centro de Controle de Prevenção de doença dos Estados Unidos
HIV:	Vírus da Imunodeficiência Humana
AZT:	Zidovudina
APV:	Aprenavir
DDI:	Didanosina
D4T:	Estavudina
DLV:	Delaverdina
EFZ:	Efavirenz
HAART:	Terapia Anti-retroviral Altamente Ativa
ITRN:	Inibidores da Transcriptasa Reversa Análogos de Nucleosídeo
ITRN:	Inibidores da Transcriptasa Reversa não Análogos de Nucleosídeo
IP:	Inibidor de Protease.
IDV:	Indinavir
LPV:	Lopinavir
NVP:	Nevirapina.
NFV:	Nelnavir
RTV:	Ritonavir
SQV:	Saquinavir
3TC:	Lamivudina
OMS:	Organização Mundial da Saúde

## ***LISTA DE TABELAS***

<b>Tabela 1.</b> Distribuição de doentes com AIDS segundo condições sócio-econômicas e demográficas. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.....	<b>27</b>
<b>Tabela 2.</b> Média do tempo de acompanhamento e número de avaliações após o início do tratamento dos doentes com AIDS. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.....	<b>28</b>
<b>Tabela 3.</b> Distribuição de doentes com AIDS segundo critério de Caracas e CDC modificado. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.....	<b>30</b>
<b>Tabela 4.</b> Distribuição de doentes com AIDS segundo critério de Caracas e CDC modificado no início e final do tratamento. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.....	<b>31</b>
<b>Tabela 5.</b> Distribuição de doentes com AIDS segundo níveis de CD4 inicial e após início do tratamento anti-retroviral. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.....	<b>32</b>
<b>Tabela 6.</b> Distribuição de doentes com AIDS segundo níveis de CD4 inicial e após início de tratamento anti-retroviral. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.....	<b>33</b>
<b>Tabela 7.</b> Média dos níveis de CD4+ inicial e após início do tratamento anti-retroviral Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.....	<b>33</b>
<b>Tabela 8.</b> Distribuição de doentes com AIDS segundo níveis de carga viral e tempo de acompanhamento. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.....	<b>34</b>
<b>Tabela 9.</b> Relação dos níveis de carga viral e níveis de CD4 dos doentes com AIDS segundo tempo de acompanhamento. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.....	<b>35</b>
<b>Tabela 10.</b> Média dos níveis da carga viral inicial e após início do tratamento anti-retroviral. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.....	<b>35</b>
<b>Tabela 11.</b> Distribuição dos pacientes com AIDS segundo o esquema anti-retroviral altamente ativa (HAART). Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.....	<b>36</b>

<b>Tabela 12.</b> Distribuição dos pacientes com AIDS segundo o esquema anti-retroviral altamente ativa (HAART) utilizado. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.....	<b>37</b>
<b>Tabela 13.</b> Evolução do tratamento anti-retroviral segundo as mudanças de regimento terapêutico, nos doentes com AIDS. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.....	<b>37</b>
<b>Tabela 14.</b> Tipos de mudanças de regimento anti-retroviral nos doentes com AIDS. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003...	<b>38</b>
<b>Tabela 15.</b> Motivos das mudanças do tratamento anti-retroviral, nos doentes com AIDS. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.....	<b>39</b>
<b>Tabela 16.</b> Efeitos colaterais da terapia anti-retroviral nos doentes com AIDS. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.....	<b>40</b>
<b>Tabela 17.</b> Doenças associadas ao óbito e o tempo após início de tratamento anti-retroviral, nos doentes com AIDS. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003...	<b>40</b>
<b>Tabela 18.</b> Distribuição de doentes com AIDS segundo desfecho do tratamento anti-retroviral. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.....	<b>41</b>
<b>Tabela 19.</b> Distribuição de doentes com AIDS segundo relação das condições sócio-econômicas e demográficas com falha terapêutica. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.....	<b>42</b>
<b>Tabela 20.</b> Distribuição de doentes com AIDS segundo relação do critério de Caracas e CDC modificado no início do tratamento com falha terapêutica. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.....	<b>43</b>
<b>Tabela 21.</b> Distribuição de doentes com AIDS segundo relação do critério de Caracas e CDC modificado no final do tratamento do tratamento com falha terapêutica. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.....	<b>43</b>
<b>Tabela 22.</b> Distribuição de doentes com AIDS segundo a duração do tratamento e grupo de drogas com a falha terapêutica. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.....	<b>44</b>
<b>Tabela 23.</b> Distribuição de doentes com AIDS segundo relação dos fatores clínicos com a falha Terapêutica. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.....	<b>45</b>

## **RESUMO**

Tendo em vista que são poucos os trabalhos na literatura que falam sobre os fatores que levam a falha terapêutica, em pacientes submetidos ao tratamento anti-retroviral, e em particular no estado de Pernambuco, fomos motivados a realizar o presente estudo no qual o objetivo foi descrever o resultado ao tratamento anti-retroviral de pacientes com AIDS. O desenho do estudo foi descritivo do tipo serie de casos, a população de estudo foram indivíduos maiores de 13 anos de idade, com diagnóstico de AIDS (baseado na definição Brasileira de Casos de AIDS em adultos do Ministério de Saúde), atendidos no ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. No período de fevereiro 2002 a agosto de 2003 . Sessenta e nove pacientes foram incluídos e acompanhados, dos quais, sete foram excluídos por falta de dados de CD4<sup>+</sup> e Carga viral. Na primeira avaliação, os pacientes foram classificados segundo os critérios de Caracas e CDC modificado, preenchidos questionários, a carga viral quantificada pelo método NASBA e os CD4<sup>+</sup> foram realizados por citometria de fluxo. Esses exames foram colhidos ao início, 4, 8 e 12 meses de terapia .Entre os pacientes estudados a maioria era do sexo masculino 41 (59,4%), com idade media entre 30 e 39 anos 28(40,6%). Vinte e sete pacientes (39,1%) tinha de 4 A 7 anos de estudo, 62% dos pacientes eram heterossexuais, o tempo de acompanhamento médio foi de 12 meses, e 82,6% eram portadores de AIDS de acordo com os critérios de CDC. Observou-se uma marcada redução da Carga viral a partir do 4 mês de terapia a < 400 cópias/ml e ao final dos 12 meses de tratamento anti-retroviral a maioria tinha CD4<sup>+</sup>>200 células/mm<sup>3</sup> Dos 69 pacientes acompanhados 48 (69,6%) apresentavam boa resposta ao tratamento e 14 (20,4% foi o percentual de falha terapêutica. A terapia mais utilizada (72,5%) foi:2 ITRN+1 ITRNN e os três esquemas mais utilizados foram; Zidovudina +Lamivudina + Efavirenz; Estavudina+ Lamivudina + Efavirenz ; Zidovudina +Lamivudina +Nelfinavir . Não houve associação entre o esquema utilizado, as condições socioeconômicas e demográficas; a adesão, mudança de regime e a categoria de exposição com falha terapêutica. HAART foi efetivo no 69,6%. As condições sócio-econômicas, demográficas e clínicas, imunológicas, virológicas e esquemas terapêuticos utilizados não se mostraram associadas a falha terapêutica, neste corto período.

## ***ABSTRACT***

Tends in view that you/they are few the works in the literature that you/they talk about the factors that take the therapeutic flow, in patients submitted to the treatment anti-retroviral, and in matter in the state of Pernambuco, we were motivated to accomplish the present study in which the objective was to describe the result to the treatment anti-retroviral of patients with AIDS. The drawing of the study was descriptive of the type series of marry, the study population was larger individuals 13 years old, with diagnosis of AIDS (based on the Brazilian definition of Marry of AIDS in adults of the Ministry of Health), assisted at the clinic of Infectious and Parasitic Diseases of the Hospital of the Clinics of the Federal University of Pernambuco. In the period of February 2002 to August of 2003. Sixty nine patients were included and accompanied, of the which, seven were excluded by lack of data of CD4+ and Load viral. In the first evaluation, the patients were classified according to the criteria of Caracas and modified CDC, filled out questionnaires, the load viral quantified by the method NASBA and CD4+ were accomplished by flow citometria. Those exams were picked to the beginning, 4, 8 and 12 months of therapy. Entre the studied patients most was male 41 (59,4%), with age it measured between 30 and 39 years 28(40,6%). It winds and seven patient (39,1%) he/she had from 4 To 7 years of study, 62% of the patients were heterosexual, the time of medium attendance was of 12 months, and 82,6% were bearers of AIDS in agreement with the criteria of CDC. A marked reduction of the Load viral was observed starting from the 4 month of therapy the (400 cópias/ml and at the end of the 12 months of treatment anti-retroviral most had the 69 accompanied patients' CD4+(200 células/mm<sup>3</sup> 48 (69,6%) they presented good answer to the treatment and 14 (20,4% were the percentile of therapeutic flow. The therapy lives used (72,5%) foi: 2 ITRN+1 ITRNN and the three outlines used were lives; Zidovudina +Lamivudina + Efavirenz; Estavudina+ Lamivudina + Efavirenz; Zidovudina +Lamivudina +Nelfinavir. There was not association among the used outline, the conditions socioeconômicas and demographic; the adhesion, regime change and the exhibition category with therapeutic flow. HAART was effective in the 69,6%. The conditions socioeconomic, demographic and clinical, imunológicas, virológicas and used therapeutic outlines if they didn't show associated the therapeutic flow, in this I cut period.

# **1 INTRODUÇÃO**

Com o advento da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) as manifestações clínicas da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tornaram-se menos freqüentes e houve melhora substancial do prognóstico e da qualidade de vida dos indivíduos infectados (VERGIS & MELLORS, 2000; MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL, 2002/2003).

A progressão da doença causada pelo HIV, incluindo infecções oportunistas e mortalidade, pode ser profundamente alterada por esquemas de tratamento anti-retroviral (BARTLETT, DEMASI, QUINN, et al. 2001). Embora o aumento das contagens de células CD4 seja considerado um importante indicador imunológico de resposta ao tratamento, a principal avaliação usada para guiar decisões quanto a iniciar ou modificar a terapia anti-retroviral é a dos níveis plasmáticos de RNA do HIV (ANDERSON, ARMSTEAD, BAKER, et al. 2000).

Estudos sobre determinantes de carga viral indetectável com pacientes em tratamento anti-retroviral são importantes, mas ainda são relativamente escassos (SILVEIRA, DRASCHLER, LEITE, et al. 2002).

Durante a terapia anti-retroviral, a redução do RNA do HIV plasmático para níveis indetectáveis limita consideravelmente a seleção de vírus resistentes à medicação, associada ao fracasso terapêutico (CARPENTER, COOPER, FICSH, et al. 2000).

Na avaliação dos fatores relacionados com a medicação, a porcentagem de pacientes com níveis plasmáticos indetectáveis de RNA do HIV após 24 semanas de terapia tornou-se o critério de avaliação primário usado para fins de comparação. Historicamente, o RNA do HIV plasmático era definido como indetectável se presente em níveis < 400 cópias/ml, embora técnicas mais sensíveis possam agora medir o RNA do HIV mesmo em níveis < 20 – 50 cópias/ml. As evidências acumuladas sugerem que tratamentos capazes de reduzir o RNA do HIV para níveis < 50 cópias/ml estão associados com supressão viral mais durável e completa (ANDERSON, ARMSTEAD, BAKER, et al., 2000).



Os conhecimentos atuais sobre a imunopatogênese da infecção pelo HIV e a existência de reservatórios virais anatômicos e celulares indicam, que a erradicação deste agente infeccioso não pode ser obtida com os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis. Apesar dos avanços terapêuticos, estima-se que 10 – 20% dos pacientes que iniciam o tratamento com os esquemas atuais não conseguem suprimir a viremia de forma satisfatória após alguns meses de terapia (falha virológica primária). E que cerca de 20 – 50% dos que apresentam boa resposta inicial apresentarão falha virológica após um ano de tratamento (falha virológica secundária), sendo a taxa de resposta virológica aos tratamentos de resgate subsequente progressivamente menor. Assim, a falha terapêutica, principalmente, por resistência as drogas atualmente disponíveis, é um fenômeno esperado; e um número crescente de pacientes já se encontra sem opções de medicamentos anti-retrovirais com atividade comprovável clínica e/ou laboratorialmente, pelo teste de genotipagem e/ou fenotipagem. (MINISTERIO DA SAÚDE, BRASIL, 2002/2003). Além disso, atualmente são conhecidos vários efeitos colaterais significativos dos anti-retrovirais, como: o desenvolvimento de hepatotoxicidade, neuropatias, pancreatites, diabetes, lipodistrofia, dislipidemia, osteoporose e acidose láctica estão entre as complicações associadas à terapia que podem piorar consideravelmente a qualidade de vida do indivíduo infectado pelo HIV.

Entretanto, a resistência viral, a toxicidade das drogas atualmente disponíveis e a necessidade de alta adesão ao tratamento ainda permanecem como um importante problema, tornando necessária a avaliação cuidadosa de riscos e benefícios da terapia anti-retroviral no momento de sua indicação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL, 2002/2003).

A aderência ao tratamento é uma atividade conjunta na qual o paciente não apenas obedece às orientações médicas, mas segue, entende e concorda com a prescrição estabelecida pelo médico (LIGNANI, GRECO, CARNEIRO, 2001).

A aderência ao tratamento é tão ou mais importante na síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) sendo um dos principais problemas relacionados com a terapia anti-retroviral, já que a tomada incompleta dos medicamentos pode levar a resistência viral (de CARVALHO, DUARTE, HAMANN, 2003). O uso dos anti-retrovirais está relacionado diretamente à falência terapêutica, facilitando a emergência de cepas do HIV resistentes aos medicamentos existentes.

Como o número e as combinações disponíveis são limitadas, o uso inadequado e irregular desses anti-retrovirais pode criar situações nas quais serão necessárias combinações com mais de quatro drogas, o que acaba por comprometer mais a aderência.

O desenvolvimento de resistência aos anti-retrovirais é uma das principais causas de falha terapêutica. Desta forma, a disponibilidade de testes capazes de detectar resistência aos anti-retrovirais poderia, em teoria ajudar a otimizar a terapia, em especial o tratamento de pacientes que já fizeram uso de múltiplas drogas (RACHID & SCHECHTER, 2003). Mutações no genoma do HIV ocorrem, em média, a uma taxa de um nucleotídeo por ciclo de replicação viral. As possíveis mutações podem ser geradas diariamente, pois, em média, pacientes que não estejam em uso de anti-retrovirais produzem 10 bilhões de partículas virais por dia. Por conseguinte, assumindo que variantes com composição genética diferente têm a mesma capacidade replicativa, promoverá um enorme polimorfismo viral em todos os pacientes (RACHID & SCHECHTER, 2003).

A resistência às drogas anti-retrovirais é mediada por alterações genômicas virais, adquiridas ao longo da infecção, em decorrência de falhas no mecanismo de transcrição reversa do RNA viral para o DNA complementar, ou ainda dependendo da ocorrência de recombinações genéticas ou falhas nos mecanismos de separação do DNA (FIGUEIREDO, 2001). Mesmo em presença de mutações associadas com resistência, a droga pode manter sua atividade anti-retroviral, caso níveis adequados sejam alcançados (RACHID, SCHECHTER, 2003).

O tratamento anti-retroviral dos pacientes com AIDS pode levar à seleção de vírus mutantes que escapam da ação inibitória das drogas, fazendo com que os pacientes voltem a apresentar replicação viral ativa. Cargas virais elevadas possibilitam que o sistema imune apresente sinais de falência, o que finalmente acarreta um novo estado de imunodeficiência (FIGUEIREDO, 2001).

Tendo em vista que são poucos os trabalhos na literatura que falam sobre os fatores que levam a falha terapêutica, em pacientes submetidos ao tratamento anti-retroviral, e em particular no estado de Pernambuco, fomos motivados a realizar o presente estudo.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

## 2.1 Histórico geral da AIDS

No final da década de 70, médicos da Califórnia e de Nova York começaram a atender pacientes que apresentavam complicações de uma imunodeficiência grave, porém nos quais não era possível identificar a causa da imunossupressão (GOTTLIEB et al., 1981; MASUR et al., 1981; SIEGAL et al., 1981). Em junho de 1981, o Centro de Controle de Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC), publicou os primeiros casos da ocorrência de pneumonia por *Pneumocystis carinii* e o sarcoma de Kaposi em homossexuais masculinos previamente saudáveis da Califórnia e Nova York (CDC, 1981a; CDC, 1981b). A investigação destes casos levou a associá-los a uma imunodeficiência celular adquirida, ainda desconhecida. Posteriormente, foram observadas complicações semelhantes em outros grupos populacionais incluindo usuários de drogas injetáveis, hemofílicos, receptores de transfusão de sangue (CDC 1982c), crianças e imigrantes do Haiti e de alguns países da África, sugerindo tratar-se de uma doença infecciosa, transmissível por via sexual, por produtos de sangue de mães infectando os recém-nascidos (CDC, 1982 d).

Concomitantemente (1980-1981), médicos na Bélgica e na França, também observaram um aumento no número de pacientes procedentes do Zaire, Ruanda e de outros países de África com infecções oportunistas tal como a criptococose. A denominação de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) passou a ser adotada a partir de setembro de 1982 (CDC, 1982).

Em 1983 foi identificado o agente etiológico, quando pesquisadores do Instituto Pasteur, em Paris, isolaram em um caso de Linfadenopatia crônica, um retrovírus que foi denominado LAV (*lymphadenopathy associated virus*) (Montaner et al., 1984). Paralelamente, pesquisadores do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH), conseguiram isolar amostras virais semelhantes intitulando as de HTLV-III (Gallo, 1984); e, em São Francisco, EUA, essas amostras virais foram denominadas de ARV (AIDS, associated retrovirus) (Levy, 1984). Os termos

LAV e HTLV –III foram, paralelamente, utilizados por algum tempo, até que, em 1986, o Comitê Internacional de Taxonomia das Vírus propôs a denominação única de vírus da imunodeficiência humana (HIV), universalmente utilizada (Coffin et al.,1986).

Em 1985 foi detectado em Lisboa, Portugal, em indivíduos provenientes da Guiné-Bissau e do Cabo Verde outro retrovírus, diferente do HIV original, denominado de HIV-2. Até o presente momento são conhecidos dois tipos de vírus, o HIV-1 e HIV-2 (POLLET et al., 1991), porém a maior parte das infecções são causadas pelo HIV-1 (MORGAN et al.,1990). O HIV-1 refere-se geneticamente ao vírus encontrado em várias regiões da África, Ásia, Europa e América. Já o HIV-2 é um vírus distinto, prevalente no oeste do continente africano. Embora os dois tipos desse vírus causem AIDS, indivíduos infectados com HIV-2 exibem um longo período de latência clínica e baixa morbidade.

## **2.2 Epidemiologia**

A infecção pelo HIV/AIDS ocorre em todos os continentes. Os países subdesenvolvidos sofrem as maiores conseqüências da epidemia (dE ANDRADE, PEREIRA, 2003).

O Programa das Nações Unidas para HIV/AIDS (Unaid) e a Organização Mundial da Saúde (OMS), estimava que em dezembro de 2001 existiam mais de 40 milhões de pessoas infectadas pelo HIV em todo o mundo e que 25 milhões de pessoas já haviam morrido, incluindo 5 milhões de crianças, em conseqüência da infecção. Segundo as estimativas da OMS, 3 milhões de pessoas morreram em conseqüência da AIDS em 2001, incluindo 1,1 milhão de mulheres e 580.000 crianças.

Ainda segundo a OMS, 5,3 milhões de pessoas se infectaram em 2001, isto é, mais de 15.000 a cada dia ou onze a cada minuto .Quinze por cento das novas infecções ocorreram em crianças com menos de 15 anos de idade e mais de 50 % em pessoas entre 15 a 24 anos, a vasta maioria através de relações sexuais. Em

escala mundial, as mulheres representam 50 % dos infectados, tudo indicado que a relação homem/mulher atingirá 1:1 em futuro próximo.

Mais de 95 % de todas as pessoas infectadas pelo HIV vivem em países em desenvolvimento, nos quais ocorreram mais de 95% de todos os óbitos relacionados à AIDS já registrados. Em muitos países, a expectativa de vida foi reduzida em 10 a 20 anos. Estima-se que nos próximos anos, 20 a 40 milhões de crianças tornar-se-ão órfãs em decorrência da AIDS.

No Brasil, no início dos anos 80, a epidemia afetava principalmente homo/bissexuais masculinos, brancos e de classe média e alta, habitantes das grandes metrópoles. Na segunda década da epidemia, homens heterossexuais, mulheres, crianças e todas as classes sociais estão sendo atingidos. Em 1985, para cada caso novo de AIDS em mulher havia 30 casos novos em homens, enquanto que em 1997 esta relação atingiu 1:2. Até o final de 2001, aproximadamente 220.000 casos de AIDS haviam sido oficialmente notificados ao Ministério da Saúde do Brasil, e estimava-se haver centenas de milhares de brasileiros infectados pelo HIV, a maioria dos quais desconhecendo este fato. Devido ao longo período de latência clínica (mediana de onze anos, na ausência de qualquer intervenção terapêutica), mesmo que uma vacina 100 % eficaz, de interromper toda a transmissão, fosse desenvolvida e empregada no próximo ano, casos de AIDS continuariam a ocorrer em grande número nos próximos dez a vinte anos (RACHID & SCHECHTER, 2003).

### **2.3 Manifestações clínicas**

A história natural da infecção pelo HIV caracteriza-se por uma progressiva imunodeficiência e várias infecções causadas por patógenos agressivos (por exemplo, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella sp.* e *Micobacterium tuberculosis*), comuns em indivíduos imunocompetentes, podendo causar significativa morbidade antes que o paciente possa ser diagnosticado como tendo AIDS. Desta forma, deve-se considerar a infecção pelo HIV um espectro de problemas, que vão de uma fase

inicial até uma fase avançada, com manifestações clínicas, tornando-se mais complexas e atípicas à medida que progride a imunodeficiência.

Para fins didáticos, a infecção pelo HIV pode ser dividida em três fases: a fase aguda, também chamada de síndrome de soroconversão, a fase assintomática e a fase sintomática.

Na ausência de qualquer intervenção terapêutica, a mediana de progressão da fase aguda até a fase sintomática é de aproximadamente uma década. No entanto, a variabilidade individual é bastante grande. Num extremo encontramos que um pequeno número de indivíduos desenvolve AIDS logo após a infecção. Ao redor de 4% dos pacientes terão desenvolvido AIDS após três anos de infecção e 50% após dez anos. No outro extremo, encontra-se até 15% dos indivíduos infectados pelo HIV que passados 20 anos da data da infecção parece influenciar na velocidade de progressão da imunodeficiência.

## **2.4 Classificação e morfologia do HIV**

O HIV é classificado na família *Retroviridae*, gênero *Lentivirus*. É um vírus envelopado como os demais retrovírus. Possui um nucleocapsídeo em forma de cone formado pela proteína p24. O RNA é composto de duas moléculas idênticas de RNA de fita simples, com polaridade positiva, às quais as enzimas virais transcriptase reversa (DNA polimerase dependente de RNA), integrase e protease, assim como as proteínas do nucleocapsídeo, p9 e p6, estão intimamente associadas.

A parte interna do envelope viral é circundada por uma capa protéica (p17) ligado ao ácido mirístico (M), que fornece a matriz (MA) para a estrutura viral e é vital para a integridade do vírion. Parece que a MA é necessária para a incorporação das proteínas do envelope nos vírions maduros. A superfície do vírus é caracteristicamente formada por 72 projeções contendo trímeros ou tetrâmeros de glicoproteínas do envelope. Essas glicoproteínas são derivadas de um precursor gp160 clivado por enzimas do aparelho de Golgi em duas proteínas: gp120, proteína externa da superfície (SU) e gp41, proteína transmembrana (TM).



Essas proteínas são transportadas para a superfície da célula, com parte da porção central e N – terminal de gp41 localizando-se na parte externa do vírion (SANTOS, ROMANOS, WIGG, 2002).

## **2.5 Organização genômica do HIV-1**

O HIV apresenta um genoma de 9,8 kb é constituído por duas fitas simples de RNA que contém três genes essenciais para a replicação viral (gag, pol, env) bem como genes adicionais com funções no ciclo viral (ver, tat, nef, vif, vpr, vpu). Além desses genes, o HIV apresenta regiões Terminais longos de Repetição (LTRs), localizadas nas extremidades do genoma proviral como a maioria dos retrovírus.

A expressão gênica do HIV é dividida em duas fases temporais: uma fase inicial dita regulatória (ver/tat) e uma fase tardia que expressam os genes estruturais (gag/pol/env) e acessórios (nef/vpr/vpu) (WORMSER, 1998). A diferença genômica entre HIV-1 e HIV-2 reside na substituição do gene (vpv por vpx) (SANTOS, ROMANOS, WIGG, 2002).

## **2.6 Epidemiologia molecular**

Baseados em análises filogenéticas de diversas cepas isoladas de diferentes locais do mundo e dados epidemiológicos, o HIV-1 foi dividido em três grupos: grupo M (major), grupo O (outlier) e mais recentemente foi introduzido o grupo N (new) (MYERS, 1999; SIMON et al., 1998). O grupo M apresenta onze subtipos classificados de A até K, de acordo com as variações genômicas em regiões dos genes que codificam o envelope e/ou a região gag do vírus, sendo os subtipos E e I recombinantes no envelope. De modo geral, os subtipos do grupo M diferem entre si em média 27 % (21-31 %) na seqüência genômica (MYERS, 1999; SIMON et al., 1998).

## 2.7 Biossíntese viral e etapas de atuação das drogas anti-retrovirais

O HIV inicia o processo de infecção de uma célula susceptível do hospedeiro através da ligação da glicoproteína do envelope gp120 à molécula CD4+ (receptor), que é expressa em células T auxiliares e macrófagos (por exemplo, monócitos, células dendríticas e microglias) (VERONESI, 1999), (SANTOS, ROMANOS, WIGG, 2002). Por intermédio de um segundo receptor ou co-receptor que é representado por algumas moléculas receptoras para quimiocinas (principalmente CCR5, CXCR4, também conhecido como fusina, e CCR2), o HIV-1 realiza o processo de adsorção e conseqüentemente fusão do seu envelope com a membrana citoplasmática da célula infectada, por exposição do domínio hidrofóbico da glicoproteína gp41.

É nesta etapa na qual existe atualmente um inibidor de fusão do HIV, enfuvirtida (ENF, T-20), que se liga ao sítio HR1 na subunidade gp41 da glicoproteína do envelope viral impedindo a alteração de conformação necessária para a fusão do vírus e penetração nas células (PHAMPHARM, GALLANT, 2003).

Após a fusão do vírus com a célula hospedeira, o material genético do HIV, que são duas fitas simples de RNA, é liberado no citoplasma celular prosseguindo com a transcrição reversa que é a síntese de uma fita de DNA, usando o RNA como molde. Essa etapa de transcrição é catalisada pela enzima transcriptase reversa. Inibidores dessa enzima, como por exemplo a zidovudina (AZT), foram os primeiros medicamentos anti-retrovirais a serem usados no tratamento da infecção pelo HIV e ainda são utilizados em larga escala. Estas drogas são fosforiladas dentro das células a fim de tornarem-se metabólitos ativos trifosfatados, que competem com os nucleotídeos endógenos no sítio ativo da transcriptase reversa do HIV. Os inibidores de transcriptase reversa são divididos em duas classes, baseando-se na estrutura química e no mecanismo de ação desses medicamentos. Os Análogos de Nucleosídeos, como por exemplo: zidovudina, didanosina, zalcitabina, stavudina, lamivudina, abacavir e tenofovir e os não Análogo de Nucleosídeos, como nevirapina, delavirdina, efavirenz.

Uma vez que o material genético do HIV tenha sido transcrito em DNA, esse é transportado para o núcleo da célula hospedeira, onde pode haver integração (provírus) no genoma da célula pela ação da enzima integrase, ou a permanência na forma circular não integrada. Esse provírus pode permanecer na forma latente por muitos anos bem como pode dar continuidade ao ciclo de replicação. Esta habilidade do HIV persistir nas células infectadas na forma latente é a maior barreira para erradicação do vírus.

Uma ativação da célula hospedeira resulta na transcrição do DNA viral em RNA mensageiro o qual é traduzido em proteínas virais que darão origem a novas partículas virais. Entre essas proteínas está a protease que é requerida para processar outras proteínas em suas formas funcionais. Ocorre então a montagem do vírus e posteriormente a gemulação. Um dos mais potentes medicamentos são os inibidores de protease, que agem inibindo o processo de maturação da partícula viral. Caso a infecção tenha continuidade haverá produção e liberação de novos vírus, cerca de 10.000 partículas por célula. Atualmente os medicamentos dessa classe disponíveis são: Saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir e lopinavir.

De forma geral, as drogas análogas de nucleosídeos, são os inibidores da replicação do HIV *in vivo* menos potentes, quando comparadas com os inibidores da protease e aos inibidores não análogos de nucleosídeo da transcriptase (AZEVEDO, 2001).

Como a terapia anti-retroviral não possui um bom desempenho na função de revisão dos nucleotídeos que foram incorporados, o HIV apresenta alta frequência de erros durante a replicação. Esses erros são os polimorfismos, mutações que ocorrem por substituição de pares de bases, inserções ou deleções de pares de bases. Essas mutações podem resultar em efeito deletério para o vírus dependendo da alteração causada na proteína ou conferir vantagem sobre a replicação viral quando sob ação de pressão seletiva, tais como o tratamento com drogas ou a resposta imune do hospedeiro (HIRSCH et al., 1998).

## 2.8 Terapia anti-retroviral

O objetivo da terapia é retardar a progressão da imunodeficiência e/ou restaurar, tanto quanto possível à imunidade, aumentando o tempo e a qualidade de vida da pessoa infetada. Os critérios para o início do tratamento obedecem a recomendação do Ministério da Saúde do Brasil (quadro 1).

A carga viral é um preditor da probabilidade de queda de CD4 em um determinado período de tempo. Já a linfometria CD4 é o melhor preditor do risco a curto e médio prazo do desenvolvimento de infecções oportunistas, as quais são incomuns em pacientes com CD4 >200 células/mm<sup>3</sup> e muito raras quando CD4 >350 células/mm<sup>3</sup>.

A terapia anti-retroviral é, na grande maioria dos casos, capaz de rapidamente reduzir a carga viral plasmática de pacientes assintomáticos e virgens de tratamento. Em paralelo, há um aumento mais gradual da linfometria CD4, que por vezes retorna aos níveis da normalidade (RACHID & MARCIA, 2003).

O emprego de regimes terapêuticos têm apresentado grande impacto na qualidade e na sobrevivência de vida dos pacientes com AIDS. Embora ainda é um grande desafio conhecer os fatores que levam a falha terapêutica .

**Quadro 1.** Recomendações para início da terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV-2002/2003 (Ministério da Saúde, Brasil).

Assintomáticos sem contagem de células T-CD4+	Não tratar (1)
Assintomáticos com CD4+ > 350 células/mm <sup>3</sup>	Não tratar
Assintomáticos com CD4+ entre 200 a 350 células/mm <sup>3</sup>	Considerar tratamento (2 e 3)
Assintomáticos com CD4+ < 200 células/mm <sup>3</sup>	Tratar + QP para IO (4)
Sintomáticos	Tratar + QP para IO (4)

1. Em situações excepcionais (impossibilidade de acesso à contagem de linfócitos T-CD4+), a introdução da terapia anti-retroviral (e de profilaxias primárias deve ser considerada para paciente com menos de 1000. Linfócitos totais/mm<sup>3</sup>, especialmente se hemoglobina <13 g/dl, pela grande probabilidade da contagem de linfócitos T CD4+ ser < 200/mm<sup>3</sup>);
2. Tendo em vista que o risco de desenvolvimento de infecções oportunista em curto prazo é baixo, muitos especialistas preferem não iniciar o tratamento e monitorar o paciente com realização de contagens de linfócitos T-CD4<sup>+</sup> e quantificação de carga viral plasmática. Na impossibilidade da realização freqüente (no mínimo três vezes por ano) de contagens de linfócitos T-CD4+, o tratamento deverá ser iniciado. No caso de se optar pelo início do tratamento, é de grande importância considerar a motivação do paciente e a probabilidade de adesão antes de iniciar o tratamento;
3. Quanto mais próxima de 200 células /mm<sup>3</sup> for a contagem de células T-CD4 e/ou maior a carga viral (particularmente > 100,000 cópias/ml), mais forte será a indicação para ser iniciada a terapia anti-retroviral;
4. IO = Infecções oportunistas; neste caso a Pneumonia por *P.carini* e toxoplasmose.

## **3 OBJETIVOS**

### ***3.1 Geral***

- ◆ Descrever a resposta ao tratamento anti-retroviral nos pacientes com AIDS, acompanhados durante seis meses a um ano no Hospital das Clínicas da UFPE, de fevereiro de 2002 a agosto de 2003.

### ***3.2 Específicos***

- ◆ Relatar as condições socioeconômicas e demográficas, clínicas, imunológicas e virológicas dos pacientes submetidos ao tratamento anti-retroviral
- ◆ Descrever a frequência das falhas terapêuticas, mudanças dos esquemas terapêuticos e os efeitos colaterais das drogas anti-retrovirais.
- ◆ Descrever os fatores socioeconômicos, clínicos, imunológicos e virológicos relacionados com a falha terapêutica.

## **4 PACIENTES E MÉTODOS**



#### ***4.1 Local de estudo***

O estudo foi realizado no serviço de referência para o tratamento de pacientes com HIV/AIDS, no ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

#### ***4.2 Casuística***

Foram indivíduos maiores de 13 anos de idade e com diagnóstico de AIDS, baseados na definição Brasileira de Casos de AIDS em adultos e adolescentes, do Ministério de Saúde de 1992, que iniciaram a terapia anti-retroviral.

#### ***4.3 Critérios de exclusão***

- ◆ **As pacientes gestantes.**

#### ***4.4 Definição do tamanho da amostra***

No estudo tipo série de casos, não há necessidade de cálculo da amostra.

#### ***4.5 Desenho do estudo***

Trata-se de um estudo descritivo do tipo serie de casos, no qual é definido como um estudo que compila uma descrição de um grupo de indivíduos com uma doença particular em um dado ponto no tempo (EBRAHIN, SULLIVAN, 1996), (BAILAR, MONSTELLER, 1992).

##### **4.5.1 Limitações**

1. Pelo tempo de seguimento foi vulnerável as perdas por desinteresse do paciente em participar no estudo ou por fatores socioeconômicos que influenciaram a não estarem presentes na consulta médica.

2. É um estudo de alto custo, já que se trata com doentes com HIV +, aos quais foram avaliados os parâmetros clínicos e laboratoriais tais como: teste de Carga Viral, contagem de linfócitos CD4, provas bioquímicas.
3. Não têm um grupo de comparação, pelo que é considerado um estudo não controlado (EBRAHIN, SULLIVAN, 1996).

#### 4.5.2 Vantagens

- ◆ Pode obter-se informação dos pacientes para avaliação da adesão, das variáveis mediante aplicação de questionário, feita pela pesquisadora. Estes dados foram coletados durante a realização do estudo, reduzindo assim a possibilidade de haver viés de informação.

### 4.6 Definição das variáveis

#### 4.6.1 Variável dependente

**Falha do tratamento:** É o retorno à detectabilidade persistente, do aumento da carga viral para níveis superiores a 10.000 cópias/ml, para os doentes já com carga viral detectável ou queda de CD4 > 20% ou seu retorno para níveis pré-tratamento e surgimento e/ou recrudescimento de manifestações clínicas (doenças oportunistas) após 180 dias do tratamento e óbito. Categorizada como: 1) sim e 2) não.

#### 4.6.2 Variáveis independentes

**Carga viral:** Quantificação das partículas virais do RNA do HIV/ml de plasma. Categorizada como: > 400, ≤ 400 cópias/ml.

**Adesão:** Atividade conjunta na qual o paciente obedece as orientações médicas, segue e concorda com a prescrição feita pelo médico. Categorizada como: boa: ótima, má adesão: atrasa > 1 hora, pula a dose, para os fins de semana o quando bebe, parou o tratamento por conta própria, não sabe os horários.

**Doenças oportunistas após seis meses de tratamento:** Conjunto de doenças sabidamente associadas as fases avançadas da imunodeficiência pelo HIV,

conforme definição de AIDS do CDC/OMS 1987. Categorizada como sim: como doenças após 180 dias do início do tratamento e não: sem doenças após 180 dias do início do tratamento.

**CD4+:** Quantidade de células CD4+ infectados pelo HIV. Categorizada como: menor que 200 células/mm<sup>3</sup>, maior que 200 células/mm<sup>3</sup>.

**Escolaridade:** Anos de estudo completos. Categorizada como: nenhuma, de 1 a 3 anos de estudo, de 4 a 7 anos de estudo, de 8 a 11 anos de estudo, 12 e mais anos de estudo.

**Renda familiar média nos últimos seis meses:** Média salarial nos últimos seis meses. Categorizada em salários mínimos como: nenhuma, até 2, mais de 2 a 5, mais de 5.

**Renda individual média nos últimos seis meses:** Média salarial de um indivíduo nos últimos seis meses. Categorizada em: salário mínimos como: nenhuma, até 2, mais de 2 a 5, mais de 5.

**Categoria de exposição:** Formas de transmissão do HIV. Categorizada como: Homossexual, bissexual e heterossexual.

**Ocupação atual:** Foi feito uma adaptação da classificação proposta pelo IBGE como: empregado, desempregado e aposentado.

**Duração do tratamento:** Tempo em que o paciente está realizando o tratamento ARV. Categorizada como: < 6 meses, 6 ≤ 12 meses, > 12 meses.

**Grupo de drogas:** Define qual o esquema anti-retroviral usado pelo paciente. Categorizada como: 2 INTR + 1 INNTR, 2 INTR + 1IP.

**Mudanças de Regime:** Define a troca de medicação devido a falha terapêutica ou por efeitos colaterais dos mesmos. Categorizada como: 1) sim, 2) não.

**Óbito:** Pacientes que faleceram durante o período da pesquisa. Categorizada como: 1) sim, 2) não.

**Potencialmente confundidoras:** sexo: masculino e feminino. idade: em grupos etários, em anos: 13 a 19, 20 a 29, 30 a 39, 39 a 59 e 60 e mais anos.

#### **4.7 Coleta de dados**

Foi realizada após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, com o preenchimento de questionário próprio da pesquisa, no período de fevereiro de 2002 a agosto de 2003. Os dados laboratoriais (CD4 e a carga viral) foram obtidos a partir dos prontuários do Serviço de Arquivo Médico (SAME) do HC-UFPE.

#### **4.8 Instrumento de coleta de dados**

Ao ingressar o paciente no estudo, na primeira consulta, foi preenchido um questionário individual para cada um deles, composto por duas partes:

1. A primeira parte foi composta por itens que completam os dados seguintes:
  - ◆ Identificação;
  - ◆ Dados de residência;
  - ◆ Nível socioeconômico;
  - ◆ Antecedentes epidemiológicos;
  - ◆ Dados clínicos.
2. Nas consultas seguintes, ao longo de um ano, foi preenchida a Segunda parte do questionário que consta dos seguintes itens:
  - ◆ Dados gerais;
  - ◆ Retorno;
  - ◆ Adesão;
  - ◆ Efeitos secundários dos anti-retrovirais;
  - ◆ História clínica e exame físico;
  - ◆ Dados laboratoriais;
  - ◆ Doenças oportunistas;
  - ◆ Esquemas anti-retrovirais usados.

#### **4.9 Procedimentos técnicos**

Todos os pacientes após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido e do preenchimento do questionário, foram submetidos a anamnese e ao exame físico, em cada avaliação clínica no início e a cada dois a três meses.

Tanto na avaliação clínica como na revisão de prontuários foram colhidos os dados sobre a terapia anti-retroviral, aderência, doenças oportunistas, óbito, efeitos colaterais do anti-retrovirais e falha terapêutica.

A carga viral foi quantificada através do método molecular de reação de amplificação baseada no ácido nucléico específico (NASBA), com um limite de sensibilidade de 400 cópias de RNA do HIV-1/ml de plasma e a linfometria do CD4+ realizada através da citometria de fluxo. Estas determinações foram feitas no início da terapia, no quarto mês, oitavo mês e a 1 ano do tratamento.

O estadiamento da doença foi definido de acordo com dois critérios: O do CDC nos quais os pacientes foram classificados como: classe A: assintomático; classe B: tendo sintomas da infecção pelo HIV mas sem critérios para diagnóstico da doença e classe C: com doença definidora de AIDS. E segundo os critérios de Caracas os pacientes com um total de 10 ou mais pontos foram considerados com AIDS.

##### **4.9.1 Índice de Kappa (K)**

Para verificar a concordância entre os critérios de Caracas e do CDC, calculou-se o índice Kappa segundo Gordis, 1996.

#### **4.10 Processamento de dados**

O banco de dados foi construído e processado utilizando o Programa EPI-INFO (versão 6.04) do CDC-Atlanta EUA, 1994. Os programas empregados foram: Word for Windows (versão 7.0) como processador de texto e para elaboração da tabelas e de alguns gráficos, o Microsoft Excel.

#### ***4.11 Plano de descrição e análise***

Após a coleta, tabulação e processamento dos dados, foi realizada a análise estatística dos mesmos.

O teste de Qui-quadrado foi utilizado para avaliar a seqüência estatística da associação entre as variáveis, satisfazendo as condições para o seu emprego. Foi considerado um nível de significância de 5 % e intervalo de confiança de 95%. E em algumas dados foi aplicado o Qui-quadrado de Fischer para analisar a associação entre as variáveis.

#### ***4.12 Considerações éticas***

O referido trabalho protocolado sob o n.º 198/2002, foi aprovado de acordo com a resolução de n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco

Foi elaborado um termo de consentimento livre e esclarecido para que cada paciente avaliasse a sua participação no estudo. O projeto foi apresentado sucintamente, para que o paciente entendesse o que seria realizado a partir do momento em que desse a sua aprovação.

## **5 RESULTADOS**

### ***5.1 Caracterização da amostra***

Foram estudados 69 pacientes que iniciaram a terapia anti-retroviral altamente ativa, no período de fevereiro de 2002 a agosto de 2003. Para a análise do desfecho foram excluídos 7 pacientes por não apresentarem os resultados da carga viral e do CD4.

Dos 69 pacientes estudados a maioria era do sexo masculino 41 (59,4%), enquanto que 28 (40,6%) era do feminino, 28 (40,6%) com idade média entre 30 e 39 anos e 26 (37,7%) tem idades entre 40 e 59 anos. 14 (20,3%) dos casos tinha idade entre 20 e 29 anos e apenas 1 caso de adolescente, não havendo pacientes idosos.

Em relação à escolaridade predominou a faixa de 4 a 7 anos de estudo com 39,1%(27/69) e apenas 3 (4,3%) da amostra não tinha escolaridade. De acordo com a renda familiar, um pouco mais da metade 36 (52,2%) tinham até dois salários mínimos e 18 (26,1%) de 2 a 5 salários, além de 13 (18,8%) terem renda acima dos cinco salários. Dois pacientes não tinham renda familiar.

Em relação a renda individual, 19 (27,5%) não possuíam renda e 34 (49,3%) tinham inferior a 2 salários mínimos. 29 (42,0%) dos pacientes residiam no Recife e 28 (40,6%) na região metropolitana, com 12 (17,4%) nas demais regiões (interior do Estado). A ocupação dos pacientes foi distribuída de maneira uniforme, sendo 21 (30,9%) deles eram desempregados, e 24 (35,3%) empregados e aposentados (tabela 1).

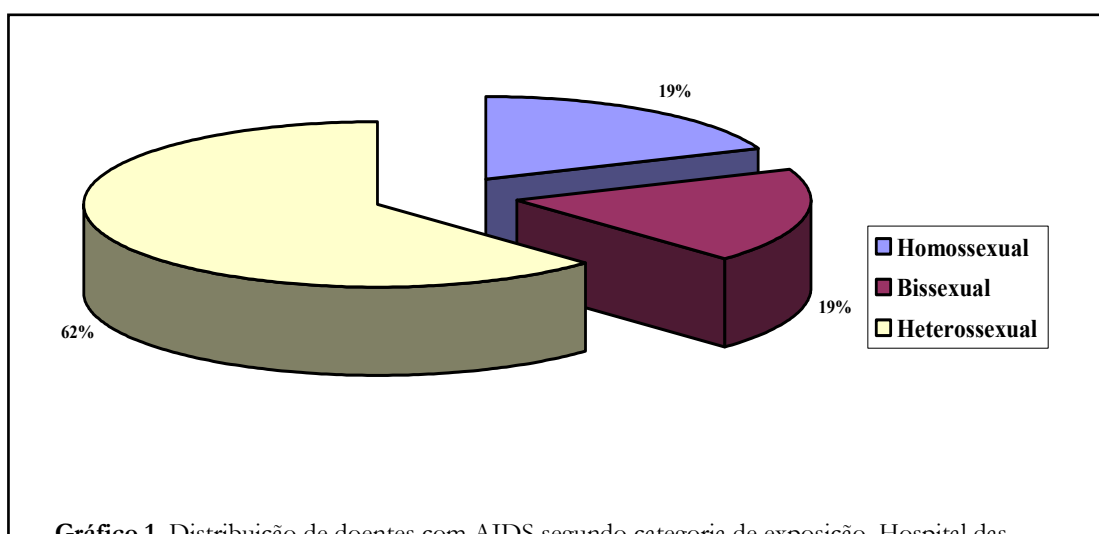


**Tabela 1.** Distribuição de doentes com AIDS segundo condições sócio-econômicas e demográficas. Hospital das Clínicas -UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.

<b>Variáveis sócio-demográficas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	41	59,4
Feminino	28	40,6
<b>Faixa etária (em anos)</b>		
13 a 19	01	1,4
20 a 29	14	20,3
30 a 39	28	40,6
40 a 59	26	37,7
60 e mais	00	0,0
<b>Escolaridade (em anos)*</b>		
Nenhuma	03	4,3
De 1 a 3	12	17,4
De 4 a 7	27	39,1
De 8 a 11	18	26,1
12 e mais	08	11,6
<b>Renda Familiar (em salário mínimo)</b>		
Nenhuma	02	2,9
Até 2	36	52,2
Mais de 2 a 5	18	26,1
Mais de 5	13	18,8
<b>Renda individual (em salário mínimo)</b>		
Nenhuma	19	27,5
Até 2	34	49,3
Mais de 2 a 5	09	13,0
Mais de 5	07	10,1
<b>Local de residência</b>		
Recife	29	42,0
Região metropolitana	28	40,6
DEMAIS REGIÕES	12	17,4
<b>OCUPAÇÃO NO MOMENTO DA CONSULTA</b>		
EMPREGADO	24	35,3
DESEMPREGADO	21	30,9
APOSENTADO	24	35,3

\*1 paciente sem informação.

Cerca de 62,4% dos pacientes pesquisados eram heterossexuais, e 18,8% foi o percentual tanto de homossexuais como de bissexuais (gráfico 1).



**Gráfico 1.** Distribuição de doentes com AIDS segundo categoria de exposição. Hospital das Clínicas-UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.

O tempo de acompanhamento médio foi de  $12 \pm 0,8$  meses com mínimo de 2 e máximo de 19 meses. O número de avaliações teve média de  $7,2 \pm 0,8$ , com mínima de 3 e máxima de 13 avaliações (tabela 2).

**Tabela 2.** Média do tempo de acompanhamento e número de avaliações após o início do tratamento dos doentes com AIDS. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003

	Média	Mínimo	Máximo	IC (95%)
Tempo de acompanhamento (em meses)	12,0	02	19	11,2 – 12,8
Número de avaliações	7,2	03	13	6,4 – 8,0

Analisando os Critérios de Caracas e CDC Modificado, observa-se na tabela 3, que os sinais e sintomas mais freqüentes, segundo o critério de Caracas, foram :caquexia ou perda de peso maior que 10% (78,3%), astenia por tempo maior ou igual a um mês 46 (66,7%), diarréia igual ou maior a 1 mês 37 (53,6%), candidíase oral ou leucoplasia pilosa e febre maior ou igual a 38° por mais de um mês 36 (52,2%), anemia e/ou trombocitopenia e/ou linfopenia 28 (40,6%) e tosse persistente ou qualquer pneumonia 29 (42,0%). Segundo os critérios do CDC as doenças mais freqüentes foram a candidíase de esôfago, traquéia, brônquio, pulmão 24 (30,4%), pneumonia por *P. carini* 16 (23,2%), herpes simples (mucocutâneo) e micobacteriose disseminada, ambas com 7 (10,1%) dos pacientes, todas as outras tiveram freqüências abaixo dos 10%.

**Tabela 3.** Distribuição de doentes com AIDS segundo critério de Caracas e CDC modificado.

Hospital das Clínicas -UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.

Variáveis clínicas	n	%
<b>Critério de Caracas</b>		
Caquexia ou perda de peso maior que 10%	54	78,3
Astenia maior ou igual a 1 mês	46	66,7
Diarréia igual ou maior a 1 mês	37	53,6
Febre maior ou igual a 38° por mais de 1 mês	36	52,2
Candidíase oral ou Leucoplasia	36	52,2
Tosse persistente ou qualquer pneumonia (exceto tuberculose)	29	42,0
Anemia e/ou trombocitopenia e/ou linfopenia	28	40,6
Linfadenopatia maior ou igual a 1 cm, maior ou igual a 2 sítios extra-inguinais pôr tempo maior ou igual a 1 mês	24	30,4
Dermatite persistente	18	26,1
Tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada	16	23,2
Herpes zoster em indivíduo menor ou igual a 60 anos	09	13,0
Tuberculose disseminada/extra pulmonar/não cavitária	07	10,1
Disfunção do sistema nervoso central	06	8,7
Sarcoma de Kaposi	03	4,3
<b>Critério CDC/Modificado</b>		
Candidíase (esôfago, traquéia, brônquio, pulmão)	21	30,4
Pneumonia por <i>P. carini</i>	16	23,2
Herpes simples (mucocutâneo, maior de 1 mês, esôfago, brônquios, pulmão)	07	10,1
Micobacteriose disseminada	07	10,1
Criptosporidíase	07	10,1
Toxoplasmose cerebral	05	7,2
Citomegalovirose	04	5,8
Linfoma Não Hodgkin	03	4,3
Isosporíase	02	2,9
Câncer cervical invasivo	01	1,4
Criptococose (extra pulmonar)	01	1,4

Analisando a relação dos dois critérios de estadiamento da doença, no início do tratamento, 76,8% dos pacientes foram considerados com AIDS segundo Caracas e de acordo com o CDC o percentual foi de 82,6%. Na relação destes critérios encontrou-se um coeficiente kappa significativo de 0,554, o que é considerado um índice regular de concordância, onde na avaliação inicial 53 (72,4%) dos pacientes foram considerados com AIDS nos dois critérios e em 9 (13,1%) sem AIDS, o que denota uma concordância de 85,5%.

No final do tratamento, nos critério de Caracas, 6 (8,7%) dos pacientes foram classificados como portadores de AIDS, e no CDC este percentual foi de 29 (42,0%). O índice Kappa no final do tratamento foi de 0,165, que apesar de significativo, foi baixo e classificado como tendo concordância ruim. Assim houve concordância em apenas 63,8% dos casos em relação à presença de AIDS na avaliação clínico final, utilizando-se os mesmos critérios já citados (tabela 4).

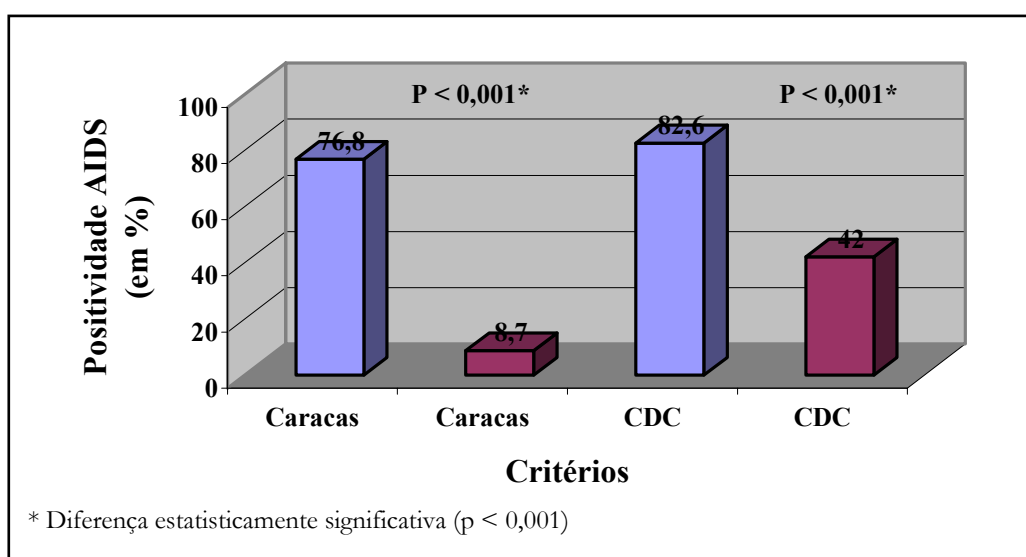
**Tabela 4.** Distribuição de doentes com AIDS segundo os Critérios de Caracas e CDC Modificado no início e final do tratamento. Hospital das Clínicas -UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.

Critério Caracas	Critério CDC				Total	
	Com AIDS		Sem AIDS			
	N	%	n	%	n	%
<b>Inicial*</b>						
Com AIDS	50	(72,4)	03	(4,3)	53	76,8
Sem AIDS	07	(10,2)	09	(13,1)	16	23,2
Total	57	(82,6)	12	(17,4)	69	100,0
<b>Final**</b>						
Com AIDS	05	(7,2)	01	(1,4)	06	8,7
Sem AIDS	24	(34,8)	39	(56,6)	63	91,3
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>(42,0)</b>	<b>40</b>	<b>(58,0)</b>	<b>69</b>	<b>100,0</b>

\* Coeficiente Kappa = 0,554 (0,446; 0,662)  $p < 0,001$

\*\*Coeficiente Kappa = 0,165 (0,078; 0,242)  $p = 0,015$

De acordo com o gráfico abaixo, observa-se uma redução significativa de positividade de AIDS em ambos os critérios após o tratamento. Segundo Caracas, na avaliação inicial 76,8% dos pacientes foram considerados com AIDS e no final do tratamento o percentual foi de 8,7%, acontecendo de forma menos evidente no CDC onde no início o percentual foi de 82,6% e no final 42% dos pacientes foram classificados com AIDS (gráfico 2).



**Gráfico 2.** Percentual de pacientes com AIDS no início e final do tratamento anti-retroviral. Hospital das Clínicas-UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.

Segundo o tempo de acompanhamento observa-se que há uma elevação nos níveis de  $CD4^+$  ao longo do tratamento, onde no início 38 (67,9%) dos pacientes tinham níveis de  $CD4^+$  abaixo de  $200 \text{ cel/mm}^3$ . E no final dos 12 meses 63,2% apresentavam  $CD4^+$  acima de  $200 \text{ cel/mm}^3$ . Analisando este comportamento pelo teste Qui-quadrado de tendência, houve uma tendência linear significativa no aumento dos níveis de  $CD4$  ao longo do tratamento (tabelas 5 e 6).

**Tabela 5.** Distribuição de doentes com AIDS segundo níveis de  $CD4$  inicial e após início de tratamento anti-retroviral. Hospital das Clínicas -UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.

Tempo de Acompanhamento	Níveis de $CD4^+$ (em $\text{cel/mm}^3$ )						Total*	
	Menor que 200		De 200 a 350		Maior que 350			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Inicial	38	67,9	13	23,2	05	8,9	56	100
4 meses	24	40,7	23	39,0	12	20,3	59	100
8 meses	21	41,2	21	41,2	09	17,6	51	100
12 meses	14	36,8	14	36,8	10	26,3	38	100

\* Alguns pacientes não possuíam  $CD4^+$  em diferentes momentos do seu acompanhamento.  $\chi^2_{\text{trend}} = 8,82$   $p = 0,002$

**Tabela 6.** Distribuição de doentes com AIDS segundo níveis de CD4 inicial e após início de tratamento anti-retroviral. Hospital das Clínicas -UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.

Tempo de Acompanhamento	Níveis de CD4 <sup>+</sup> (em cel/mm <sup>3</sup> )					
	Menor que 200		Maior que 200		Total*	
	n	%	n	%	n	%
Inicial	38	67,9	18	32,1	56	100
4 meses	24	40,7	35	59,3	59	100
8 meses	21	41,2	30	58,8	51	100
12 meses	14	36,8	24	63,2	38	100

\* Alguns pacientes não possuíam CD4<sup>+</sup> em diferentes momentos do seu acompanhamento

No início do tratamento o nível médio de CD4<sup>+</sup> foi de 153,3 cel/mm<sup>3</sup> e após 112 meses de terapia anti-retroviral, observou-se um aumento do nível médio de CD4<sup>+</sup> 271,8 cel/mm<sup>3</sup> (tabela 7).

**Tabela 7.** Media dos níveis do CD4<sup>+</sup> inicial e após início do tratamento anti-retroviral. Hospital das Clínicas -UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.

Tempo de tratamento anti-retroviral	Níveis de CD4 <sup>+</sup> ( em cel/mm <sup>3</sup> )			
	Media	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão
Inicial	153,3	3,0	425,0	119,4
4 meses	240,6	41,0	637,0	134,9
8 meses	236,4	54,0	570,0	129,6
12 meses	271,8	52,0	699,0	160,4

Comportamento semelhante ocorreu com a carga viral, onde no início do tratamento apenas 2 (3,7%) tinham níveis indetectáveis, e no quarto mês de tratamento este percentual foi de 50 (86,2%) permanecendo até o final dos 12 meses de tratamento com estas frequências.

Houve uma tendência linear significativa na diminuição da carga viral ao longo do tratamento (tabela 8).

**Tabela 8.** Distribuição de doentes com AIDS segundo níveis de carga viral e tempo de acompanhamento. Hospital das Clínicas, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.

Tempo de Acompanhamento	Níveis de Carga viral (em cópias/ml)						Total*	
	Menor que 400		400 a 10.000		Maior que 10.000		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Inicial	02	3,7	07	13,0	45	83,3	54	100
4 meses	50	86,2	07	12,1	01	1,7	58	100
8 meses	46	85,2	04	7,4	04	7,4	54	100
12 meses	31	86,1	02	5,6	03	8,3	36	100

\* Alguns pacientes não possuíam carga viral em diferentes momentos do seu acompanhamento.  $\chi^2_{\text{trend}} = 68,4$   $p < 0,0001$

No início do tratamento, 97,1% dos pacientes apresentava CD4<sup>+</sup> menor de 200 cel/mm<sup>3</sup> e carga viral detectável.

Após um período de acompanhamento de até 12 meses não houve diferenças significativas nos períodos pesquisados, porém no 12º mês a significância foi 5,2% o que mostra tendência a uma associação, ou seja, no final do tratamento 95,4% dos pacientes tinham condições favoráveis caracterizadas pela carga viral indetectável e contagem de CD4<sup>+</sup> maior que 200 cel/mm<sup>3</sup> (tabela 9).



**Tabela 9.** Relação dos níveis de carga viral e níveis de CD4 dos doentes com AIDS segundo tempo de acompanhamento. Hospital das Clínicas, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.

Níveis de CV* (em cópias/ml)	Níveis de CD4 <sup>+</sup> (em cel/mm <sup>3</sup> ) *				$\chi^2$	p- valor
	Menos que 200		Maior que 200			
	n	%	n	%		
<b>Início do tratamento</b>					$\chi^2 = 0,22$	P = 0,640
Menor que 400	01	2,9	01	5,5		
Maior que 400	33	97,1	17	94,5		
<b>4 meses de tratamento</b>					$\chi^2 = 0,42$	p = 0,700
Menor que 400	19	82,6	31	88,6		
Maior que 400	04	17,4	04	11,4		
<b>8 meses de tratamento</b>					$\chi^2 = 0,51$	p = 0,693
Menor que 400	15	78,9	26	86,7		
Maior que 400	04	21,1	04	13,3		
<b>12 meses de tratamento</b>					$\chi^2 = 4,59$	p = 0,052
Menor de 400	09	69,2	21	95,4		
Maior de 400	04	30,8	01	4,6		

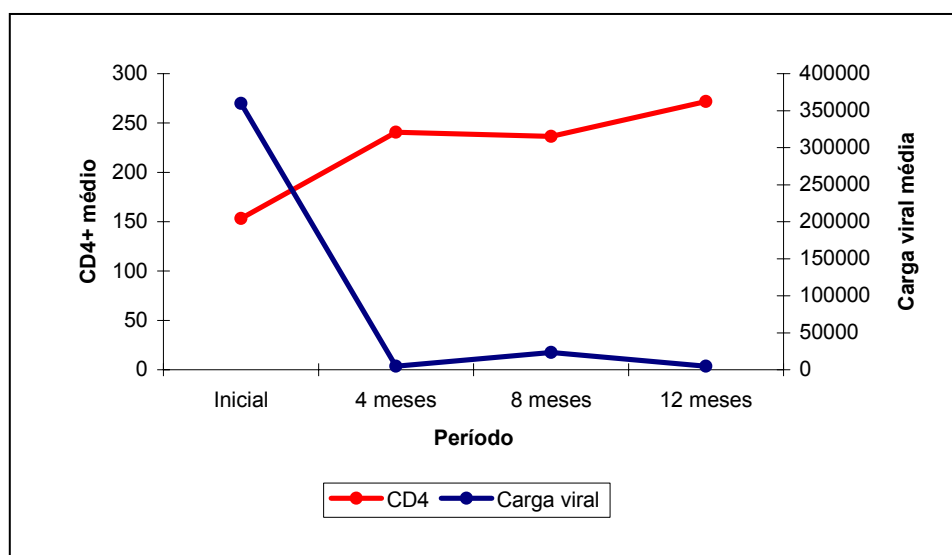
\* Alguns pacientes não possuíam carga viral e CD4+ em diferentes momentos do seu acompanhamento.

O nível médio da carga viral no início do tratamento foi 359552,9 cópias/ml, após 12 meses de terapia observou-se uma diminuição da carga viral média 4869 cópias/ml. (tabela 10).

**Tabela 10.** Media dos níveis da Carga Viral inicial e após início do tratamento anti-retroviral. Hospital das Clínicas -UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.

Tempo de tratamento anti-retroviral	Níveis da Carga Viral ( em cópias/ml)			
	Media	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão
Inicial	359552,9	80,0	1000000,0	319729,9
4 meses	4793,3	400,0	249000,0	32631,0
8 meses	23356,4	400,0	750000,0	111338,8
12 meses	4869,0	400,0	98000,0	18256,3

Segundo o tempo da terapia anti-retroviral, observa-se que a partir de 4º mês de tratamento teve uma queda da carga viral e os CD4<sup>+</sup> foram aumentando (gráfico 3).



**Gráfico 3.** Evolução do tempo de tratamento anti-retroviral em função da contagem de células CD4+ e carga viral.

O esquema Anti-retroviral altamente ativo(HAART) mais utilizado nos doentes com AIDS foi 2ITRN +1ITRNN totalizando 72,5% deles. Os 27,5% restantes utilizaram 2 ITRN+ 1 IP (tabela 11).

**Tabela 11.** Distribuição dos pacientes com AIDS segundo o esquema Anti-retroviral Altamente ativo (HAART). Hospital das Clínicas –UFPE, fevereiro de 2002 a de 2003

Esquema Anti-retroviral Potente	n	%
2ITRN + 1 ITRNN	50	72,5
2 ITRN+1 IP	19	27,5
<b>Total</b>	<b>69</b>	<b>100,0</b>

O esquema mais utilizado foi AZT+3TC+EFZ com uma percentagem de 42,0% (tabela 12).

**Tabela 12.** Distribuição dos Pacientes com AIDS segundo o esquema anti-retroviral altamente ativo (HAART) utilizado . Hospital das Clínicas -UFPE, Fevereiro de 2002 a agosto de 2003

HAART	n	%
AZT+3TC+EFZ	29	42,0
D4T+3TC+EFZ	12	17,4
AZT+3TC+NFV	11	16,0
AZT+3TC+NVP	04	05,8
AZT+DDI+EFZ	04	05,8
Outros esquemas	09	13,0

Segundo as mudanças do regime terapêutico observa-se na tabela 13 que dos 69 pacientes que iniciaram o primeiro esquema anti-retroviral, 22(31,9%) mudaram para o segundo esquema e destes 5 (23,8 %)mudaram para o terceiro esquema

**Tabela 13.** Evolução do tratamento anti-retroviral segundo as mudanças de regimento terapêutico, nos doentes com AIDS. Hospital das Clínicas-UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003

Regime anti-retroviral	Mudança				Total	
	Sim		Não		n	%
	n	%	n	%		
1º esquema	22	31,9	47	68,1	69	100
2º esquema	05	23,8	16	76,2	21	100
3º esquema	00	0,0	05	100	05	100

Segundo os tipos de mudanças do regime terapêutico no primeiro esquema ou tipo mais trocado foi : AZT + 3TC + EFZ (tabela 14)

**Tabela 14** Tipos de mudança de regime anti-retroviral nos doentes com AIDS. Hospital das Clínicas-UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003

1º Esquema anti-retroviral	2º Esquema anti-retroviral	3º Esquema anti-retroviral
D4T + 3TC + NFV	D4T + 3TC + EFZ	—
AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/RTV	—
D4T + 3TC + EFZ	D4T + 3TC + NFV	—
AZT + 3TC + NFV	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + EFZ
AZT + 3TC + NFV	D4T + 3TC + NFV	
AZT + 3TC + EFZ	AZT + 3TC + SQV/RTV	AZT + 3TC + NFV
AZT + 3TC + EFZ	D4T + 3TC + IDV/RTV + EFZ	
D4T + 3TC + LPV/RTV	—	
AZT + DDI + EFZ	AZT + DDI + NFV	D4T + 3TC + NFV
AZT + 3TC + EFZ	D4T + 3TC + EFZ	
AZT + 3TC + NFV	AZT + 3TC + EFZ	
D4T + 3TC + EFZ	D4T + 3TC + NFV	
AZT + 3TC + EFZ	AZT + 3TC + NVP	
AZT + 3TC + EFZ	D4T + 3TC + EFZ	
AZT + 3TC + EFZ	AZT + 3TC + NVP	
AZT + DDI + EFZ	DDI + AZT + EFZ	
AZT + 3TC + IDV	AZT + 3TC + NFV	—
D4T + 3TC + EFZ	D4T + 3TC + EFZ	AZT + 3TC + EFZ
AZT + 3TC + EFZ	AZT + 3TC + NFV	AZT + 3TC + EFZ
AZT + 3TC + EFZ	D4T + 3TC + EFZ	—
AZT + DDI + NFV	AZT + DDI + SQV/RTV	—

Em relação aos motivos das mudanças do tratamento anti-retroviral, observa-se que no primeiro esquema 81,8% foi por efeitos colaterais dos medicamentos e no segundo esquema houve igual percentual 40 % , tanto para falha terapêutica como para efeitos colaterais dos medicamentos (tabela 15)

**Tabela 15** Motivos das mudanças do tratamento anti-retroviral, nos doentes com AIDS. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003

Motivos das mudanças	Esquema anti-retrovirais			
	1º		2º	
	n	%	n	%
Abandono por conta própria	02	9,2	01	20,0
Falha terapêutica	01	4,5	02	40,0
Interação medicamentoso	01	4,5	00	0,0
Efeitos colaterais dos medicamentos	18	81,8	02	40,0
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100</b>	<b>05</b>	<b>100</b>

Em relação aos efeitos colaterais dos medicamentos, no primeiro esquema observa-se que 20% tiveram náuseas, vômitos e sintomas dispépticos, igual percentagem apresentaram anemia significativa, e no segundo esquema 50 % apresentaram náuseas, vômitos e sintomas dispépticos (tabela 16)

**Tabela 16** Efeitos colaterais da terapia anti-retroviral nos doentes com AIDS. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003

Efeitos colaterais dos medicamentos	Esquema anti-retrovirias			
	1º		2º	
	n	%	n	%
Náuseas, vômitos, sintomas dispépicos	05	20,0	02	50,0
Diarréia	02	8,0	00	00
Anemia significativa	05	20,0	01	25,0
Hepatite medicamentosa	01	4,0	00	00
Pancreatite	01	4,0	00	00
Neuropatia periférica	00	00	01	25,0
Rosh cutâneo	03	12,0	00	00
Tonturas	04	16,0	00	00
Hipotensão arterial	02	8,0	00	00
Insônia, delírios	02	8,0	00	00
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100</b>	<b>04</b>	<b>100</b>

Após 11 meses de início do tratamento anti-retroviral dois pacientes faleceram um de acidose láctica e outro de pneumonia bacteriana, hipertensão arterial sistêmica (tabela 17).

**Tabela 17** Doenças associadas ao óbito e o tempo após início de tratamento anti-retroviral, nos doentes com AIDS. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003

Doenças associadas	Tempo após início do tratamento anti-retroviral (em meses)
Osteomielite da clavícula esquerda, sepse	02
Pneumonia bacteriana, sepse	03
Sarcoma de Kaposi, Pneumonia bacteriana, anemia	05
Acidose láctica	11
Pneumonia bacteriana, hipertensão arterial sistêmica	11

Segundo o desfecho 69,6% foram favoráveis, onde 14 pacientes tiveram desfecho desfavorável, e destes, 42,8% tinham elevação da carga viral, 35,6% foram a óbito, 21,4% tiveram aparecimento de doenças oportunista e 7,1 foi o percentual de queda do CD4 maior de 20% e abandono do tratamento (tabela 18).

**Tabela 18.** Distribuição de doentes com AIDS segundo desfecho do tratamento anti-retroviral no Hospital das Clínicas - UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.

<b>Desfecho do tratamento</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Favorável	48	69,6
Desfavorável	14	20,3
Não avaliável	07	10,1
<b>Desfechos desfavoráveis</b>		
Elevação da Carga Viral (>10.000 Cópias/ml)	06	42,8
Óbito	05	35,6
Aparecimento de Doenças Oportunista	03	21,4
Queda do CD4+ >20 %	01	7,1
Abandono do tratamento	01	7,1

Buscando associações entre as variáveis sócio-demográficas com a falha terapêutica, observa-se que, não houve diferença significativa entre o sexo masculino ou feminino. Em relação à faixa etária, observa-se que a distribuição foi semelhante nos grupos com ou sem falha do tratamento. A escolaridade, a renda individual, a renda familiar o local de residência e a ocupação no momento da consulta também não se mostraram associados com a falha terapêutica (tabela 19).

**Tabela 19.** Distribuição de doentes com AIDS segundo relação das condições sócio- econômicas e demográficas com falha terapêutica. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.

	Falha terapêutica*				$\chi^2$	p-valor
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
<b>Sexo</b>					0,07	0,793
Masculino	09	64,3	29	60,4		
Feminino	05	35,7	19	39,6		
<b>Faixa etária (em anos)</b>						
Menor de 30	03	21,4	10	20,8	0,33	0,847
30 a 39	06	42,9	17	35,4		
40 e mais	05	35,7	21	43,8		
<b>Escolaridade (em anos)</b>						
Nenhuma	00	0,0	02	4,3	6,47	0,090
De 1 a 3	04	28,6	06	12,8		
De 4 a 7	05	35,7	19	40,4		
8 e mais	05	35,7	20	42,6		
<b>Renda familiar (em salário mínimo)</b>						
Até 2	07	50,0	24	50,0	0,66	0,717
Mais de 2 a 5	05	35,7	13	27,1		
Mais de 5	02	14,3	11	22,9		
<b>Renda individual (em salário mínimo)</b>						
Nenhuma	03	21,4	12	25,0	4,56	0,207
Até 2	07	50,0	24	50,0		
Mais de 2 a 5	04	28,6	05	10,4		
Mais de 5	00	0,0	07	14,6		
<b>Local de residência</b>						
Recife	04	28,6	22	45,8	3,83	0,147
Região metropolitana	09	64,3	17	35,4		
Demais regiões	01	7,1	09	18,8		
<b>Ocupação no momento da consulta</b>						
Empregado	05	35,7	17	35,4	0,40	0,819
Desempregado	03	21,4	14	29,2		
Aposentado	06	42,9	17	35,4		

\* 7 pacientes foram excluídos por que não possuíam dados de carga viral e CD4+ .



De acordo com a falha terapêutica e os critérios de Caracas e CDC no início do tratamento, não houve associação significativa com o fato do paciente estar com AIDS (tabela 20). Analisados no final do tratamento em ambos os critérios observa-se uma maior prevalência de AIDS entre os pacientes com falha terapêutica, como era de se esperar (tabela 21).

**Tabela 20.** Distribuição de doentes com AIDS segundo relação do critério de Caracas e CDC modificado no início do tratamento com falha terapêutica. Hospital das Clínicas -UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.

Critério no início Do tratamento	Falha terapêutica				$\chi^2$	p-valor
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
<b>Critério de Caracas</b>					2,47	0,158
Com AIDS	13	92,8	35	72,9		
Sem AIDS	01	7,2	13	27,1		
<b>CDC</b>						
Com AIDS	13	92,8	38	79,2	1,39	0,429
Sem AIDS	01	7,2	10	20,8		

**Tabela 21.** Distribuição de doentes com AIDS segundo relação do critério de Caracas e CDC modificado no final do tratamento com falha terapêutica. Hospital das Clínicas -UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.

Critério no final Do tratamento	Falha terapêutica				$\chi^2$	p-valor
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
<b>Critério de Caracas</b>					22,7	0,000
Com AIDS	06	42,8	00	0,0		
Sem AIDS	08	57,2	48	100,0		
<b>CDC</b>						
Com AIDS	10	71,4	17	35,4	5,72	0,037
Sem AIDS	04	29,6	31	64,6		

Em relação à duração do tratamento observa-se que a maior frequência de falha, ocorreu antes de 1 ano (78,6%) e a menor parcela dos que falharam (21,4%), tinham tempo de tratamento superior a 12 meses (tabela 22). Em relação ao grupo de drogas não existe associação entre o esquema utilizado e a falha terapêutica. A mudança do regime não foi associada com a falha.

**Tabela 22.** Distribuição de doentes com AIDS segundo a duração do tratamento e grupo de drogas com a falha terapêutica. Hospital das Clínicas - UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.

	Falha terapêutica				$\chi^2$	p-valor
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
<b>Duração do tratamento</b>					3,60	0,057
Menos de 12 meses	11	78,6	24	50,0		
Mais de 12 meses	03	21,4	24	50,0		
<b>Grupo de drogas</b>					1,68	0,167
2 ITRN + 1 ITRNN	08	57,1	36	75,0		
2 ITRN + 1 IP	06	42,9	12	25,0		
<b>Mudança de regime</b>						
Sim	06	42,9	13	27,1	1,27	0,327
Não	08	57,1	35	72,9		

Obs.: dos 69 paciente foram excluídos 7 por não terem dados suficientes.

A boa adesão ao tratamento não resultou em diferenças nas falhas ao tratamento. Em torno de 77,1% tiveram boa adesão. Como também a categoria de exposição não foi associado com falha (tabela 23).

**Tabela 23.** Distribuição de doentes com AIDS segundo relação dos fatores clínicos com a falha Terapêutica. Hospital das Clínicas -UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003.

Fatores clínicos	Falha terapêutica				$\chi^2$	p-valor
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
<b>Adesão ao tratamento</b>					2,17	<b>0,178</b>
Boa	08	57,1	37	77,1		
Má	06	42,9	11	22,9		
<b>Categoria de exposição</b>						
Homossexual	02	14,3	10	20,8	0,76	0,684
Bissexual	04	28,5	09	18,8		
Heterossexual	08	57,2	29	60,4		

## **6 DISCUSSÃO**

A introdução da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) tem revolucionado a evolução da imunodeficiência induzida pelo HIV(AIDS), com intensa redução da mortalidade e do aparecimento de doenças oportunistas. (PALELLA, et al.1998; BARTLETT, et al. 2001). Entretanto, ainda não se conhece bem o resultado desses tratamentos nas regiões em desenvolvimento, onde fatores como a pobreza, o baixo nível cultural e a dificuldade de acesso aos serviços de atendimento médico podem influenciar no desfecho do tratamento. Assim considerou-se que o acompanhamento prospectivo de pacientes atendidos num serviço de referência ao atendimento de pacientes com HIV/AIDS, situado em Recife-PE para onde drenam grande número de doentes residentes no interior do estado pode ser representativo da situação no Nordeste brasileiro.

Na observação aqui realizada obteve-se uma taxa de desfechos favoráveis de 69,6%, comparável ao trabalho de d' Arminio Monforte, realizado em Milão, na Itália em 1998, que resultou em 70% de efetividade utilizando como fracasso o óbito, a descontinuidade ou o aparecimento de doenças oportunistas (ARMÍNIO, et al.1998). Já o trabalho de revisão sistemática de estudos contendo esquemas de três drogas com ITRNN ou IP realizado por Bartlett em 2001, mostrou sucesso de apenas 64% em 12 meses, entretanto ele utilizou como critério de sucesso a carga viral indetectável, abaixo de 50 cópias, ou seja um critério bem mais rigoroso (BARTLETT, et al.2001).

Em um trabalho de coorte observacional HOPS realizado em oito cidades dos EUA, que incluíra pacientes atendidos entre janeiro de 1994 a julho de 2000, com HAART com uma média de acompanhamento de 11.8 meses, observou-se sucesso em 49,0% dos pacientes, tendo-se sido definido como critério de sucesso, a diminuição da carga viral em pelo menos 1  $\log_{10}$  ou com carga viral indetectável, contagem de células CD4<sup>+</sup> estável ou ascendente. Sucesso durável era uma boa resposta que durava pelo menos 12 meses consecutivos (PALELLA, et al. 2002).

Um trabalho realizado no Sul do Brasil por Silveira, estudando 322 pacientes demonstrou que apenas 48% tiveram desfecho favorável, determinado por carga viral < 80 cópias/ml (SILVEIRA, et al.2002).

Assim, diante dos achados da literatura, observa-se que os resultados aqui obtidos mostram não haver grande diferença, apesar das gritantes diferenças socioculturais observados entre as diversas regiões.

Apesar do desfecho favorável encontrado na maioria dos casos, ainda foi significativo o número de óbitos entre os pacientes estudados, 8,1%(5/62). O Ministério da Saúde do Brasil notificou 3935 óbitos durante o ano 2001 e 1423 óbitos para o ano de 2002, dados preliminares até 31 de dezembro de 2002 ([www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br)).

Por outro lado, um estudo do grupo Suíço sobre HIV realizado entre fevereiro de 1999 e março de 2000 com 272 pacientes, encontrou 1% de óbitos (FRIEDL, et al. 2001). Várias podem ser as causas suspeitadas para o ocorrido tais como o diagnóstico tardio, também observado pela média do CD4<sup>+</sup> inicial, bastante baixa e o acesso precário aos Serviços de Saúde.

A falência virológica obtida neste trabalho de 9,6% foi comparável com a encontrada no estudo Suíço sobre HIV publicado em 2001. Neste foram estudados 272 pacientes virgens de tratamento que iniciaram o HAART, com três drogas e após 12 meses de tratamento apenas 8% dos pacientes apresentaram falência virológica. O critério para caracterizar esta falência virológica foi bem mais rigoroso do que o utilizado no presente trabalho. Eles utilizaram uma única medição  $\geq 400$  cópias/ml de RNA do HIV, depois de ter atingido uma carga viral abaixo desse limite (FRIEDL, et al. 2001).

Por outro lado, o trabalho de Li et al.,(1998) realizado na França com 20 pacientes acompanhados durante 12 meses e recebendo regimes de três drogas com ITRNN ou com IP, resultou em 50% de falência virológica, considerando carga viral acima de 200 cópias /ml (LI, et al.1998).

Analisando-se os resultados da falência virológica encontrados na pesquisa, pode-se dizer que não foram piores do que aqueles obtidos na Suíça e nem melhores do que os achados na França, vale salientar que os critérios foram mais rigorosos deste último país.

A queda da carga viral para valores menores que 400 cópias de RNA/ml, ocorreu em 86,2% dos pacientes a partir do 4º mês do início da HAART e manteve-se assim durante os 12 meses, comparável com o estudo do grupo Suíço utilizando HAART. O tempo para atingir a carga viral <400 cópias/ml e de 50 cópias /ml foi de 2 meses no grupo com o efavirenz e de 3 meses para o grupo com IP, e ao final dos 12 meses , 92% dos pacientes tratados com efavirenz e 70 % dos tratados com IP, atingiram carga viral < 400 cópias/ml.(FRIEDL, et al. 2001). Os resultados mostram percentagem de sucesso virológico semelhante aos encontrados neste trabalho.

Quanto ao aparecimento de doenças oportunistas após 6 meses da HAART, observou-se que um paciente apresentou tuberculose extra-pulmonar disseminada, em outro houve reativação do sarcoma de Kaposi, e um terceiro apresentou toxoplasmose cerebral, após 9 meses totalizando 3 dos 62 estudados ou seja 4,8%. Comparável ao trabalho de Palella realizado na USA, em 1998 , que estudou 1255 pacientes em oito cidades norte-americanas de 1994 a janeiro de 1997, onde se viu que a incidência das principais infecções como a pneumonia por *Pneumocystis carinii*, a doença pelo complexo *Mycobacterium avium* intracelular, e retinite por Citomegalovirus tiveram uma redução de 21.9% por 100 pessoa-anos em 1994 para 3,7% por 100 pessoas anos em 1997 (PALELLA, et al 1998 ).

O estudo HOPS realizado nos Estados Unidos da América, com 1769 pacientes, vistos de janeiro de 1994 a junho de 2000, observou-se uma diminuição substancial nas taxas de mortalidade por infecções oportunistas ( pneumonia por *Pneumocystis carinii*, infecção pelo complexo *Mycobacterium avium*, doença pelo *Citomegalovírus*). Ainda no estudo de HOPS foi demonstrado que os pacientes com contagem de células CD4<sup>+</sup> <100 cel/ml, antes do uso difundido do em uso de

HAART tinham uma taxa de 29.5 mortes/100 pessoa/ano, a qual teve uma redução importante após o uso do HAART, passando a 4,4 mortes /100 pessoas/ano durante o primeiro trimestre de 2000. Houve um declínio igualmente importante nas taxas de infecções oportunistas nesses mesmos períodos de tempo ( PALELLA, et al. 2002) .

Assim, diante de todos esses achados observa-se resultados bastante próximos aos encontrados na literatura.

O aumento de CD4 foi de cerca de 87 células nos primeiros 4 meses a 8 meses e de 118 células em 12 meses. O valor médio inicial foi de 153 cél/mm<sup>3</sup>. A revisão sistemática de trabalhos avaliando indivíduos em uso de HAART realizado por Bartlett, mostrou um aumento médio de 123 células em 6 meses e 160 células em 12 meses, discretamente maior que o obtido neste estudo, entretanto cabe ressaltar que a média do CD4 inicial no trabalho de Bartlett era de 375 células (BARTLETT, et al. 2001), o que pode ter influenciado nesta diferença.

Dos 69 pacientes estudados, 22 (31%) necessitaram troca de esquema anti-retroviral para um 2º esquema e 5 (23,8%) para o terceiro esquema e não foi associada com a falha terapêutica . A principal causa de troca foram os efeitos colaterais dos medicamentos (81,8%). No estudo Suíço dos 272 pacientes avaliados, 140 (51%) pacientes trocaram de esquema, 28% deles devido a intolerância ao medicamento (FRIELD, et al. 2001)

Um trabalho realizado no Sul do Brasil por Silveira, estudando 322 pacientes demonstrou que 41% mudaram de regime e não se encontrou associação entre carga viral indetectável e mudança de regime e 39,2% tiveram efeitos adversos dos medicamentos. Os efeitos colaterais mais freqüentes eram sintomas gastrointestinais, instabilidade de humor e pensamento e mudanças de comportamento, sintomas neurológicos e dor de cabeça (SILVEIRA, et al. 2002). Num trabalho de Medeiros realizado na cidade de São Paulo- Brasil, estudando 120 pacientes, observou-se que as razões principais para mudança de regime terapêutico foram intolerância aos medicamentos (22,5%), ausência de resposta virológica



(22,5%). Por outro lado, 21 entre 35 pacientes que fracassaram na terapia tripla interromperam tratamento devido a intolerância ou descontinuação (MEDEIROS, et al. 2002) Observa-se, assim, uma menor percentagem de mudança de regime terapêutico no presente estudo, comparado ao ocorrido nos outros estudos.

Dos 69 pacientes estudados 50 (72,5%) utilizaram 2 ITRN + 1 ITRNN e 19 (27,5%) utilizaram 2 ITRN + 1 IP, sendo o esquema mais utilizado AZT+3TC + EFV (42,0%) e neste trabalho não se encontrou associação entre o esquema utilizado e a falha terapêutica, provavelmente pelo curto período de tempo o por se tratar de uma mostra pequena. Já num estudo de coorte observacional de três bancos de dados, realizado na cidade de Texas, USA, no ano 2002, contendo 1078 pacientes que iniciaram regimen com três drogas anti-retrovirais, 523 pacientes contendo regime com NVP e 555 pacientes contendo regime com EFV, os pacientes tratados com NVP tiveram um tempo mais curto para o fracasso de tratamento (11 meses vs. 21 meses), regimes anti-retrovirais contendo EFV eram associados com resultado clínico superior (KEISER, et al. 2002).

Enquanto no trabalho de revisão sistemática e meta-análise, realizado na cidade de Tourcoing, na França no 2004, que compara a eficácia clínica de regimes anti-retrovirais triplos, baseados em dois ITRN e um inibidor de protease ou um ITRNN (nevirapine ou delaverdine), ou com dois ITRN, em 6785 pacientes, observou-se que a terapia triplo era mais efetiva que a terapia dupla. O efeito era pronunciado para regimes contendo inibidor de protease, mas não significativo para regimes com ITRNN. Comparação indireta dos dois regimes isto é 2 ITRN + 1 IP ou 2 ITRN + 1 ITRNN mostrou-se favorável ao contendo IP (YAZDANPANA, et al. 2004). Por outro lado, no trabalho de revisão sistemática de estudos contendo terapia de combinação tripla com 2 ITRN e um dos seguintes medicamentos: IP (triplo), ITRNN (triplo), ou um terceiro ITRN (triplo) em 3257 pacientes, não houve diferença entre as classes de medicamentosas o esquema mais freqüentemente usado foi AZT+ 3 TC +IDV, o que reflete o principal inibidor de protease daquele período (BARTLETT, et al. 2001)

Aderência é um processo influenciado por diversos fatores desde o nível de escolaridade, fatores sócio-econômicos, parâmetros clínicos (CARVALHO, et al. 2003), efeitos colaterais dos medicamentos, ou número de doses diárias (SILVEIRA, et al. 2003). Neste trabalho a adesão ao tratamento não teve uma relação estatisticamente significativa com a falha terapêutica ( $p=0,178$ ). Em torno de 77,1% dos pacientes tiveram boa adesão, provavelmente por se tratar de uma mostra pequena de pacientes acompanhados por um curto espaço de tempo. Comparável com o trabalho de Carvalho, realizado na cidade de Brasília, Brasil, em 1999-2000, estudando 150 pacientes, utilizou como critério dois pontos de corte como boa aderência : a tomada de pelo menos 80% ou de 95% da medicação conforme a prescrição e observou-se que a média de aderência foi 85,8%, e não se encontrou associação entre níveis de aderência e as variáveis laboratoriais da evolução da carga viral e do CD4<sup>+</sup>, nem com os parâmetros clínicos (CARVALHO, et al. 2003).

Porém no trabalho de Silveira estudando 322 pacientes, encontrou que o preditor mais importante de carga viral final indetectável era o nível de aderência de tratamento, sendo 19% para menos que 60% de aderência e aproximadamente 60% para aderência maior que 80% (SILVEIRA, et al. 2002). Já no trabalho de Paterson, realizado na cidade de Pennsylvania, nos Estados Unidos da América, em 2000, estudando 99 pacientes tratados com inibidor de protease, a aderência era medida usando um dispositivo microelectrônico que monitorava o frasco dos medicamentos. Fracasso virológico foi documentado em 22% de pacientes com aderência de 95% ou maior, 61% desses com 80% a 94.9% de aderência, e 80% desses com menos de 80% de aderência (PATERSON, et al. 2000). No trabalho realizado na cidade de Belo Horizonte, Brasil, em 1999, estudando 120 pacientes, foram considerados aderentes 89 pacientes (74%) e no grupo dos não aderentes a maioria apresentavam carga viral detectável, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (LIGNANI, et al. 2001).

Segundo dados do Programa Nacional de DST e AIDS, desde o início da década de 80 até setembro de 2003, o Ministério da Saúde do Brasil notificou 277.154 casos de AIDS no Brasil. Deste total, 197.340 casos foram verificados em homens e 79.814 em mulheres. No ano de 2003, foram notificados 5.762 novos casos da epidemia e, desses, 3.693 ocorreram em homens enquanto 2.069 em mulheres, mostrando que, atualmente, a epidemia cresce mais entre as mulheres. Outro dado é a crescente incidência da AIDS na faixa etária de 13 a 19 anos (adolescentes) do sexo feminino. Tal fato pode ser explicado pelo início precoce da atividade sexual em relação aos adolescentes do sexo masculino, normalmente com homens com maior experiência sexual e mais expostos aos riscos de contaminação ([www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br)).

No presente trabalho o sexo, e a faixa etária, não se relacionaram com a falha terapêutica, porém a maior parte (64,3%) dos pacientes que falharam eram do sexo masculino e 42,9% apresentavam idade entre 30 a 39 anos. Ao contrário do trabalho de Carmody, realizado na cidade de Rio de Janeiro, Brasil, que incluía 67 pacientes atendidos entre janeiro e junho do ano 2000, em uso de terapia anti-retroviral, o qual utilizou como critério de insuficiências de medicamentos, a falta de medicamento por um período maior de um de 1 mês durante um ano. Insuficiências de medicamentos eram associadas com sexo feminino (43,5%), tendo  $\geq 1$  hospitalização 37,5%, em regime da terapia anti-retroviral altamente ativa, mas não era associado com idade (CARMODY, et al. 2003). Já no trabalho de Silveira, estudando 322 pacientes, em uso da terapia anti-retroviral, este encontrou uma maior percentagem (58,5%) de carga viral indetectável nos pacientes maiores de 44 anos, quando comparado com os jovens abaixo de 25 anos. O sexo neste estudo não se relacionou com carga viral indetectável (SIVEIRA, et al. 2002).

A categoria de exposição não foi associada com falha terapêutica, porém 57,2% dos que falharam foram heterossexuais. De acordo com os dados do Ministério da Saúde do Brasil a principal categoria de transmissão entre os homens

é a sexual que corresponde a 58% dos casos de AIDS, com maior prevalência nas relações heterossexuais, que é de 24%.

Neste trabalho a escolaridade e renda não se encontraram relacionada com falha terapêutica, provavelmente por ser uma mostra pequena de pacientes. Porém nos pacientes que falharam 35,7% tinham de 4 a 7 anos de estudo e outro 35,7% tinham mais de 8 anos de estudo, 50% dos pacientes tinham renda familiar até dois salários mínimos.

Os achados deste estudo sugerem que: para otimizar a eficácia da terapia anti-retroviral, é necessário o uso de esquemas com menos efeitos colaterais e um detalhamento minucioso e constante sobre o tratamento.

Diante disso, para melhorar a qualidade de vida do paciente e ou comprimento da medicação deveriam ser escolhidos regimes com um número reduzido de doses e com poucos efeitos adversos.

Portanto, também é necessário esquema anti-retrovirais mais potentes, naqueles pacientes com doença definidora de AIDS avançada para efetivar a terapia anti-retroviral, pois a mortalidade precoce foi uma importante causa de falha terapêutica.

## **7 CONCLUSÕES**

Nas condições de trabalho em que foi realizada a presente pesquisa, concluiu-se:

- ◆ A terapia anti-retroviral altamente ativa foi efetiva em 69,6 % dos pacientes virgens de tratamento concordando com os dados da literatura;
- ◆ Observou-se um aumento significativos nos níveis de CD4<sup>+</sup> e uma diminuição da carga viral com a utilização da terapia anti-retroviral potente;
- ◆ A proporção de pacientes que necessitaram de troca de anti-retrovirais foi de 31,9% e a frequência de efeitos colaterais foi de 81,85 %no primeiro esquema anti-retroviral;
- ◆ As condições socioeconômicas, demográficas clínicas, imunológicas, virológicas e esquemas terapêuticos utilizados não se mostraram associadas à falha terapêutica neste curto período de observação.

## **8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS<sup>1</sup>**

---

<sup>1</sup> O formato das referências bibliográficas desta dissertação, seguiu as normas estabelecidas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Origem: NRB 6023:2002. A estrutura dos elementos textuais desta dissertação, seguiu as normas estabelecidas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Origem: NRB 14724:2002.

ANDERSON, J. et al. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. 2000, p.1-93.

ANDRADE, J. de; PEREIRA, L. **Manual Prático de Doenças Transmissíveis**. 6. ed. Goiânia: IPTSP – UFG, 2003. p. 24-50.

AZEVEDO, Maria Lúcia. Atualização do subtipo e do perfil de resistência aos anti-retrovirais na Transmissão Materno-Fetal do vírus HIV-1. São Paulo, 2001. p. 26-27.

BAILAR, J.; MONSTELLER, F. **Medical Uses of Statistics**. Massachusetts: NEJM books, 1992. p. 89-94.

BARTLETT, J. et al. Revisão da Eficácia da Terapia de Cominação tripla em Adultos Infectados com HIV sem tratamento Anti- Retroviral. **AIDS**, v 15, n 11, p 1369-1387. 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia Anti-retroviral em adultos e adolescentes infetados pelo HIV-2002/2003. Brasília-DF.

CARPENTER, C. et al. Antiretroviral therapy in adults,update recomendations of the International AIDS society USA. **JAMA**, v. 283, p. 381-388.

CARMODY, E. et al. Na evaluation of antiretroviral HIV/AIDS treatment in Rio de Janeiro public clinic. **Trop Med Int Health**, v. 8, n. 5, p. 378-85. 2003.

CARVALHO, C. de et al. Determinantes da Aderência à terapia anti-retroviral combinada em Brasília. Distrito Federal, Brasil, 1999-2000. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 19, n. 2. 2003.

CASTELNUOVO, B. et al. Delining incidence of AIDS and increasig prevalence of AIDS presenters among AIDS patents in Italy. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 22, n. 11,p. 663-9. 2003.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. **Pneumocystis pneumonia**. Los Angeles. MMWR 1981 b; 30:250-2.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS). MMWR. USA,v.31, n.504-14 p,1982.



CENTERS FOR DISEASE CONTROL. KAPOSI' Sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men. New York City and California MMWR 1981 a;30:305-8.

CLARK, S. et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. **New England J Med**, v. 324, p. 954. 1991.

COOPER, D. et al. Acute AIDS retrovirus infection: Definition of a clinical illness associated with seroconversion. **The Lancet**, v. 1, p. 537. 1985.

DEEKS, S. G. Treatment of antiretroviral-resistant HIV-1 infection. **The Lancet**, v. 362 n. 9400, p. 2202-11, Dec. 2003.

D'ARMINIO, M. et al. Clinical outcome and predictive factors of failure of highly active antiretroviral therapy in antiretroviral – experienced patients in advanced stages of HIV-1 infection. **AIDS**, v. 12, n. 13, p. 16-31-7, Sept. 1998.

EBRAHIM, G, SULLIVAN, K. **Métodos de pesquisa em saúde Materno infantil**. Bagaço, 1996. p. 89-94.

EGGER, M. et al. Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. **The Lancet**, v. 360, n. 9327, p. 119-29, July. 2002.

FIGUEIREDO, Mauro S. Genotipagem do HIV-1 para avaliação de resistência contra os anti- retrovirais.

FRIEDL, A. et al. Resposta à primeira terapia anti-retroviral contendo a combinação de inibidores da protease e efavirenz. Estudo do Grupo Suíço sobre HIV. **AIDS**, v. 15, n. 14, p. 1793-1800. 2001.

GALLANT, JOEL E. O uso ideal da enfuvirtida. **The hopkins HIV Report. Board**, v. 15, n. 3, p. 2-3. maio. 2003.

GORDIS, L. A assessing the validity and reliability of diagnostic and screening tests. In: **Epidemiology**. Philadelphia: Saunders Company, 1996. p. 58-76.

GOTTLIEB, M S, et al. Pneumocystis carinii Pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men :Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. **N Engl J Med**. USA, v. 305, p 1425-31. 1981.

HIRSCH, M. S. et al. Antiretroviral drug resistance testig in adults with HIV infection: implications for clinical magnament. International AIDS Society .USA. **JAMA**. v. 279, n.24, p. 1984-91. 1998.

KALDOR, J.; McDONALD, A. HIV/aids surveillance systems in Australia. **Acquir Immune Defic Syndr**, v. 32, n. 1, p. s18-23. 2003.

KEISER, P, NASSAR, N, WHITE, C, et al. Comparison of nevirapine-and efavirenz-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naive patients: cohort study. **HIV Clin Trials**; v. 3, n. 4, p. 296-03. 2002

LI, T. S. et al. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. **The Lancet**, v. 351, p. 1682-86. 1998.

LIGNANI, L.; GRECO, D.; CARNEIRO, M. Avaliação da aderência aos anti-retrovirais em pacientes com infecção pelo HIV/AIDS. **Rev. Saúde Pública**. Minas Gerais, v. 35, n. 6, p. 495-501. 2001.

MEDEIROS, R.; DIAZ, R.; CASTELO FILHO, A. Estimating the Length of the First antiretroviral therapy regiment Durability in São Paulo, Brazil. **BJID**, v. 6, n.6, Savador. .2002.

MYERS, G. et al. Human Retrovirois and AIDS. Theoretical Biology and Biophysics. **Los Alamos Nacional Laboratory**, Los alamos, NM 1995.

NATHANSON, N. et al. **Viral patogenesis**. Lippincott-Raven. Philadelphia, New York.1997. p. 320-321.

NIEUWKERK, P. T. et al. Long-term quality of life outcomes in three antiretroviral treatment strategies for HIV-1 infection. **AIDS**, v. 15, n. 15, p. 1985-91. Out. 2001.

PATERSON, D. L. et al. Adherence of protease inibidor therapy and outcomes in patients with HIV infection. **Ann Intern Med**, v. 133, n. 1, p .21-30, July. 2000.

PALELLA JR, F. J. et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV out patient study investigators. **N Engl J Med**, v. 338, n. 13, p. 853-60, 1998.

PALELLA, F. J. et al. Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy for ambulatory HIV-infected patients. **AIDS**, v.16, n. 12, p. 1617-26, Aug. 2002.

PANTELEO, G. et al. Studies in subjects with longterm nonprogressive human immunodeficiency virus infection. **N Engl J Med**, v. 332, p. 209. 1995.

PEEKS, S. G. Treatment of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 infection. **The Lancet**, v. 362, n. 94, p. 2002-11, Dec. 2003.

PEREIRA, Maurício Gomes. **Epidemiologia: teoria e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. p. 184-188.

PHAM PHARM, P. Perfil farmacológico: Enfurvitida (fuzeon, ENF, T-20). **The Hopkins HIV Report. Board**, v. 15, n. 3, p. 2-3. maio. 2003.

RACHID, M.; SCHESCHTER, M. **Manual de HIV/AIDS**. 7. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2003.

SANTOS, N.; ROMANOS, M.; WIGG, M. **Introdução a virologia humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 184-188

SILVEIRA, M. et al. Predictors of undetectable plasma viral load in HIV. Positive adults Receiving antiretroviral therapy in Southern Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 6, n. 4, p. 164-171, Salvador. 2002.

SILVEIRA, V. da et al. Characteristics of HIV antiretrovial regimen and treatment adherence. **Braz J Infect Dis**, v. 7, n. 3, Salvador. June. 2003.

SIMON, F. et al. Identification of a new human immunodeficiency vírus type I distin from group M and group. **Nat Med**, v. 4, n 9, p . 1032-7. 1998.

VERGIS, E.; MELLORS, J. Natural history of HIV-I infection. **Infectious Disease Clinics of NA**. Pittsburgh, Pennsylvania: Sauders, v. 14, n. 4, p. 1-17, Dez. 2000.

VERONESI, R. et al. AIDS. **Tratado de infectologia**. In: \_\_\_\_\_. Rio de Janeiro: Atheneu. Rio de Janeiro, 1999. v. 2, p. 83-168.

WORMSER, G. **AIDS and other manifestations of HIV infection**. 3<sup>rd</sup> ed. New York, 1998. p. 130-133.

YAZDANPANAHI, Y. et al. Clinical efficacy of antiretroviral combination therapy based on protease inhibitors or non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: indirect comparison of controlled trials. **BMJ**. v. 328, n.7434, p. 253. 2004.

## **9 ANEXOS**

**ANEXO 1****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Nome da pesquisa:** Fatores que Influenciam a Resposta ao Tratamento Anti-retroviral e Evolução da Resistência nas Falhas Terapêuticas no Hospital das Clínicas da UFPE.

**Pesquisador Responsável:** Morena Cecília Chiquillo Cuéllar

Eu, paciente abaixo assinado, atendido no ambulatório de DIP-AIDS do Hospital das Clínicas, concordo em participar voluntariamente desta pesquisa sobre a resistência primária aos medicamentos para AIDS. Sei que a razão deste estudo é saber qual o percentual de pacientes que vão iniciar o tratamento para AIDS. e depois de um ano de tratamento se avaliará a resistência dos medicamentos que eu estou tomando .

Por vontade, própria vou participar deste trabalho.

Admito Ter sido esclarecido sobre as perguntas que serão feitas e do procedimento onde será retirado uma mostra de sangue de uma veia para a realização do teste de resistência aos medicamentos para AIDS. Estou ciente de que serão utilizados materiais descartáveis na coleta de sangue, o que diminui os riscos de contaminação.

Fui informado dos Benefícios que esta pesquisa poderá trazer. Admito que todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico responsável por esta pesquisa. Fui informado também que, da apresentação dos resultados da pesquisa ,não serão vinculados dados que possam me identificar como participante da mesma.

Sei que tenho a liberdade de retirar meu consentimento a qual quer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo para mim.

Visto que anda tenho contra a pesquisa, concordo em assinar o presente termo de consentimento.

Recife,..... / ..... / .....

---

*Assinatura do paciente.*

---

*Assinatura do responsável pelo paciente quando este for menor de idade*

---

*Assinatura do pesquisador.*

---

**Testemunha 1**

---

**Testemunha 2**

**ANEXO 2****Evolução do tratamento anti-retroviral nos doentes com AIDS. Hospital das Clínicas – UFPE, fevereiro de 2002 a agosto de 2003**

<b>Desfecho do tratamento</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Favorável	48	69,6
Desfavorável	14	20,3
Não avaliável	07	10,1

**Desfecho desfavorável**

**FJA** apresentou tuberculose extra-pulmonar disseminada após 6 meses de tratamento anti-retroviral.

**SMS** apresentou reativação do Sarcoma de Kaposi após 6 meses de tratamento anti-retroviral.

**HLS** teve elevação da carga viral (53,000 cópias/ml) após 8º mês de tratamento.

**AMS** apresentou queda dos CD4 + >20% e elevação da carga viral (293,000 cópias/ml) após 8 meses de tratamento.

**IFG** apresentou elevação da carga viral (98,000 cópias/ml) após 12 meses de terapia anti-retroviral.

**EAS** teve persistência da carga viral (750.000 cópias/ml) após 8 meses de tratamento anti-retroviral e toxoplasmose cerebral após 9 meses de tratamento.

**JSS** parou o tratamento por conta própria aos 12 meses de terapia.

**TPT** teve elevação da carga viral após 12 meses de tratamento.

**GAPS** teve persistência da carga viral inicial no 4º mês de terapia e no 8º mês permaneceu elevada.

**ECS** óbito.

**RAR** óbito

**AAS** óbito

**MLL** óbito

**SJS** óbito

## ANEXO 3

Pac.	Nº RG HC	Sexo	Idade (anos)	CD4 (cel/mm <sup>3</sup> )		Carga viral (cópias/ml)		Esquema Anti-retroviral Inicial	2º Esquema Anti- retroviral	3º Esquema Anti- retroviral	Tempo de acom- panhamento (em meses)	Desfecho	Doença oportu- nista
				Inicial	Final	Inicial	Final						
JDP	1517192-8	M	36	125	89	-	<400	2ITRN+1ITRNN	2ITRN+1ITRNN	—	17	Favorável	—
LMM	1506125-1	M	43	13	584	8600	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	13	Favorável	—
PBC	1511195-0	M	35	61	142	480000	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	17	Favorável	—
IFG	1513691-0	M	36	28	52	760000	98000	2ITRN+1IP	—	—	18	Elevação da CV > 10,000 cópia/ml	—
SSI	1510623-9	M	34	353	290	750000	<400	2ITRN+1IP	—	—	18	Favorável	—
RFO	1508637-8	M	38	77	88	150000	<400	2ITRN+1IP	—	—	13	Favorável	—
SAF	1516836-6	F	36	191	226	840000	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	19	Favorável	—
SVCH	1516539-1	F	39	82	287	57000	<400	2ITRN+1ITRNN	2ITRN+1ITRNN	2ITRN+1ITRNN	17	Favorável	—
VTS	1488006-2	F	45	69	270	671000	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	14	Favorável	—
APS	1508676-9	F	23	37	-	180000	-	2ITRN+1ITRNN	—	—	12	Não Avaliável	—
DSBM	1008287-0	M	38	362	377	1000000	<400	2ITRN+1ITRNN	2ITRN + IP	—	18	Favorável	Tuberculose pleural e ganglionar disseminada
TPT	1513630-8	M	16	59	150	13000	52900	2ITRN+1ITRNN	—	—	18	Elevação da CV > 10,000 cópia/ml	—
JDSL	1499946-9	F	29	160	263	80	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	15	Favorável	—



EO	1511306-5	M	43	18	158	590000	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	16	Favorável	—
FFS	1517344-0	M	44	167	203	-	<400	2ITRN+1ITRNN	2ITRN+1ITRNN	—	14	Favorável	—
ALMR	1522839-3	M	24	174	354	110000	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	15	Favorável	—
AMLF	1512104-1	F	36	311	412	245000	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	08	Favorável	—
ALS	1521489-9	M	24	223	304	5190	967	2ITRN+1ITRNN	—	—	14	Favorável	—
NCA	1504148-0	F	33	396	699	11000	<400	2ITRN+1ITRNN	2ITRN+1IP	2ITRN+1ITRNN	16	Favorável	—
AMS	1519936-9	F	24	-	206	-	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	14	Favorável	—
JCN	1162344-1	F	29	452	-	704	-	2ITRN+1ITRNN	—	—	09	Não avaliável	—
MLS	1528674-1	F	54	397	666	220000	-	2ITRN+1ITRNN	—	—	12	Favorável	—
MLL	1525657-5	M	48	35	-	750000	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	11	Óbito por acidose láctica	—
SPF	1525276-6	M	40	-	132	-	10500	2ITRN+1IP	—	—	12	Favorável	—
FAS	1527197-4	M	25	07	112	25300	<400	2ITRN+1ITRNN	2ITRN+1ITRNN	—	13	Favorável	—
ECS	1526787-9	M	42	09	-	525000	-	2ITRN+1IP	—	—	05	Óbito	—
COS	1528714-7	M	59	-	517	-	<400	2ITRN+1IP	—	—	13	Favorável	—
SMS	1526505-1	M	41	-	-	03	-	2ITRN+1IP	—	—	13	Falha terapêutica.	Reativação do sarcoma de Kaposi
JBS	1272362-8	M	43	-	130	-	<400	2ITRN+1IP	2ITRN+1IP	2ITRN+1IP	12	Favorável	—
MJS	1528546-0	F	24	11	89	130000	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	12	Favorável	—
JLS	1396572-2	M	36	274	498	33600	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	12	Favorável	—
EAM	1306862-3	F	45	25	152	521	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	12	Favorável	—
JSPN	1118965-2	M	59	248	151	1470	531	2ITRN+1IP	2ITRN+1IP	—	13	Favorável	—
JSS	1524683-9	M	39	191	-	750000	-	2ITRN+1ITRNN	—	—	12	Abandono do tratamento	—
MGL	1529215-6	F	41	101	165	395000	-	2ITRN+1ITRNN	—	—	12	Favorável	—

FJA	1423043-2	M	32	-	259	-	<400	2ITRN+1IP	2ITRN+1ITRNN	2ITRN+1ITRNN	11	Falha terap.	Tuberculose extrapul- monar disseminada
ISA	1531145-2	M	39	238	377	129000	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	12	Favorável	—
JBV	1533386-3	F	50	09	186	750000	<400	2ITRN+1IP	2ITRN+1IP	—	12	Favorável	—
JCAS	1539949-0	M	30	225	229	<400	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	09	Favorável	—
VJCL	1474259-0	M	31	238	340	131000	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	09	Favorável	—
CBB	1516558-8	M	32	199	-	-	-	2ITRN+1ITRNN	2ITRN+1IP	—	15	Não avaliável	—
LEVC	15232005	M	56	209	330	750000	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	08	Favorável	—
JCN	1518319-5	M	20	170	263	665000	<400	2ITRN+1IP	—	—	11	Favorável	—
AMAS	1524412-7	F	56	133	-	619	-	2ITRN+1ITRNN	—	—	11	Óbito	—
RSF	1528733-0	M	34	-	318	-	<400	2ITRN+1ITRNN	2ITRN+1ITRNN	—	12	Favorável	—
EMS	1521238-1	M	35	256	237	2970	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	16	Favorável	—
AAS	1520106-1	M	50	-	85	-	<400	2ITRN+1ITRNN	2ITRN+1IP	—	16	Favorável	—
JRAS	1130492-3	M	37	91	443	15000	<400	2ITRN+1ITRNN	2ITRN+1IP	—	15	Favorável	—
MBS	153699	M	36	—	—	—	—	2ITRN+1IP	2ITRN+1ITRNN	—	08	Não avaliável	—
ICM	1527304-6	F	33	142	209	750000	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	12	Favorável	—
RAR	1512976	M	37	03	—	750000	—	2ITRN+1IP	2ITRN+1ITRNN + 1IP	2ITRN+1IP	02	Óbito	—
JLA	1540492-2	M	27	46	352	646000	<400	2ITRN+1IP	—	—	08	Favorável	—
JGS	1528318-1	M	45	153	331	750000	<400	2ITRN+1IP	—	—	13	Favorável	—
EAS	1537963-7	M	31	217	—	97400	—	2ITRN+1ITRNN	—	—	08	Não avaliável	—
VFA	1542399-4	M	50	-	211	189000	-	2ITRN+1IP	—	—	10	Favorável	—
HLS	1544638-2	M	28	305	291	700000	53000	2ITRN+1ITRNN	—	—	10	Elevação da CV > 10,000 cópia/ml	—
MCS	1353392-0	F	35	-	-	-	-	2ITRN+1ITRNN	—	—	07	Não avaliável	—

EAS	1523151-3	M	36	64	-	750000	-	2ITRN+1ITRNN	2ITRN+IP	2ITRN+IP	10	Elevação da CV > 10,000 cópia/ml	Toxoplasmo-se cerebral
GAPS	1545787-2	M	59	51	56	750000	3050	2ITRN+1ITRNN	—	—	09	Elevação da CV > 10,000 cópia/ml	—
MJSF	1531294-7	M	42	16	93	464000	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	10	Favorável	—
ECC	1538163-9	M	38	23	-	209000	-	2ITRN+1IP	—	—	08	Não avaliável	—
SJS	1546358-9	M	39	-	-	-	-	2ITRN+1IP	—	—	03	Óbito	—
MVGN	1527668-1	F	29	307	428	484000	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	10	Favorável	—
JSM	1521806-1	F	43	107	203	589000	<400	2ITRN+1IP	2ITRN+1ITRNN	—	12	Favorável	—
MJF	1512243-9	M	44	115	380	208000	-	2ITRN+1ITRNN	2ITRN+1ITRNN	—	13	Favorável	—
AMS	1524220-5	F	25	333	254	204000	293000	2ITRN+1ITRNN	—	—	10	Queda do CD4+ > 20% e elevação da CV > 10,000 cópia/ml	—
ERO	1538422-0	F	21	121	217	-	428	2ITRN+1ITRNN	—	—	09	Favorável	—
JEN	1148667-3	M	46	-	54	-	<400	2ITRN+1ITRNN	—	—	08	Favorável	—
PJS	15118097-8	M	40	159	290	691000	<400	2ITRN + 1IP	—	—	12	Favorável	—

## ANEXO 9

<b>Fatores que influenciam a resposta ao tratamento anti-retroviral em pacientes com HIV/AIDS no Hospital das Clínicas da UFPE</b>											
<b>IDENTIFICAÇÃO:</b>											
1) Nome: _____	2) Registro do prontuário: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>										
3) Número de entrada na pesquisa: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>			4) Idade: Anos <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> Meses <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>								
5) Data de nascimento: ____/____/____	6) Sexo: 1=M 2=F <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>										
<b>DADOS DE RESIDÊNCIA</b>											
7) Logradouro (rua, avenida): _____											
8) Complemento: (apto. casa): _____											
9) Ponto de referência: _____											
10) Bairro: _____	10.1) Código do bairro: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>										
11) Município de residência: _____	11.1) Código do Município: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>										
12) Telefone: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>											
<b>Nível socioeconômico</b>											
13) Escolaridade: (em anos de estudo concluídos) 1-nenhuma 2-De 1 a 3 3-De 4 a 7 4-De 8 a 11 5-De 12 e mais 9) Ignorado. <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>											
14) Renda Familiar Média nos últimos 6 meses: Quanto era? <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>											
15) Renda Individual Média nos últimos 6 meses: Quanto é? <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>											
16) Ocupação Atual: _____ <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>											
<b>Antecedentes Epidemiológicos</b>											
17) Categoria de Exposição: Relações Sexuais: 1)HMS:____ 2)BSX:____ 3) HTS____ <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>											

DADOS CLÍNICOS:		
<p><b>18) CRITÉRIOS DE CARACAS</b>      1-sim   2- Não   9-Ignorado:</p>		
<p>18.1) Sarcoma de Kaposi (10) <input type="checkbox"/></p> <p>18.3) Tuberculose Disseminada/Extra- pulmonar/ Não Cavitária (10) <input type="checkbox"/></p> <p>18.5) Candidíase Oral ou Leucoplasia Pilosa (5) <input type="checkbox"/></p> <p>18.7) Tuberculose Pulmonar Cavitária ou Não especificada (5) <input type="checkbox"/></p> <p>18.9) Herpes Zoster em indivíduo Menor ou igual a 60anos (5) <input type="checkbox"/></p> <p>18.11) Disfunção do Sistema Nervoso Central (5) <input type="checkbox"/></p> <p>18.13) Diarréia Igual ou Maior a 1 mês (2) <input type="checkbox"/></p>	<p>18.2) Febre Maior ou igual a 38°C por tempo Maior ou igual a 1 mês(2) <input type="checkbox"/></p> <p>18.4) Caquexia ou perda de Peso maior que 10% (2) <input type="checkbox"/></p> <p>18.6) Astenia Maior ou igual a 1 mês (2) <input type="checkbox"/></p> <p>18.8) Dermatite Persistente (2) <input type="checkbox"/></p> <p>18.10) Anemia e/ou Linfopenia e/ou Trombocitopenia (2) <input type="checkbox"/></p> <p>18.12) Tosse Persistente ou qualquer Pneumonia (exceto Tuberculose) (2) <input type="checkbox"/></p> <p>18.14) Linfadenopatia maior ou igual a 1cm, maior ou igual a 2 sítios extre- inguinais por tempo maior ou igual a 1mês (2) <input type="checkbox"/></p>	
<p><b>19) CRITÉRIOS CDC/MODIFICADO</b>      1-SIM   2-NÃO---   9-IGNORADO</p>		
<p>19.1) Candidíase (esôfago, traquéia, brônquio, pulmão). <input type="checkbox"/></p> <p>19.3) Citomegalovirose <input type="checkbox"/></p> <p>19.5) Câncer cervical invasivo <input type="checkbox"/></p> <p>19.7) Criptococose (extra-pulmonar) <input type="checkbox"/></p> <p>19.9) Histoplasmose Disseminada <input type="checkbox"/></p> <p>19.11) Isosporíase <input type="checkbox"/></p> <p>19.13) Herpes simples( Mucó-Cutâneo) &gt;1mês. esôfago, Brônquios, Pulmão) <input type="checkbox"/></p> <p>19.15) Criptosporidíase      <input type="checkbox"/></p>	<p>19.2) Leucoencefalopatia multifocal Progressiva <input type="checkbox"/></p> <p>19.4) Linfoma Não hodkin <input type="checkbox"/></p> <p>19.6) Linfoma Primário do Cérebro <input type="checkbox"/></p> <p>19.8) Micobacteriose Disseminada. <input type="checkbox"/></p> <p>19.10) Pneumonia por P. Carinii. <input type="checkbox"/></p> <p>19.12) Salmonelose (Septicemia Recorrente) <input type="checkbox"/></p> <p>19.14) Toxoplasmose Cerebral <input type="checkbox"/></p>	
<p>20.0) Parâmetros Caracas inicial <input type="checkbox"/></p>	<p>20.1) Data : ____/____/____</p>	
<p>20.2) Caracas Final <input type="checkbox"/></p>	<p>20.3) Data: ____/____/____</p>	
<p>20.4) estadiamento CDC Inicial <input type="checkbox"/></p>	<p>20.5) Data : ____/____/____</p>	
<p>20.6) estadiamento CDC final <input type="checkbox"/></p>	<p>20.7) Data : ____/____/____</p>	
<p><b>21.0) Diagnóstico laboratorial de infecção pelo HIV :</b> 1-Positivo 2-Negativo 3-inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado.</p>		
<p>21.1) 1- Elisa (1º teste)      <input type="checkbox"/></p>	<p>21.2) 2-Elisa (2º teste)      <input type="checkbox"/></p>	<p>21.3) 3- imunofluorescência      <input type="checkbox"/></p>

21.4) Western Blot <input type="checkbox"/>	21.5) 5-PCR <input type="checkbox"/>	21.6) 6 Outros <input type="checkbox"/>
22) Contagem de Linfócitos CD4+ : cél/ml. <input type="text"/>	23) Data de contagem de CD4+ : ___/___/___	
24) Data de início da terapia antiretroviral: ___/___/___	25) Tempo de acompanhamento em meses: <input type="text"/>	
26) Número de Avaliações no ambulatório de Doenças Infecto-parasitárias: <input type="text"/>		
27) Carga Viral inicial: em cópias/ml. <input type="text"/>	28) Carga Viral aos 4 meses: em cópias/ml <input type="text"/>	
29) Carga Viral aos 8 meses : em cópias/ml <input type="text"/>	30) ) Carga Viral aos 12 meses : em cópias/ml <input type="text"/>	
31) Linfócitos CD4+ inicial: em cél/ml <input type="text"/>	32) Linfócitos CD4+ aos 4 meses: em cél/ml <input type="text"/>	
33) Linfócitos CD4+ aos 8: em cél/ml <input type="text"/>	34) Linfócitos CD4+ aos 12 meses: em cél/ml <input type="text"/>	
35) Doenças Oportunistas após 180 dia de tratamento: 1- sim      2-não <input type="checkbox"/>		
36) Doença Oportunista: _____ <input type="text"/>	36.1) Data: ___/___/___	
37) Doença Oportunista: _____ <input type="text"/>	37.1) Data: ___/___/___	
38) Doença Oportunista: _____ <input type="text"/>	38.1) Data: ___/___/___	
39) Doença Oportunista: _____ <input type="text"/>	39.1) Data: ___/___/___	
40) Outras Doenças : _____ <input type="text"/>	40.1) Data: ___/___/___	
41) Outras Doenças : _____ <input type="text"/>	41.1) Data: ___/___/___	
42) 1- Boa Aderência      2- Atraza > 1 hora 3- Pula dose.              4- Pará os fim de semana ou quando bebe 5- Parou pôr conta propia. 6- Não sabe os horários <input type="checkbox"/>		
43) Abandono tratamento: 1-sim      2-Não <input type="checkbox"/>		

YTRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL (ESQUEMAS) e Codigos: 1= Bivir ( Zidovudina AZT+Lamivudina 3TC) +Efavirenz 2= Estavudina(d4T)+Lamivudina (3TC)+Nevirapina 3= Zidovudina(AZT)+ Lamivudina (3TC)+Nelfinavir 4= Estavudina(d4T)+Lamivudina (3TC)+Indinavir+Ritonavir 5= Zidovudina(AZT)+ Didadosina (DDI)+Lopinavir/Ritonavir(Kaletra) 6= Estavudina(d4T)+Lamivudina (3TC)+ Efavirenz 7= Zidovudina(AZT)+ Lamivudian (3TC)+Lopinavir/ritonavir (Kaletra) 8= Zidovudina(AZT)+ Lamivudian (3TC)+Nevirapina 9= Estavudina(d4T)+Lamivudina (3TC)+ Nelfinavir 10= Zidovudina(AZT)+ Didadosina (DDI)+Nelfinavir 11= Zidovudina(AZT)+ Lamivudian (3TC)+indinavir(IDV) 12= Estavudina(d4T)+Lamivudina (3TC)+Indinavir (IDV) 13= Didadosina (DDI)+ Zidovudina(AZT)+Efavirenz 14= Zidovudina(AZT)+ Lamivudian (3TC)+Ritonavir+Saquinavir	
44.0) Esquema inicial de tratamento anti-retroviral: <input type="text"/>	44.1) data de inicio: ____/____/____
44.2) Suspenso(s)  1= Sim 2= Não <input type="text"/>	Qual (is) : 44.3) I- Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (INTR) : 00- Nenhum 01- Abacavir (ABC)    02- Didadosina (ddI)    03- Estavudina (D4T) 04- Lamivudina (3TC)    05- Zalcitavina (ddC)    06- Zidovudina (AZT) <input type="text"/> 44.4) II- Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (INNTR) 00- Nenhum 07- Delaverdina (DLV)    08- Efavirenz (EFZ)    09- Nevirapina (NVP) <input type="text"/>
44.5) Inibidores da Protease (IP): 00- Nenhum 10- Aprenavir (APV)    11- Indinavir (IDV)    12- Nelfinavir (NFV) 13- Ritonavir (RTV)    14- saquinavir (SQV) <input type="text"/>	
44.6) Motivo: 01- Abandono do tratamento pôr conta própria    02- Falha terapêutica 03- Internação Hospitalar    04- Interação Medicamentosa 05- Efeitos colaterais dos medicamentos <input type="text"/>	
45.0) Efeitos Colaterais dos Medicamentos: 1= Ausentes    2= Leve    3= Moderado    4= Ruim <input type="text"/>	
Quais: 1= Sim 2= Não 45.1) Náuseas, vômitos, sintoma dispépticos    45.2) Diarréia <input type="text"/> <input type="text"/> 45.3) Anemia significativa    45.4) Hepatite <input type="text"/> <input type="text"/> 45.5) Hiperbilirrubinemia indireta    45.6) Pancreatite <input type="text"/> <input type="text"/> 45.7) Neuropatia periférica    45.8) Dislipidemia <input type="text"/> <input type="text"/> 45.9) Hiperglicemia    45.10) Lipodistofia <input type="text"/> <input type="text"/> 45.11) Rash cutâneo    45.12) Queda de pêlos. <input type="text"/> <input type="text"/> 45.13) Acidose láctica <input type="text"/>	
46) Segundo esquema de tratamento: <input type="text"/>	46.1) data de inicio: ____/____/____





48.6) Motivo: 01-Abandono do tratamento pôr conta própria 03-Internação Hospitalar 05-Efeitos colaterais dos medicamentos		02-Falha terapêutica 04-Interação Medicamentosa
<input type="checkbox"/>		
49)Efeitos Colaterais dos Medicamentos: 1= Ausentes 2= Leve 3= Moderado 4= Ruim		
<input type="checkbox"/>		
Quais: 1=Sim 2=Não.		
49.1) Náuseas, vômitos, sintoma dispépticos	49.2) Diarréia	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
49.3) Anemia significativa	49.4) Hepatite	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
49.5) Hiperbilirrubinemia indireta	49.6 ) Pancreatite	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
49.7) ) Neuropatia periférica	49.8) Dislipidemia	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
49.9) Hiperglicemia	49.10)-Lipodistofia.	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
49.11) Rash cutâneo	49.12) Queda de pêlos.	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
49.13)Acidose láctica		<input type="checkbox"/>
50) Óbito 1=sim 2=não		
<input type="checkbox"/>		