

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**

**Eliana Lima Bicudo dos Santos**

**Perfil clínico e epidemiológico e o efeito da  
adesão à profilaxia primária na incidência de  
Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, em  
pacientes vivendo com HIV/Aids.**

**Tese de Doutorado**

**Brasília - 2007**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**

**Perfil clínico e epidemiológico e o efeito da  
adesão à profilaxia primária na incidência de  
Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, em  
pacientes vivendo com HIV/Aids.**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Medicina Tropical como requisito parcial para  
obtenção do título de doutor.**

**Aluna: Eliana Lima Bicudo dos Santos**

**Orientadores: Prof. Dr .Gustavo Adolfo Sierra Romero**

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vanize de Oliveira Macêdo †**

**Brasília-2007**

## **BANCA EXAMINADORA**

**1. Prof. Dr .Gustavo Adolfo Sierra Romero**

Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

**2. Prof. Dr. João Silva de Medonça**

Hospital dos Servidores Públicos de São Paulo

**3. Prof. Dr. Marcelo Simão Ferreira**

Faculdade de Medicina da Universidade de Uberlândia

**4. Prof. Dr. Pedro Luiz Tauil**

Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

**5. Prof. Dr. Cleudson Nery de Castro**

Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

Algumas frases que infelizmente ainda ouvimos:

“Eu não vou mais ao bairro que eu morava porque lá até os cachorros já sabem.”

“Onde trabalho tem um homem que pergunta o que eu tanto tomo! Eu respondo é antialérgico.”

“Eu sou o único que sei, não converso com ninguém sobre isso. Por isso é bom vir aqui na consulta.”

Por tudo isso, ainda temos a grande chance de mudar.

**“Só fazemos melhor aquilo que repetidamente insistimos em melhorar. A busca da excelência não deve ser um objetivo. E sim, um hábito.”**

**Aristóteles (384 -322 a.C.)**

Dedico a :

Jorge Roland, meu marido, pelo amor, incentivo e apoio.

Leonardo, Naira e Gustavo, meus filhos, pelo carinho, paciência e compreensão frente às horas roubadas do convívio familiar.

Aos meus pais, José Enio (em memória) e Maria José, pelo exemplo de persistência e trabalho.

## AGRADECIMENTOS

Este trabalho se concretizou devido ao apoio e colaboração de diversas pessoas que dispuseram há doar seu tempo e sua atenção, prestando inestimável ajuda. A elas, o meu agradecimento:

À professora Dra. Vanize Macedo de Oliveira (em memória), orientadora desta tese, não só pela amizade e carinho e também pela enorme confiança em mim depositada. Seu exemplo como pesquisadora e médica assistencial desenvolvida sempre com muita competência e seriedade deverão ser lembradas por toda a minha vida.

Ao professor Dr. Gustavo Romero, também orientador desta tese, atuou nas etapas finais que tornaram esta idéia um produto científico a ser apresentado. Agradeço pela inestimável colaboração e orientação.

Ao colega Juan Cortez pela amizade, incentivo e cooperação nas etapas de cadastramento e análise estatística dos resultados.

Aos professores e colegas da pós-graduação pelo convívio.

A secretária Regina, do Núcleo de Medicina Tropical, pela paciência e colaboração em todo esse período acadêmico.

À Secretaria de Saúde do Distrito Federal, por ter permitido desenvolver em suas dependências todas as etapas deste estudo.

A Dra Eunice de Oliveira e Dr. Dalcy Albuquerque, diretores da Unimista nº1, pela colaboração e entendimento do processo acadêmico em que eu estava envolvida.

Aos funcionários da Unimista nº1, em especial a enfermeira Leonor e técnica de enfermagem Regina pelo apoio e carinho.

Aos pacientes, o meu muito obrigada!

# SUMÁRIO

	Página
<b>Dedicatória</b>	v
<b>Agradecimentos</b>	vi
<b>Sumário</b>	vii
<b>Índice de tabelas</b>	x
<b>Índice de figuras</b>	xiii
<b>Índice de abreviaturas</b>	xv
<b>1. Introdução</b>	1
1.1. O agente infeccioso e sua nomenclatura	2
1.2. A profilaxia para pneumocistose antes da introdução da terapia antiretroviral de alta potência (HAART)	3
1.3. A quimioprofilaxia atual contra pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	6
1.4. A restauração imunológica	7
1.5. A pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i> após a introdução da HAART	12
1.6. A profilaxia para pneumocistose após a introdução da HAART	16
<b>2. Justificativa</b>	21
<b>3. Objetivos</b>	22
<b>4. Pacientes e Métodos</b>	23

4.1. Local do estudo	23
4.2. Tipo de estudo	24
4.3. Método aplicado durante a primeira etapa	25
4.3.1. Critério de inclusão	25
4.3.2. Critério de exclusão	25
4.3.3. Aplicação do instrumento de coleta de dados	25
4.3.4. Considerações éticas	28
4.4 . Método aplicado durante a segunda etapa	28
4.4.1. Critério de inclusão	28
4.4.2. Critério de exclusão	29
4.4.3. Critério de remoção	29
4.4.4. Período de inclusão de pacientes	29
4.4.5. Tamanho da amostra	30
4.4.6. Definições	30
4.4.7. Captação dos pacientes voluntários	32
4.4.8. Primeiro atendimento	32
4.4.9Acompanhamento	34
4.4.10. Período de acompanhamento	35
4.4.11. Indicador de Incidência	35
4.4.12. Considerações éticas	37
4.4.13. Análise estatística	37

<b>5. Resultados</b>	39
5.1. Resultados da primeira etapa	39
5.1.1 - Estudo descritivo de uma série de casos dos pacientes atendidos na Unidade Mista de Saúde nº1 do Distrito Federal	39
5.1.2 - Características clínicas, demográficas e proporção relativa dos pacientes assintomáticos com contagem de linfócitos T CD4+ menor que 200 células/mm <sup>3</sup>	42
5.2. Resultados da segunda etapa	51
5.2.1 Conduta do paciente frente à quimioprofilaxia da pneumocistose	53
5.2.2 Conduta do paciente frente ao tratamento antiretroviral	56
<b>6. Discussão</b>	63
6.1. Discussão da primeira etapa	63
6.2. Discussão da segunda etapa	68
<b>7. Conclusões</b>	74
<b>8. Resumo</b>	77
<b>9. Abstract</b>	80
<b>10. Referências Bibliográficas</b>	83
<b>11. Anexos</b>	93

## ÍNDICE DAS TABELAS

	Página
<b>Tabela 1.</b> Estudos de suspensão da profilaxia primária contra PCP, após a restauração imunológica.	19
<b>Tabela 2.</b> Características gerais de 1.147 pacientes com HIV/Aids atendidos na Unidade Mista de Saúde nº1, Brasília – Distrito Federal entre 1984 a 2002	40
<b>Tabela 3.</b> Características epidemiológicas dos 151 pacientes vivendo com HIV/Aids, classificados no estágio A3 (CDC 1992), atendidos na Unidade Mista de Saúde nº1 em Brasília, Distrito Federal, de 1984 até 2002	44
<b>Tabela 4.</b> Características imunológicas e virológicas basais de 151 pacientes vivendo com HIV/Aids, classificados no estágio A3 (CDC 1992) e atendidos na Unidade Mista de Saúde nº1, em Brasília, Distrito Federal, de 1984 até 2002	45
<b>Tabela 5.</b> Características epidemiológicas e laboratoriais de 151 pacientes vivendo com HIV/Aids, classificados no estágio A3 (CDC 1992), de acordo com o tipo de terapia antiretroviral inicial . Unidade Mista de Saúde nº1, Brasília, Distrito Federal, de 1990 até 2002	46

**Tabela 6** – Frequência de infecções oportunistas observadas, após o início da terapia antiretroviral, em 151 pacientes vivendo com HIV/Aids, classificados no estágio A3 (CDC 1992), de acordo com o tipo de terapia antiretroviral inicial instituída. Unidade Mista de Saúde nº1, Brasília, Distrito Federal, de 1990 até 2002 48

**Tabela 7:** Incidência de pneumocistose, de acordo com o relato em prontuário de profilaxia, em 88 pacientes vivendo com HIV/Aids, em uso de HAART, classificados no estágio A3 (CDC 1992). Unidade Mista de Saúde nº1, Brasília, Distrito Federal, de 1996 a 2002 50

**Tabela 8.** Características epidemiológicas, imunológica e virológica de 92 pacientes vivendo com HIV/Aids classificados no estágio A3 (CDC 1992). Unidade Mista de Saúde nº1, Brasília, DF. Julho 2002 a setembro 2005 52

**Tabela 9** - Distribuição dos pacientes com alergia e o uso de profilaxia contra PCP, em 92 pacientes vivendo com HIV/Aids, classificados no estágio A3 (CDC 1992). Unidade Mista de Saúde nº1, Brasília, DF. Julho de 2002 a setembro de 2005 54

**Tabela 10** - Distribuição dos pacientes com intolerância gástrica e o uso de profilaxia contra PCP, em 92 pacientes vivendo com HIV/Aids, classificados no estágio A3 (CDC 1992). Unidade Mista de Saúde nº1, Brasília, DF. Julho de 2002 a setembro de 2005 55

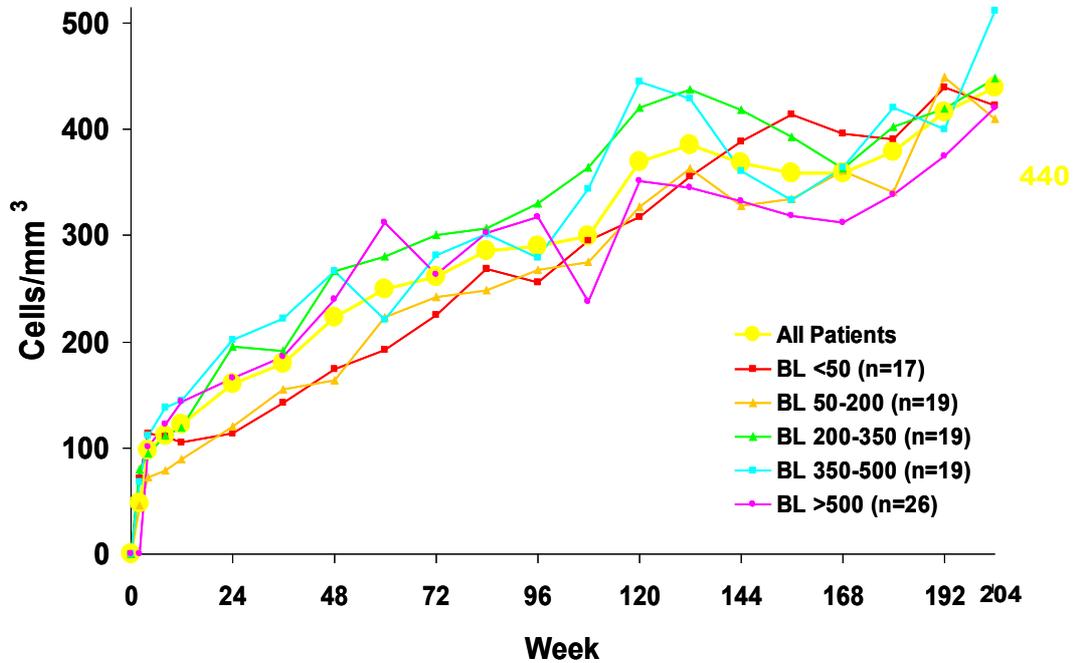
**Tabela 11** . Características epidemiológicas de 92 pacientes vivendo com HIV/Aids classificados no estágio A3 (CDC 1992) de acordo com a adesão a profilaxia. Unidade Mista de Saúde nº1, Brasília, DF. Julho 2002 – setembro 2005 57

**Tabela 12** – Características laboratoriais e clínicas de 92 pacientes vivendo com HIV/Aids classificados no estágio A3 (CDC 1992), de acordo com a profilaxia. Unidade Mista de Saúde nº1, Brasília, DF. Julho 2002 – setembro 2005 59

**Tabela 13** - Características do seguimento dos 92 pacientes vivendo com HIV/Aids classificados no estágio A3 (CDC 1992) de acordo com a profilaxia. Unidade Mista de Saúde nº1, Brasília, DF. Julho 2002 – setembro 2005 60

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
<b>Figura 1.</b> A restauração imunológica no primeiro ano após HAART	8
<b>Figura 2.</b> Declínio das infecções oportunistas após HAART nos EUA	9
<b>Figura 3.</b> Proporção de todas as hospitalizações de indivíduos vivendo com HIV/Aids e de indivíduos com PCP, durante a era pré-profilaxia (1986-1989), era de profilaxia (1990 – 1995) e era HAART (1996 -), nos EUA	10
<b>Figura 4.</b> Restauração imunológica em pacientes virgens de tratamento submetidos a tratamento com AZT + 3TC e LPV/r	11
<b>Figura 5.</b> Sobrevida após a HAART, tendo como ponto de partida o aparecimento da primeira infecção oportunistas, nos EUA	13



Murphy R, *et al.* 42<sup>nd</sup> ICAAC, San Diego 2002, #H-165

**Figura 6.** Relação entre o tempo de exposição à HAART e proporção de pacientes que apresentam toxicidade e pobre adesão ao tratamento, assim como falha virológica

16

**Figura 7.** Efeito da contagem de linfócitos T CD4+ inicial, na incidência de infecções oportunistas, após a introdução da HAART , na Europa, em 1999 18

**Figura 8.** Fluxograma da primeira etapa da pesquisa, com 1.318 prontuários de pacientes com HIV/Aids, atendidos na Unidade Mista de Saúde nº1, em Brasília, DF, no período de 1984 a 2002 27

**Figura 9 .** Fluxograma da segunda etapa da pesquisa, com 92 pacientes com HIV/Aids, classificados como A3 (CDC, 1992), atendidos na Unidade Mista de Saúde nº1, em Brasília, DF 36

**Figura 10:** Apresentação clínica de 1.147 pacientes atendidos na Unidade Mista de Saúde nº1, Brasília, DF, desde 1984 até 2002, no momento do diagnóstico sorológico positivo para o HIV 41

**Figura 11:** Contagem de linfócitos T CD4+ dos 755 pacientes assintomáticos, atendidos na Unidade Mista de Saúde nº1, Brasília, DF, desde 1984 até 2002, no momento do diagnóstico sorológico positivo para o HIV 43

**Figura 12:** Vinte e nove casos de pneumocistose, de acordo com a terapia antiretroviral instituída e a contagem de linfócitos T CD4+ inicial ( $p > 0,05$ ), em 151 pacientes vivendo com HIV/Aids classificados no estágio A3 (CDC 1992). Unidade Mista de Saúde nº1, Brasília, Distrito Federal, de 1990 a 2002 49

**Figura 13:** Fatores que interferiram com a adesão à profilaxia contra pneumocistose em 92 pacientes vivendo com HIV/Aids (estádio A3). Unidade Mista de Saúde nº1, Brasília, DF 56

**Figura 14:** Curva de restauração de imunidade em 92 pacientes vivendo com HIV/Aids classificados no estágio A3 (CDC 1992), segundo a adesão à

quimioprofilaxia contra PCP . Log rank = 0,048 ; grau de liberdade= 2; p = 0,977.

62

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

**Aids** : Síndrome de imunodeficiência humana adquirida.

**AZT**: Zidovudina

**CDC**: Center for Disease Control

**DP**: Desvio padrão

**DST**: Doença sexualmente transmissível

**EUA**: Estados Unidos da América

**HAART:** Terapia antiretroviral de alta potência

**HIV:** Vírus da imunodeficiência humana

**INNTR:** Inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo

**INTR:** Inibidor de transcriptase reversa nucleosídeo

**IP :** Inibidor de protease

**LPV/r :** Lopinavir associado a ritonavir

**PCP :** Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*

**Q1 e Q3 :** interquartis 1 e 3

**SPSS:** Statistical Package for Social Sciences

**X<sup>2</sup>:** qui – quadrado

**3TC :** Lamivudina

## 1. INTRODUÇÃO

Em 1981, ocorreu o primeiro relato da síndrome de imunodeficiência humana adquirida (SIDA) em cinco jovens do sexo masculino, homossexuais, com pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* Frenkel 1999 pneumocistose (Pneumocistose ou PCP) registrados em três hospitais em Los Angeles, Estados Unidos da América (EUA) (1). Além desta infecção, os pacientes apresentavam candidíase oral e infecção por citomegalovírus.

Até esta época, a ocorrência da pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* estava restrita a pacientes com imunossupressão severa, inclusive surtos em crianças desnutridas em orfanatos (Burke,2) e os autores deste relato não conseguiram relacionar as três doenças infecciosas (candidíase oral, citomegalovirose e pneumocistose) numa só entidade clínica.

Somente em 1983, Luc Montagnier, no Instituto Pasteur na França, identificou o vírus da imunodeficiência humana (HIV) como sendo o etiologia da Síndrome de Imunodeficiência Humana Adquirida, e a partir de só então a transmissão passou a ser entendida e os estudos em patogenia realmente iniciaram (3).

Foi com o início da epidemia da Aids que a pneumocistose ganhou grande dimensão em função do número elevado de doentes acometidos. A PCP tem sido a mais comum doença oportunista definidora de Aids (4)

### **1.1. O agente infeccioso e sua nomenclatura.**

O organismo *Pneumocystis* foi relatado pela primeira vez por Carlos Chagas em 1909, ao confundir este organismo como uma forma morfológica de *Trypanosoma cruzi* (5). Três anos após a confusão foi desfeita e o novo agente foi nomeado como *Pneumocystis carinii* e caracterizado como um protozoário (6). Em 1988, após análise do seu DNA, ficou demonstrado que o *Pneumocystis* é um fungo, e tem muita dificuldade em crescer em meios de culturas (Edman,7, 8).

Logo que a classificação do *Pneumocystis* foi determinada neste reino, estudos adicionais de seu DNA mostraram que os *Pneumocystis*, encontrados em diferentes mamíferos eram diferentes. Frenkel em 1976, foram os primeiros pesquisadores a descreverem as diferenças entre o *Pneumocystis* encontrado em humanos e o primeiramente descrito encontrado em ratos(9). Em 1999, *Pneumocystis carinii* foi renomeado para *Pneumocystis jiroveci* em homenagem ao parasitologista checo Otto Jirovec (10), o qual foi o primeiro a descrever este fungo em humanos e identifica-lo como etiologia da PCP (6,11).

### **1.2. A profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* antes da introdução da terapia antiretroviral de alta potência.**

Desde o início da epidemia de SIDA verificou-se que as infecções oportunistas ocorriam causando alta morbidade e mortalidade neste grupo de doentes. Em 1988, a mais frequente das oportunistas era a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, com estimativas, que 75% dos pacientes com SIDA desenvolveriam esta patologia em algum momento da evolução natural da doença (12). Fischl relatou, em 1988, a nesta época que o uso de 800mg de Sulfametoxazol e 160mg de Trimetoprim, duas vezes por dia, para prevenção da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, estava associado ao aumento da sobrevivência em pacientes com a SIDA. No entanto, assim como a ocorrência de 50% de efeitos adversos no grupo que recebeu esta medicação (13).

A partir desta evidência esta medicação foi instituída para todos os pacientes portadores de SIDA, e foi então registrado o primeiro declínio na incidência de PCP. A porcentagem declinou de 53% em 1989 para 49% em 1990, 46% em 1991 e 42% em 1992. Todavia, somente após a terapia antiretroviral de alta potência que as taxas de incidência voltam a diminuir para 3,4% ao ano (14).

Phair (15) (1990) num estudo prospectivo entre 1984 a 1988, envolvendo 1655 indivíduos soropositivos para o vírus HIV, e que não receberiam nenhuma medicação para prevenção da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, definiram o limite mínimo de células CD4 do qual deveria ser instituída a profilaxia e também a periodicidade para a

realização deste exame. Numa coorte estratificou cinco grupos de acordo com a primeira contagem de células CD4 e avaliou a incidência acumulada de pneumonia por *Pneumocystis jirovecip*, com 6, 12, 24 e 36 meses de seguimento. O risco de progressão para esta infecção oportunista foi mais alto nos indivíduos com contagem basal de células CD4  $\leq$  a 200 células/mm<sup>3</sup>.

Este trabalho avaliou, também, a diminuição na contagem de células CD4 num acompanhamento por 42 meses, ou seja, a progressão para síndrome de imunodeficiência adquirida. Os resultados deste trabalho mostraram que 61% dos indivíduos com células CD4 entre 201 e 350 células/mm<sup>3</sup> e 30,7% com células CD4 entre 351 e 500 células/mm<sup>3</sup> tinham células CD4 menor ou igual a 200 células/mm<sup>3</sup> ao final deste período. E ainda que a pneumonia por *Pneumocystis jirovecip* fosse o primeiro evento definidor de SIDA em 10,1% dos indivíduos acompanhados. E 196 indivíduos, 11,8 % , tinham CD4 basal  $\leq$  a 200 células por mm<sup>3</sup> e eram assintomáticos, ou seja, não apresentavam sinal ou sintoma de doença (15).

O estudo de Phair e outros similares (Kaslow,15,16 & MMWR,1989),instituíram as medidas profiláticas adotadas até hoje para prevenção de pneumonia por *Pneumocystis jirovecip* em pacientes infectados pelo HIV com células CD4  $\leq$  a 200 células/ mm<sup>3</sup> ouem com células CD4 maior que 200 células/mm<sup>3</sup> e sintomáticos. E o monitoramento

deste exame deveria ser semestral para os indivíduos com contagem inicial  $> 200$  células/mm<sup>3</sup> e trimestral quando fosse  $\leq$  a 200 células/mm<sup>3</sup>.

Estes e outros estudos clínicos levaram as publicações denominadas “*Guidelines*”, que são recomendações técnicas para profilaxia de infecções oportunistas sendo que o primeiro a ser publicado foi em 1989sendo ia , que programava a quimioprofilaxia para pneumonia por *Pneumocystis jirovecip* (17). Em 1993, a quimioprofilaxia para prevenção da infecção pelo complexo *Mycobacterium avium* foi adicionado a (18)o “guideline”. Novas , inclusive as brasileiras,versões foram reproduzidas em 1995, 1999, 2001e 2004 com poucas mudanças (19,20,21,22,23) .

Estas recomendações resumem-se em que a quimioprofilaxia para *Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii* e o complexo *Mycobacterium avium* deveria ser instituída como rotina no tratamento dos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), quando estes apresentassem células CD4 numericamente menor que 200 células/mm<sup>3</sup> para *Pneumocystis jiroveci*, menor que 100 células/mm<sup>3</sup> para *Toxoplasmose* e menor que 50 células/mm<sup>3</sup> para o complexo *Mycobacterium avium* (24).

### **1.3. A quimioprofilaxia para pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*.**

A profilaxia para a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* esta indicada para pacientes infectados pelo vírus HIV com contagem de células CD4  $\leq$  que 200 células/mm<sup>3</sup> e para todos os pacientes classificados nas categorias A3, B e C do Sistema de Classificação para doença pelo HIV/CDC revisada em 1993 (Anexo I) (25).

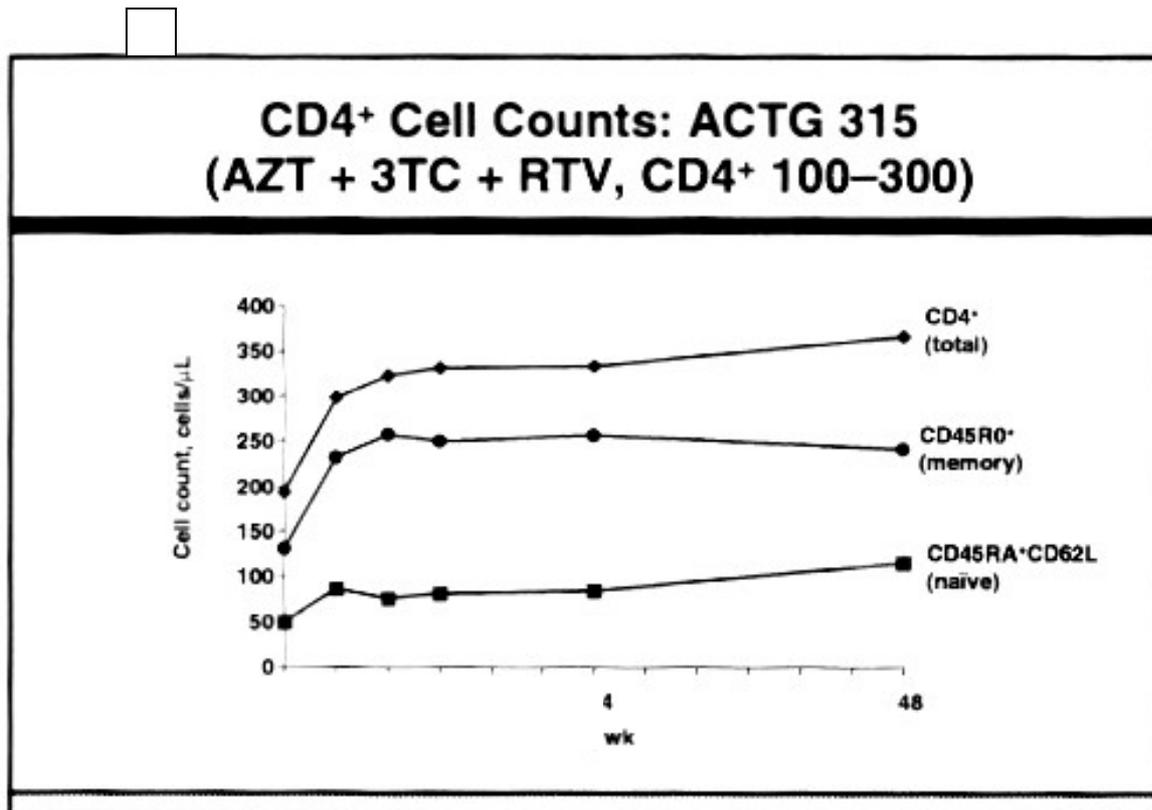
O regime de escolha para profilaxia (Bozzette,1995) é a associação de 800 mg de Sulfametoxazol + 160 mg de Trimetropim, três vezes por semana ou diariamente<sup>26</sup>. Este esquema profilático também esta indicado na profilaxia primária para Toxoplasmose e infecções respiratórias bacterianas .

Efeitos adversos graves podem ocorrer como exantema por hipersensibilidade, intolerância gástrica e litíase renal. Nesta situação os regimes alternativos para profilaxia são: Dapsona, 100mg por dia em dose única e fracionada; Dapsona,200mg + Pirimetamina, 75 mg + Acido folínico, 25mg, uma vez por semana (27). O regime alternativo mais freqüentemente usado no Brasil, é a pentamidina aerosol, 300mg, através do nebulizador Respigard II, mensalmente(23).

### 1.3 . A restauração imune

A terapia antiretroviral de alta potência instituída a partir de 1996, e, definida como a administração combinada de inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos com não análogos de nucleosídeos ou inibidores de protease, tem reduzido substancialmente as infecções oportunistas relacionadas com SIDA e, conseqüentemente, diminuindo a sua incidência morbidade e mortalidade. Os grandes estudos populacionais vêm mostrando uma redução de 60 a 80 % de hospitalizações e óbitos por infecções oportunistas (28).

Este fato é a restauração imune que se traduz como supressão da replicação viral e elevação no número de linfócitos CD4, freqüentemente, em média 150 células/mm<sup>3</sup> nos primeiros seis meses após oae com aumento ssivo mais, lentamente, com o passar dos anos (29,30).

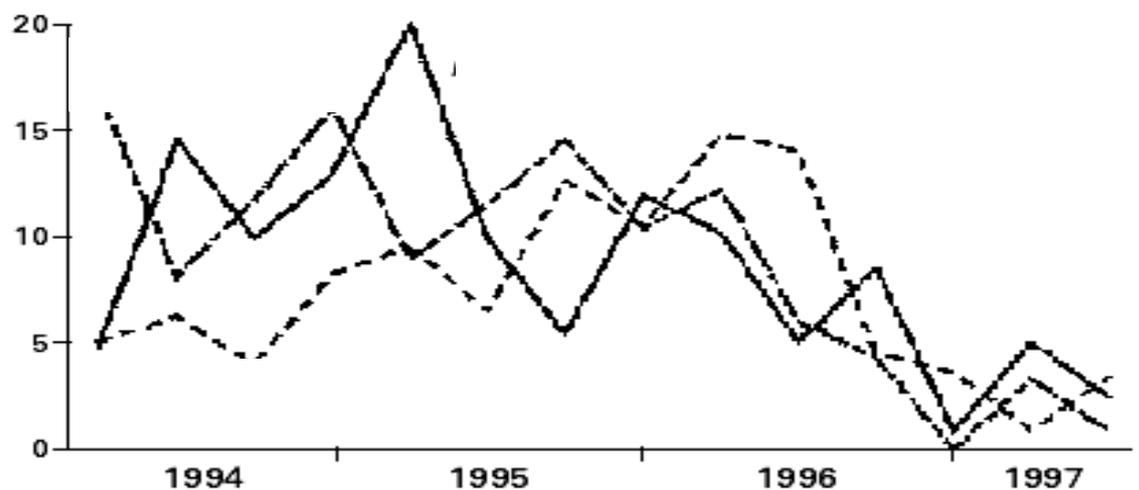


**Figura 1.** Restauração imune no primeiro ano após terapia antiretroviral de alta potência. Connick col.

início da se 31As novas células T CD4 são de ambos os fenótipos: os de memória e os virgens (Fig 1). A resposta é bifásica: inicialmente, o aumento das células CD4 é predominantemente CD45RA-RO<sup>+</sup> ou células T de memória. Aproximadamente após dois a três meses, de efetiva supressão viral, as células com fenótipo CD45RA<sup>+</sup>RO<sup>-</sup>, ou seja, células T virgens predominam. Estes fatos sugerem que o aumento inicial no número de células CD4 representa a redistribuição de células dos linfonodos queapSsamente após dois a três mesesinicia é quando a reconstituição

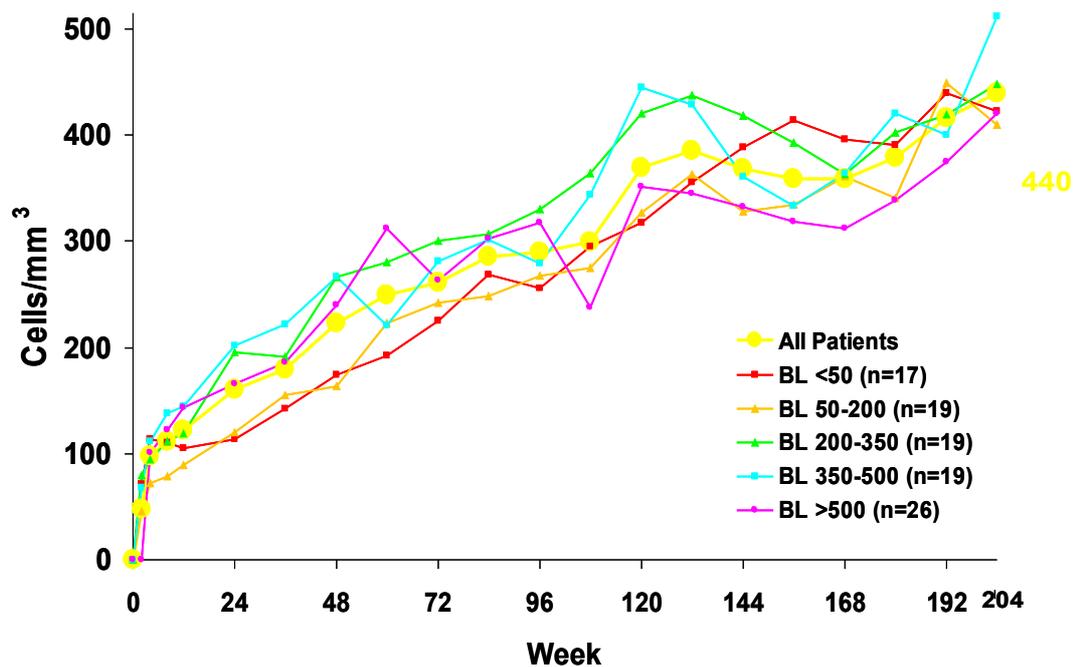
imune verdadeira começa a ocorrer (24). Este aumento em número de células tem sido acompanhado por evidências “**in vitro**” de reconstituição da resposta imune, notadamente resposta linfoproliferativa para muitos antígenos diferentes (Connick,2000).

Embora a verdadeira correlação clínica como resposta protetora contra patógenos específicos ainda não esta bem definida, se tem mais importante evidêncque a incidência de novas infecções oportunistas vem diminuindo e conseqüentemente as mortesdiminuindo. (28).Fig2.



**Figura 2.** Declínio das infecções oportunistas após terapia antiretroviral de alta potência nos EUA . Palella col.,

□ UA. col..E que esta restauraçãOimune pode ser progressiva e mantida por longo tempo se houver adesão ao tratamento. No estudo M97-720, Murphy e colaboradores (34)R, e colaboradores(2002), foram acompanhados 100 pacientes virgens de tratamento, sem restrição de CD4



Murphy R, et al. 42<sup>nd</sup> ICAAC, San Diego 2002, #H-165

ou carga viral por 204 semanas ( 4 anos) com este esquema : AZT + 3TC e Lopinavir/r apresentando como média do aumento de CD4 = 440 independente do CD4 inicial (Fig 3).

**Aumento do n**

3. Restauração imune em pacientes virgens de tratamento à partir inicial.

### **1.5. A pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* após a introdução da terapia antiretroviral de alta potência.**

Em vários estados do Brasil (35) bem como no Distrito Federal (36), a redução na incidência das infecções oportunistas e na mortalidade também foi constatadas, o após 1996, quando a terapia antiretroviral de alta potência (TARV) foi disponibilizada e com acesso universal.

A sobrevida mediana no Brasil dos pacientes com SIDA maiores que 12 anos sofreu grande mudança entre o período de 82-89 para 95-96 (37).

No primeiro período, de 1982 a 1989, 50% dos pacientes sobreviviam apenas 6 meses após o diagnóstico, enquanto no ano de 1995 passam a viver 16 meses. Aem 1996, a sobrevida aumentou para 58 meses.

É de destacar que esse grande ganho de sobrevivência dos pacientes de SIDA no Brasil ocorra simultaneamente com a introdução da terapia antiretroviral de alta potência na rede pública nacional.

O efeito terapêutico da HAART se consolida ainda mais, quando se comparam os resultados de sobrevida obtidos em nosso país, com aqueles dos países de primeiro mundo. Nos Estados Unidos, um estudo de sobrevida que utilizou o banco nacional de notificação do país identificou que, aos 36 meses, 67% dos casos notificados em 96 estavam vivos (38) (Fig 4), enquanto que os dados referentes ao Brasil, no mesmo período, mostram que 58% dos nossos pacientes permaneciam vivos (37).A,s (39)

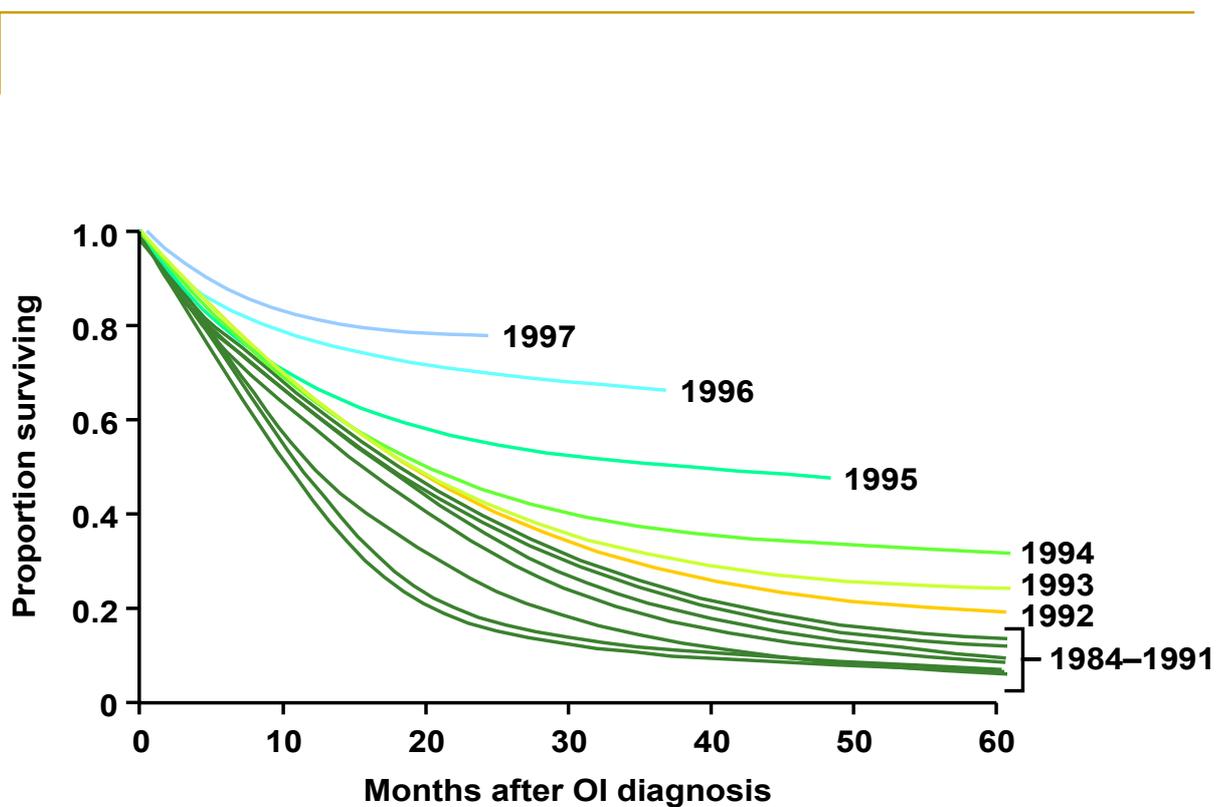


Figura 4. Sobrevida após a HAART, nos EUA. Adaptado de Lee e col.

A queda da curva de coeficiente de mortalidade em Brasília, DF, acompanhou a queda no número de casos de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Os números absolutos notificados pela Secretaria de Saúde do DF foram: 1999 de 54 casos, em 2000 de 38 casos e em 2001 de 22 casos (36).

No estudo retrospectivo sobre a prevalência da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* em portadores do vírus HIV/Aids, no Distrito Federal, antes e após terapia antiretroviral de alta potência quando foram analisados 1318 prontuários, de 1984 a 2002, do arquivo da Unidade Mista de Saúde nº1/DF .

Os resultados mostraram diferença estatística na frequência de Pneumocistose antes e após o HAART. A redução foi significativa pós HAART: dos 180 que iniciaram com HAART apenas 19 (10,6%) tiveram pneumocistose contra 76 (23,6%) que usaram apenas 1 ou 2 antiretrovirais ( $p < 0,01$ ). E destes 19 casos de Pneumocistose, 7 tinham  $CD4 < 200$  células/mm<sup>3</sup>. Este trabalho não relacionou a clínica (sintomáticos dos assintomáticos), o grupo de risco, coinfeções e não avaliou adesão ao tratamento (Cabral,2003). Egger e colaboradores em,2002(40), avaliaram o risco de progressão para SIDA ou óbito pós-terapia antiretroviral de alta potência prospectivamente, com um número de 12 574 pacientes com intenção de tratar, sendo ignorado mudanças de tratamento ou adesão. Cinco variáveis foram consideradas: contagem de CD4, carga viral, idade,

estadiamento clínico e grupo de risco de transmissão. Encontraram como ponto de coorte para progressão para SIDA ou morte em 3 anos:

- CD4 inicial < que 50 células/mm<sup>3</sup>;
- Carga viral > 100 000 cópias (> 5 log);
- idade > que 50 anos;
- fator de risco: UDI
- ser sintomático no início do tratamento.

Risco de 3% para o óbito e 36% para SIDA.

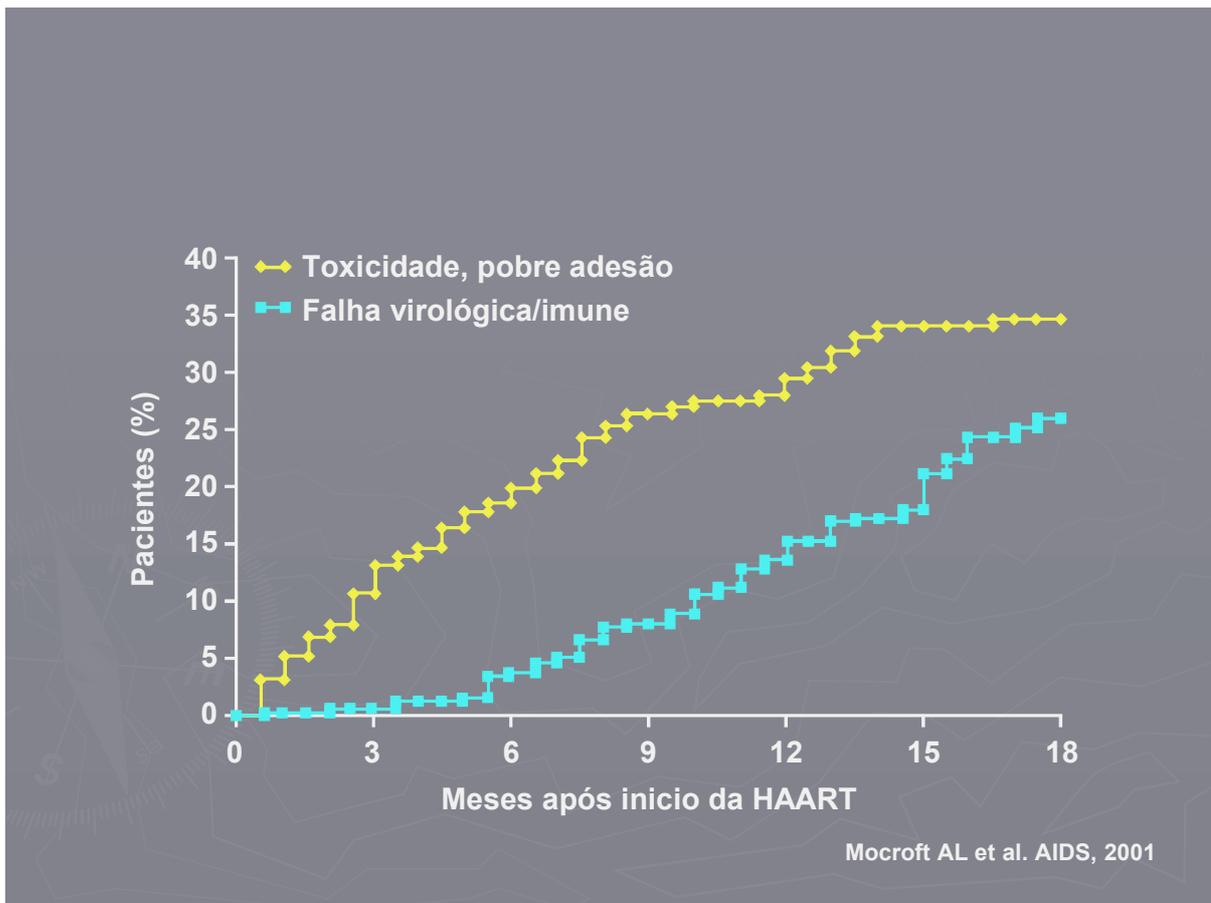
O risco para outros grupos teve como média 0,8% para o óbito e 2-6% para SIDA. prognóstico Não foi discutido regime antiretroviral inicial e nem a “causa mortis”.

Pulvirentie colaboradores(41) descreveram publica um artigo mostrando as características de pacientes que foram internados com pneumonia por *Pneumocystis jirovecip* num hospital em Chicago, EUA., de 1998 a 2001. Foram 104 pacientes sendo que 52 já sabiam ser portador do vírus HIV, mas apenas 5 já haviam recebido terapia antiretroviral, sendo que 52 deles descobriram neste episódio de pneumonia. O grupo de risco de 75 pacientes (mais de 2/3) era usuário de drogas injetáveis. Deste grupo (104 pacientes), 15 (14%) foram a óbito, 58 seguiram tratamento antiretroviral de alta potência após o episódio de pneumonia, e somente 34 (35%) conseguiram após um ano atingir carga viral menor que 1000 cópias.

A falência foi associada ao fato dos pacientes serem usuários de drogas injetáveis que por consequência levou a falta de adesão ao HAART.

Sabemos que nem todos os pacientes se beneficiam da era da terapia antiretroviral de alta potência, por não terem acesso aos cuidados de saúde, ou porque falham em aderir aos esquemas terapêuticos antiretrovirais como as quimioprofilaxias e geram o desenvolvimento de resistência viral e ao *Pneumocystis jiroveci*.<sup>42</sup> Mesmo aqueles indivíduos que respondem ainda há dúvidas na durabilidade da restauração, particularmente dadas às dificuldades em aderir aos atuais regimes terapêuticos (43,44).

A complexidade (grande número de comprimidos, restrições alimentares e vários números de tomadas ) e toxicidade, levam com frequência a perda da adesão ao tratamento e como consequência a resistência viral, além da falha clínica, virológica e imunológica. Mocroft colaboradores, (45), mostraram a taxa progressiva de modificação ou descontinuação da terapia antiretroviral de alta potência com o passar do tempo. E esta perda de adesão estava mais relacionada com os efeitos adversos, complexidade dos regimes, estilos de vida do que de variações farmacológicas ou resistência viral. Mostra também a relação direta entre toxicidade e adesão, com falha virológica e imune ( Fig. 5).



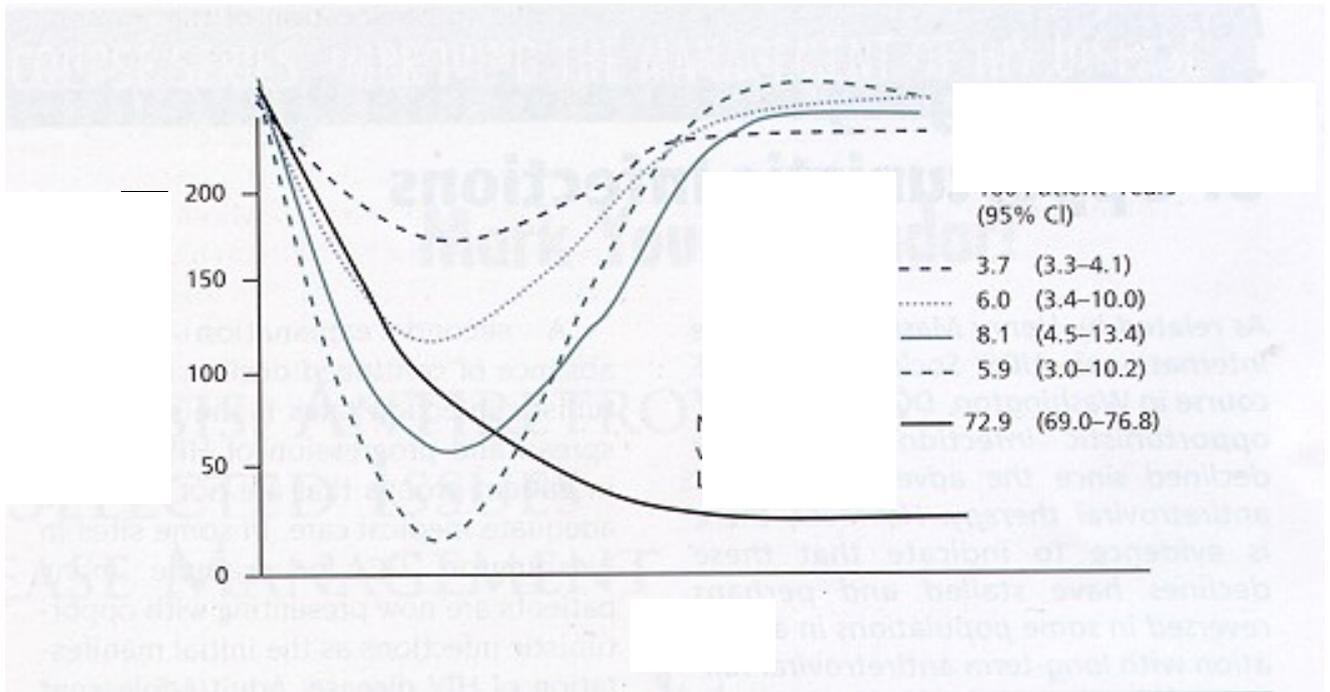
**Figura 5.** Tempo para modificação do esquema HAART: Razões para descontinuar.

Adaptado de Mocroft e col.

### 1.5. A profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* após a introdução da terapia antiretroviral de alta potência.

A evidência que a restauração da função imune é clinicamente relevante, tem fornecido dados para que as profilaxias primária e secundária possam ser descontinuadas quando a contagem de células CD4 exceder de 200/mm<sup>3</sup> para profilaxia de *Pneumocystis jirovecii* e 50/mm<sup>3</sup> para prevenção da infecção pelo complexo *Mycobacterium avium* (46)

No período da terapia antiretroviral de alta potência, no estudo EuroSIDA (47) ( um trabalho prospectivo observacional envolvendo 7300 pacientes) examinaram o risco de infecções oportunistas ou morte em pacientes que conseguiram elevar as células CD4 para mais que 200 células/mm<sup>3</sup> em função do CD4 inicial. Em análise multivariada, a incidência de infecções oportunistas foram maior nos pacientes que tinham inicialmente CD4 menor que 50 células/mm<sup>3</sup> do que os pacientes que tinham inicialmente CD4 maior que 150 células/mm<sup>3</sup> (Fig.6). Este trabalho mostrou que os pacientes que iniciam terapia antiretroviral com CD4 mais próximo de 200 células/mm<sup>3</sup> são substancialmente protegidos contra infecções oportunistas. E que quando o número de células CD4 atinge mais que 200 células/mm<sup>3</sup> a incidência de infecções oportunistas é baixa permitindo a descontinuidade das medicações profiláticas (47).



**Figura 6.** Efeito da contagem de CD4 inicial na incidência de infecções oportunista após a introdução da terapia antiretroviral de alta potência, na Europa, em 1999. Adaptado de Miller e col.

Os estudos prospectivos que se seguiram e que confirmando a segurança da descontinuidade da profilaxia primária após a introdução da terapia antiretroviral de alta potência e após atingir  $CD4 > 200$  células/mm<sup>3</sup>, estão listados a seguir:

Estudo	Ano	N.º de casos		CD4 inicial	CD4 quando	Tempo de seguimento	de
		N		médio	parou a Px		
PPC					(n.º médio)		
Schneider	1999	62	85	353	14 m.	0	
Weverling	1999	236	147	312	5 m.	0	
Furrer	1999	262	110	325	11,3 m	0	
Dworkin	1999	736	150	330	9,2 m	3	
Kirk	1999	193	117	341	9,6 m	1	
Jubault	2000	223	62	310	16 m	0	
Mussini	2000	708	89	324	6,36 m	0	
Quiros	2001	474	113	342	20 m	0	
Koletar	2001	144	144	360	10 m	0	

Px: Profilaxia.

(48)(49)(50)(51)(52)(53)(54)(55)(56)

Nos estudos de Dworkin e col (51) e Kirk col (52), Tlistados acima, os pacientes que desenvolveram pneumonia por *Pneumocystis jirovecipi* eram pacientes com classificação clínica C do CDC 1992 (Anexo I) ou seja apresentavam outras doenças definidoras da síndrome de imunodeficiência adquirida.

Masur e Kaplan,(57), em editorial do The New England Journal of Medicine, discutiram que a descontinuação de uma medicação profilática, de baixo custo ou não, pode parecer desnecessária, dada a complexidade da maioria dos regimes antiretrovirais, mas ela esta inserida no processo maior de simplificação das terapias visando melhorar a adesão ao tratamento antiretroviral. Além do que, também, Determina também um benefício psicológico ao paciente, quando esta descontinuação significa

que sua função imune melhorou ou mesmo que não existe mais risco de infecções oportunistas. Não podendo esquecer do risco do uso prolongado de sulfas na determinação de cepas resistentes de bactérias, fungos e protozoários.

Neste editorial, os autores sugerem também que a profilaxia deverá ser individualizada e talvez mantida apenas naqueles indivíduos que mesmo com CD4 maior que 200 células/mm<sup>3</sup> tenham carga viral persistentemente elevada ou mesmo descontinuada precocemente quando evidenciado resposta terapêutica efetiva, ou seja, elevação da contagem de células CD4 e controle da carga viral.

## 2. JUSTIFICATIVA

elevado número designificativamente Qumaalternativa simplificação ddeve ser avaliadaa terapia antiretroviral como dose única diária, associação de medicamentos em apenas uma formulação ou a diminuição do número de comprimidos alternativascontribuirá para melhora da adesão e, por conseguinte a diminuição da indução de resistência que levaria a falha terapêutica. Desta formas aresposta,e raciocínio de simplificação incluem as profilaxias contra as infecções oportunistas.

### 3.OBJETIVOS

#### ■ Geral

- Estudar aspectos relativos ao uso de profilaxia contra *Pneumocystis jirovecii* em pacientes com HIV/aids atendidos em um centro de referência de nível secundária adesão.

#### ■ Específicos

- Descrever a frequência das características gerais e as principais infecções oportunistas na população estudada
- Conhecer a proporção relativa e as características de pacientes classificados como A3 (CDC, 1992)
- Analisar a adesão à profilaxia primária contrap PCP em pacientes A3
-

- e comparar Estimar o tempo até a restauração imune induzida pelo TARV em pacientes A3, com e sem adesão adequada à quimioprofilaxia primária contra PCP

- 

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Local do Estudo**

#### **Unidade Mista de Saúde nº1 (Unimista nº1)**

Este estudo foi realizado na Unidade Mista de Saúde nº1 que é o centro de saúde de referência para o atendimento de DST-AIDS, da Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Esta localizado na avenida W3 Sul, entrequadra 508/509, em Brasília, Distrito Federal.

Este serviço é o maior do DF: em número de atendimentos em DST-AIDS, em em número de profissionais envolvidos com a assistência e em no número de receitas disponibilizadas pela farmácia com antiretrovirais. Têm em seu arquivo atual, aproximadamente 2200 prontuários, e apresenta como média mensal 900 atendimentoss em pacientes HIV positivos e AIDS. Sua farmácia disponibiliza 1300 tratamentos antiretrovirais e inicia em média 20 terapias antiretrovirais por mês (58).

Seu espaço físico da Unimista nº1 consta de três andares, no piso térreo estão os ambulatórios de atendimento (são quatro salas), postos de coleta do laboratório de análises clínicas do Hospital Materno Infantil de Brasília e LACEN-DF (Laboratório Central da Secretaria de Saúde do Distrito Federal), além da farmácia para distribuição de antiretrovirais e outros de distribuição gratuita. O 1º piso é o Hospital Dia, o único da rede pública de Saúde do DF. Possui seis leitos e seis poltronas, para atender todas as infecções oportunistas em que o tratamento possa ser realizado das sete às 18 horas,; sarcoma de Kaposi; urgências leves e nebulizações. O 2º piso é o destinado à administração.

## **4.2. Tipo de estudo -**

### **1ª Etapa**

- Foi feito Corte descritiva não concorrente (59)
- Estudo descritivo das características clínicas dos pacientes atendidos nesta unidade.
- Conhecer a pelo (Anexo I)
- foi quantificada afreqüência das principais infecções oportunistas da população estudada: pneumocistose, toxoplasmose, citomegalovirose e criptococose.
- Características clínicas e proporção relativa dos pacientes classificados como A3 (CDC, 1992).

### **2ª Etapa**

- Foi feito corte descritiva concorrente(59), para
- Avaliar a incidência de PCP em relação à adesão à profilaxia primária para pneumocistose e .

- Avaliar a restauração imune induzida pela terapia antiretroviral de alta potência em pacientes classificados como A3 pelo CDC 1992 (Anexo I).

### 4.3. Metodologia da 1ª Etapa

**4.3.1 - Construção do banco de dados:** A construção de um banco de dados a partir de prontuários, para estudos epidemiológicos e estatísticos, é uma tarefa complexa. Pois, ao manipular uma grande massa de dados representativa de várias dimensões de um indivíduo, sem que haja previamente uma estratégia engendrada, corre-se o risco de não alcançar o objetivo desejado.

A partir dos prontuários de pacientes atendidos na Unidade Mista de Saúde nº1 foram colhidas informações necessárias para o preenchimento da ficha nº1 (anexo II)compilação. que foi considerado nosso banco de dados.

Nos prontuários não há um padrão de registro uniforme para os médicos envolvidos no atendimento e, por conseqüência, as informações

desejadas muitas das vezes são incompletas. A disposição de cada informação na ficha a ser preenchida seguiu aproximadamente a ordem em que poderia ser encontrada no prontuário médico, tornando menos dispendiosa a sua compilação.

Optou-se pela manutenção da classificação CDC 1992, mais frequentemente utilizada em trabalhos da mesma natureza.

O tratamento com medicações antiretrovirais recebidos pelos pacientes foi classificado em 3 tipos: aquele com 1, com 2 inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos (INTR) e o esquema TARV, sendo considerada neste último qualquer combinação de duas drogas INTR acrescido de um ou mais drogas inibidoras da protease (IP) ou inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeo (INNTR). Foi considerado somente o esquema terapêutico antiretroviral inicial e vigente durante a apresentação da infecção oportunista para análise dos resultados, independente de posterior troca do esquema.

#### **4.3.2 - Critério de inclusão**

Foram incluídos na pesquisa todos os prontuários de pacientes maiores de 18 anos.

### **4.3.3 - Critério de exclusão**

- Os prontuários nos quais não havia informação disponível quanto ao quadro clínico à época do diagnóstico pelo HIV.

### **4.3.4 - Aplicação do instrumento de coleta de dados:**

O instrumento de coleta de dados da ficha nº1 (anexo II) foi aplicado em 1318 prontuários de pacientes portadores do HIV/AIDS, atendidos na Unimista no período de 1984 a 2002, que corresponderam aos 60 % do total de prontuários da instituição. Este foi devido ao tempo pré-estabelecido para o levantamento dos dados.

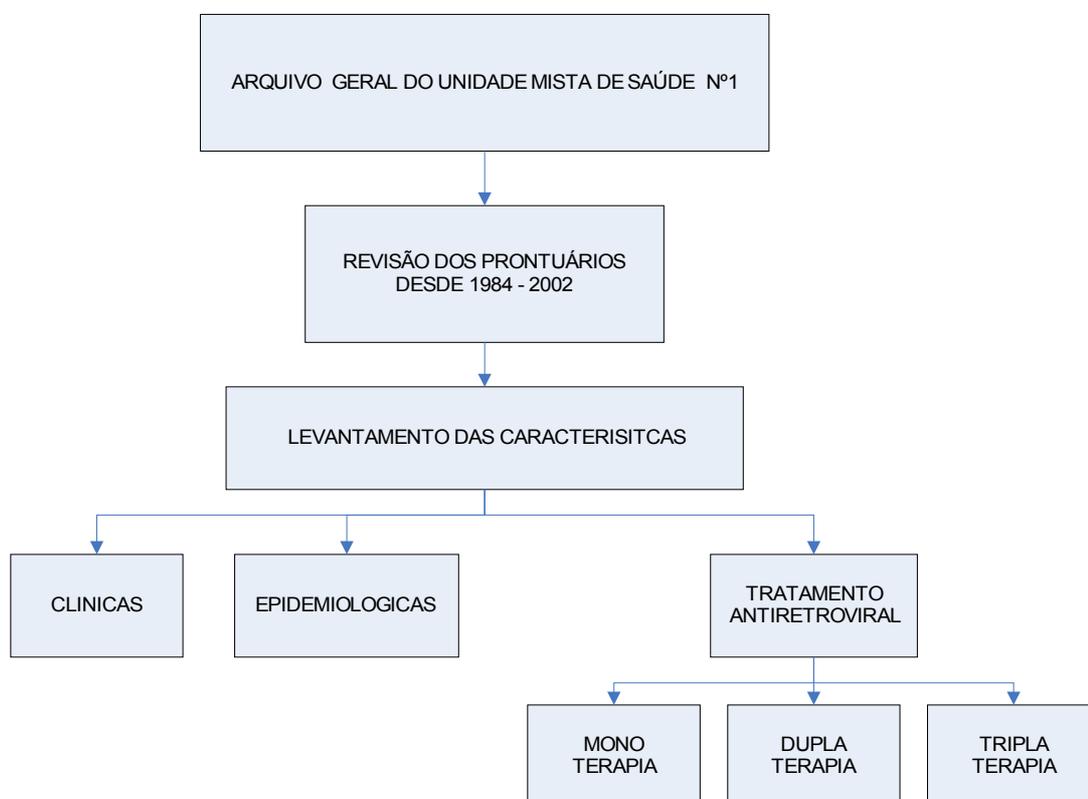
Como a organização dos prontuários no arquivo estava feita em ordem cronológica da data de nascimento, a estratégia utilizada para o levantamento de dados foi iniciar a partir dos pacientes de maior idade em direção aos mais jovens.

Os recursos humanos necessários para auxiliar na coleta dos dados foram duas acadêmicas do 5º ano de medicina, que receberam bolsa fornecida pelo CNPq através do Programa Institucional de Iniciação Científica – PIBIC – durante um ano (agosto de 2002 à julho de 2003).

Devido ao tempo ano pré-estabelecido de um não conseguimos atingir o total de 2200 prontuários.

A fase de treinamento das acadêmicas consistiu na leitura conjunta do Consenso Brasileiro de Terapia Antiretroviral de adolescentes e adultos, ano 2002 (60) e após discussão da ficha nº1. Em seguida foram feitos testes com a ficha nº1 e com o prontuário médico pertencente à amostra inicial.

O preenchimento completo das fichas ocorreu em nove meses. A digitação dos dados foi feita por elas e a redigitação dos prontuários foi feita por esta pesquisadora em 10% dos prontuários escolhidos ao acaso de modo a evidenciar discrepâncias entre os dados digitados e coletados e corrigir possíveis erros.esta;



**Figura 1.** Fluxograma da pesquisa da primeira parte.

#### **4.3.4 Considerações éticas**

Nesta etapa o sigilo foi resguardado, pois as fichas não continham identificação, não havendo a necessidade do termo de consentimento.

Esta etapa foi apresentada em separado e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, conforme parecer nº 023/2002 (Anexo VI).

#### **4.4. a 2ª etapa Metodologia da 2ª Etapa**

Os pacientes foram elegíveis para o estudo se estes preenchessem os critérios abaixo:

##### **4.4.1-Critérios de inclusão:**

- a. Indivíduos maiores de 18 anos.

- b. Ambos os gêneros.
- c. Classificação A3 pelo CDC (1992), Anexo I.
- d. Que tenham recebido terapia antiretroviral com três medicamentos logo em seu primeiro tratamento.
- e. E que tivessem iniciado a terapia antiretroviral há seis meses.

#### **4.4.2 - Critérios de exclusão:**

- a - Gestantes.
  - b - Os pacientes sintomáticos quando do diagnóstico (classificação B e C pelo CDC – 1992).
  - e - Os que tenham iniciado com mono ou dupla terapia antiretroviral
- Ter como fator de risco ser usuário de drogas injetáveis.(41)
- Coinfecção hepatite B , C.

**4.4.3 – Remoção:** Pacientes que perderam as consultas agendadas previamente caracterizando perda de adesão ao HAART, pois só foram fornecidas em cada visita medicação antiretroviral para 60 dias.

**4.4.4 - Período de inclusão de pacientes:** de 1 de julho de 2002 à 30 de setembro de 2005.

**4.4.5 -Tamanho da amostra :** Todos os pacientes que aceitaram participar voluntariamente e que preencheram os critérios de inclusão .

**4.4.6 – Definições:**

**Evento ou desfecho:** „É o paciente que foi diagnosticado por apresentar um quadro clínico compatível com pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, mais radiografia e/ou identificação laboratorial deste microorganismo; e que foi confirmado pela boa resposta ao tratamento específico para esta doença.

**Aderência ao tratamento antiretroviral:** Frequência às consultas agendadas, de 100%, em todo o período do estudoquando . O cartão

fornecido pela farmácia da Unimista nº1 ao paciente, que informa a data de cada dispensação dos antiretrovirais era checado a cada **consulta**.

**Aderência a quimioprofilaxia:** a aderência foi a principal variável medida e foi estimada considerando as seguintes características: o o relato do conhecimento da existência de medicações profiláticas, o do reconhecimento dos nomes das mesmas (Sulfametoxazol + Trimetropim ou Bactrim e Pentamidina aerossol); e o e da posologia correta.

Para aa) : e que b) :uas medicações c) :

**Melhora imunológica:** Pacientes que apresentaram Aumento dos linfócitos T CD4+ até um valor  $\geq 200$  células/mm<sup>3</sup>

**4.4.7 Captação dos pacientes – voluntários:** Esta pesquisadora é médica-assistente lotada na Unidade de Saúde desde 1998 cumprindo carga horária de 20 horas/ semana, no atendimento de pacientes com HIV/AIDS.

Os pacientes foram convidados a participarem desta pesquisa durante o atendimento de rotina com a pesquisadora ou por encaminhamento dos colegas médicos e enfermeiras da UNIMISTA Nº1 se preenchido os critérios de inclusão e exclusão. A participação no trabalho foi voluntária. Nenhum nome de paciente, foi registrado no instrumento da pesquisa (anexos IV e V ), apenas as iniciais e número de prontuário (Figura 9).

**4.4.8 – Primeiro atendimento:** todos os pacientes quando admitidos na pesquisa já estavam em terapia antiretroviral instituída pelo seu médico assistente. E as mesmas não eram alteradas a não ser que houvesse queixas de intolerância, alergia ou presença de efeitos adversos (ex: anemia pelo AZT). O mesmo procedimento foi feito quanto à prescrição da profilaxia para PCP.

Neste primeiro atendimento foi solicitado após a explicação clara e em linguagem simples os objetivos e o sigilo deste estudo, a assinatura do termo consentimento da segunda etapa ( Anexo III). E a seguir, foi preenchido o questionário de adesão à profilaxia (em entrevista semiestruturada) e preenchida a ficha (Ficha 2 e 3 – Anexos IV e V).

O atendimento nesta unidade teve a rotina mantida, ou seja, foram ouvidas as queixas do paciente, avaliado se a posologia da terapia antiretroviral estava sendo observada corretamente, seguiu-se o exame físico e avaliação dos exames complementares presentes no prontuário: Contagem de linfócitos T CD4+ e linfócitos T CD8+, carga viral do HIV e hemograma completo e plaquetas.

A contagem de linfócitos T CD4+ e CD8+ foram medidas por citometria de fluxo. A carga viral (níveis de RNA do HIV-1) foi determinado pelo ensaio de reação de cadeia de polimerase (Amplicor HIV-1 Monitor Assay , Roche Molecular Systems, Somerville, N.J.) ou o

ensaio b-DNA (Chiron, Emeryville, California). Quando o estudo iniciou os laboratórios usavam técnicas com limite de detecção de 80 cópias/mm<sup>3</sup>. Ao final do estudo o limite de detecção passou para 50 cópias/mm<sup>3</sup>. Os laboratórios onde eram realizados os exames laboratoriais foram : Laboratórios Central do Distrito Federal da Secretaria de Saúde do DF (LACEN) e Laboratório SABIN e EXAME ambos laboratórios privados no DF.

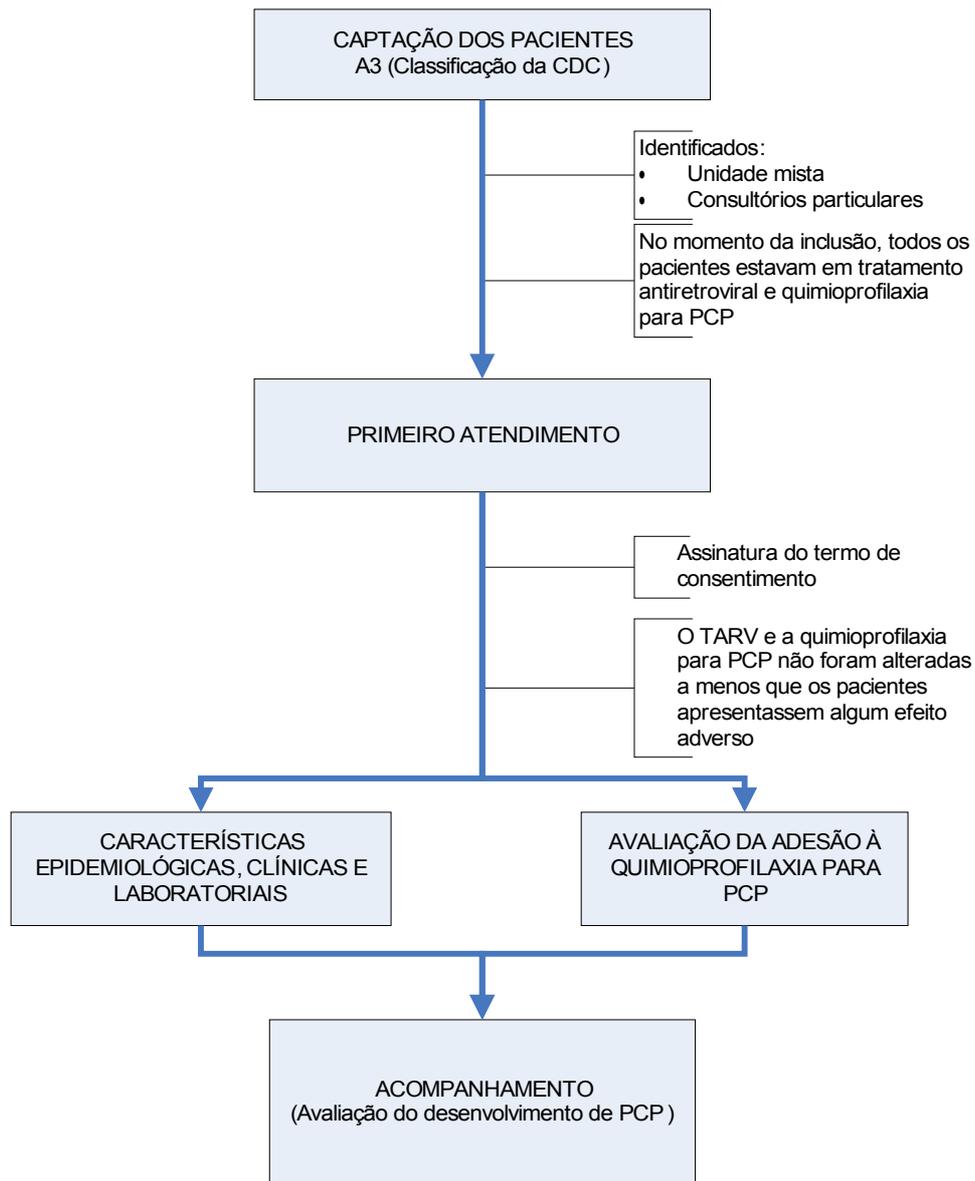
Fornecido as prescrições necessárias da terapia antiretroviral para 60 dias e profilaxia para PCP quando o paciente tinha contagem de linfócitos T CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup>. E solicitados novos exames.

Os medicamentos antiretrovirais e os da profilaxia eram fornecidos pela farmácia da UNIMISTA nº1. A distribuição dos medicamentos do programa DST/AIDS do Ministério da Saúde era feita de forma gratuita pelos Centros de referência através de receita padrão da Secretaria de Saúde para estes medicamentos. Durante todo o estudo não houve interrupção de qualquer medicamento deste programa exceto da Pentamidina para profilaxia de PCP (Figura 9).

**4.4.9 - Acompanhamento:** Os atendimentos foram bimensais, seguindo a rotina básica do primeiro atendimento. A partir do 2º atendimento, apenas os resultados dos exames complementares e o peso

eram repassados para a Ficha 3 Na ocasião **questionado sobre a presença** ou não de PCP. A aderência a terapia antiretroviral e a profilaxia foram avaliadas a cada consulta conforme definido no item 4.4.6.4.4.6. (Figura 9)

**4.4.10 – Período de acompanhamento:** todos os pacientes foram acompanhados por todo o período do estudo, ou seja, de 1/07/2002 até 1/09/2005. O número de visitas variou em função da data de inclusão no estudo.f



**Figura 2.** Fluxograma da pesquisa da segunda etapa

**4.4.11 - Considerações éticas:** Na entrevista, com linguagem simples e clara foi explicado o objetivo e a guarda do sigilo deste estudo.

A participação foi voluntária, dando o consentimento para participar dessa pesquisa de maneira consciente após a leitura e assinatura do termo de consentimento de consentimento. Cada paciente foi informado que seu

tratamento médico convencional não sofreria qualquer prejuízo caso ele se recusasse a participar desta pesquisa. Este projeto foi submetido e aprovado pela comissão de ética médica da Secretaria de Estado e Saúde do Distrito Federal sob o número 034/04 de 30/6/04II.

**4.4.12 – Análise estatística da 1ª e 2ª etapa:** Na análise descritiva dos dados as frequências são apresentadas na forma de números absolutos e percentuais, enquanto os demais resultados são descritos através das suas médias (desvios padrões - DP) e medianas (intervalo interquartil - IQ [percen) como medidas de tendência central e dispersão.

Para a análise dos pacientes frente à quimioprofilaxia para penumocistose foram divididos em 3 grupo: grupo com adesão, grupo que não tomou profilaxia e grupo sem adesão.

Várias Para a análise dos pacientes frente ao tratamento antiretroviral indicado foram divididos em 3 grupos: o primeiro foram aqueles pacientes que apresentaram adesão ao tratamento, o segundo aqueles que em nenhum momento tomaram o tratamento por própria decisão e o terceiro aqueles que não apresentaram adesão. A independência destes grupos entre os diferentes fatores de risco identificados como variáveis quantitativas que não apresentaram distribuição normal (idade, tempo de infecção HIV ate o inicio da TARV, contagem de linfócitos T CD4+, percentagem dos

linfócitos T CD4+ em relação ao total, carga viral do HIV em valores absolutos e relativos), foram avaliadas mediante o teste das medianas.

A independência das variáveis qualitativas (gênero, estado civil, categorias de exposição ao HIV, tratamento antiretroviral com inibidores de protease, tratamento antiretroviral com inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos e frequências das infecções oportunistas em relação à terapia antiretroviral utilizada), foi teste chi - quadrado avaliadas mediante e quando o valor esperado foi menor que 5 (profilaxia contra PCP versus frequência de PCP) utilizou-se o teste de Fisher (61).

No cálculo da incidência dos eventos entre os diferentes grupos foi assumido que estes apresentaram distribuição de Poisson.

A melhora imunológica entre os três grupos de pacientes foi avaliada mediante uma curva de sobrevida utilizando o método de Kaplan – Meyer e a independência entre os grupos mediante o teste de log – rank.

Para a análise de significância estatística foi considerado o valor limite do  $p= 0,05$  e os intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

As fichas foram digitadas em um banco de dados do programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versão 13 para windows.

## **5 . RESULTADOS**

### **5.1 - 1<sup>a</sup> ETAPA**

#### **5.1.1 - Estudo descritivo das características clínicas dos pacientes atendidos na Unidade Mista de Saúde nº1 do Distrito Federal.**

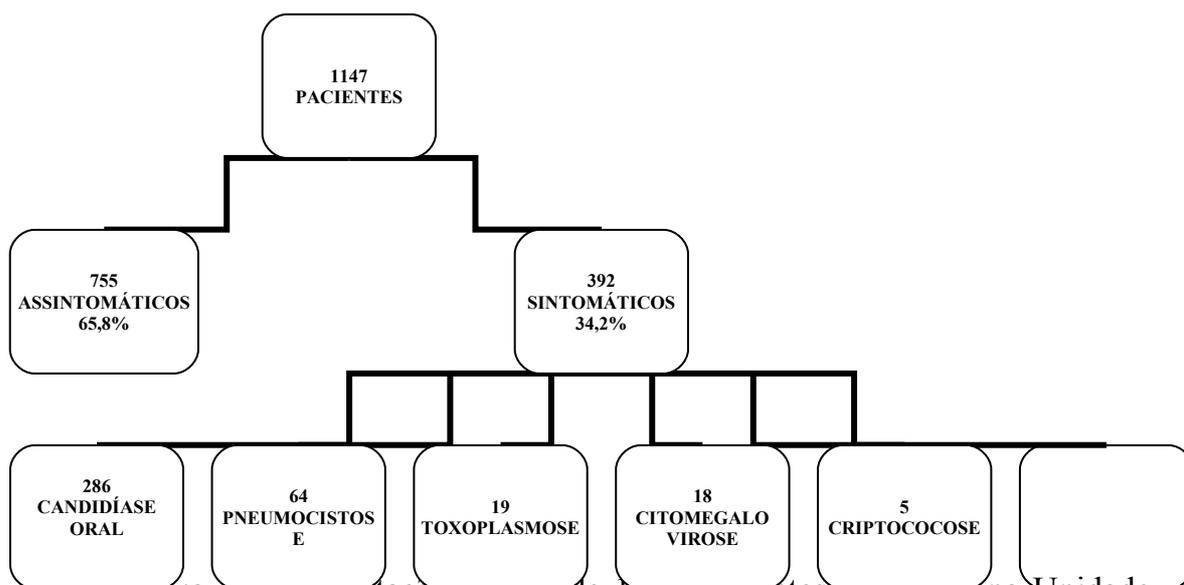
Dentre os 1318 prontuários analisados de pacientes soropositivos para o HIV, atendidos no período de 1984 a 2002, 1147 (87%) pacientes preencheram o critério de inclusão. Em 171 prontuários não haviam informações do quadro clínico quando do diagnóstico sorológico positivo para o HIV. A mediana das idades foi de 43 anos (Q25-75 = 32 e 55). As outras características da amostra estão descritas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Características gerais de 1.147 pacientes com HIV/Aids atendidos na Unidade Mista de Saúde nº1, Brasília – Distrito Federal entre 1984 a 2002.

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>N (%)</b>
<b>Gênero – Masculino</b>	<b>778 (67,8)</b>
<b>Feminino</b>	<b>369 (32,2)</b>
<b>Estado civil</b>	
<b>Solteiro</b>	<b>504 (43,9)</b>
<b>Casado</b>	<b>337 (29,3)</b>
<b>Separado</b>	<b>106 (9,2)</b>
<b>Viúvo</b>	<b>68 (5,9)</b>
<b>Divorciado</b>	<b>35 (3,3)</b>
<b>Não informado</b>	<b>97 (8,4)</b>
<b>Categoria de exposição ao HIV</b>	
<b>Homossexual</b>	<b>478 (41,7)</b>
<b>Heterossexual</b>	<b>416 (36,3)</b>
<b>Usuário de drogas injetáveis</b>	<b>125 (10,9)</b>
<b>Transfusão de sangue e derivados</b>	<b>30 (2,6)</b>
<b>Não informado</b>	<b>98 (8,5)</b>

Os pacientes tiveram o primeiro teste de ELISA para HIV realizado entre 1984 e 2002. Quanto ao quadro clínico à época do diagnóstico: 755 pacientes (57,3%) eram assintomáticos e 392 (29,7%) eram sintomáticos

Figura 3.c

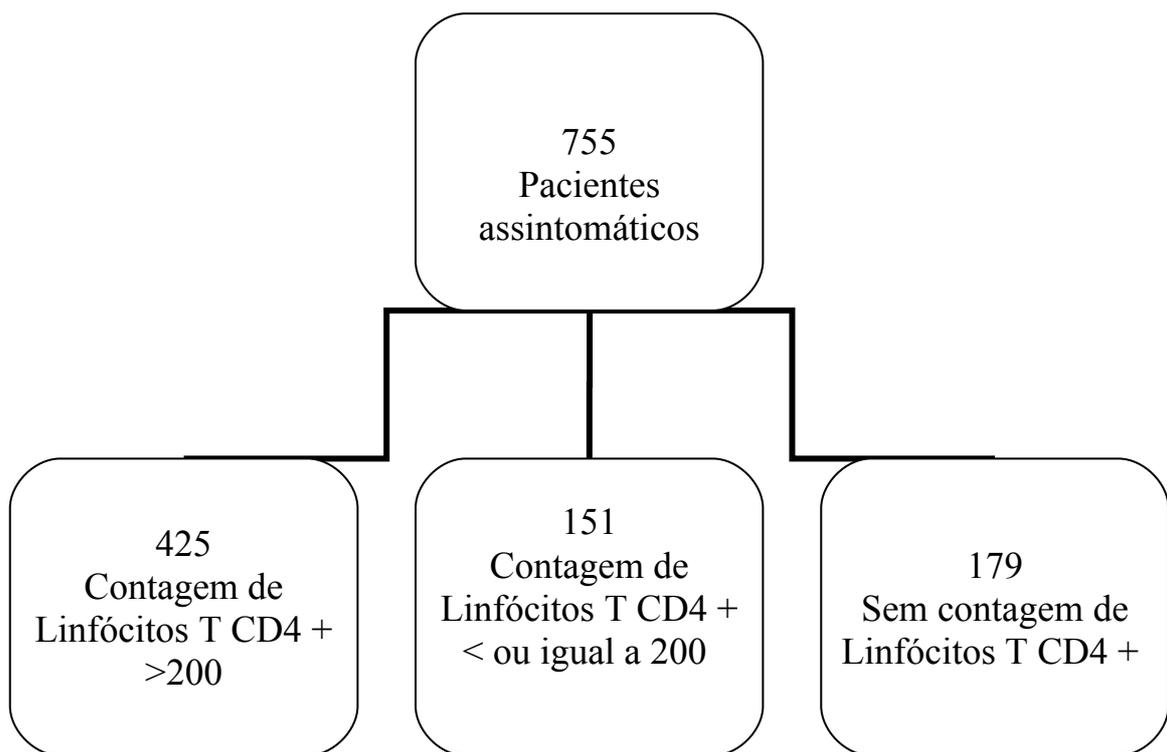


**Figura 5.** Apresentação clínica de 1147 pacientes atendidos na Unidade Mista de Saúde nº1, desde 1984 até 2002, no momento do diagnóstico sorológico positivo para o HIV.

### **5.1.2 - Características clínicas, demográficas e proporção relativa dos pacientes assintomáticos com contagem de CD4 menor que 200 células/mm<sup>3</sup>**

Dos 1.147 pacientes estudados, 755 eram assintomáticos no momento do diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV, sendo que 151(13,1%) foram classificados em estágio A3 (CDC,1992), 425 (37%) pacientes tinham contagem de linfócitos T CD4+ > 200 células/mm<sup>3</sup> e em 179 (15,6%) não foi realizada a contagem de linfócitos T CD4+ antes do início da terapia antiretroviral (Figura 4).

Quanto à quantificação da carga viral apenas 372 pacientes dentre os assintomáticos (49,3%) tinham este exame disponível no prontuário, e somente 245 pacientes (32,4%) realizaram este exame antes de iniciar a terapia antiretroviral. Destes 245 pacientes: 110 (45%) tinham carga viral > 100 000 cópias; 98 (40%) tinham carga viral > 10 000 e < 100 000 cópias e 37 (15%) tinham carga viral < 10 000 cópias.



**Figura 4:** Contagem de linfócitos T CD4+ dos 755 pacientes assintomáticos na época da confirmação do diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV.

Nos 151 pacientes classificados no estágio A3 pelo CDC 1992 (Anexo I), a mediana das idades foi de 36 anos (Q25-75= 31 e 43) (Tabela 3). A contagem de linfócitos T CD4+ variou de 2 a 199 células/mm<sup>3</sup> no primeiro exame, antes da terapia antiretroviral, com média de 94,62 (DP=62,15) células/mm<sup>3</sup> e mediana de 90 (Q25-75= 41 e 150) células/mm<sup>3</sup> (Tabela 4). A carga viral foi realizada simultaneamente à contagem de células T CD4+ em 88 pacientes, com média de 237.585,94 (DP = 333.436,5) cópias/ml e mediana de 115.000 (Q25-75=18.000 e 270.000) cópias/ml .

**Tabela 2.** Características gerais de 151 pacientes vivendo com HIV/aids classificados no estágio A3 (CDC 1992) e atendidos na Unimista nº1 em Brasília, Distrito Federal. .

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>N (%)</b>
<b>Gênero – Masculino</b>	<b>85 (56,3)</b>
<b>Feminino</b>	<b>66 (43,7)</b>
<b>Estado civil</b>	
<b>Solteiro</b>	<b>69 (45,7)</b>
<b>Casado</b>	<b>48 (31,8)</b>
<b>Separado</b>	<b>12 (7,9)</b>
<b>Viúvo</b>	<b>9 (6)</b>
<b>Divorciado</b>	<b>5 (3,3)</b>
<b>Não informado</b>	<b>8 (5,3)</b>
<b>Categoria de exposição ao HIV</b>	
<b>Homossexual</b>	<b>42 (27,8)</b>
<b>Heterossexual</b>	<b>75 (49,7)</b>
<b>Usuário de drogas injetáveis</b>	<b>22 (14,6)</b>
<b>Transfusão de sangue e derivados</b>	<b>6 (4)</b>
<b>Sem informação</b>	<b>6 (4)</b>

**Tabela 3.** Características imunológicas e virológicas basais de 151 pacientes vivendo com HIV/aids classificados no estágio A3 (CDC 1992) e atendidos na Unimista nº1 em Brasília, Distrito Federal.

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>Valores</b>
<b>Contagem de linfócitos T CD4+ inicial (cel/mm<sup>3</sup>)</b>	
<b>Média ± DP</b>	<b>94,62 ± 62,15</b>
<b>Mediana (Q1-Q3)</b>	<b>90 (41 – 150)</b>
<b>Carga viral inicial (cópias/ml) *</b>	
<b>Média ± DP</b>	<b>237. 585,94 ± 333. 436,5</b>
<b>Mediana (Q1-Q3)</b>	<b>115. 000 (18.000 – 270. 000)</b>
<b>Carga viral inicial (log<sub>10</sub>/ml) *</b>	
<b>Média ± DP</b>	<b>5,4 ± 5,5</b>
<b>Mediana (Q1-Q3)</b>	<b>5,0 (4,3 – 5,4)</b>

\* Somente foi realizado em 88 pacientes antes do início da terapia antiretroviral

Todos os pacientes assintomáticos com contagem de CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>(Classificação A3) iniciaram a terapia antiretroviral (TARV). O número de antiretrovirais instituído variou em função da data da primeira consulta de 1991 a 2002. Destes, 39 pacientes receberam monoterapia (um inibidor de transcriptase reversa), 24 pacientes receberam dupla terapia (dois inibidores de transcriptase reversa) e em 88 pacientes foi instituída tripla terapia (terapia antiretroviral de alta potência) (Tabela. 4).

**Tabela 4.** Características gerais de 151 pacientes vivendo com HIV/aids classificados no estágio A3 (CDC 1992) de acordo com o tipo de terapia

antiretroviral inicial (TARV) instituída. Unimista nº1, Brasília, Distrito Federal.2

<b>TERAPIA ANTIRETROVIRAL INICIAL</b>	<b>MONO TERAPIA N = 39</b>	<b>DUPLA TERAPIA N= 24</b>	<b>TRIPLA TERAPIA N = 88</b>
<b>Data do início da terapia</b>			
	3/09/1990 a 26/02/1996	02/05/1995 a 29/5/2000	14/02/1996 a 27/01/2002
<b>Gênero: n</b>			
Feminino	13	10	43
Masculino	26	14	45
<b>Idade em anos:</b>			
Média ± DP	35 ± 8	37 ± 9	38 ± 9
Mediana (Q 25 e 75*)	33 (29-39)	35 (31-43)	38 (32-45)
<b>Contagem de CD4 inicial: (cel/mm<sup>3</sup>)</b>			
Média ± DP	109 ± 61	96 ± 59	88 ± 63
Mediana (Q 25 e 75*)	120 (43 -166)	98 (43 -141)	80 (32 – 146)
<b>Carga viral inicial: (log/ml)</b>			
Média ± DP	4,9 ± 0,97	4,8 ± 1	4,8 ± 0,82
Mediana (Q 25 e 75*)	5,1 (4 – 5,7)	5 (4 -5,5)	5 (4,3 – 5,6)

\* Quartil 25 e quartil 75.

Não houve diferença significativa quanto ao tipo de terapia antiretroviral para a variável gênero (testes chi - quadrado;  $p > 0,05$ ), tampouco para as variáveis idade, contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral inicial (teste das medianas;  $p > 0,05$ ) (Tabela 5).

No prontuário destes 151 pacientes, observou-se que em 73(48,3%) houve registro do desenvolvimento de infecção oportunista após o início do

tratamento antiretroviral. Nestes registros não foi considerada adesão ao tratamento (Tabela 5)

**Tabela 5** – Frequência de infecções oportunistas observadas após o início da terapia antiretroviral em 151 pacientes vivendo com HIV/aids classificados no estágio A3 (CDC 1992) de acordo com o tipo de terapia antiretroviral inicial instituída. Unimista nº1, Brasília, Distrito Federal.

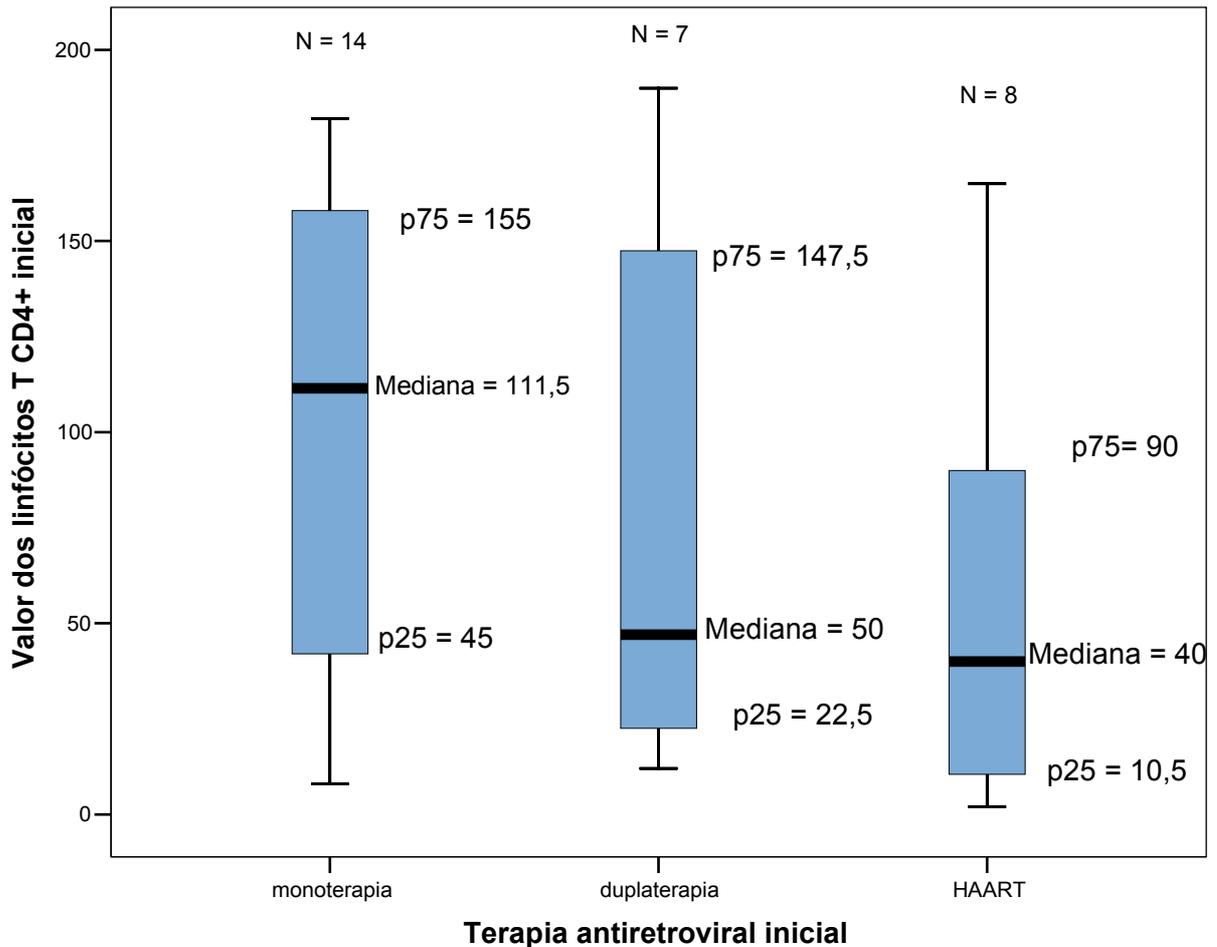
INFEÇÃO OPORTUNISTA APÓS TERAPIA ANTIRETROVIRAL	MONO	DUPLA	HAART	Total
	TERAPIA	TERAPIA		
	N= 39	N= 24	N = 88	N=151
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Sem infecção oportunista</b>	<b>10 (25,6)</b>	<b>7 (29,1)</b>	<b>61 (69)</b>	<b>78 (51,6)</b>
Pneumocistose *	14 (35,9)	7 (29,2)	8 (9,1)	29 (19,2)
Criptococose	0 (0)	1 (4,1)	0 (0)	1 (0,6)
Citomegalovirose	1 (2,5)	0 (0)	1(1,1)	2 (1,3)
Toxoplasmose	2 (5,1)	1 (4,1)	3 (3,4)	6 (3,9)
Candidíase oral	12 (30,7)	8 (33,3)	15 (17)	35 (23,1)

<b>Total de infecções oportunistas</b>	<b>29(74,4)</b>	<b>17(70,9)</b>	<b>27(30)</b>	<b>73 (48,3)</b>
--	-----------------	-----------------	---------------	------------------

\* $X^2=14,1$ ,  $p= 0,03$ ,  $gl=2$

No que se refere à diferença de adoecer por pneumocistose em relação ao esquema antiretroviral utilizado inicialmente, observou-se diferença significativa entre os grupos usando mono e duplateralapia X HAART ( $X^2=14,1$ ,  $p= 0,03$ ,  $gl=2$ ), sugerindo a proteção oferecida pela terapia tripla contra a pneumocistose (Tabela 6).

Analisando apenas os 29 casos de pneumocistose, as medianas da contagem de linfócitos T CD4+ iniciais não foram significativamente diferentes (Teste das medianas,  $p=0,24$ ) entre os grupos que iniciaram com mono, dupla ou HAART. (Figura 6).



Vinte e nove e , em 151 pacientes vivendo com HIV/aids classificados no estágio A3 (CDC 1992). Unimista nº1, Brasília, Distrito Federal

Em relação ao relato do uso de profilaxia para PCP, em 61,6% (93 pacientes) havia relato por escrito e em 38,4% dos prontuários não havia este relato.

Dos 88 pacientes que receberam TARV como terapia inicial, 8 (9,1%) apresentaram PCP sendo que o uso de profilaxia contra PCP doença foi relatado por escrito em metade desses casos. Não houve diferença estatística na frequência de PCP entre os grupos com ou sem profilaxia ( $p=0,09$ ), embora a proporção de PCP entre os que não a utilizaram tenha

sido aproximadamente três vezes maior que aqueles que utilizaram (Tabela 6).

**Tabela 6:** Uso de profilaxia contra pneumocistose em prontuário após a introdução da terapia antiretroviral de alta potência em 88 pacientes vivendo com HIV/aidsAids, classificados no estágio A3 (CDC 1992). Unimista nº1, Brasília, Distrito Federal.

Relato de Infecção oportunistas após TARVp	Profilaxia primária		P*
	SIM	NÃO	
	n	n	
Com PCP** n(%)S	4(5,9)	4 (19)	
Sem PCP n(%)N	63(94)	17(81)	0,09
TOTAL n (%)	67 (100)	21(100)	

Teste exato de Fisher; p

## 5.2 - RESULTADOS DA 2ª ETAPA

Foram incluídos nesta etapa 92 pacientes. O período de observação foi de 1 de julho de 2002 a 1 de dezembro de 2005.

A mediana das idades foi de 38 anos (Q25-75= 33 e 44) e as outras características gerais de 92 pacientes vivendo com HIV/aids classificados no estágio A3 (CDC 1992) da amostra são descritas na tabela 8.

**Tabela 8.** Características gerais de 92 pacientes vivendo com HIV/aids classificados no estágio A3 (CDC 1992). Unimista nº1, Brasília, DF. Julho 2002 – setembro 2005.

---

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>N (%)</b>
<b>Gênero – Masculino</b>	<b>68 (73,9)</b>
Feminino	<b>24 (26,1)</b>
<b>Estado civil</b>	
Solteiro	<b>53 (57,6)</b>
Casado	<b>29 (31,5)</b>
Separado	<b>8 (8,7)</b>
Viúvo	<b>2 (2,2)</b>

### **Categoria de exposição ao HIV**

Homossexual	<b>46(50)</b>
Heterossexual	<b>45(48,9)</b>
Transfusão de sangue e derivados	<b>1 (1,1)</b>

### **Contagem de CD4 inicial : (cel/mm<sup>3</sup>)**

Média ± DP	<b>125,76 ± 47,8</b>
Mediana (Q*)	<b>129,5 (78,75 – 172)</b>

### **Carga viral inicial: (log/ml)**

Média ± DP	<b>4,9 ± 0,77</b>
Mediana (Q*)	<b>5,1 ( 4,7 – 5,4)</b>

---

\* Quartil 25 e quartil 75.

## **5.2.1 CONDOTA DO PACIENTE FRENTE À QUIMIOPROFILAXIA DE PNEUMOCISTOSE**

Dos 92 pacientes atendidos, Destes, 23 (25%) apresentaram adesão, relatando conhecimento sobre a existência de medicações profiláticas, informando ou reconhecendo os nomes das mesmas (sulfametoxazol + trimetropim ou Bactrim<sup>®</sup> e pentamidina aerossol) e a posologia correta (Tabela 11).

Trinta e dois pacientes (34,8%) não apresentaram adesão, sendo aqueles que tomaram a medicação inicialmente, mas desenvolveram alergia ou intolerância gástrica e não receberam pentamidina em aerossol como

terapia substitutiva ou tomavam a medicação apenas quando lembravam, sem praticar a posologia correta . (Tabela 11)

Os 37 (40,2%) pacientes restantes não receberam profilaxia por terem ciência de alergia à sulfa e concomitantemente sofreram pela falta de pentamidina aerossol no serviço ou simplesmente recusou-se a atender a indicação médica (Tabela 11).

Em oito pacientes houve relatos de duas queixas concomitantes, alergia e intolerância gástrica e em dois pacientes apesar da intolerância gástrica esta não interferiu na adesão a quimioprofilaxia contra PCP (tabela 9,10).

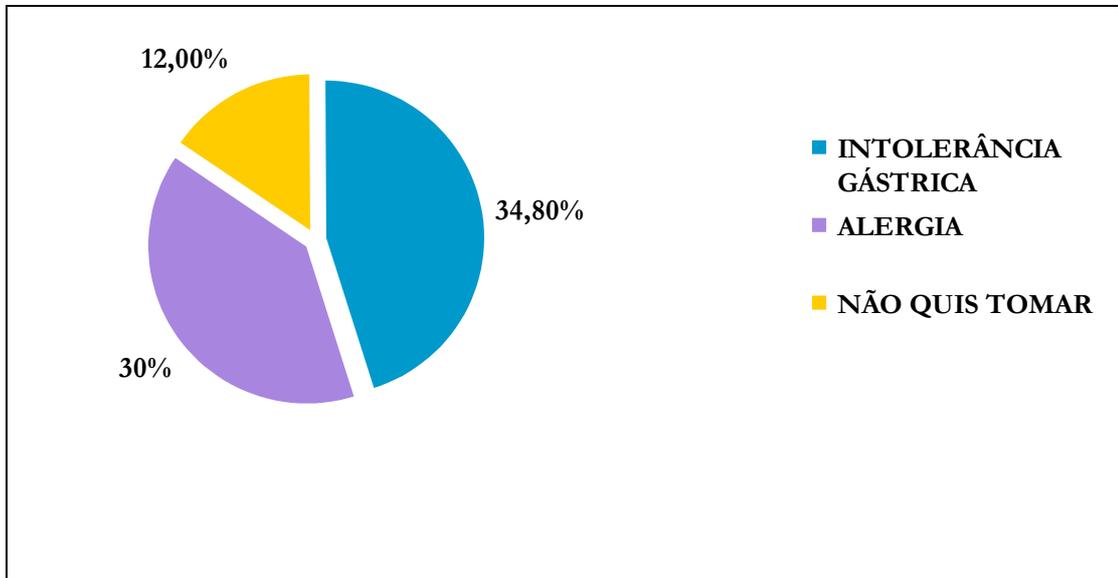
Tabela 9 - Distribuição dos pacientes com alergia e o uso de profilaxia contra PCP, em 92 pacientes vivendo com HIV/Aids, classificados no estágio A3 (CDC 1992). Unidade Mista de Saúde nº1, Brasília, DF. Julho de 2002 a setembro de 2005. Alergia à sulfa	Uso de Profilaxia contra PCP			TOTAL
	Adesão	Sem adesão	Não tomou	

<sup>1</sup>ciência prévia de alergia à sulfa

**Tabela 10** - Distribuição dos pacientes com intolerância gástrica e o uso de profilaxia contra PCP, em 92 pacientes vivendo com HIV/Aids, classificados no estágio A3 (CDC 1992). Unidade Mista de Saúde nº1, Brasília, DF. Julho de 2002 a setembro de 2005.

Intolerância gástrica	Uso de Profilaxia contra PCP			TOTAL
	Adesão	Sem adesão	Não tomou	
Intolerância prévia de intolerância gástrica à sulfa				

Os fatores que interferiram com a adesão a profilaxia foram: 234,8% pacientes queixaram de intolerância gástrica apresentando náuseas, vômitos e epigastralgia ; pacientes 25% relataram alergia à sulfa e não puderam receber pentamidina, pois estava em falta nesta unidade; e em 1,1% ), a medicação foi prescrita, mas o paciente recusou a tomar. (Figura 13).



**Figura 13:** Fatores que interferiram com a adesão à profilaxia contra pneumocistose em 92 pacientes vivendo com HIV/Aids (estádio A3). Unidade Mista de Saúde nº1, Brasília, DF.

### **5.2.2 CONDUTA DO PACIENTE FRENTE AO TRATAMENTO ANTIRETROVIRAL.**

Os três grupos de estudos classificados segundo a adesão à profilaxia contra PCP (com adesão, não tomou profilaxia e sem adesão) mostraram diferenças somente na idade (teste das medianas = 9,09,  $p = 0,011$ ), sendo que os mais jovens apresentaram menor adesão à profilaxia. A maioria era do gênero masculino e tinha pelo menos um ano de infecção pelo HIV, até

o início da HAART. No restante das características epidemiológicas os três grupos eram similares (Tabela 11).

**Tabela 11** . Características epidemiológicas de 92 pacientes vivendo com HIV/aids classificados no estágio A3 (CDC 1992) de acordo com a adesão a profilaxia. Unimista nº1, Brasília, DF. Julho 2002 – setembro 2005.

<b>Características</b>	<b>Grupo com adesão. (n= 23)</b>	<b>Grupo que não recebeu indicação de profilaxia (n= 37)</b>	<b>Grupo sem adesão. (n= 32)</b>	<b>Valor de P</b>	<b>Teste aplicado</b>
<b>Idade em anos</b>					
Mediana (Q1-Q3)*	42 (38 – 52)	37 (33-41,5)	36(32-41,5)	0,011	9,09 <sup>1</sup>
<b>Gênero - n (%)</b>					
Masculino	18 (78,3)	30 (81,1)	20 (62,5)	0,19	3,33 <sup>2</sup>
Feminino	5 (21,7)	7 (18,9)	12 (37,5)		
<b>Estado civil n (%)</b>					
Solteiro	12 (52,2)	19 (51,4)	22 (68,8)	0,33	2,22 <sup>2</sup>
Casado	10 (43,5)	12 (32,4)	7 (21,9)		
Separado	1 (4,3)	5 (13,5)	2 (6,3)		
Viúvo	0	1 (2,7)	1 (3,1)		
<b>Categoria de exposição ao HIV: n (%)</b>					
Homossexual	12 (52,2)	20 (54,1)	14 (43,8)	0,63	0.90 <sup>2</sup>
Heterossexual	10 (43,5)	17 (45,9)	18 (56,3)		
Transf.de sangue	1 (4,3)	0	0		
<b>Tempo de diagnóstico HIV+ até o início da TARV: Mediana(Q 1-3)*</b>					
Meses	18 (3-61)	15 (1,5-47)	26(3-49)	0,52	1,30 <sup>1</sup>

\* (Quartil 1 e Quartil 3). <sup>1</sup>Teste de medianas. <sup>2</sup> Teste do X<sup>2</sup>

As características laboratoriais e clínicas de 92 pacientes vivendo com HIV/aids classificados no estágio A3 (CDC 1992), de acordo com a profilaxia estão descritas na Tabela 12. Nesta tabela estão as características imunológicas, virológicas e terapêutica como: contagem e porcentagem de linfócitos T CD4, valores absolutos e logarítmicos da carga viral, proporção de indivíduos com terapia antiretroviral contendo inibidor de protease ou inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo e tempo de uso da HAART na primeira entrevista (Tabela 12).

**Tabela 12** – Características laboratoriais e clínicas de 92 pacientes vivendo com HIV/aids classificados no estágio A3 (CDC 1992), de acordo com a profilaxia. Unimista nº1, Brasília, DF. Julho 2002 – setembro 2005.

<b>Características</b>	<b>Grupo com adesão</b> (n = 23)	<b>Grupo que não recebeu a profilaxia</b> (n = 37)	<b>Grupo sem adesão</b> (n = 32)	<b>Valor de P</b>	<b>Teste aplicado</b>
Contagem de CD4 inicial (cel/ mm <sup>3</sup> )					
Mediana (Q1-Q3)	132 (96-172)	115 (66,5-180,5)	137 (77-170)	0,54	1,21 <sup>1</sup>
Porcentagem de CD4 inicial.					
Mediana (Q1-Q3)	10,8 (6,2-15,1)	8,4 (4,5 -11,6)	8,2 (5,5-14,3)	0,42	1,72 <sup>1</sup>
Carga viral inicial (log10)					
Media DP	5,07 0,51	4,9 0,91	5,0 0,78	0,82	0,39 <sup>1</sup>
Tratamento recebido com inibidor de protease. n (%)	13 (56,5)	17 (46)	17 (53,1)	0,83	0,37 <sup>2</sup>
Tratamento recebido com ITRNN. n (%)	10 (43,5)	20 (54)	15 (46,9)	0,97	0,06 <sup>2</sup>
Tempo de TARV na 1 <sup>a</sup> entrevista (meses)					
Mediana (Q1-Q3)	4 (3-5)	3 (3-4)	4 (3-5)	0,91	0,089 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Teste de medianas. <sup>2</sup> Teste de X<sup>2</sup>.

Durante o seguimento dos pacientes não houve nenhum episódio de PCP, tanto naqueles que não tomaram profilaxia ou não tiveram boa aderência, quanto naqueles que a tomaram corretamente. Todos os grupos

foram seguidos por períodos similares. A melhora imunológica (CD4 maior que 200 células/mm<sup>3</sup>) ocorreu nos três grupos em tempos similares, sendo observada em 97,8% dos casos. Da mesma forma, a carga viral diminuiu dois logs em tempos similares. (Tabela 13).

**Tabela 13** - Características do seguimento dos 92 pacientes vivendo com HIV/aids classificados no estágio A3 (CDC 1992) de acordo com a profilaxia. Unimista nº1, Brasília, DF. Julho 2002 – setembro 2005.

<b>Características</b>	<b>Grupo com adesão (n = 23)</b>	<b>Grupo que não tomou (n = 37)</b>	<b>Grupo sem adesão (n = 32)</b>	<b>Valor de P</b>	<b>Teste aplicado</b>
<b>Tempo de seguimento (meses)</b> Mediana (Q1-Q3).	28 (7 – 40)	24 (20-33,5)	24,5 (2 – 41)	0,15	3,76 <sup>2</sup>
<b>Seguimento (pessoas-ano)</b>	50,75	79,83	64,08		
<b>Incidência de PCP ( n° eventos/100 pessoas –ano)</b> (95% de IC) <sup>1</sup>	0 0 – 7,27	0 0 – 4,63	0 0 – 5,76		
<b>Tempo para alcançar CD4&gt;200 /mm<sup>3</sup> (meses)</b> Mediana (Q1-Q3).	4 (2 – 27)	5 (2 - 9)	5,5 (2 – 19)	0,71	0,68 <sup>2</sup>
<b>Tempo para alcançar Carga viral &lt; 2logs ou &lt;50 cópias (meses)</b> Mediana (Q1-Q3).	4 (2 – 28)	4 (3 – 6,5)	4 (2 – 20)	0,73	0,61 <sup>2</sup>

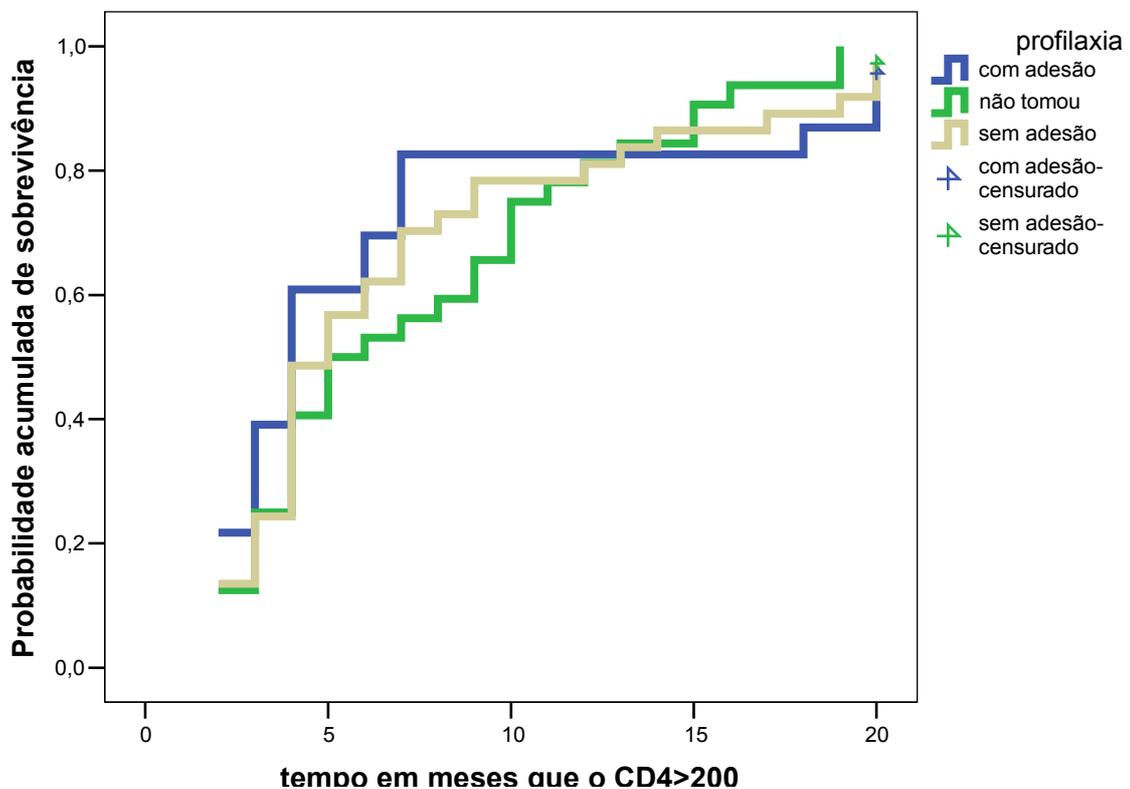
<sup>1</sup>IC: intervalo de confiança . <sup>2</sup>Teste de medianas

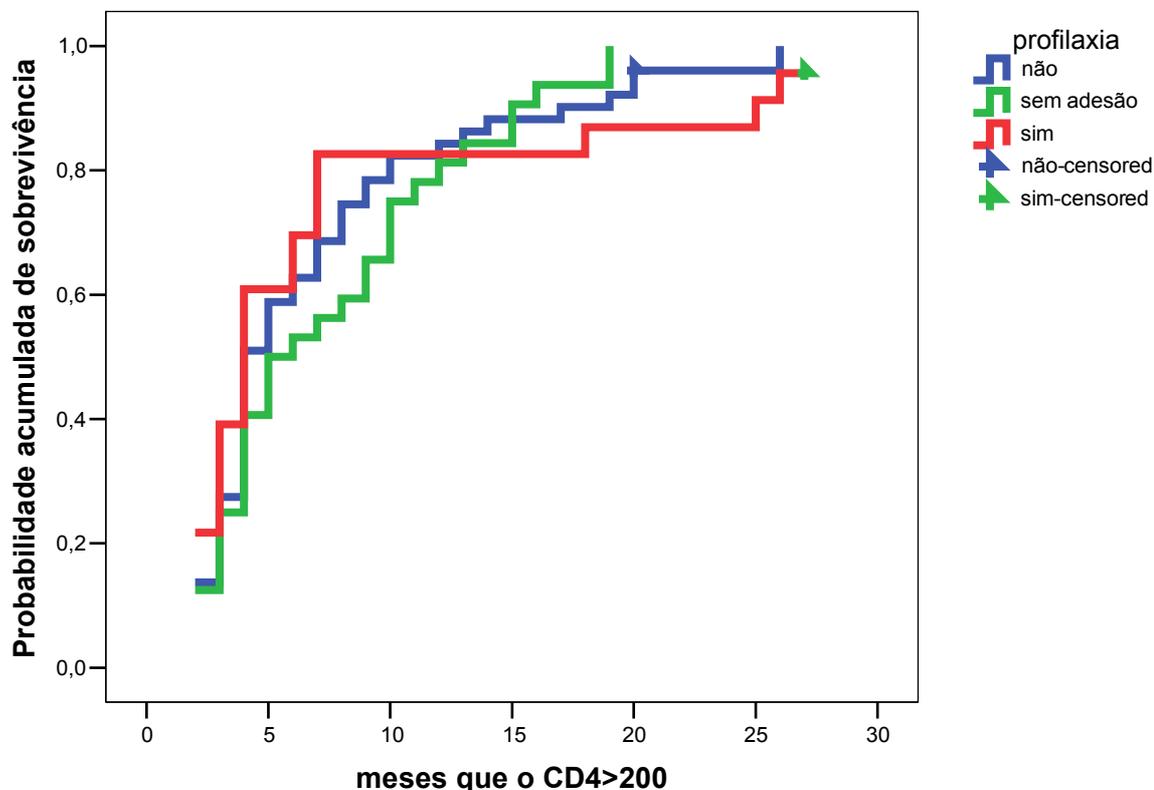
Apenas em dois pacientes a contagem de CD4 maior que 200 células/mm<sup>3</sup> não foi observado, mesmo com tempo de seguimento de 24 e 20 meses, respectivamente. A carga viral nestes dois pacientes tornaram-se indetectável (menor que 50 cópias ) com 3 meses . Nestes casos, foi

reforçada a importância de manter a profilaxia para PCP além da adesão à HAART.

Durante o acompanhamento, 80,2% dos pacientes tiveram ganho de peso (mediana de 7,4 kg) .

Quando foi avaliado o tempo que os pacientes demoraram até alcançar a restauração imune, foi observado que não houve diferença entre os três grupos (log rank:  $p= 0,97$ ), em todo o período de seguimento (Figura 47). O tempo médio necessário para a contagem de linfócitos T CD4+ tornar-se  $\geq$  a 200 células/mm<sup>3</sup> foi de 7,3 meses , com mediana de 5 meses, nos 92 pacientes. .





**Figura 47:** Curva de restauração de imunidade em 92 pacientes vivendo com HIV/aids classificados no estágio A3 (CDC 1992), segundo a adesão à quimioprofilaxia contra PCP . Log rank = 0,059 ; grau de liberdade= 2; p = 0,971.

Unimista nº1, Brasília, DF. Julho 2002 – setembro 2005.

**Overall Comparisons**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,059	2	,971

Test of equality of survival distributions for the different levels of profilaxia.

## 6 . DISCUSSÃO

Este trabalho foi dividido em duas etapas.

### **etapa**

A primeira etapa foi constituída por um estudo descritivo de uma série de casos com o objetivo de identificar as características clínicas e epidemiológicas da população de indivíduos soropositivos para o vírus HIV, atendidos na Unimista nº1 e a proporção de pacientes virgens de tratamento classificados no estágio A3 segundo a classificação do CDC,1992(Anexo I).

Nesta etapa, vários problemas dificultaram a construção de um banco de dados com informações precisas e uniformes a partir de prontuários, para estudos epidemiológicos e estatísticos. Pois, manipulou-se uma grande quantidade de dados que representavam várias dimensões de um indivíduo.

Nestes prontuários não havia um padrão de registro uniforme para os médicos envolvidos no atendimento e, por consequência, as informações desejadas muitas vezes estavam incompletas. Além do mais, o período de busca dos prontuários foi longo de 18 anos. Sabíamos que tínhamos 2.200 prontuários para serem avaliados e tínhamos apenas um apenas ano; conseguimos 1.318, (60%) do total. A coleta ficou de acordo com a

disposição dos prontuários no arquivo, isto é, dos mais antigos em idade do paciente para os mais novos.

Vimos que a proporção de pacientes infectados pelo HIV foi de 2:1 em relação ao gênero, coincidiu com o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde do Brasil Nº1, e o Boletim do Distrito Federal. Da mesma forma, a idade média de 42,9 anos, estado civil de 43,9% para solteiros e grupo de risco de 41,7% de homossexuais também coincidiu com os casos previamente notificados no Distrito Federal. Isto sugere que a neste trabalho a distribuição dos nossos casos de pacientes HIV (35,36) , que foram realizadas ao acaso é representativa desta população.

A proporção de pacientes sintomáticos na primeira consulta foi de 29,7% sendo que a candidíase oral foi a infecção oportunista mais freqüente, seguida da pneumocistose. Esta freqüência coincide com o trabalho relatado por Egger e col. (40). Considerando a importância clínica e epidemiológica da tuberculose como doença definidora de Aids, outras formas clínicas que não só a miliar deveria ter sido incluída nesta etapa.

Esta primeira etapa tinha principalmente como objetivo conhecer a proporção de pacientes classificados como A3 que se apresentava na classificação pelo CDC 1992 à primeira consulta. Poucos trabalhos populacionais agrupam a proporção de indivíduos porque procuram

os serviços de saúde. Neste estudo, o grupo A3 foi de 13,1%. Phair e col.(15) , relata que 11,8% dos indivíduos eram classificados como A3. Mais recentemente, Akolo e col, em 2006, em Gâmbia, encontraram 12,5% dada população que procurava seu serviço estava categorizada como A3(62).

Neste grupo A3 a proporção da distribuição entre os sexos foi de aproximadamente 1:1, o que diferiu em relação ao encontrado nos 1.147 pacientes deste estudo e nos Boletins epidemiológicos Brasileiro e do Distrito Federal ( 35,36) onde a proporção guardou a relação 2:1.

A mediana da contagem de CD4 foi de 90 células/mm<sup>3</sup> e a carga viral foi maior que 100.000 cópias. Isto indicou que estes pacientes de fato necessitavam da instituição da terapia antiretroviral, segundo o Consenso Brasileiro de Terapia Antiretroviral atual (23).

Quando se avaliou a mediana da contagem de linfócitos T CD4+ por grupo de terapia antiretroviral, observou-se que no período da monoterapia, de 1990 a 1996, a contagem de linfócitos T CD4+ inicial era mais alto (120 células/mm<sup>3</sup>), do que no período da HAART, de 1996 a 2002 ( 80 células/mm<sup>3</sup>). Esta diferença não foi estatisticamente significativa, mas foi uma observação semelhante à feita por Keruly e col (63). Eles observaram em 3.172 pacientes que iniciaram tratamento no Hospital Johns Hopkins, nos Estados Unidos da América, de 1990 a 2006, que a contagem de linfócitos T CD4+ inicial, no primeiro atendimento, diminuiu de 371

células/mm<sup>3</sup> em 1990 para 292 células/mm<sup>3</sup> em 2006, em todos os grupos demográficos (gênero, raça e comportamento de risco). Estas observações sugerem a necessidade de novas estratégias para diagnósticos mais precoces, com encaminhamento do paciente aos serviços de referência e resultados dos exames mais rapidamente.

No este grupo, a mediana da contagem de CD4 foi semelhante nos três grupos, diHAART. Todavia a incidência de pneumocistose foi estatisticamente mais baixa nos indivíduos que receberam HAART, quando comparados com os indivíduos que receberam mono e dupla terapia isto evidencia o efeito protetor da mesma. Este achado está de acordo com vários trabalhos que relataram a diminuição da incidência das infecções oportunistas e óbitos após a instituição da terapia antiretroviral de alta potência (14, 28, 64,65).

Neste casos, Corte descritiva não concorrente em 38,4% dos 151 prontuários dos pacientes com categoria A3 (CDC 1992) não havia informação escrita de prescrição de profilaxia para PCP. Proporção mais elevada que do estudo de Campos e col (66), em que a proporção foi de 19,5% dos pacientes que não tinham esta recomendação escrita *CDC Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project* (67) investigou a história de prescrição de profilaxia para PCP em 1.073 adultos infectados pelo HIV . Em 9,6% dos pacientes sob cuidados médicos não tinham prescrição de profilaxia para PCP. Teshale e col. (68) encontraram como um dos fatores

associados com o não recebimento da profilaxia contra PCP em pacientes atendidos, de 1999 a 2003, e que necessitavam da mesma, foi a não prescrição em 20,2% dos 16.847 pessoas/ano acompanhadas.

(45). Estas prescrições talvez tenham sido deixada de lado seja pela segurança que a terapia antiretroviral de alta potência traz se corretamente administrada e com adesão reforçada levar a restauração imune e controle virológico.

A incidência de PCP nos prontuários dos pacientes onde havia relato por escrito de prescrição da profilaxia contra PCP foi de 6% ,isto é, quatro relatos em 67 prontuários (Tabela 7). Todavia, na primeira etapa do trabalho não tinha como objetivo avaliar adesão ao tratamento antiretroviral nem avaliar os casos de falha terapêutica por resistência viral. Portanto, informações do tempo de terapia antiretroviral e quando desenvolveram infecção oportunista por PCP, não foi documentada. Isto certamente dificulta a discussão do por que pacientes que receberam HAART e profilaxia associada ainda assim desenvolveriam PCP.

Possíveis explicações incluem desenvolvimento de *Pneumocystis* resistente à sulfa ou mesmo por perda de adesão à profilaxia e se ampliássemos a amostra talvez mais claro estaria este fato.

## **Discussão da segunda etapa**

A segunda etapa foi um estudo de coorte. Foram encaminhados pacientes exclusivamente classificados como A3 (CDC 1992) e avaliamos a incidência de PCP em relação à adesão à profilaxia contra esta doença. A entrevista de avaliação de adesão aconteceu em média 4 meses após a instituição da HAART, ao mesmo tempo em que os CD4 já apresentavam reconstituição imune e controle virológico da carga viral. Em todo o período de estudo não tivemos nenhum caso de PCP.

Embora os pacientes tenham sido agrupados em três grupos formados por aqueles: com adesão, sem adesão e que não tomaram; os pacientes que tomaram de alguma forma profilaxia foi de 59,8% enquanto os que não tomaram foram de 40,2%. Todavia, o grupo com adesão total à profilaxia contra PCP foi de 25%, aos 4 meses de terapia antiretroviral instituída. Este número é muito baixo quando comparado à adesão a HAART que foi de 100% neste mesmo período, neste mesmo grupo.

Os eventos relatados que interferiram com a adesão à profilaxia para PCP foram: 30,4% por alergia à sulfá; 34,8% por intolerância gástrica e 121% o paciente não tomou a medicação. Nos estudos de Bozzette e col. (26), alergia esteve presente em 16% e intolerância gástrica foi relatada em 10%.

As reações adversas relacionadas à sulfametoxazol são dez vezes mais comuns em pessoas vivendo com HIV do que na população em geral

sem HIV. Esta diferença seria devido à resposta T celular alterada ao sulfametoxazol. Esta alteração é mediada pela proteína Tat, regulada pelo HIV, que está potencializada pelo metabólito ativo do sulfametoxazol chamado sulfametoxazol-hidroxilamina.(69)

A idade foi uma variável significativa na avaliação da aderência à profilaxia para PCP, onde os mais jovens aderem menos à profilaxia (Tabela 11). A menor idade aparece como preditor de não aderência à profilaxia contra pneumocistose. Nos relatos de e col(70)Carvalho e col (71), que avaliam a adesão à terapia antiretroviral, e Paiva, 2000. os mais jovens também aderiram menos.

Neste estudo encontramos 13,1% dos pacientes que procuram o nosso serviço, foram são categorizados como A3 (CDC 92). Porque este grupo conseguiu se manter assintomático a despeito da imunodeficiência?

Mesmo na ausência de tratamento antiretroviral, muitos indivíduos infectados pelo vírus HIV conseguem manter-se com viremia estável por muitos anos e são chamados de não progressores. Embora ainda faltem informações do quanto que a resposta imune adaptada do hospedeiro contribua com esta estabilidade, um número de trabalhos sugerem um importante papel da resposta dos CD4 e CD8+ nesse processo. (72,73).

Em um estudo que comparou indivíduos infectados pelo HIV não progressores versus progressores, o controle da replicação do HIV pelos não progressores estava associado aos altos níveis de interleucina 2 HIV

específicas , de gama interferon de CD4 e aos baixos níveis de ativação das células T . Este *status* imunológico permitiu que a resposta do hospedeiro para o HIV posudesse se expandir mas não exaurir as células T específicas para o HIV podendo então manter um sistema imune quiescente (E74).

Embora estes estudos imunológicos e genéticos (72, 73,74) quando apresentados não categorizaram os indivíduos infectados pelo HIV, segundo a classificação do CDC 1992, estas inferências sobre os não progressores ,caberiam mesmo em parte para justificar a existência de 13,1% de pacientes  $\leq$  estarem assintomáticos no momento em que nos procuram .

No trabalho de Teshali e col (68), a incidência de PCP foi maior (10,4 por 100 pessoas-ano) no grupo que recebia profilaxia e tinha contagem de linfócitos T CD4+  $< 100$  células/mm<sup>3</sup>, do que o grupo que não recebia profilaxia (4,3 por 100 pessoas-ano), mas tinha contagem de linfócitos T CD4+  $> 100$  e  $< 200$  células/mm<sup>3</sup>.

ser imunossup?Tendo em vista que de pacientes, $\leq$  avaliados neste trabalho,iestas colocações cabem, acredita-se que o ponto de corte de 200 células/mm<sup>3</sup> para a instituição da profilaxia para PCP neste grupo (A3) poderia ser revisto. Estudos mais aprofundados são necessários para avaliar limites abaixo deste ponto de corte tal como 100 células/mm<sup>3</sup>, Será que

não mesmo se apenas a terapia antiretroviral de alta potência seria suficiente para esse grupo de pacientes.

Os resultados contidos na Tabela 12 demonstraram que não houve diferença entre os indivíduos que receberam terapia antiretroviral com inibidor de protease daqueles que receberam com inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo. Todavia, os estudos de Atzori et al 2000 (75) sugerem que os inibidores de protease podem ter atividade contra o *Pneumocystis jiroveci*.

Os dados da tabela 13 mostram que não houve aumento no risco de desenvolver PCP nos pacientes positivos para o HIV, que pertenciam ao grupo A3 (CDC 1992) e que receberam terapia antiretroviral de alta potência, mas não receberam profilaxia ou não tiveram adesão. A densidade de incidência de PCP, no grupo sem profilaxia, considerando a incerteza na aferição, foi de 4,63/100 pessoas-ano. Este valor foi similar àqueles encontrados nos estudos clínicos de Mussini e col (54) e Quiros e col (55) que descontinuaram Sulfametoxazol e Trimetropim como profilaxia primária.

A ausência de PCP após a instituição da terapia antiretroviral de alta potência, neste grupo pesquisado, indicou também que a restauração imune foi segura e duradoura. Em apenas 2 pacientes dos 92 avaliados, os CD4 não restauraram para mais que 200 células/mm<sup>3</sup>, mesmo com o tempo de seguimento de 20 e 24 meses respectivamente, porém a carga viral

tornaram-se indetectáveis ( $< 50$  cópias ) após 3 meses . O controle virológico também foi considerado por Lyles e col (76), um fator de risco independente da contagem de CD4 no desenvolvimento de PCP.

Finalmente, análises imunológicas funcionais são requeridas para conclusões mais definitivas se, nestes pacientes classificados como A3, a contagem de CD4  $< 200$  células/mm<sup>3</sup> e os recém gerados após a terapia antiretroviral de alta potência são ou não capazes de reconhecer antígenos de *Pneumocystis jiroveci* . Estas análise individualizariam o tratamento profilático com isso à.á,à à ou,PCP, Tendo em vista avaliados, esta evidência ,lineamento neste trabalho,justificariarandomizado nos pacientes em estágio A3

## **7. CONCLUSÃO:**

- Este estudo mostrou que a proporção de pacientes assintomáticos, com CD4 menor que 200 células/mm<sup>3</sup>, que

procuraram atendimento na Unidade Mista n.º1, em Brasília, DF, foi de 13,1%.

- A frequência de pacientes sintomáticos na primeira consulta foi de 29,7%. A candidíase oral foi a infecção oportunista mais frequente; seguida da pneumocistose, toxoplasmose, citomegalovirose e criptococose.
- A incidência de pneumocistose foi estatisticamente mais baixa nos indivíduos virgens de tratamento que receberam HAART, quando comparadas aos indivíduos que receberam mono ou dupla terapia, evidenciando o efeito protetor da mesma.

### **de coorte**

Em 38,4% dos prontuários deste grupo, A3, não havia informação escrita de prescrição de profilaxia para PCP.

- A adesão à profilaxia contra *Pneumocystis jiroveci* foi considerada apenas de 25% em estágio A3.

- Os fatores mais freqüentes que interferem com a adesão à profilaxia foi a queixa de intolerância gástrica (34,8%) e a seguir alergia (30,4%).
- A população mais jovem apresentou menor adesão à profilaxia contra PCP.
- Não houve diferença na adesão à profilaxia contra PCP HAART se o paciente recebia inibidor de protease ou inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo em seu esquema antiretroviral.
- A incidência de PCP foi zero nos 3 grupos.
- A restauração imune e o controle virológico do HIV ocorreram de forma semelhante e independente da adesão à profilaxia. Nos pacientes que aderiram, os que não aderiram e os que não tomaram.

A adesão à terapia antiretroviral deve ser reforçada para garantir a restauração imune e o controle virológico e com isso poder tentar suprimir, neste grupo A3, a profilaxia contra *Pneumocystis jiroveci* em um futuro estudo controlado.

Que a tendência atual de individualização da terapia antiretroviral pode valer para a profilaxia contra *Pneumocystis jiroveci* desde que estes pacientes tenham acesso à terapia antiretroviral , cuidados médicos e exames complementares disponíveis.

## 8 – Resumo

Este trabalho foi realizado em duas etapas. A primeira foi constituída por um estudo descritivo de uma série de casos com o objetivo de identificar as características clínicas e epidemiológicas da população de indivíduos soropositivos para o vírus HIV e a proporção de pacientes virgens de tratamento classificados no estágio A3 segundo a classificação do CDC, 1992, atendidos na Unidade Mista de Saúde nº1, (Centro de referência em DST/Aids), em Brasília no Distrito Federal. A segunda etapa foi um estudo de coorte onde foram acompanhados exclusivamente pacientes classificados como A3, no período de 1 de julho de 2002 à 3030 de dezembro de 2005 sendo avaliado a incidência de PCP em relação à adesão à profilaxia contra esta doença.

Na primeira etapa foram analisados 1318 prontuários de pacientes soropositivos para o HIV, atendidos no período de 1984 a 2002. Destes 1147 (87%) preencheram o critério de inclusão. Os resultados demonstraram que: a mediana das idades foi de 43 anos (Q25-75 = 32 e 55); a relação quanto ao gênero ficou em 2:1; 43,9% eram solteiros e quanto ao comportamento de risco, 41,7% eram homossexuais e 36,3% eram heterossexuais.

Os pacientes tiveram o primeiro teste de ELISA para HIV realizado entre 1984 e 2002. Quanto ao quadro clínico, à época do diagnóstico: 755 pacientes (57,3%) eram assintomáticos e 392 (29,7%) eram sintomáticos. Nestes sintomáticos a infecção oportunista mais freqüente foi a candidíase oral (275 pacientes) seguida pela pneumocistose (64 pacientes), toxoplasmose, citomegalovirose e criptococose.

Dos pacientes assintomáticos: 425 (37%) pacientes tinham contagem de linfócitos T CD4+ > 200 células/mm<sup>3</sup> , em 179 (15,6%) não foi realizada a contagem de linfócitos T CD4 e 151(13,1%) foram classificados em estágio A3 . Nestes, a mediana das idades foi de 36 anos (Q25-75= 31 e 43). A contagem de linfócitos T CD4+ teve mediana de 90 (Q25-75= 41 e 150) células/mm<sup>3</sup> e a carga viral teve mediana de 115.000 (Q25-75=18.000 e 270.000) cópias/ml .

Todos os 151 pacientes assintomáticos (A3) iniciaram a terapia antiretroviral (TARV) em função da data da primeira consulta, de 1991 a 2002. Destes, 39 pacientes receberam monoterapia (um inibidor de transcriptase reversa), 24 receberam dupla terapia (dois inibidores de transcriptase reversa) e em 88 foi instituída tripla terapia (terapia antiretroviral de alta potência. Do total dos 151 pacientes, 73 (48,3%) desenvolveram infecções oportunistas ao longo do primeiro tratamento antiretroviral. Observou-se diferença significativa entre os grupos usando mono e duplateralapia versus HAART ( p= 0,03), sugerindo a proteção oferecida pela terapia tripla contra a pneumocistose.

Na segunda etapa deste trabalho foram incluídos 92 pacientes acompanhados de 1 de julho de 2002 a 1 de dezembro de 2005. Destes, 23 (25%) apresentaram adesão, 32 (34,8%) não apresentaram adesão e 37 (40,2%) não tomaram profilaxia . Os fatores que interferiram com a adesão a profilaxia foram: 234,8% pacientes queixaram de intolerância gástrica ; alergia à sulfa e não puderam receber pentamidina, pois estava em falta nesta unidade; e em 1,1% ), a medicação foi prescrita, mas o paciente recusou a tomar quiss ar. .

Os três grupos de estudos classificados segundo a adesão à profilaxia contra PCP, mostraram diferenças somente na idade ( p = 0,011), sendo que os mais jovens apresentaram menor adesão. Quanto às características epidemiológicas (gênero, estado civil, categoria de exposição ao HIV)

imunológicas (contagem de linfócitos T CD4+) e virológicas (carga viral inicial) os três grupos foram similares ( $p > 0,05$ ).

Durante o seguimento dos pacientes não houve nenhum episódio de PCP. Todos os três grupos foram seguidos por períodos similares. Houve melhora imunológica e redução da carga viral em dois logs, C nos três grupos em tempos similares ((log rank:  $p = 0,97$ )).

ser imunossup?Tendo em vista que de pacientes  $\leq$  avaliados neste trabalho estas colocações cabem, acredita-se que o ponto de corte de 200 células/mm<sup>3</sup> para a instituição da profilaxia para PCP neste grupo (A3) poderia ser revisto. Estudos mais aprofundados são necessários para avaliar limites abaixo deste ponto de corte tal como 100 células/mm<sup>3</sup>, Será que não mesmo se apenas apenas a terapia antiretroviral de alta potência seria suficiente para esse grupo de pacientes.

## **9- Abstract**

This work has been performed in two stages. For the first stage, a descriptive study was constituted regarding a series of cases with a view to identifying the clinical and epidemiological characteristics of a population of HIV-positive individuals and the proportion of virgin patients undergoing stage-A3 treatment (according to the CDC classification of

1992) who had been admitted at the *Unidade Mista de Saúde* (Hybrid Health Unit in Portuguese), a Reference Center in HIV/AIDS treatment located in Brasília, DF, Brazil. The second stage consisted of a cohort study that kept track exclusively of patients classified in A3 stage, in the period ranging from July 1<sup>st</sup>, 2002 to December 30, 2005, with PCP incidence evaluation being performed as a function of adherence to prophylaxis against such disease.

During the first stage 1,318 patient records from HIV-positive patients attended from 1998 to 2004 were analyzed. Of these, 1,147 (87%) fulfilled the criteria for inclusion. The results showed that: the average age was 43 (Q1-Q3=32 and 55 years); gender ratio was 2:1; 43.9% of the individuals were single. As to what regards risk behavior, 41.7% were homosexuals and 36.3% were heterosexuals.

The patients had their first ELISA test for HIV performed between 1984 and 2002. Regarding their clinical condition at the time of examination, 755 patients (65.8%) were asymptomatic and 392 (34.2%) were symptomatic. In these, the most frequent opportunist infection was oral candidiasis (275 patients) followed by PCP (64 patients), Toxoplasmosis, Cytomegalovirus and Cryptococcosis.

Of the asymptomatic patients: 425 (37%) had T CD4+ lymphocyte count > 200 cells / mm<sup>3</sup>; in 179 patients a T CD4+ lymphocyte count was not performed and 151 patients (13.1%) were classified in A3 stage. In these, the average age was 36 years (Q1-3=31 – 43). The T CD4+ lymphocyte count showed an average of 90 (Q1-3=41 – 150) cells/mm<sup>3</sup> and the viral load showed an average of 115,000 (Q1-3 = 18,000 – 270,000) copies/ml.

All 151 asymptomatic patients (A3) initiated antiretroviral therapy in dates pertaining to their initial consultation, which ranged from 1990 to 2002. Of these, 39 patients were treated with mono-therapy (one reverse

transcriptase inhibitor), 24 were treated with double-therapy (two reverse transcriptase inhibitors) and in 88 patients HAART was instituted. Of the scope of 151 patients, 73 (48.3%) developed opportunist infections during the first antiretroviral treatment. A significant difference was observed between the groups using mono/double therapy and those using HAART ( $p=0.03$ ), suggesting the protection offered by HAART against PCP.

For the second stage of this work 92 patients were included from July 10<sup>th</sup>, 2002 to December 1<sup>st</sup>, 2005. All of them were prescribed with HAART and chemoprophylaxis against PCP. Of these, 47 (51%) were exposed to an antiretroviral scheme including protease inhibitor and 45 patients (49%) were exposed to an antiretroviral scheme including a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. In the first interview 55 patients (59.8%) initiated chemoprophylaxis against PCP whereas 37 (40.2%) did not.

As to what regards adhesion to prophylaxis, 23 patients (25%) presented adhesion, 32 patients (34.8%) did not present adhesion and 37 patients (40.2%) performed no prophylaxis. The factors influencing adhesion to prophylaxis were: 32 patients (34.8%) complained of gastric intolerance; 28 patients (30.4%) claimed to be allergic to sulfa before or during the undergoing of chemoprophylaxis and could not receive pentamidine, for lack of the substance at the Unit; and in 11 patients (12%) the medication was prescribed but the patient did not administer it correctly or refused to do so.

The three study groups classified according to adhesion to prophylaxis against PCP differed only in age ( $p=0.011$ ), being lower adhesion identified among younger patients. As to what regards epidemiologic (gender, marital status, degree of exposure to HIV), immunologic (T CD4<sup>+</sup> lymphocyte count) and viral (initial viral load) characteristics, the three groups were similar ( $p < 0.05$ )

During the monitoring of patients there was no episode of PCP. All three groups were monitored for similar periods. There was immunological improvement and reduction of viral load in two logs within the three groups, during similar periods (log rank:  $p=0.97$ ).

Bearing in mind that the asymptomatic state of patients with T CD4+ lymphocyte count  $\leq 200$  cells /  $\text{mm}^3$  evaluated in this study was a sub-characteristic of a sub-group of patients with better prognosis, it is believed that the cut point of 200 cells /  $\text{mm}^3$  could be reviewed. Deeper studies are necessary to evaluate limits below this cut point, such as 100 cells /  $\text{mm}^3$ , or even to assess if the simple institution of HAART would be enough for this group of patients.

+ .+

Mais estudos são necessários para caracterização deste grupo classificado como A3 (CDC 1992) como genéticos e imunológicos.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Pneumocystis pneumonia* – Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep.1981; 30:250-2.
2. Burke BA, Good RA. *Pneumocystis carinii* infection. Medicine (Baltimore). 1973 Jan;52(1):23-51.
3. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983 May 20;220(4599):868-71.
4. Bartlett JG. HIV: vinte anos. Hopkins HIV Rep. 2001 May;13(4):9.
5. Chagas C. Nova tripanozomíase humana. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 1909; 1:159-218.

6. Delanoe P, Delanoe M. Sur lês rapports dês kystes de Carinii du poumon dês rats avec Le trypanosoma Lewisii. Cr Acad Sci (Paris). 1912; 155:658-60.
7. [Edman JC](#), [Kovacs JA](#), [Masur H](#), [Santi DV](#), [Elwood HJ](#), [Sogin ML](#). Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. Nature. 1988 Aug 11;334(6182):519-22.
8. [Stringer SL](#), [Stringer JR](#), [Blase MA](#), [Walzer PD](#), [Cushion MT](#). *Pneumocystis carinii*: sequence from ribosomal RNA implies a close relationship with fungi. [Exp Parasitol](#). 1989 May;68(4):450-61.
9. Frenkel JK. *Pneumocystis jiroveci* n. sp. From man: morphology, physiology, and immunology in relation to pathology. National Cancer Institute Monograph. 1976;43:13-30.
10. Revised nomenclature for *Pneumocystis carinii*. The *Pneumocystis* Workshop. J.Eukaryot Microbiol. 1994;41:121S-22S.

Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE.

11. A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans. Emerg Infect Dis. 2002 Sep;8(9):891-6.

[Hay JW](#), [Osmond DH](#), [Jacobson MA](#). Projecting the medical costs of AIDS and ARC in the United States. J Acquir Immune Defic Syndr. 1988;1(5):466-85.

- 12.
13. Fischl MA, Dickinson GM, Lawrence LV. Safety and Efficacy of Sulfamethoxazole and Trimethoprim chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* Pneumonia in AIDS. JAMA 1988;259:1185-89.
14. [Kaplan JE](#), [Hanson D](#), [Dworkin MS](#), [Frederick T](#), [Bertolli J](#), [Lindegren ML](#), et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the

- era of highly active antiretroviral therapy. [Clin Infect Dis](#). 2000 Apr;30 Suppl 1:S5-14.
15. Phair J, Munoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A.
  - 16.
  17. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. [N Engl J Med](#). 1990 Jan 18;322(3):161-5
  18. [Kaslow RA](#), [Phair JP](#), [Friedman HB](#), [Lyter D](#), [Solomon RE](#), [Dudley J](#), [Polk BF](#), [Blackwelder W](#). Infection with the human immunodeficiency virus: clinical manifestations and their relationship to immune deficiency. A report from the Multicenter AIDS Cohort Study. [Ann Intern Med](#). 1987 Oct;107(4):474-80.
  19. Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. [MMWR Morb Mortal Wkly Rep](#). 1989; 38 (suppl 5): 1-9.
  20. Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex for adults and adolescents infected with human immunodeficiency virus. U.S. Public Health Service Task Force on Prophylaxis and Therapy for *Mycobacterium avium* Complex. [MMWR Recomm Rep](#). 1993 Jun 25;42(RR-9):14-20.
  21. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: a summary. [MMWR Recomm Rep](#). 1995 Jul 14;44(RR-8):1-34.
  22. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). [MMWR Recomm Rep](#). 1999 Aug 20;48(RR-10):1-59, 61-6.
  23. [Benson CA](#), [Kaplan JE](#), [Masur H](#), [Pau A](#), [Holmes KK](#); [CDC](#); [National Institutes of Health](#); [Infectious Diseases Society of America](#). Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National

Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep. 2004 Dec 17;53(RR-15):1-112.

24. Recomendações para Terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Programa Nacional de DST e Aids. Ministério da Saúde. Brasília-DF. 2004; 1-44.
25. Recomendações para Terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Programa Nacional de DST e Aids. Ministério da Saúde. Brasília-DF. 2006.
26. Powderly WG. Prophylaxis for Opportunistic Infections in an Era of Effective Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis. 2000 Aug;31(2):597-601.
27. CDC 1992. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for Aids among adolescents and adults 1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1992; 41 (RR-17):4-19.
28. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, Powderly WG, He W, et al. A Randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1995 Mar 16;332(11):693-9.
29. Kovacs J, Masur H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 2000 ;342:1416-29.
30. [Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al.](#) Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998 Mar 26;338(13):853-60
31. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. N Engl J Med. 1997 Sep 11;337(11):734-9.

32. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, et al. Simultaneous vs. sequential initiation of therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine for HIV-1 infection: 100 – week follow-up. *JAMA*. 1998 Jul 1;280(1):35-41.
33. Connick E, Lederman MM, Kotzin BL, Spritzler J, Kuritzkes DR, Clair MS, et al. Immune reconstitution in the first year of potent antiretroviral therapy and its relationship virologic response. *J Infect Dis*. 2000;181:358-63.
34. [Powderly WG](#), [Landay A](#), [Lederman MM](#). Recovery of the immune system with antiretroviral therapy: the end of opportunism? [JAMA](#). 1998 Jul 1;280(1):72-7.
35. Colleen FK, Checkley W, Mannino D, Holguin F, Rio C. Anais do conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; , EUA.
36. Murphy R, da Silva B, McMillan F, Hicks C, Eron J, Wolfe P, et al. Seven years follow-up of Lopinavir/Ritonavir (LPV/R)- based regimen in antiretroviral naive subjects . Anais do 10th European Aids Conference; 2005 nov 17-20; Dublin, Irlanda
37. Programa Nacional de DST e Aids.
38. Boletim Epidemiológico de DST/ AIDS. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde; março 2002. Nº1-48ª/2001 a 13ª/2002 semanas epidemiológicas. Ministério da Saúde.
39. Gerência de DST/AIDS. Boletim Epidemiológico de DST/AIDS do Distrito Federal. Brasília: Secretaria de Saúde do Distrito Federal; 2002. nº1.
40. Marins JRP, Jamal LF, Chen SY, Barros MBA, Hudes ES, Barbosa AA, et al . Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS*. 2003; 17:1675- 1682.

Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, et al; M98-863 Study Team.

41. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*. 2002 Jun 27;346(26):2039-46.

42. [Lee LM](#), [Karon JM](#), [Selik R](#), [Neal JJ](#), [Fleming PL](#). Survival after AIDS diagnosis in adolescents and adults during the treatment era, United States, 1984-1997. [JAMA](#). 2001 Mar 14;285(10):1308-15.
43. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al; ART Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. [Lancet](#). 2002 Oct 12;360(9340):1178.
44. [Pulvirenti J](#), [Herrera P](#), [Venkataraman P](#), [Ahmed N](#). Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected patients in the HAART era. [AIDS Patient Care STDS](#). 2003 Jun;17(6):261-5.
45. Ivarez , O Miro JM A ME Sole M et al.utationsinthedihydropteroate synthase (DHPS) in spanish HIV-1 infected patients. Anais do 10th European Aids Conference; 2005 nov 17-20; Dublin, Irlanda
46. [Bonora S](#), [Di Perri G](#), [Vento S](#), [Cazzadori A](#), [Concia E](#). Failure of prophylaxis against PCP in patients with HIV infection. [AIDS AIDS Patient Care STDS](#). 1998 Nov;12(11):843-8.
47. .
48. Masur H. The changing nature of the prevention and management of opportunistic infections. [Topics in HIV medicine](#). 2002;10(5) 27-30.
49. [Mocroft A](#), [Youle M](#), [Moore A](#), [Sabin CA](#), [Madge S](#), [Lepri AC](#), et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. [AIDS](#). 2001 Jan 26;15(2):185-94
50. [Masur H](#), [Holmes KK](#), [Kaplan JE](#). Introduction to the 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. [Clin Infect Dis](#). 2000 Apr;30 Suppl 1:S1-4.
51. [Miller V](#), [Mocroft A](#), [Reiss P](#), [Katlama C](#), [Papadopoulos AI](#), [Katzenstein T](#), et al. Relations among CD4 lymphocyte count nadir, antiretroviral therapy, and HIV-1 disease progression: results from

the EuroSIDA study.  
Ann Intern Med. 1999 Apr 6;130(7):570-7

52. [Schneider MM](#), [Borleffs JC](#), [Stolk RP](#), [Jaspers CA](#), [Hoepelman AI](#). Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. [Lancet](#). 1999 Jan 16;353(9148):201-3

Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, Kirk O, Gonzales-Lahoz J, d'Arminio Monforte A, et al.

53. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. EuroSIDA Study Group. [Lancet](#). 1999 Apr 17;353(9161):1293-8.
54. Furrer H, Egger M, Opravil M, Bernasconi E, Hirschel B, Battegay M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1 infected adults treated with combination antiretroviral therapy. [N Engl J Med](#). 1999 Apr 29;340(17):1301-6.
55. [Dworkin MS](#), [Hanson DL](#), [Kaplan JE](#), [Jones JL](#), [Ward JW](#). Risk for preventable opportunistic infections in persons with AIDS after antiretroviral therapy increases CD4+ T lymphocyte counts above prophylaxis thresholds. [J Infect Dis](#). 2000 Aug;182(2):611-5.
56. [Kirk O](#), [Lundgren JD](#), [Pedersen C](#), [Nielsen H](#), [Gerstoft J](#). Can chemoprophylaxis against opportunistic infections be discontinued after an increase in CD4 cells induced by highly active antiretroviral therapy? [AIDS](#). 1999 Sep 10;13(13):1647-51.
57. Jubault V, Pacanowski J, Rabian C, Viard JP. Interruption of prophylaxis for major opportunistic infections in HIV – infected patients receiving triple combination antiretroviral therapy. [Ann Intern Med](#). 2000; 151(3):163-8.
58. [Mussini C](#), [Pezzotti P](#), [Govoni A](#), [Borghi V](#), [Antinori A](#), [d'Arminio Monforte A](#), et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. [J Infect Dis](#). 2000 May;181(5):1635-42.

59. Quiros JC, Miro JM, Pena JM, Podzamczar D, Alberdi JC, Martinez E, et al; Grupo de Estudio del SIDA 04/98.
60. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. N Engl J Med. 2001 Jan 18;344(3):159-67.
61. [Koletar SL](#), [Heald AE](#), [Finkelstein D](#), [Hafner R](#), [Currier JS](#), [McCutchan JA](#), et al; [ACTG 888 Study Team](#). A prospective study of discontinuing primary and secondary *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after CD4 cell count increase to > 200 x 10<sup>6</sup> /l. [AIDS](#). 2001 Aug 17;15(12):1509-15.
62. Masur H, Kaplan J. Does *Pneumocystis carinii* Prophylaxis still need to be lifelong? Editorials. N Engl J Med. 1999 ;340:1356-58.
63. Gerência de DST/AIDS. Boletim Epidemiológico de DST/AIDS do Distrito Federal. Brasília: Secretaria de Saúde do Distrito Federal; 2005. nº1.
64. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia Clínica: elementos essenciais. 3ª ed. Porto Alegre: Editora ARTMED ;2003.
65. Recomendações para Terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Programa Nacional de DST e Aids. Ministério da Saúde. Brasília-DF. 2002.
66. Arango HG. Bioestatística. Teórica e Computacional. 2ª ed. Rio de Janeiro(RJ): Editora Guanabara Koogan; 2005.
67. Akolo C, Ukoli C, Idoko J. CDC staging of HIV/AIDS patients at presentation at the Jos university teaching hospital. Anais do 16<sup>th</sup> International AIDS Conference; 2006 aug 13-18; Toronto, Canadá.
68. Keruly J, Moore R. Immune status at presentation to care has not improve among ART-naïve persons from 1990 until 2006. Anais do 4

conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 7 Feb 25-28 Los Angeles, CA, US.

69. [Mocroft A](#), [Vella S](#), [Benfield TL](#), [Chiesi A](#), [Miller V](#), [Gargalianos P](#), [d'Arminio Monforte A](#), et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. [Lancet](#). 1998 Nov 28;352(9142):1725-30.
70. [Forrest DM](#), [Seminari E](#), [Hogg RS](#), [Yip B](#), [Raboud J](#), [Lawson L](#), et al. The incidence and spectrum of AIDS-defining illnesses in persons treated with antiretroviral drugs. *Clin Infect Dis*. 1998 Dec;27(6):1379-85
71. Campos DP, Ribeiro SR, Grinsztejn B, Veloso VG, Valente VG, Bastos FI, et al. Survival of AIDS patients using two case definitions, Rio de Janeiro, Brazil, 1986-2003. *AIDS*. 2005 Oct;19 Suppl 4:S22-6.
72. [Morris A](#), [Lundgren JD](#), [Masur H](#), [Walzer PD](#), [Hanson DL](#), [Frederick T](#), [Huang L](#), [Beard CB](#), [Kaplan JE](#). Current epidemiology of Pneumocystis pneumonia. [Emerg Infect Dis](#). 2004 Oct;10(10):1713-20.
73. Teshale EH, Hanson DL, Wolfe MI, Brooks JH, Kaplan JE, Bort Z, et al. Sullivan for the Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Study Group. Reasons for Lack of Appropriate Receipt of Primary *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia Prophylaxis among HIV-Infected Persons Receiving Treatment in the United States: 1994-2003. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 15;44(6):879-83.
74. Adeyanju K, Krizova A, Rieder M, Dekaban GA. The contribution of the HIV Tat protein to adverse drug reactions induced by sulphonamides. *Anais do 16<sup>th</sup> International AIDS Conference*; 2006 Aug 13-18; Toronto, Canada.

75. Paiva V, et al. Lidando com a adesão – A experiência de profissionais e ativistas na cidade de São Paulo. In: Ta difícil de Engolir? Experiências de adesão ao tratamento antiretroviral em São Paulo. Núcleo de Estudos para Prevenção da Aids, Universidade de São Paulo/ Programa Estadual DST/Aids de São Paulo/ Coordenação Estadual de DST/Aids de São Paulo. 2000.
76. Carvalho CV, Duarte, DB, Merchan-Hamann E, Bicudo E, Laguardia J. Determinantes da aderência à terapia anti-retroviral combinada em Brasília, Distrito Federal, Brasil, 1999-2000. Cadernos de Saúde Pública .2003; 19(2): 593 - 604.
77. Goulder PJ, Phillips RE, Colbert RA, McAdam S, Ogg G, Nowak MA, et al. Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocytes response associated with progression to AIDS. Nat Med. 1997 Feb;3(2):212-7.
78. Atfeld M, Rosenberg ES. The role of CD4 helper cells in the cytotoxic T lymphocyte response to HIV-1. Curr Opin Immunol. 2000;12:375-80.
79. Emu B, Sinclair E, Favre D, Moretto WJ, Hsue P, Hoh R, Martin JN, Nixon DF, McCune JM, Deeks SG. et al. Phenotypic, functional, and kinetic parameters associated with apparent T-cell control of human immunodeficiency virus replication in individuals with and without antiretroviral treatment. J Virol. 2005 Nov;79(22):14169-78.
80. Atzori C, Angeli E, Mainini A, Agostoni F, Micheli V, Cargnel A. In vitro activity of human immunodeficiency virus protease inhibitors against *Pneumocystis carinii*. J Infect Dis. 2000;181(5):1629-34.
81. Lyles RH, Chu C, Mellors JW, Margolick JB, Detels R, Giorgi JV, Al-Shboul Q, Phair JP. Prognostic value of plasma HIV RNA in the natural history of *Pneumocystis carinii* pneumonia, cytomegalovirus and *Mycobacterium avium* complex. Multicenter AIDS Cohort Study. AIDS. 1999Feb25;13(3):341-9.



# 11 . ANEXOS

## ANEXO I

### Sistema de Classificação Revisado para Doença pelo HIV/CDC ( MMWR- 1992)

Contagem de CD4	A Infecção pelo HIV Assintomática ou Adenopatia Persistente Generalizada ou Síndrome Retroviral Aguda.	B Sintomático (não A ou C)	C Condições definidoras de AIDS
> 500	A1	B1	C1
200 – 500	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3

#### **Categoria A**

- Infecção Assintomática pelo HIV
- Adenopatia generalizada persistente
- Síndrome retroviral Aguda

#### **Categoria B**

Estas são condições não incluídas na categoria C, porém atribuídas à infecção pelo HIV ou indicativas de deficiência imune celular ou consideradas como tendo um curso clínico/tratamento complicado pela infecção pelo HIV.

- Angiomatose bacilar
- Candidíase oral ou vaginal recorrente, persistente ou com baixa resposta terapêutica
- Displasia cervical ou carcinoma *in situ*
- Sintomas constitucionais ( febre ou diarreia por mais de um mês)
- Leucoplasia pilosa oral
- Herpes zoster em mais de um dermatômo ou mais de um episódio
- Listeriose
- Doença inflamatória pélvica
- Neuropatia periférica.
- Púrpura trombocitopênica idiopática

#### **Categoria C ( condições definidoras de AIDS)**

- Contagem de CD4 abaixo de 200

- Candidíase esofágica, traqueal, brônquica ou pulmonar
  - Câncer cervical invasivo \*
  - Coccidiodomicose extrapulmonar \*
  - Criptococose extrapulmonar \*
  - Criptosporidiose com diarreia por mais de um mês
  - Citomegalovirose em qualquer órgão, exceto fígado, baço ou linfonodos
  - Herpes simples com ulceração por mais de um mês, bronquite, pneumonite ou esofagite.
  - Histoplasmose extra pulmonar\*
  - Demência associada ao HIV\*
  - Caquexia associada ao HIV\* - perda de peso involuntária maior do que 10% do peso corpóreo normal + diarreia crônica ( > 2 vezes fezes amolecidas/>30 dias) ou fraqueza crônica + febre de origem obscura por mais de um mês
  - Isosporidiose com diarreia por mais de um mês\*
  - Sarcoma de Kaposi em paciente <60 anos ( ou > 60 anos\*)
  - Linfoma não-Hodgkin ou de células B ou de fenótipo desconhecido com histologia mostrando linfoma de células pequenas não clivadas ou sarcoma imunoblástico
  - Micobactérias do complexo *Avium* ou *Mycobacterium kansasii*, disseminada
  - *Mycobacterium tuberculosis*\*
  - Nocardiose\*
  - Pneumonia por *P. carinii*
  - Pneumonia bacteriana recorrente (episódios em >= 12 meses)
  - Leucoencefalopatia multifocal progressiva
  - Septicemia por *Salmonella* recorrente ( não tifóide)
  - Estrongiloidose, extra-intestinal
  - Toxoplasmose de órgãos internos
- \* requer sorologia positiva para o HIV

## ANEXO II

**FICHA Nº 1 -ESTUDO RETROSPECTIVO** - FICHA Nº \_\_\_\_\_ ASSINTOMÁTICO 2

LOCAL : UNIDADE MISTA \_\_\_\_\_

DATA DE NASCIMENTO : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

IDADE: \_\_\_\_\_A

SEXO: FEM \_\_\_\_\_ MASC \_\_\_\_\_

ESTADO CIVIL : SOLT \_\_\_\_\_ CASADO \_\_\_\_\_ SEP \_\_\_\_\_ DIVORC \_\_\_\_\_

BAIRRO: \_\_\_\_\_ ESTADO: \_\_\_\_\_

TELEFONE: \_\_\_\_\_

DATA DO 1º ELISA PARA HIV : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**GRUPO DE RISCO** : HOMOS: \_\_\_\_ TRANSF DE SANGUE \_\_\_\_\_ HEMOFILIA \_\_\_\_\_

HETER: VARIOS PARCEIROS \_\_\_\_\_ PARC ÚNICO \_\_\_\_\_

PARC HOMOS \_\_\_\_\_ PARC UDI \_\_\_\_\_

UDI : \_\_\_\_\_

**PROFILAXIA PRIMÁRIA**

SIM \_\_\_\_\_

NÃO \_\_\_\_\_

QUAIS? \_\_\_\_\_

DATA DE INÍCIO \_\_\_\_\_

DATA FINAL \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**ANTEC.PATOL.** \_\_\_\_\_

**CONTAGEM DE CD4 : DATA VALOR**  
%

INICIAL \_\_\_\_\_

<200 \_\_\_\_\_

>200 \_\_\_\_\_

ULTIMA \_\_\_\_\_

**CARGA VIRAL : DATA VALOR**  
**LOG**

INICIAL \_\_\_\_\_

< 80 \_\_\_\_\_

ÚLTIMA \_\_\_\_\_

**ANTIRETROVIRAIS : ESQUEMAS :**

1 - 3 DROGAS COM 1 IP 2 - 3 DROGAS SEM IP

3 - MAIS DE 3 DROGAS.

DATA

ESQUEMA

QUAL?

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**EXAME**

**1 - POS 2 - NEG 3 - Ñ FOI REAL.**

**1-POS 2-NEG 3-Ñ FOI REAL.**

ANTIHCV \_\_\_\_\_

CMV IgG \_\_\_\_\_

HbsAG \_\_\_\_\_

Toxo IgG \_\_\_\_\_

ANTIHB5 \_\_\_\_\_

P. carinii \_\_\_\_\_

PPD \_\_\_\_\_

## ANEXO III

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO da 2ª TAPA

**Título : Profilaxia contra *Pneumocystis jiroveci* em pacientes com HIV/aids atendidos no Centro de Referência no n.º 1, em Brasília, DF.**

Investigadora: Eliana Lima Bicudo dos Santos

Você está sendo convidado a participar desta pesquisa. Este estudo é para sabermos qual tratamento foi passado para você além do coquetel. A sua participação consiste apenas em responder as perguntas feitas pela Dra. Eliana, portanto você terá que responder a um questionário com 10 perguntas. Esta entrevista durará em média 20 minutos. Solicito que o senhor (a) responda com toda a seriedade (não tenha medo, pois as perguntas são só para saber sobre seu tratamento).

Eu, .....  
após ouvir e entender as explicações que me foram dadas pela Dra Eliana Bicudo, participarei voluntariamente desta pesquisa. Poderei deixar de participar da pesquisa quando assim decidir, sem que isto prejudique o meu acompanhamento médico nesta Unidade de Saúde. Estou ciente também que a minha identidade será guardada em segredo e que as informações serão utilizadas exclusivamente para esta pesquisa. Estou em meu poder com uma cópia deste papel.

Paciente

.....  
Testemunha

.....  
Local e data

.....  
Para maiores informações sobre esta pesquisa contactar nos telefones da pesquisadora (3445 7663 ou 9973 4844) ou no Comitê de ética em pesquisa : 3325 4955.

Paciente

.....  
Testemunha

Local

e

data

.....

## ANEXO IV

### AVALIAÇÃO DE ADESÃO À PROFILAXIA PRIMÁRIA

FICHA nº2

1-VOCÊ JÁ OUVIU FALAR QUE EXISTEM DOENÇAS COMO PNEUMONIA, DIARREIA QUE APARECEM JUNTO COM A AIDS ( CHAMADAS DOENÇAS OPORTUNISTAS) SIM NÃO

2-VOCÊ JÁ OUVIU FALAR EM MEDICAÇÕES QUE EVITAM DOENÇAS QUE PODEM APARECER JUNTO COM A AIDS? SIM NÃO

3-ALGUMA VEZ VOCE JÁ TOMOU ALGUMA MEDICAÇÃO DESSE TIPO ? SIM NÃO

4-E MEDICAÇÃO PARA NÃO TER PNEUMONIA VOCE JÁ TOMOU? SIM NÃO

5-LEMBRA DO NOME DE ALGUMA? 0 – Não se lembra

6-ESTES MEDICAMENTOS VOCÊ JÁ OUVIU FALAR OU JÁ TOMOU : SULFAMETOXAZOL + TRIMETROPIM OU BACTRIM OU AINDA NEBULIZAÇÃO COM PENTAMIDINA?  
SIM NÃO

7-SE SIM:COMO VOCÊ COSTUMA TOMAR:  
Nº DE COMPRIMIDOS POR DIA? \_\_\_\_\_

QUANTAS VEZES POR DIA? \_\_\_\_\_

QUANTAS VEZES POR SEMANA? \_\_\_\_\_

8-TEM ALERGIA A ALGUM MEDICAMENTO? SIM NÃO  
SE SIM QUAL? \_\_\_\_\_

9-SENTE ALGUMA COISA QUANDO TOMA ESTE MEDICAMENTO? SIM NÃO  
O QUE? \_\_\_\_\_

10-JÁ TEVE PNEUMONIA ? SIM NÃO  
QUANDO?

# ANEXO V

**FICHA Nº3** INICIAIS : \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 DATA DE NASCIMENTO : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 IDADE: \_\_\_\_\_A  
 SEXO: FEM \_\_\_\_\_ MASC \_\_\_\_\_  
 ESTADO CIVIL : SOLT \_\_\_\_ CASADO \_\_\_\_ SEP \_\_\_\_ DIVORC \_\_\_\_  
 BAIRRO: \_\_\_\_\_ ESTADO: \_\_\_\_\_  
 TELEFONE: \_\_\_\_\_  
 DATA DO 1º ELISA PARA HIV : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
**GRUPO DE RISCO** : HOMOS: \_\_\_\_ TRANSF DE SANGUE \_\_\_\_ HEMOFILIA \_\_\_\_  
 HETER: \_\_\_\_\_ UDI : \_\_\_\_\_

**DATA** \_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_/\_\_\_\_  
 \_\_\_\_/\_\_\_\_

**CD4** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**CD8** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**CD4/CD8** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**CV** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**LOG** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**DATA** \_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_/\_\_\_\_  
 \_\_\_\_/\_\_\_\_

**HTO** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**HB** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**LEUC.** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**PLQ** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**TGO** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

TGP

PESO

**ANTECEDENTES PATOLÓGICOS:**  
**INTERCORRÊNCIAS: DATA:**  
**ANEXO VI**



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

**PARECER Nº 023/2002**

**Processo Nº:** 031/02

**Projeto de Pesquisa:** Avaliação da prevalência de toxoplasmose e citomegalovirose, pneumocistose e criptococose em pacientes portadores do HIV/AIDS, no Distrito Federal, antes e após o tratamento com drogas anti-retrovirais de alta potência. Estudo retrospectivo

**Data de Entrada:** 24/7/2002

**Pesquisador Responsável:** Eliana Lima Bicudo dos Santos

**Instituição Pesquisada:** Unidade Mista de Saúde nº 1

**Área Temática Especial:** Grupo III (não se enquadra em área temática especial), área de ciências da saúde, medicina

**Validade do Parecer:** 21/10/2004

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética e científica, manifesta-se pela **APROVAÇÃO** do projeto de pesquisa proposto.

Brasília, 21 de outubro de 2002.

Maria Cristina Ferreira Sena  
Coordenadora Interina do CEP/SES