

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

EDSON JOSÉ MONTEIRO BELLO

PREDITORES DE FALHA VIROLÓGICA EM PACIENTES TRATADOS COM
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE ALTA POTÊNCIA (HAART) EM BRASÍLIA,
DISTRITO FEDERAL NOS ANOS 2002 - 2008

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde pelo
programa de pós-graduação em Ciências da Saúde pela
Universidade de Brasília.

Orientador: Prof^o. Dr. Edgar Marchan-Hamann

Co-orientador: Prof^o. Dr. José Ricardo Pio Marins

BRASÍLIA

2010

EDSON JOSÉ MONTEIRO BELLO

PREDITORES DE FALHA VIROLÓGICA EM PACIENTES TRATADOS COM TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE ALTA POTÊNCIA (HAART) EM BRASÍLIA, DISTRITO FEDERAL NOS ANOS 2002 – 2008

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde pelo programa de pós-graduação em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília.

Aprovado em 06 de maio de 2010

Banca Examinadora

Prof^o. Dr. Edgar Marchan-Hamann - (presidente)
Universidade de Brasília

Prof^o. Dr. José Ricardo Pio Marins
Universidade de Brasília

Prof^a. Dra. Carmélia Matos Santiago Reis
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde de Brasília

A persistência é o caminho do êxito

Charles Chaplin

AGRADECIMENTOS

A presença de Deus em todos os dias da minha vida.

A minha esposa e filhos, que nortearam minha jornada nos momentos difíceis e me ajudaram a tomar decisões nos momentos da minha vida e deram-me forças e alimentaram minha alma até aqui.

Ao Professor Edgar Marchan Hamann pela sua simplicidade e bondade que me ajudou a continuar tendo a certeza de estar no caminho certo.

Ao Professor José Ricardo Pio Marins, pelos constantes debates acerca do meu tema de pesquisa, pelo apoio oferecido e a constante disposição e convívio agradável.

A Farmacêutica Carmelita Isaías de Macedo, pelo apoio na revisão e busca das informações sem as quais seria impossível a realização deste trabalho.

Aos Diretores e funcionários do arquivo médico do Hospital Dia da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, pelo apoio prestado e pela disposição na busca incansável dos prontuários médicos.

A Direção do Laboratório Central de Saúde Pública e aos colegas de trabalho, sem citar nomes para evitar algum possível esquecimento.

Aos professores e colegas de curso e das disciplinas nos momentos de debates, conversas e discussões, os quais foram fundamentais para meu crescimento e formação intelectual.

RESUMO

A falha virológica caracteriza-se por carga viral (CV) confirmada acima de 400 cópias/mL após 24 semanas ou acima de 50 cópias/mL após 48 semanas de tratamento ou, ainda, para indivíduos que atingiram supressão viral completa após rebote confirmado de CV acima de 400 cópias/mL. O presente estudo teve como objetivo descrever os marcadores biológicos (linfócitos T CD4+ e CV), frente aos diferentes esquemas terapêuticos e incidência de falha virológica em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) virgens de tratamento antirretroviral de alta potência (HAART) nos anos 2002 – 2008, no Distrito Federal, Brasil. O método epidemiológico utilizado foi estudo de coorte não concorrente com 139 pacientes infectados pelo HIV nos anos 2002 – 2008, que tinham definido uma medição de CV superior a 400 cópias/mL para falha virológica, valor de células T CD4+ inferior a 500 células/mm³, anterior ao início de HAART entre cinco e doze meses. Dos 139 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, a incidência de falha virológica ocorreu em 17 (12.2%). As variáveis que mostraram associação estatisticamente significativa com a falha virológica foram: a procedência (RR= 2,71; CI 95%= 1,06-6,92; p= 0, 028), a carga viral após HAART (RR= 8,62; IC= 5,44-13,67; p= 0, 007) e a infecção causada pelo bacilo da tuberculose (RR= 2,90; IC 95% = 1,19-7,02, p = 0, 019). Na regressão logística, as variáveis que permaneceram no modelo foram os locais de procedência (OR= 3,28; IC 95%= 1,10-9,73; p= 0, 032) e a tuberculose (OR= 3,8; IC 95%= 1,19-12,22; p= 0, 024). Os marcadores CV e linfócitos CD4 em HIV são necessários para avaliar a falha virológica com o tempo. No entanto, atenção especial deve ser dada aos pacientes coinfectados com o bacilo da tuberculose.

PALAVRAS CHAVES: HAART, falha virológica, CV, HIV, Brasil

ABSTRACT

Virological failure is characterized by viral load (CV) confirmed above 400 copies / mL after 24 weeks or above 50 copies / mL after 48 weeks of treatment, or even for individuals who achieved complete viral suppression rebound after confirming CV above 400 copies / mL. This study aimed to analyze the response of biological markers (CD4 and CV), compared with different regimens, the incidence of virologic failure and associated factors in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV)-naïve high potency antiretroviral therapy (HAART) in the years 2002 to 2008, the Federal District, Brazil. The epidemiological method was used for non-concurrent cohort study with 139 HIV-infected patients in the years 2002 to 2008, which had defined a measurement of CV (> 400 copies / mL) for virologic failure, amount of CD4 below 500 cells / mm³ prior to initiation of HAART between five and twelve months. Of the 139 patients who met the inclusion criteria, the incidence of virologic failure occurred in 17 (12.2%). The variables that showed statistically significant association with virological failure were: the origin (RR = 2.71, CI 95% = 1,06-6,92, $p = 0.028$), viral load after HAART (RR = 8 , 62, CI = 5,44-13,67 $p = 0.007$), and infection caused by tuberculosis (RR = 2.90, 95% CI = 1,19-7,02, $p = 0.019$). In logistic regression, the variables that remained in the model were the places of origin (OR = 3.28, 95% CI = 1,10-9,73, $p = 0.032$) and TB (OR = 3.8, 95% CI = 1,19-12,22 $p = 0.024$). CV markers and CD4 lymphocytes in HIV are required to evaluate the virologic failure over time. However, special attention should be given to patients coinfecting with tuberculosis bacillus.

KEYWORDS: HAART, virologic failure, CV, HIV, Brazil

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - PERFIL SOCIOECONÔMICO E DEMOGRÁFICO DOS 139 PACIENTES ATENDIDOS CENTRO DE SAÚDE Nº 1 (HOSPITAL DIA) DA SES-DF ENTRE OS ANOS DE 2002 - 2008.....	17
TABELA 2 - ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS SOCIOECONÔMICAS E DEMOGRÁFICAS EM RELAÇÃO À OCORRÊNCIA FALHA VIROLÓGICA DOS 139 PACIENTES ATENDIDOS CENTRO DE SAÚDE Nº 1 (HOSPITAL DIA) DA SES-DF ENTRE OS ANOS DE 2002 – 2008.....	19
TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DA CARGA VIRAL EM 139 PACIENTES ATENDIDOS NO CENTRO DE SAÚDE Nº 1 (HOSPITAL DIA) DA SES-DF ENTRE OS ANOS 2002 - 2008.....	20
TABELA 4 - EVOLUÇÃO DA CARGA VIRAL EM RELAÇÃO À OCORRÊNCIA DE FALHA VIROLÓGICA EM 139 PACIENTES ATENDIDOS CENTRO DE SAÚDE Nº 1 (HOSPITAL DIA) DA SES-DF ENTRE OS ANOS DE 2002 - 2008.....	21
TABELA 5 - ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO DA CARGA VIRAL EM RELAÇÃO À OCORRÊNCIA DA FALHA VIROLÓGICA EM 139 PACIENTES ATENDIDOS CENTRO DE SAÚDE Nº 1 (HOSPITAL DIA) DA SES-DF ENTRE OS ANOS DE 2002 – 2008.....	22
TABELA 6 - EVOLUÇÃO DA CONTAGEM DE CÉLULAS T CD4+ EM 139 PACIENTES ATENDIDOS NO CENTRO DE SAÚDE Nº1 (HOSPITAL DIA) DA SES-DF ENTRE OS ANOS 2002 - 2008.....	23
TABELA 7 - ANÁLISE DA VARIÁVEL T CD4+ EM RELAÇÃO À OCORRÊNCIA DA FALHA VIROLÓGICA EM 139 PACIENTES ATENDIDOS NO CENTRO DE SAÚDE Nº 1 (HOSPITAL DIA) DA SES-DF ENTRE OS ANOS 2002 - 2008.....	23
TABELA 8 - ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO DA CONTAGEM DE CÉLULAS T CD4+ EM RELAÇÃO À OCORRÊNCIA DA FALHA VIROLÓGICA EM 139 PACIENTES ATENDIDOS CENTRO DE SAÚDE Nº 1 (HOSPITAL DIA) DA SES-DF ENTRE OS ANOS DE 2002 - 2008.....	24

TABELA 9 - DESCRIÇÃO DOS TRATAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS UTILIZADOS PELOS 139 EM PACIENTES ATENDIDOS NO CENTRO DE SAÚDE Nº1 (HOSPITAL DIA) DA SES-DF ENTRE OS ANOS DE 2002 - 2008.....24

TABELA 10 - ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO DA VARIÁVEL HAART EM RELAÇÃO À OCORRÊNCIA DA FALHA VIROLÓGICA EM 139 PACIENTES ATENDIDOS NO CENTRO DE SAÚDE Nº 1 (HOSPITAL DIA) DA SES-DF ENTRE OS ANOS 2002 – 2008.....25

TABELA 11 - DESCRIÇÃO DE FALHA VIROLÓGICA, IMUNOLÓGICA, TERAPÊUTICA E MESES DE SEGUIMENTO EM 139 PACIENTES ATENDIDOS NO CENTRO DE SAÚDE Nº 1 (HOSPITAL DIA) DA SES-DF ENTRE OS ANOS DE 2002 - 2008.....25

TABELA 12 - ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO ENTRE A FALHA VIROLÓGICA, FALHA IMUNOLÓGICA E FALHA TERAPÊUTICA EM 139 PACIENTES EM ATENDIDOS NO CENTRO DE SAÚDE Nº 1 (HOSPITAL DIA) DA SES-DF ENTRE OS ANOS 2002 - 2008.....26

TABELA 13 - DESCRIÇÃO DAS MORBIDADES EM 139 EM PACIENTES ATENDIDOS NO CENTRO DE SAÚDE Nº1 (HOSPITAL DIA) ENTRE OS ANOS DE 2002 - 2008.....27

TABELA 14 - ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO ENTRE A FALHA VIROLÓGICA E MORBIDADES EM 139 PACIENTES EM ATENDIDOS NO CENTRO DE SAÚDE Nº 1 (HOSPITAL DIA) DA SES-DF ENTRE OS ANOS 2002 - 2008.....27

TABELA 15 - REGRESSÃO LOGÍSTICA EM 139 PACIENTES ATENDIDOS NO HOSPITAL DIA DA SES-DF ENTRE OS ANOS 2002 - 2008.....28

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CDC	Centro de Controle de Doenças
T CD4+	Linfócitos T CD4+
CV	Carga viral
DNA	Ácido Desoxirribonuclêico
DOT	<i>Directly Observed Treatment</i>
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
EUA N.I. H	Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América
FIM	Falha imunológica
FV	Falha virológica
HAART	Terapia Antirretroviral de Alta Potência
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HBC	Vírus da hepatite C
HBV	Vírus da hepatite B
IC	Intervalo de Confiança
ITRN	Inibidor de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos
ITRNN	Inibidor de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos
IP	Inibidor de protease
MPs	Fagócitos mononucleares
MS	Ministério da Saúde
N	Número de ocorrências
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
PENTA	Rede Européia para Tratamento de AIDS
RNA	Ácido ribonuclêico
RR	Risco Relativo
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
TB	Tuberculose
p	Significância

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	10
2.1. Objetivo Geral.....	10
2.2. Objetivos Específicos.....	10
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	11
4 RESULTADOS.....	16
5 DISCUSSÃO.....	39
6 CONCLUSÃO.....	44
7 RECOMENDAÇÕES.....	45
REFERÊNCIAS.....	46
ANEXOS.....	52

1 INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) continua a propagar-se globalmente e ser uma pandemia que afeta cerca de 40 milhões de pessoas no mundo, que têm como agente etiológico o vírus da imunodeficiência humana (HIV) pertencente a uma família de vírus de ácido ribonucléico (RNA) chamada retrovírus (1). A AIDS continua a se expandir em várias regiões, particularmente na África, Ásia e Europa Oriental (2). No Brasil de acordo com o Boletim Epidemiológico DST e AIDS do Ministério da Saúde, os dados mostram que, de 1980 a junho de 2008 existem 630 mil pessoas infectadas e foram registrados neste período 506.499 casos de AIDS. Durante estes anos ocorreram 205.409 óbitos em decorrência da doença e a epidemia no país é considerada estável. No Distrito Federal foram notificados 6.806 casos, com 2.420 óbitos conhecidos em decorrência da doença (3, 4).

A microscopia eletrônica tem desempenhado um papel importante na elucidação estrutural, genética e propriedades moleculares do HIV e tem auxiliado na sua classificação como um membro pertencente à subfamília Lentivirinae. O HIV possui características genômicas que incluem genes estruturais na ordem *gag*, *pol*, *env* e, além disso, quatro unidades de genes não estruturais ou reguladores na ordem *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpu*, *vpr*, muitos dos quais parecem ser essenciais na regulação da replicação viral. Embora as relações mostrem considerável divergência, as semelhanças entre o HIV e os lentivírus são profundas, englobando morfologia, topografia, diversidade genômica e biológica, incluindo preferência para infectar células do sistema imunológico, efeito citopático e capacidade de produzir doença degenerativa lenta e progressiva *in vivo* (5).

A interação da glicoproteína do envelope do vírus (*gp120*) com os receptores celulares da molécula T CD4+ é expressa por um subconjunto de linfócitos T e por fagócitos mononucleares (MPs). Uma segunda proteína do envelope do vírus (*gp41*) intermedia a fusão da membrana com o vírion da membrana alvo. Após a entrada da partícula viral ocorre a transcrição reversa do ácido ribonucléico (RNA) viral em ácido desoxirribonucléico (DNA) proviral com integração do seu genoma ao hospedeiro, passos essenciais na infecção

pelo HIV, o que pode levar a expressão de níveis elevados de novas partículas virais ou de silêncio por períodos indeterminados, uma condição definida como latência viral, como também a qualquer momento pode desencadear a transcrição no interior da célula onde são liberadas, podendo parasitar e destruir novas células (6, 7).

Vários fatores endógenos, além das proteínas virais reguladoras, têm sido reportados como capazes de modular o estado de latência viral e expressão *in vitro*, incluindo as citocinas, que normalmente modulam a homeostase imunológica, assim como a resposta imunológica dos estímulos inflamatórios. Finalmente, estudos recentes têm sublinhado a observação de que os linfócitos T CD4+ são os principais reservatórios do HIV no sangue periférico e no compartimento dos tecidos linfóides, que se caracterizam por uma carga viral maior, já que nos órgãos não linfóide como cérebro e pulmões a infecção local é predominantemente sustentada por MPs (7).

A infecção causada pelo HIV tem um amplo espectro de manifestações clínicas, variando de soroconversão assintomática para a doença grave sintomática. A fase de infecção aguda assemelha-se à mononucleose infecciosa, hepatite, meningoencefalite ou pneumonite. As primeiras manifestações incluem febre, erupções cutâneas, dor de garganta, linfadenopatia cervical, tosse e dores de cabeça (8). Cerca de duas a três semanas após a infecção, pode ocorrer, seja qual for a via de contágio, a síndrome viral aguda (SVA), na qual se observa a soroconversão. Segue-se, didática e esquematicamente, a infecção crônica assintomática, com duração média de 8-10 anos (fase de latência). Quando, no final deste período, a infecção pelo HIV se torna sintomática, seja pela própria infecção do HIV ou pelo aparecimento das infecções e tumores oportunistas (fase de AIDS propriamente dita), ocorrendo à morte, em média, 1,3 anos após o diagnóstico de AIDS (8, 9).

A introdução da terapia antirretroviral combinada alterou significativamente o prognóstico da infecção pelo HIV tendo diminuído a morbidade e mortalidade nestes pacientes (10). No entanto, existem graves limitações no uso desta terapia, não permitindo a erradicação viral, pois o uso das drogas ao longo do tratamento é necessário. Como conseqüência desenvolve-se a resistência em uma parcela significativa de pacientes. Além disso, vários

efeitos colaterais adversos e metabólicos foram observados, associados com a terapia (10, 11). Portanto, novas abordagens são necessárias para controlar ou erradicar a infecção por este vírus. A resposta ao tratamento e o prognóstico de longo prazo têm sido alcançados, mas podem ser prejudicados em pacientes que apresentam doença em estado avançado pelo HIV (12).

Atualmente mais de três milhões de pessoas estão recebendo a terapia antirretroviral de alta potência (HAART) em todo o mundo e as indicações para esta terapia dependem essencialmente da contagem das células T CD4+, da carga viral (CV) no sangue e sinais e sintomas clínicos sugestivos da doença pelo HIV (13). Antes do advento da HAART a taxa de mortalidade da infecção pelo HIV era de 100% e a expectativa de vida era curta. No entanto, com o êxito da HAART houve retardo no início da AIDS, permitindo ao paciente viver com a infecção crônica pelo HIV por vinte ou mais anos (14). Logo, o impacto da HAART sobre as células T CD4+ e CV em pacientes com e sem AIDS, mostra que o seu uso permite a melhora no estado virológico e imunológico desses pacientes infectados pelo HIV, embora a mortalidade ainda seja considerada alta, pois nenhum dos esquemas em HAART se mostrou efetivo até o momento para erradicar a infecção (15).

A eficácia da terapia e o padrão de cuidado para o tratamento do HIV são avaliados através da medição da CV de RNA no plasma. Um paciente é considerado tratado com sucesso quando a carga de HIV no plasma permanece abaixo do limite de detecção de ensaios de biologia molecular. No entanto, a replicação do vírus e a evolução continuam em pacientes sob HAART, o que pode, eventualmente, resultar no desenvolvimento de cepas HIV resistentes conseqüentes a pressão seletiva das drogas da HAART e a ocorrência de falha terapêutica (16).

A meta virológica em pacientes com falha do tratamento é definida como nível de CV plasmática abaixo de 50 cópias/mL. No caso de pacientes multiexperimentados, se pelo menos duas drogas ativas não podem ser usadas, o esquema em uso deve ser mantido até que novos medicamentos estejam disponíveis, partindo do princípio que há uma estabilidade imunológica e clínica nestes casos, a fim de evitar o uso de uma droga de um único princípio ativo que geralmente leva a um rápido desenvolvimento de

resistência, limitando ainda mais as opções de tratamento futuro. Uma vez que os pacientes têm falha virológica à terapia, suas opções de tratamento vão se tornando mais limitadas e existe um risco aumentado de morte. A fim de construir regimes de tratamento ativo, o uso de novos e potentes agentes antirretrovirais se impõe, estando disponíveis para estes pacientes algumas opções no cenário atual (17).

Em relação à sobrevida destes pacientes, a CV plasmática prediz fortemente a taxa de decréscimo na contagem de células T CD4+ e progressão para AIDS e morte, mas o prognóstico de pessoas infectadas pelo HIV é mais rigorosamente definido pela combinação da medição de CV plasmática e linfócitos T CD4+ (18). Entretanto, um obstáculo à erradicação é a presença de reservatórios virais, tais como células T CD4+ latentes infectadas. Estas células podem ser menos susceptíveis às drogas antirretrovirais e podem persistir em baixos níveis durante o tratamento (19).

A menor contagem de T CD4+ e CV alta no início do tratamento não estão associadas com piores resultados de HAART sendo que, aqueles com CV basais superiores a 100.000 cópias/mL preocupam, pois têm um ritmo mais lento para alcançar supressão viral, porém um potente e bem tolerado regime com HAART pode melhorar a contagem de células T CD4+ no início, durante e após o tratamento (20).

A contagem de células T CD4+ é o melhor preditor de supressão viral induzida pela combinação da terapia que a carga viral (21). Entretanto, para supressão da CV a níveis indetectáveis, é necessário conseguir uma ótima resposta na contagem das células T CD4+ nos pacientes em terapia antirretroviral. A máxima supressão da replicação viral continua a ser o principal objetivo da terapia, induzindo a recuperação sustentada das células T CD4+, reatividade contra patógenos oportunistas em pacientes severamente imunossuprimidos (22).

Essa recuperação não depende de valores absolutos, mas da amplitude e duração da redução da CV e do aumento das células T CD4+ de memória (23). Embora a supressão de apoptose contribua para a reconstituição imunológica, durante a potente terapia antirretroviral, a sua relação com os principais indicadores de resposta à terapêutica, ou seja, alterações nas contagens de células T CD4+ e CV sugerem que o salvamento das células T

CD4+ não é diretamente dependente da inibição das células T CD4+ de apoptose celular, mas sim do subconjunto de linfócitos T CD8 durante o período de latência clínica (24).

De acordo com as orientações internacionais, incluindo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Rede Européia para Tratamento da AIDS (25), *E.U. National Institutes of Health (NIH-EUA), CDC recommends new guidelines for HIV tracking, Centers for Disease Control and Prevention. AIDS Alert 1999* (26) o tratamento de escolha para adultos e crianças infectadas pelo HIV é uma combinação dos dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (2 ITRN) e um terceiro agente potente de uma classe diferente, um inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN) ou um inibidor da protease potencializado (IP) (27). Além disso, drogas antirretrovirais não são licenciadas para todos os grupos etários e não são freqüentemente acessíveis (28). Praticamente todos os compostos que atualmente são utilizados, ou que são objetos de ensaios clínicos avançados para o tratamento da infecção do HIV, pertencem a uma das seguintes categorias: (I) inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa (ITRNs): zidovudina (AZT), didanosina (ddl), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), tenofovir disoproxil fumarato (TDF), (II) inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNN): nevirapina (NVP), delavirdina (DLV), efavirenz (EFV), (III) inibidores da protease (IPs): saquinavir (SQV), ritonavir (RTV), indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), amprenavir (APV) e lopinavir (LPV) (29, 30).

Além da transcriptase reversa (TR) e da protease, diversos outros eventos no ciclo replicativo do HIV podem ser considerados como alvos em potencial para intervenção quimioterapêutica: (I) adsorção viral, através da ligação com o envelope da glicoproteína viral gp120 (II) entradas virais, através do bloqueio de correceptores do vírus CXCR4 e CCR5, (III) vírus de fusão da célula, através de glicoproteínas vinculativas com o envelope viral gp41, (IV) montagens e desmontagens virais, através do NCp7 dedo de zinco segmentado, (V) DNA provirais de integração, através de inibidores da integrase, (VI) mRNA viral de transcrição, através do processo de inibidores da transcrição (transativação) (29, 31).

Além disso, novos ITRN, ITRNN e IPs foram desenvolvidos, que possuem respectivamente: (I) as melhores características metabólicas, passando pelo primeiro passo da fosforilação ITRN, (II) aumento da atividade da "segunda" ou "terceira" geração ITRNN, contra essas estirpes de HIV que são resistentes à "primeira" geração ou (III) no caso do IPs, um não peptídeo diferente, podem ser esperados para inibir cepas de HIV mutantes que se tornaram resistentes aos IPs peptidomiméticos. Dada à multiplicidade de alvos moleculares que alguns agentes anti-HIV podem interagir, devemos ser cautelosos ao extrapolar o modo de ação desses agentes a partir de ensaios enzimáticos de células livres intactas (29).

Regimes baseados na terapia tripla são recomendados apenas se ITRNN ou IP não puderem ser utilizados. Frente ao desenvolvimento de multirresistência também é importante selecionar agentes com efeitos adversos limitados, uma vez que cada agente tem o seu próprio e único efeito adverso e escolher um esquema com um perfil favorável pode ser difícil. Por exemplo, alguns IPs produzem efeitos metabólicos adversos que podem aumentar o risco de desenvolver doença cardiovascular. Em contrapartida, as terapias à base de ITRNN têm efeitos colaterais diferentes. Uma vez que cada agente tem limitações específicas deve-se ajustar o regime para cada indivíduo doente, que é de extrema importância para alcançar ótimos resultados (14).

A falha do HIV com IP para suprimir totalmente a replicação viral, quando utilizada como terapia inicial em combinação com dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos é dependente da prevalência de resistência primária e fatores inerentes a drogas e ao indivíduo. Pacientes que têm sido extensivamente pré-tratados têm imunodeficiência avançada ou são incapazes de cumprir com a terapia, estão em alto risco de falha terapêutica com inibidor da protease e os resultados de ensaios terapêuticos e experiências clínicas acumuladas sugerem que o tratamento deva começar cedo, antes de ocorrer distúrbios do sistema imunológico, a fim de evitar a disseminação viral, o acometimento do sistema nervoso central e redução da emergência de cepas resistentes (32).

As bases da falha terapêutica são a falha virológica, imunológica, e manifestações clínicas, durante a infecção pelo HIV. Baseia-se no

acompanhamento do paciente durante o tratamento, tendo em conta a terapia prévia, o nível inicial de T CD4+, carga viral do HIV e sua evolução clínica. A falha virológica pode ser definida como uma carga viral detectável e linfócitos T CD4+ menores que 200 células/mm³. A falha terapêutica pode estar relacionada a vários fatores, como a baixa adesão ao tratamento, dose insuficiente, menor absorção ou interações medicamentosas reduzindo a sua eficácia e resistência do HIV aos antirretrovirais (33). A falha do tratamento de muitas pessoas infectadas pelo HIV pode ser devida a múltiplas causas, incluindo a resistência aos agentes antirretrovirais, o que é importante a fim de adaptar melhor o medicamento para pacientes individuais. Esta melhoria exige a previsão do tratamento, da linha de base imunológica ou virológica e alguns fatores a partir de resultados de ensaios de resistência (34).

A falha virológica, caracteriza-se por CV confirmada acima de 400 cópias/mL após 24 semanas ou acima de 50 cópias/mL após 48 semanas de tratamento ou, ainda, para indivíduos que atingiram supressão viral completa, por rebote confirmado de carga viral acima de 400 cópias/mL (35). Subseqüentemente, os pacientes em primeira linha de HAART que mantêm a CV indetectável consistente por um ano, apresentam um baixo risco de falha virológica (36).

Considera-se como falha imunológica o declínio progressivo da contagem de linfócitos T CD4+, com oscilações de até 25% dos valores absolutos ou com retorno aos valores de T CD4+ nadir, em pacientes que receberam HAART e tiveram avaliações laboratoriais antes, durante e após o tratamento (37).

O risco de falência imunológica em pacientes com uma resposta imunológica a HAART diminui com um maior tempo em tratamento e está associado à pré-T CD4+ (contagem de células nadir), e com a replicação viral em curso (38). A evolução da infecção crônica com o HIV em pacientes tratados, cuja contagem de células T CD4+ diminuiu progressivamente, poderia explicar a falta de resposta imunológica em pacientes com aparente resposta virológica (39). Recomenda-se, portanto, que frente a reduções maiores que 25% na contagem de T CD4+ suspeitar-se de falha imunológica e proceder-se à confirmação do exame (37).

Entre os pacientes infectados pelo HIV tratados com regimes antirretrovirais, 20% a 50% escapam ao controle terapêutico. Os principais fatores preditivos de falha do tratamento são baixas contagens de T CD4+ e carga viral elevada antes da instituição do tratamento antirretroviral. Vários mecanismos virológicos e farmacológicos estão implicados. A monitorização viral seletiva e adição de indicadores como redução percentual de T CD4+ e duração do tratamento pode melhorar sistematicamente a identificação da falha do tratamento. O teste de CV plasmática é obrigatório para os pacientes com suspeita de experimentar a primeira falha da linha de tratamento dentro do modelo acadêmico (40).

A genotipagem e fenotipagem são particularmente úteis para aperfeiçoar o tratamento de doentes infectados pelo HIV que escapam ao controle terapêutico, independentemente da estratégia terapêutica. Um comitê de especialistas desenvolveu um esquema para adaptar o tratamento aos resultados muito complexo de testes de genotipagem (41).

O benefício de fenotipagem continua a ser estabelecido. As concentrações séricas de agentes antirretrovirais devem ser determinadas e adaptadas a fim de maximizar o efeito do tratamento. No entanto, para a gestão de escape terapêutico, o único método com um impacto comprovado é genotipagem (41). Logo, a maioria dos pacientes com AIDS não precisa testar a resistência medicamentosa antes de iniciar o HAART. No entanto, é importante começar a vigilância da resistência em algum momento (42).

Em relação às coinfeções a síndrome da reconstituição imune, principalmente na presença de infecção crônica pelo vírus da hepatite B, pode acarretar dano hepático. Como as hepatites virais apresentam uma incidência de 500 milhões de pessoas infectadas no mundo, a cronificação da infecção nas hepatites B, C e D pode levar à cirrose hepática e suas complicações associadas em fases posteriores da doença potencializando complicações clínicas nos pacientes coinfectados (43).

O HCV e HIV têm a mesma rota de transmissão e uma taxa relativamente elevada de HCV-HIV coinfeção é observada. A coinfeção é caracterizada por um curso mais progressivo da infecção pelo HCV, levando a um aumento da mortalidade devido à insuficiência hepática nos pacientes afetados. O desenvolvimento de opções de tratamento para a terapia para o HCV em

pacientes duplamente infectados é urgentemente necessário (43). Por outro lado, o HIV coinfestado com a tuberculose (HIV/TB) demonstra reforçada replicação do HIV e CV plasmática, depleção de células T CD4+, morbidade, mortalidade, susceptibilidade a infecções bacterianas secundárias e fungos, em comparação com indivíduos apenas infectados pelo HIV (44).

Este estudo teve o objetivo de descrever a resposta dos marcadores biológicos (linfócitos T CD4+ e CV) frente aos diferentes esquemas terapêuticos inaugurais, a incidência de falha virológica e fatores associados nos pacientes HIV virgens de tratamento antirretroviral nos anos 2002 – 2008, no Distrito Federal, Brasil.

3 OBJETIVOS

3.1. GERAL

Descrever os marcadores biológicos, linfócitos T CD4+, a carga viral frente aos diferentes esquemas terapêuticos e incidência de falha virológica de pacientes portadores do HIV, virgens de tratamento antiretroviral de alta potência em uma coorte de pacientes no Hospital Dia da Secretaria de Saúde do Distrito Federal nos anos 2002 - 2008.

3.2. ESPECÍFICOS

3.2.1. Descrever as características da amostra de indivíduos HIV/AIDS de acordo com sua distribuição segundo espaço, tempo e pessoa em tratamento antirretroviral no Hospital Dia da Secretaria de Saúde do Distrito Federal nos anos 2002-2008.

3.2.2. Verificar a incidência de falha virológica frente aos tratamentos antirretrovirais de potência inaugurais no Hospital Dia da Secretaria de Saúde do Distrito Federal nos anos 2002 - 2008.

3.3.3. Avaliar possíveis associações dos marcadores linfócitos T CD4+, carga viral com a falha virológica.

4 MATERIAL E MÉTODOS

O desenho da investigação constitui-se de um estudo de coorte não concorrente, que incluiu 139 pacientes infectados pelo HIV, atendidos no Centro de Saúde Nº1, Hospital Dia da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, entre os anos 2002 a 2008. A amostragem utilizada para seleção foi de conveniência, cujos critérios de inclusão foram: a) ser maior de 20 anos, ambos os sexos; b) ter o diagnóstico da infecção do HIV definido pelos métodos padronizados pelo Ministério da Saúde usando a definição clínica de AIDS 1999 do *Centro de Controle de Doenças e Prevenção* (CDPC) (26) e a Recomendação do Consenso Brasileiro de Terapia Antirretroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV (45); c) ter CV detectável (> 400 cópias) anterior ao início de HAART entre cinco e doze meses para falha virológica; d) ter contagem de células T CD4+ < 500 células/mm³ antes do início da HAART; e) ter avaliações laboratoriais para aferições de CV e contagem de T CD4+ entre seis e doze meses para comparações destes resultados com a aferição da linha de base; f) ter tido acompanhamento clínico e imunológico com intervalos aproximados de três meses.

O critério para o diagnóstico do vírus da hepatite B foi registro dos resultados positivos em prontuários do teste de ELISA, marcador sorológico (HbsAg) de triagem para hepatite B, que possibilita a identificação de casos em fase aguda ou crônica segundo a Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Brasília, Ministério da Saúde (46, 47).

O critério para o diagnóstico da hepatite C foi registro do teste de ELISA em prontuário de resultado positivo do exame qualitativo, através do marcador sorológico Anti-HCV para a hepatite C que indica contato prévio com o vírus, mas não define se a infecção é aguda ou crônica segundo a Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Brasília, Ministério da Saúde (46, 47).

O critério para o diagnóstico da tuberculose foi do registro de prontuários de resultados positivos de cultura e pesquisa direta de B. A. A. R. (bacilo álcool ácido resistente) em lâmina, segundo a Secretaria de Políticas

de Saúde Departamento de Atenção Básica Brasília, Ministério da Saúde não definindo infecção recente ou cura (48).

O critério de falha virológica foi definido por não obtenção ou não manutenção de CV indetectável. Caracteriza-se como falha virológica a CV confirmada acima de 400 cópias/mL após 24 semanas ou acima de 50 cópias/mL após 48 semanas de tratamento ou, ainda, para indivíduos que atingiram supressão virológica completa, porém tiveram rebote confirmado de CV acima de 400 cópias/mL durante HAART (35).

Considerou-se como falha imunológica o declínio progressivo da contagem de T CD4+, com oscilações de até 25% dos valores absolutos ou com retorno aos valores de T CD4+ nadir, em pacientes que receberam HAART e tiveram avaliações laboratoriais antes, durante e após HAART (37).

Os critérios recomendados para início da terapia foram; a) pacientes com doença sintomática avançada no qual a contagem de T CD4+ estavam abaixo de 200 células/mm³; b) pacientes assintomáticos, com contagem de T CD4+ entre 200 e 350 células/mm³ (37).

Os critérios de início do tratamento com drogas antirretrovirais, que levam em consideração os valores da contagem de T CD4+ e medida de CV foram analisados e os participantes foram divididos em três grupos de acordo com a terapia antirretroviral indicada em: a) Grupo I; dois inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa (2 ITRNs+1TRNN), zidovudina (AZT), didanosina (ddl), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), (TDF) tenofovir disoproxil fumarato e um antirretroviral inibidor não nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNN), nevirapina (NVP), delavirdina (DLV), efavirenz (EFV); b) Grupo II; dois inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa e um inibidor da protease (2 ITRNs+1IP), saquinavir (SQV), ritonavir (RTV), indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), amprenavir (APV) e lopinavir (LPV); c) Grupo III; combinação de três inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa (3 ITRNs). O monitoramento de HAART foi realizado entre 6 e 12 meses segundo recomendação do Ministério da Saúde, Brasil (49).

Os critérios para exclusão do estudo foram: a) ser gestante ou menor de 20 anos ambos os sexos; b) ter feito uso de medicações que possam interagir com a metabolização dos antirretrovirais, incluindo o uso de

fototerápicos; c) ter tido a última visita clínica em período superior a seis meses, sendo considerada perda de seguimento.

Destaca-se que a escolha do regime antirretroviral inaugural ficou a cargo médico, seguindo as orientações oficiais, não havendo interferência da equipe de pesquisadores e que o estudo não se ateve a aspectos relacionados à adesão à HAART (49).

A carga viral inicial foi categorizada em cinco categorias: ≤ 50 cópias/mL, 50,1 - 400 cópias/mL, 400,1 - 10.000 cópias/mL, 10.000,1 - 100.000 cópias/mL e 100.000,1 - 500.000 cópias/mL ou mais, sendo estabelecidos cortes para o estudo em ≤ 100.000 cópias/mL e > 100.000 cópias/mL, para realização da análise dicotomizada deste parâmetro em relação à falha virológica.

A contagem de células T CD4+ inicial foi categorizada em três categorias: 0-200 células/mm³, entre 200,1 - 350 células/mm³ e acima de 500 células/mm³, sendo estabelecidos cortes em ≤ 200 células/mm³ e > 200 células/mm³ para realização da análise dicotomizada deste parâmetro com a falha virológica. Os pacientes foram acompanhados a partir da data do início da HAART à data da sua primeira medida de nível de CV de menos de 50 cópias/mL.

Os pacientes elegíveis para o estudo foram identificados no cadastro do Sistema Logístico de Medicamentos do Ministério da Saúde (SICLOM) utilizado no Hospital Dia da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (50). As informações referentes às variáveis sociodemográficas e clínicas foram coletadas no prontuário dos pacientes infectados entre agosto e novembro de 2008, após consentimento escrito e informado da direção do órgão por meio de um questionário específico (anexo) previamente formulado. A revisão dos prontuários foi realizada através do pesquisador principal e uma Farmacêutica da Secretaria de Saúde do Distrito Federal.

Amostras de sangue foram coletadas na rotina de serviço em tubos (Vacutainer CPT; Benton Dickson, Basel Switererland). O plasma foi separado com duas horas e processado imediatamente ou congelado à -80°C antes de ser usado. A contagem de linfócitos T-helper T CD4+ foi realizada pela citometria de fluxo, o Becton Dickson Facs Count®. A carga viral plasmática foi realizada pelo sequenciamento de nucleosídeos baseado em amplificação

(NASBA. Organon-Teknica® ou quantificação bDNA Analyzer Bayer – Sistem 340). A quantificação da carga viral assim como a contagem de T CD4+ foi colhida em momento de estabilidade clínica.

As variáveis analisadas neste estudo foram: gênero, cor, idade, estado civil, escolaridade, bairro ou local de moradia, procedência, categoria de exposição, carga viral, contagem de T CD4+, HAART, falha virológica, falha imunológica e as comorbidades relacionadas ao HIV, como o marcador sorológico de hepatite B (HBsAg), marcador sorológico do vírus da hepatite C (anti-HCV) e a tuberculose (TB).

As variáveis quantitativas e qualitativas foram categorizadas de acordo com critérios interpretativos baseados na lógica biológica e epidemiológica com os registros encontrados nos prontuários. As variáveis independentes como idade, sexo, cor, profissão, bairro, estado civil, nível de escolaridade, procedência e categoria de exposição foram utilizadas para análise do perfil socioeconômico e demográfico.

A idade foi categorizada em faixas etárias (de 20 - 40 e de 41 - 65 anos), o sexo definido e categorizado em masculino e feminino. A cor foi categorizada em branca, parda e negra de acordo com os critérios adotados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), que desde o Censo de 2000, utiliza nas pesquisas sobre cor e raça da população brasileira os termos: amarela, branca, indígena, parda ou preta (51).

Em relação ao bairro ou local de moradia, os mesmos foram categorizados de acordo com as regiões administrativas do Distrito Federal: Águas Claras, Brasília, Brazlândia, Candangolândia, Ceilândia, Cruzeiro, Gama, Guará, Itapoã, Jardim Botânico, Lago Norte, Lago Sul, Núcleo Bandeirante, Paranoá, Park Way, Planaltina, Recanto das Emas, Riacho Fundo, Setor de Indústrias e Abastecimento, Samambaia, Santa Maria, São Sebastião, Sobradinho, Sudoeste e Octogonal, Taguatinga, Varjão e Vicente Pires. Acrescido do entorno do Distrito Federal, compreendendo uma região integrada de desenvolvimento econômico com 22 municípios que inclui: Abadiânia, Água Fria de Goiás, Águas Lindas de Goiás, Alexânia, Cabeceiras, Cidade Ocidental, Cocalzinho de Goiás, Corumbá de Goiás, Cristalina, Formosa, Luziânia, Mimoso de Goiás, Novo Gama, Padre Bernardo, Pirenópolis, Planaltina, Santo Antônio do Descoberto, Valparaíso e Vila Boa,

no estado de Goiás, e de Unaí, Buritis e Cabeceira Grande, no estado de Minas Gerais (52).

O estado civil foi definido de acordo com registros encontrados em prontuário e categorizados como solteiro (a), casado (a), separado (a), união estável e viúvo (a). O nível de escolaridade foi categorizado em ensino fundamental (1ª a 8ª série), ensino médio (1º e 2º grau) e ensino superior (graduação e pós-graduação) segundo as Leis de Diretrizes Básicas da Educação do Ministério da Educação e Cultura (MEC), Brasil (53).

A procedência foi definida e categorizada por região de nascimento proposta pelo Instituto Brasileiro Geográfico e Estatístico (IBGE) como Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste (51).

A análise estatística foi realizada pelo programa estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Science*) versão 17.0 (NORUSIS, M.J. SPSS: statistical data analysis, reference guide. Chicago, SPSS Inc., 1990 (54). Para todos os testes realizados neste trabalho foi considerado significativo o valor de p menor que 0,05. O risco relativo (RR) para a ocorrência do evento de interesse (falha virológica) foi calculado com intervalo de confiança (IC) a 95%.

Para a análise das características da linha de base foram feitas tabelas de freqüências das variáveis categóricas e estatísticas descritivas (média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo) das variáveis contínuas. Para medir a associação de dependência entre duas variáveis categóricas foi utilizado o teste Chi-quadrado (χ^2) ou, quando necessário, o teste exato de Fisher. Para comparar resultados do tipo “antes e depois”, o teste MacNemar. Para comparação de médias independentes e pareadas o teste (t) de Student e na análise de variância, ANOVA. Para análise de regressão logística e prever a ocorrência da falha virológica (variável dependente), o teste WALD. A medida de associação calculada a partir do modelo logístico é o odds ratio (OR) ajustado.

O protocolo de estudo Nº 419/09 foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (CEP/SES/DF). Os dados foram confidenciais e o consentimento para utilização das informações foi obtido junto à direção do Centro de Saúde Nº 1 da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES/DF).

5 RESULTADOS

Dos 139 pacientes estudados, tabela 1, o gênero que predominou foi o sexo masculino (74%). A idade variou de 20-65 anos (média = 39,7 anos; mediana = 40; moda = 40). Houve um discreto predomínio de pacientes na faixa de 20-40 anos (57%) em relação aos mais velhos. Com relação à cor, houve predominância de pardos (cerca 55%).

Quanto ao estado civil, houve predominância das categorias correspondentes a pessoas solteiras, separadas e viúvas (57,6%) em relação às casadas e em união estável (42,4%). Quanto ao nível de instrução aferido pelos mesmos, houve predomínio das categorias com ensino médio completo ou incompleto (33,1%).

Com respeito ao bairro ou local de moradia, houve predominância da população localizada nas Cidades Satélites representando aproximadamente um terço da população do estudo (75,4%). A distribuição por região de nascimento mostrou que predominaram pacientes oriundos do Centro-Oeste (40,3%) seguido do Nordeste (34,5%).

Em relação à categoria de exposição houve predomínio das relações heterossexuais (cerca 52%), seguida de homossexuais (cerca 24%).

Tabela 1 - Perfil socioeconômico e demográfico dos 139 pacientes atendidos no Cento de Saúde Nº 1 (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos de 2002 - 2008.

Variável	Categoria	N	%
Sexo	Masculino	103	74,1
	Feminino	36	25,9
Idade	20-40 anos	79	56,8
	41-65 anos	60	43,2
Cor	Branca	60	43,2
	Parda	76	54,6
	Negra	3	2,2
Estado civil	Solteiro (a)	67	48,2
	Casado (a)	41	29,5
	Estável	18	12,9
	Separado (a)	10	7,2
	Viúvo (a)	3	2,2
Escolaridade	Fundamental incompleto	28	20,1
	Fundamental completo	24	17,3
	Médio incompleto	10	7,2
	Médio completo	36	25,9
	Superior incompleto	4	2,9
	Analfabeto	9	6,5
Moradia	Plano piloto	29	20,9
	Guará	16	11,5
	Ceilândia	17	12,2
	Taguatinga	19	13,7
	Bandeirante	9	6,5
	Gama	14	10,0
	Sobradinho	3	2,2
	Planaltina	4	2,9
	São Sebastião	7	5,0
	Paranoá	2	1,4
	Entorno	19	13,7

Continuação Tabela 1 - Perfil socioeconômico e demográfico dos 139 pacientes atendidos no Cento de Saúde Nº 1 (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos de 2002 - 2008.

Variável	Categoria	N	%
Procedência	Norte	4	2,8
	Nordeste	48	34,5
	Sul	4	2,9
	Sudeste	56	18,0
	Centro-Oeste	2	40,2
	Continente Africano	1	1,4
Categoria de exposição	Acidente de trabalho	2	0,7
	Bissexual	23	16,5
	Heterossexual	72	51,8
	Homossexual	33	23,7
	Transfusão	1	0,7
	UDI	9	6,6

UDI – Usuário de droga injetável

Dos 139 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, a incidência de falha virológica foi 17 (12,2%) nos pacientes expostos no estudo. As variáveis socioeconômicas e demográficas foram então dicotomizadas e apresentam-se registrados, tabela 2, os valores de freqüência e percentuais em relação à ocorrência de falha virológica, além do risco relativo que é a razão de incidência da ocorrência segundo as características socioeconômicas e demográficas dos pacientes. Três pacientes classificados como negros foram categorizados como pardos, os pacientes classificados como viúvos (as) em solteiro (a) /separado (a), os pacientes classificados como analfabeto e não informado em nível fundamental incompleto, ao passo que as demais classificações de nível de instrução foram categorizadas como outros demais níveis de instrução. Os pacientes classificados no plano piloto foram categorizados nas Cidades Satélites que compreendem as cidades de Ceilândia, Taguatinga, Guará, Gama, Sobradinho, Planaltina, São Sebastião, Paranoá. Da mesma forma os pacientes oriundos das regiões Norte, Nordeste, Sul e Sudeste foram categorizados em apenas um grupo e a região Centro-Oeste em outro grupo.

Os pacientes classificados como bissexuais foram categorizados como homossexuais e os classificados em acidente de trabalho, transfusão, usuário de droga injetável em heterossexuais.

O teste de associação do Chi-quadrado foi aplicado em todas as variáveis cruzadas com a falha virológica, sendo verificado que apenas a procedência tem significância estatística com a falha virológica para RR= 2,71; IC 95%= 1,06-6,92; valor p=0, 028.

Tabela 2 - Análise de associação entre variáveis socioeconômicas e demográficas em relação à ocorrência falha virológica dos 139 pacientes atendidos no Cento de Saúde Nº 1 (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos de 2002 - 2008.

Variável	Categoria	N	FV	CI%	RR	IC 95%	P
Gênero	Masculino	103	14	13,6	1,63	0,49-5,35	0, 407
	Feminino	36	3	8,3			
Idade	41-65 anos	60	10	16,7	1,88	0,76-4,75	0, 164
	20-40 anos	79	7	8,9			
Cor	Parda/Negra	79	10	12,7	1,08	0,43-2,68	0, 860
	Branca	60	7	11,7			
Estado civil	Solteiro/Separado/Viúvo	80	11	13,8	1,35	0,53-3,44	0, 524
	Casado/União estável	59	6	10,2			
Escolaridade	Fund.Incomp/analfabeto	38	6	15,8	1,45	0,57-3,64	0, 432
	Demais níveis	101	11	10,9			
Bairro	Entorno	19	3	15,8	1,35	0,42-4,27	0, 610
	Cidades satélites/Plano	120	14	11,7			
Procedência	Centro-Oeste	56	11	19,6	2,71	1,06-6,92	0, 028
	Norte/Nord/Sul/Sudeste	83	6	7,2			
Cat/exposição	Heterossexual	83	11	13,3	1,23	0,48-3,15	0, 654
	Homossexual	56	6	10,7			

N - número de pacientes; FV - falha virológica; CI - coeficiente de incidência; RR - risco relativo; IC 95% - intervalo de confiança; p-significância; Fund/Incomp – Fundamental incompleto; Cat/exposição – categoria de exposição. Demais níveis – Fundamental completo, Ensino médio completo, Superior completo e incompleto; Nord – Nordeste.

Quanto à CV inicial, tabela 3, a mesma variou entre 1.643 cópias/mL a 500.000 cópias/mL (média = 180.721 cópias/mL; mediana = 126.417 cópias/mL; moda = 500.000 cópias/mL) com mais da metade dos casos (55,4%) na faixa superior a 100.000 cópias/mL. Após o tratamento antirretroviral, o perfil encontrado modificou-se substancialmente, com mais de 70% dos pacientes situados na faixa inferior a 50 cópias/mL e apenas 0,7% dos casos com mais de 100.000 cópias/mL.

Tabela 3 - Distribuição da carga viral em 139 pacientes atendidos no Centro de Saúde Nº 1 (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos 2002 - 2008.

Variáveis	Categorias	N	%
Carga viral inicial	< 50 cópias/mL	0	0
	50,1 - 400 cópias/mL	0	0
	400,1 - 10.000 cópias/mL	5	3,6
	10.000,1 - 100.000 cópias/mL	57	41
	100.000,1 - 500.000 cópias/mL	77	55,4
Carga viral após HAART	< 50 cópias/mL	99	71,2
	50,1 - 400 cópias/mL	20	14,4
	400,1 - 10.000 cópias/mL	10	7,2
	10.000,1 - 100.000 cópias/mL	9	6,5
	100.000,1 - 500.000 cópias/mL	1	0,7

mL – mililitro

A variável CV durante o período de acompanhamento foi testada, em relação à falha virológica, pela Análise de Variância (ANOVA), tabela 4, que verifica se a variabilidade e a média da CV dos pacientes são iguais naqueles que apresentaram falhas e os que não apresentaram. Não foi verificada diferença significativa entre os valores da CV inicial nos pacientes que apresentou falha e nos que não apresentaram $p=0,556$. Apesar do valor

médio nos pacientes com falha virológica ter sido maior do que a média daqueles sem falha viral essa diferença não é significativa.

Já na medida da CV após HAART houve diferença significativa entre os pacientes com falha e os que não apresentaram falhas virológica com valor $p < 0,0001$ e a diferença média foi de 28.464,70 cópias/ml, ou seja, os pacientes que apresentaram falhas virológicas apresentaram em média valor maior de CV após HAART em relação aos que não tiveram falha virológica. Pelo Teste de McNemar, que compara os resultados de situações do tipo “antes” e “depois”, verificou-se que é significativo o aumento da CV após HAART com valor $p < 0,001$ respectivamente.

Tabela 4 - Evolução da carga viral em relação à ocorrência de falha virológica em 139 pacientes atendidos no Cento de Saúde Nº 1 (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos de 2002 - 2008.

Variável	FV	Média	Diferença média	P
Carga viral inicial	Sim	201.931,78	-	0,556
	Não	177.565,59		
Carga viral após HAART	Sim	28.606,91	28.464,70	< 0,001
	Não	142,24		

FV – Falha virológica; HAART – tratamento antirretroviral de alta potência; p – significância.

A variável CV foi então categorizada a fim de verificar se as classes de valores influenciariam a ocorrência da falha virológica. Dessa forma optou-se em reduzir o número de categorias da variável CV, tabela 5, na busca de uma relação com a falha virológica, então dicotomizada em mais de 100 mil cópias/mL e em menos ou igual a 100 mil cópias/mL. A CV após HAART também foi dicotomizada da mesma forma. Verificou-se que a CV inicial não tem significância estatística na ocorrência da falha virológica com valor de $p = 0,762$. Entretanto, a CV após HAART mostra associação significativa em

pacientes com a falha virológica com (RR= 8,62; CI 95%= 5,44-13,67; p= 0,007).

Tabela 5 - Análise de associação da carga viral em relação à ocorrência da falha virológica em 139 pacientes atendidos no Cento de Saúde Nº 1 (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos de 2002 - 2008.

Variável	Categoria	N	FV	CI%	RR	IC 95%	p
Carga viral inicial	> 100.000	77	10	13,0	1,15	0,46-2,84	0,762
	≤ 100.000	62	7	11,3			
Carga viral após HAART	> 100.000	1	1	100	8,62	5,44-13,67	0,007
	≤ 100.000	138	16	11,6			

HAART – tratamento antirretroviral de alta potência; IC - intervalo de confiança; RR - risco relativo; CI - coeficiente de incidência; FV – número de falha virológica; p – significância.

Quanto à contagem de T CD4+ inicial 68,3% dos pacientes, tabelas 7 situavam-se antes do tratamento, na faixa de 0-200 células/mm³, encontravam-se apenas 5% na faixa superior a 350 células/mm³, porém inferior a 500 células/mm³. Após o tratamento, observou-se mudança relevante no perfil dos pacientes em termos dessa contagem de T CD4+. De fato, na faixa menor 0 - 200 células/mm³ agora permaneciam menos de 37% dos casos. Na faixa imediatamente superior aumentou expressivamente o número de casos, passando a representar mais de 43%. Nas faixas superiores, cerca 15,1% dos pacientes apresentaram entre 351 e 500 células/mm³ e 5%, acima de 500 células/mm³.

Tabela 6 - Evolução da contagem de células T CD4+ em 139 em pacientes atendidos no Centro de Saúde Nº1 (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos 2002 - 2008.

Variável	Categoria	N	%
T CD4+ inicial	0-200 cels/mm ³	95	68,3
	200,1-350,1cels/mm ³	37	26,6
	350,1-500 cels/mm ³	7	5,0
	Acima 500 cels/mm ³	0	0
T CD4+ após HAART	0-200 cels/mm ³	51	36,7
	200,1-350,1cels/mm ³	60	43,2
	350,1-500 cels/mm ³	21	15,1
	Acima 500 cels/mm ³	7	5,0

T CD4+ – contagem de linfócitos T CD4+; Cél/s/mm³ – células por milímetro cúbico.

A variável contagem de T CD4+ inicial, tabela 7, foi testada com os valores em relação à falha virológica pela ANOVA, onde não há diferença significativa para falha virológica entre os valores de T CD4+ iniciais e após uso da HAART. Pelo teste de McNemar (não mostrado na Tabela), não foi significativa à variação do valor de T CD4+ antes e depois de HAART com valor $p > 0,05$.

Tabela 7 - Análise da variável T CD4+ em relação à ocorrência da falha virológica em pacientes atendidos no Centro de Saúde Nº 1 (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos 2002 - 2008.

Variável	Falha virológica	Média	Diferença média	p
T CD4+ inicial	Sim	167.17 mm ³	16,5	0,551
	Não	150.67 mm ³		
T CD4+ Após HAART	Sim	227.50 mm ³	-36,69	0,249
	Não	266.19 mm ³		

T CD4+ – contagem de linfócitos T CD4+; HAART – tratamento antirretroviral de alta potência.

A categoria criada para a contagem de T CD4+ inicial, tabela 8, foi menor ou igual a 200 células/mm³ e maior que 200 células/mm³. Verifica-se que não há significância estatística entre a ocorrência de falha virológica e a contagem de T CD4+ inicial e após HAART com $p > 0,005$.

Tabela 8 - Análise de associação da contagem de células T CD4+ em relação à ocorrência da falha virológica em 139 pacientes atendidos no Cento de Saúde Nº 1 (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos de 2002 - 2008.

Variável	Categorias	N	FV	CI	RR	IC 95%	p
T CD4+	≤ 200 cels/mm ³	95	10	10,5	0,66	0,27-1,63	0,368
	> 200 cels/mm ³	44	7	15,9			
T CD4+ após HAART	≤ 200 cels/mm ³	51	8	15,7	1,38	0,58-3,27	0,464
	> 200 cels/mm ³	88	9	10,2			

T CD4+ – contagem de linfócitos T CD4+; RR - risco relativo; IC - intervalo de confiança; FV - falha virológica; CI – coeficiente de incidência; HAART – tratamento antirretroviral de alta potência.

O HAART inicial, tabela 9, largamente utilizado foi (2 ITRN + 1 ITRNN), em 71,2% dos casos 28,1%, a composição foi de (2 ITRN + 1 IP). Em apenas um caso foram utilizados três (3) ITRN.

Tabela 9 - Descrição dos tratamentos antirretrovirais utilizados pelos 139 em pacientes atendidos no Centro de Saúde Nº1 (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos de 2002 - 2008.

Variável	Categorias	N	%
HAART inicial	2 ITRN+ 1 ITRNN	99	71,2
	2 ITRN+ 1 IP	39	28,1
	3 ITRN	1	0,7

HAART – Tratamento antirretroviral de alta potência; ITRN – Inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeos; ITRNN – Inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeos; IP – Inibidor de protease.

O HAART inicial, tabela 10, foi categorizado e dicotomizado em dois grupos; I) 2 ITRN + 1 ITRNN; II) 2 ITRN+1IP e não apresentou associação com a falha virológica com $p > 0,05$. Verifica-se que a probabilidade de haver falha virológica com o primeiro esquema da HAART foi maior que no segundo esquema da HAART com $p > 0,05$ respectivamente. A categoria 3 ITRN foi categorizada em 2 ITRN.

Tabela 10 - Análise de associação da variável HAART em relação à ocorrência da falha virológica em 139 pacientes atendidos no Centro de Saúde Nº 1 (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos 2002 – 2008.

Variável	Categoria	N	FV	CI%	RR	IC 95%	p
HAART inicial	2 ITRN + 1 ITRNN	100	12	12,0	0,93	0,35-2,48	0,894
	2 ITRN + 1 IP	39	5	12,8			

HAART – tratamento antirretroviral de alta potência; RR - risco relativo; IC - intervalo de confiança; FV – falha virológica; CI – coeficiente de incidência; p= significância.

A incidência de falha virológica, tabela 11, ocorreu em 17 (12,2%) dos casos ao passo que a falha imunológica em 7 (5,0%) e a falha terapêutica em 6 (4,3%) dos pacientes. Quanto aos meses de aferição, este se situou em 6 meses (média= 7,6; mediana 8,0; moda= 6,0).

Tabela 11 - Descrição de falha virológica, imunológica, terapêutica e meses de seguimento em 139 pacientes atendidos no Centro de Saúde Nº 1 (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos de 2002 - 2008.

Variável	Categoria	FV	%
Falha virológica	Sim	17	12,2
	Não	122	87,8
Falha imunológica	Sim	7	5,0
	Não	132	95,0
Falha terapêutica	Sim	6	4,3
	Não	133	95,7
Meses de seguimento	5 meses	16	11,5
	6 meses	28	20,1
	7 meses	25	18,0
	8 meses	27	19,4
	9 meses	23	16,5
	10 meses	9	6,5
	11 meses	8	5,8
	12 meses	3	2,2

Todas as falhas foram então categorizadas e dicotomizadas, tabela 12, em grupos nos quais houve grupos com falha sim e grupos que não obtiveram a falha com a finalidade de verificar a significância entre as falhas imunológicas, terapêuticas em relação à falha virológica. Verificou-se que a falha imunológica mostra associação com a falha virológica com RR= 7,85; IC 95%= 3,84 – 16,05; $p < 0,0001$ e com a falha terapêutica com RR= 12,09; IC 95%= 6,86-21,29; $p < 0,0001$. Dessa forma, pode-se afirmar que a falha virológica está associada com a falha imunológica e falha terapêutica. Os pacientes com falha imunológica tem um risco 7 vezes maior de ter falha virológica em relação aqueles que não apresentaram falha imunológica. Os pacientes com falha terapêutica têm doze vezes mais risco de ter falha virológica do que os que não apresentaram falhas terapêuticas.

Tabela 12 - Análise de associação entre a falha virológica, falha imunológica e falha terapêutica em pacientes em atendidos no Centro de Saúde Nº 1 (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos 2002 - 2008.

Variável	Categoria	N	FV	CI%	RR	IC 95%	p
Falha imunológica	Sim	7	5	71,4	7,85	3,84-16,05	< 0,0001
	Não	132	12	9,1			
Falha terapêutica	Sim	6	6	100	12,09	6,86-21,29	< 0,0001
	Não	133	11	8,3			

N – número de pacientes do estudo; FV – falha virológica; RR – risco relativo; IC – intervalo de confiança; CI - coeficiente de incidência; RR= risco relativo; p – significância.

Os pacientes infectados com HIV apresentam taxa de prevalência, tabela 13 de 7,2% em relação ao marcador sorológico Anti-HCV. Os indivíduos infectados com o HIV e coinfectedos com o marcador sorológico HbsAg obtiveram uma maior taxa de prevalência em torno de 22,3% seguido da tuberculose com cerca, de 15,8%.

Tabela 13 - Descrição das morbidades em 139 em pacientes atendidos no Centro de Saúde Nº1 (Hospital Dia) entre os anos de 2002 - 2008.

Variável	Categoria	N	%
Anti-HCV	Sim	10	7,2
	Não	129	92,8
HBsAg	Sim	31	22,3
	Não	108	77,7
TB	Sim	22	15,8
	Não	117	84,2

Anti-HCV - anticorpos contra o vírus da hepatite "C"; HBsAg – marcador sorológico da hepatite "B"; TB – bacilo da tuberculose.

As morbidades foram então categorizadas e feitas associações com a ocorrência falha virológica, tabela 14, e apenas os pacientes que apresentaram o bacilo da tuberculose tiveram significância estatística na ocorrência falha virológica para RR= 2,90; CI 95%= 1,19-7,02; p= 0, 019.

Tabela 14 - Análise de associação entre a falha virológica e morbidades em pacientes em atendidos no Centro de Saúde Nº 1 (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos 2002 - 2008.

Variável	Categoria	N	FV	CI%	RR	IC 95%	p
Anti-HCV	Sim	10	1	10,0	0,80	0,11-5,47	0, 623
	Não	129	16	12,4			
HBsAg	Sim	31	3	9,7	0,74	0,22-2,43	0, 623
	Não	108	14	13,9			
TB	Sim	22	6	27,3	2,90	1,19-7,02	0, 019
	Não	117	11	10,3			

Anti-HCV - anticorpos contra o vírus da hepatite "C"; HBsAg – marcador sorológico da hepatite "B"; TB – bacilo da tuberculose; FV – número de falha virológica.

O modelo mais significativo que explica a ocorrência da falha virológica, tabela 15, é formado pela procedência com (OR= 3,28; IC= 1,10-9,73; p= 0, 032) e infecção pelo bacilo da tuberculose (OR= 3,82; IC 95%= 1,19-12,22; p= 0, 024).

Tabela 15 - Regressão Logística em 139 pacientes atendidos no Centro de Saúde (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos 2002 - 2008.

Passos	Variável	β	Teste Wald	P	OR	IC 95% OR
Passo 1	Sexo	1, 142	1, 781	0, 182	3, 132	0, 586 - 16, 746
	Idade	0, 892	1, 906	0, 167	2, 444	0, 687 - 8, 692
	Cor	0, 059	0, 007	0, 932	1, 061	0, 274 - 4, 107
	Estado civil	0, 512	0, 588	0, 433	1, 668	0, 451 - 6, 170
	Escolaridade	0, 745	1, 129	0, 288	2, 106	0, 533 - 8, 319
	Bairro	0, 149	0, 034	0, 854	1, 160	0, 237 - 5, 683
	Procedência	1, 240	3, 656	0, 056	3, 454	0, 969 - 12, 310
	Categoria de exposição	0, 580	0, 475	0, 491	1, 786	0, 343 - 9, 301
	Carga viral inicial	0, 191	0, 086	0, 770	1, 211	0, 337 - 4, 354
	Carga viral após HHART	21, 291	0, 000	1, 000	0, 000	0, 000 - 0, 000
	T CD4+ inicial	-0, 930	1, 754	0, 185	0, 395	0, 100 - 1, 563
	T CD4+ após HAART	0, 451	0, 417	0, 518	1, 569	0, 400 - 6, 156
	HAART inicial	-0, 112	0, 023	0, 880	0, 894	0, 207 - 3, 851
	Anti-HCV	-0, 539	0, 210	0, 647	0, 583	0, 058 - 5, 859
	HbsAg	-0, 356	0, 191	0, 662	0, 701	0, 142 - 3, 450
	TB	1, 107	2, 536	0, 111	3, 025	0, 775 - 11, 810
	Constante	-48, 150	0, 000	1, 000	0, 000	0, 000 - 0, 000

HAART – tratamento antirretroviral de alta potência; Anti-HCV – anticorpos contra o vírus da hepatite C; HBsAg – marcador sorológico da hepatite “B” TB – bacilo da tuberculose; T CD4+ – Linfócitos T CD4.

Continuação da Tabela 15 - Regressão Logística em 139 pacientes atendidos no Centro de Saúde (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos 2002 - 2008.

Passos	Variável	β	Teste Wald	P	OR	IC 95% OR
Passo 2	Sexo	1, 109	1, 662	0, 197	3, 032	0, 562 – 16, 375
	Idade	0, 921	2, 046	0, 153	2, 511	0, 711 – 8, 870
	Cor	-0, 037	0, 003	0, 957	0, 964	0, 254 – 3, 660
	Estado civil	0, 559	0, 701	0, 403	1, 749	0, 472 – 6, 482
	Escolaridade	0, 753	1, 150	0, 283	2, 124	0, 536 – 8, 415
	Bairro	0, 099	0, 014	0, 904	1, 104	0, 220 – 5, 550
	Procedência	1, 350	4, 419	0, 036	3, 857	1, 096 – 13, 579
	Categoria de Exposição	0, 441	0, 284	0, 594	1, 554	0, 307 – 7, 872
	Carga viral inicial	0, 308	0, 226	0, 635	1, 360	0, 382 – 4, 840
	T CD4+ inicial	-0, 945	1, 768	0, 184	0, 389	0, 097 – 1, 565
	T CD4+ após HAART	0, 576	0, 713	0, 398	1, 778	0, 467 – 6, 767
	HAART inicial	-0, 313	0, 198	0, 656	0, 732	0, 185 – 2, 897
	Anti-HCV	-0, 541	0, 210	0, 647	0, 582	0, 057 – 5, 903
	HbsAg	-0, 420	0, 265	0, 607	0, 657	0, 133 – 3, 250
	TB	1, 284	3, 732	0, 053	3, 613	0, 981 – 13, 298
Constante	-5, 703	1, 797	0, 180	0, 003	0, 000 – 0, 000	

HAART – tratamento antirretroviralde alta potência; Anti-HCV – anticorpos contra o vírus da hepatite C; TB – bacilo da tuberculose; HbsAg – marcador sorológico da hepatite “B”; T CD4+ – Linfócitos T CD4.

Continuação da Tabela 15 - Regressão Logística em 139 pacientes atendidos no Centro de Saúde (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos 2002 - 2008.

Passos	Variável	β	Teste Wald	P	OR	IC 95% OR
Passo 3	Sexo	1, 117	1, 724	0, 189	3, 055	0, 577 – 16, 177
	Idade	0, 929	2, 211	0, 137	2, 532	0, 744 – 8, 620
	Estado civil	0, 555	0, 699	0, 403	1, 743	0, 474 – 6, 410
	Escolaridade	0, 754	1, 154	0, 283	2, 126	0, 537 – 8, 426
	Bairro	0, 091	0, 013	0, 911	1, 095	0, 225 – 5, 336
	Procedência	1, 345	4, 484	0, 034	3, 838	1, 105 – 13, 327
	Categoria de exposição	0, 427	0, 295	0, 587	1, 533	0, 328 – 7, 169
	Carga viral inicial	0, 309	0, 228	0, 633	1, 362	0, 383 – 4, 842
	T CD4+ inicial	-0, 948	1, 791	0, 181	0, 388	0, 097 – 1, 553
	T CD4+ após HAART	0, 576	0, 716	0, 397	1, 779	0, 468- 6, 760
	HAART inicial	-0, 307	0, 196	0, 658	0, 735	0, 189 – 2, 867
	Anti-HCV	-0, 537	0, 207	0, 649	0, 585	0, 058 – 5, 892
	HbsAg	-0, 424	0, 273	0, 601	0, 654	0, 133 – 3, 211
	TB	1, 284	3, 736	0, 053	3, 611	0, 982 – 13, 274
		Constante	-5, 737	1, 857	0, 173	0, 003

HAART – tratamento antirretroviral de alta potência; TB – bacilo da tuberculose; Anti-HCV – anticorpos contra o vírus da hepatite C; HBsAg – marcador sorológico da hepatite “B”; T CD4+ – Linfócitos T CD4.

Continuação da Tabela 15 - Regressão Logística em 139 pacientes em atendidos no Centro de Saúde (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos 2002 - 2008.

Passos	Variável	β	Teste Wald	P	OR	IC 95% OR
Passo 4	Sexo	1, 118	1, 725	0, 189	3, 058	0, 577 – 18, 217
	Idade	0, 928	2, 208	0, 137	2, 530	0, 744 – 8, 607
	Estado civil	0, 560	0, 712	0, 399	1, 751	0, 477 – 6, 424
	Escolaridade	0, 761	1, 179	0, 278	2, 140	0, 542 – 8, 447
	Procedência	1, 361	4, 842	0, 028	3, 900	1, 160 – 13, 109
	Categoria de exposição	0, 424	0, 291	0, 590	1, 528	0, 327 – 7, 133
	Carga viral inicial	0, 306	0, 233	0, 636	1, 358	0, 382 – 4, 822
	T CD4+ inicial	-0, 941	1, 783	0, 182	0, 390	0, 098 – 1, 553
	T CD4+ após HAART	0, 577	0, 720	0, 396	1, 781	0, 469 – 6, 761
	HAART inicial	-0, 305	0, 194	0, 660	0, 737	0, 189 – 2, 870
	Anti-HCV	-0, 529	0, 202	0, 653	0, 589	0, 059 – 5, 916
	HbsAg	-0, 422	0, 270	0, 603	0, 656	0, 133 – 3, 220
	TB	1, 280	3, 731	0, 053	3, 598	0, 981 – 13, 189
	Constante	-5, 625	1, 896	0, 169	0, 004	0, 000 – 0, 000

HAART – tratamento antirretroviral de alta potência; TB – bacilo da tuberculose; Anti-HCV – anticorpos contra o vírus da hepatite C; HbsAg – marcador sorológico da hepatite “B”; T CD4+ – Linfócitos T CD4.

Continuação da Tabela 15 - Regressão Logística em 139 pacientes atendidos no Centro de Saúde (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos 2002 - 2008.

Passos	Variável	β	Teste Wald	P	OR	IC 95% OR
Passo 5	Sexo	1, 189	1, 996	0, 158	3, 283	0, 631 – 17, 075
	Idade	0, 984	2, 556	0, 110	2, 676	0, 801 – 8, 944
	Estado civil	0, 557	0, 711	0, 399	1, 746	0, 478 – 6, 373
	Escolaridade	0, 766	1, 196	0, 274	2, 151	0, 545 – 8, 493
	Procedência	1, 374	4, 976	0, 026	3, 952	1, 181 – 13, 219
	Categoria de exposição	0, 440	0, 315	0, 574	1, 552	0, 355 – 7, 204
	Carga viral inicial	0, 286	0, 199	0, 656	1, 331	0, 379 – 4, 678
	T CD4+ inicial	-0, 863	1, 623	0, 203	0, 422	0, 112 – 1, 592
	HAART inicial	0, 532	0, 626	0, 429	1, 702	0, 456 – 6, 352
	Anti-HCV	-0, 576	0, 242	0, 623	0, 562	0, 056 – 5, 594
	HbsAg	-0, 455	0, 320	0, 572	0, 632	0, 131 – 3, 075
	TB	1, 226	3, 597	0, 058	3, 406	0, 906 – 12, 089
	Constante	-5, 986	2, 201	0, 138	0, 003	0, 000 – 0, 000

HAART – tratamento antirretroviral de alta potência; Anti-HCV – anticorpos contra o vírus da hepatite C; TB – bacilo da tuberculose; HCV – Hepatite C; HBsAg – marcador sorológico da hepatite “B”; T CD4+ – Linfócitos T CD4.

Continuação da Tabela 15 - Regressão Logística em 139 pacientes atendidos no Centro de Saúde (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos 2002 - 2008.

Passos	Variável	β	Teste Wald	P	OR	IC 95% OR
Passo 6	Sexo	1, 140	1, 893	0, 169	3, 128	0, 616 – 15, 880
	Idade	1, 006	2, 677	0, 102	2, 736	0, 819 – 9, 137
	Estado civil	0, 504	0, 602	0, 438	1, 655	0, 464 – 5, 903
	Escolaridade	0, 739	1, 123	0, 289	2, 094	0, 534 – 8, 216
	Procedência	1, 364	4, 936	0, 026	3, 913	1, 174 – 13, 038
	Categoria de exposição	0, 517	0, 455	0, 500	1, 677	0, 373 – 7, 537
	T CD4+ inicial	-0, 816	1, 478	0, 224	0, 442	0, 119 – 1, 648
	T CD4 após HAART	0, 552	0, 598	0, 439	1, 686	0, 449 – 6, 332
	Anti-HCV	-0, 630	0, 292	0, 589	0, 533	0, 054 – 5, 224
	HbsAg	-0, 418	0, 274	0, 601	0, 658	0, 138 – 3, 149
	TB	1, 265	3, 888	0, 049	3, 542	1, 008 – 12, 450
	Constante	-5, 606	2, 044	0, 153	0, 004	0, 000 – 0, 000

HAART – tratamento antirretroviral de alta potência; TB – bacilo da tuberculose; Anti-HCV – anticorpos contra o vírus da hepatite C; HBsAg – marcador sorológico da hepatite “B”; T CD4+ – Linfócitos T CD4.

Continuação da Tabela 15 - Regressão Logística em 139 pacientes atendidos no Centro de Saúde (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos 2002 - 2008.

Passos	Variável	β	Teste Wald	P	OR	IC 95% OR
Passo 7	Sexo	1,135	1,849	0,174	3,112	0,606 – 15,992
	Idade	0,950	2,480	0,115	2,585	0,793 – 8,430
	Estado civil	0,493	0,579	0,447	1,637	0,460 – 5,829
	Escolaridade	0,682	0,961	0,327	1,979	0,505 – 7,747
	Procedência	1,431	5,589	0,018	4,184	1,277 – 13,707
	Categoria de exposição	0,590	0,610	0,435	1,803	0,411 – 7,919
	T CD4+ inicial	-0,785	1,378	0,240	0,456	0,123 – 1,692
	T CD4 após HAART	0,545	0,653	0,419	1,725	0,460 – 6,474
	Anti-HCV	-0,742	0,380	0,537	0,491	0,051 – 4,711
	TB	1,232	3,736	0,053	3,427	0,983 – 11,947
	Constante	-6,218	2,752	0,097	0,002	0,000 – 0,000

HAART – tratamento antirretroviral de alta potência; HCV – hepatite C; TB – bacilo da tuberculose; Anti-HCV – anticorpos contra o vírus da hepatite C; T CD4+ – Linfócitos T CD4.

Continuação da Tabela 15 - Regressão Logística em 139 pacientes atendidos no Centro de Saúde (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos 2002 - 2008.

Passos	Variável	β	Teste Wald	P	OR	IC 95% OR
Passo 8	Sexo	1, 102	1, 744	0, 187	3, 009	0, 587 – 15, 430
	Idade	0, 912	2, 301	0, 129	2, 489	0, 786 – 8, 086
	Estado civil	0, 566	0, 774	0, 379	1, 761	0, 489 – 6, 212
	Escolaridade	0, 703	3, 025	0, 311	2, 019	0, 518 – 7, 875
	Procedência	1, 413	5, 437	0, 020	4, 110	1, 253 – 13, 483
	Categoria de exposição	0, 564	0, 559	0, 454	1, 757	0, 401 – 7, 694
	T CD4+ inicial	-0, 798	1, 427	0, 232	0, 450	0, 112 – 1, 667
	T CD4 após HAART	0, 519	0, 589	0, 443	1, 680	0, 447 – 6, 318
	TB	1, 206	3, 628	0, 057	3, 338	0, 986 – 11, 542
	Constante	-7, 459	5, 591	0, 018	0, 001	0, 000 – 0, 000

HAART – tratamento antirretroviral de alta potência; TB – bacilo da tuberculose; T CD4+ – Linfócitos T CD4+.

Continuação da Tabela 15 - Regressão Logística em 139 pacientes atendidos no Centro de Saúde (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos 2002 - 2008.

Passos	Variável	β	Teste Wald	P	OR	IC 95% OR
Passo 9	Sexo	0,913	1,332	0,248	2,493	0,528 – 11,758
	Idade	0,886	2,229	0,135	2,426	0,758 – 7,767
	Estado civil	0,369	0,390	0,532	1,446	0,454 – 4,604
	Escolaridade	0,871	1,754	0,185	2,390	0,658 – 8,680
	Procedência	1,418	5,612	0,018	4,128	1,277 – 13,339
	T CD4+ inicial	-0,782	1,388	0,239	0,457	0,124 – 1,681
	T CD4 após HAART	0,620	0,892	0,345	1,859	0,513 – 6,735
	TB	1,171	3,432	0,064	3,226	0,934 – 11,136
	Constante	-6,562	5,218	0,022	0,001	0,000 – 0,000

HAART – tratamento antirretroviral de alta potência; TB – bacilo da tuberculose; T CD4+ – Linfócitos T CD4+.

Continuação da Tabela 15 - Regressão Logística em 139 pacientes atendidos no Hospital Dia da SES-DF entre os anos 2002 - 2008.

Passos	Variável	β	Teste Wald	P	OR	IC 95% OR
Passo 10	Sexo	0,914	1,138	0,239	2,495	0,545 – 11,425
	Idade	0,840	2,076	0,150	2,317	0,738 – 7,264
	Escolaridade	0,840	2,076	0,150	2,317	0,739 – 7,264
	Procedência	0,808	1,588	0,208	2,243	0,639 – 7,876
	T CD4+ inicial	1,418	5,640	0,018	4,128	1,281 – 13,304
	T CD4 após HAART	-0,777	1,373	0,241	0,460	0,125 – 1,686
	TB	0,504	0,848	0,357	1,830	0,506 – 6,616
	Constante	1,228	3,928	0,047	3,413	0,014 – 11,492

HAART – tratamento antirretroviral de alta potência; TB – bacilo da tuberculose; T CD4+ – Linfócitos T CD4+.

Continuação da Tabela 15 - Regressão Logística em 139 pacientes atendidos no Centro de Saúde (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos 2002 - 2008.

Passos	Variável	β	Teste Wald	P	OR	IC 95% OR
Passo 11	Sexo	1,032	1,760	0,185	2,806	0,611 – 12,88
	Idade	0,906	2,490	0,115	2,475	0,803 – 7,629
	Escolaridade	0,870	1,851	0,174	2,386	0,682 – 8,353
	Procedência	1,449	5,947	0,015	4,261	1,329 – 13,659
	T CD4+ inicial	-0,506	0,770	0,380	0,603	0,195 – 1,866
	TB	1,240	4,095	0,043	3,455	1,040 – 11,484
	Constante	-5,766	4,705	0,030	0,003	0,000 – 0,000

TB – bacilo da tuberculose; T CD4+ – Linfócitos T CD4+.

Continuação da Tabela 15 - Regressão Logística em 139 pacientes atendidos no Centro de Saúde (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos 2002 - 2008.

Passos	Variável	β	Teste Wald	P	OR	IC 95% OR
Passo 12	Sexo	0,984	1,645	0,200	2,674	0,595 – 12,027
	Idade	0,876	2,356	0,125	2,402	0,785 – 7,356
	Escolaridade	0,806	1,633	0,201	2,240	0,650 – 7,715
	Procedência	1,488	6,121	0,013	4,340	1,357 – 13,885
	TB	1,288	4,473	0,034	3,624	1,099 – 11,953
	Constante	-6,350	6,123	0,013	0,002	0,000 – 0,000

TB – bacilo da tuberculose.

Continuação da Tabela 15 - Regressão Logística em 139 pacientes atendidos no Centro de Saúde (Hospital Dia) da SES-DF entre os anos 2002 - 2008.

Passos	Variável	β	Teste Wald	P	OR	IC 95% OR
Passo 13	Sexo	0,671	0,906	0,341	1,955	0,491 – 7,780
	Idade	0,791	1,993	0,158	2,206	0,736 – 6,617
	Procedência	1,356	5,518	0,019	3,880	1,352 – 12,029
	TB	1,348	4,964	0,026	3,848	1,176 – 12,591
	Constante	-4,429	5,097	0,024	0,012	0,000 – 0,000

TB – bacilo da tuberculose.

Continuação da Tabela 15 - Regressão Logística em 139 pacientes atendidos no Hospital Dia da SES-DF entre os anos 2002 - 2008.

Passos	Variável	β	Teste Wald	P	OR	IC 95% OR
Passo 14	Idade	0,812	2,125	0,145	2,252	0,756 – 6,707
	Procedência	1,308	5,247	0,022	3,698	1,208 – 11,322
	TB	1,311	4,786	0,029	3,710	1,146 – 12,008
	Constante	-3,508	4,353	0,037	0,030	0,000 – 0,000

TB – bacilo da tuberculose.

Continuação da Tabela 15 - Regressão Logística em 139 pacientes atendidos no Hospital Dia da SES-DF entre os anos 2002 - 2008.

Passos	Variável	β	Teste Wald	P	OR	IC 95% OR
Passo 14	Procedência	1,188	4,584	0,032	3,280	1,106 – 9,731
	TB	1,340	5,098	0,024	3,820	1,194 – 12,229
	Constante	-2,173	2,567	0,109	0,114	0,000 – 0,000

TB – bacilo da tuberculose.

6 DISCUSSÃO

A falha virológica foi de 12,2% superando o sucesso alcançado em vários estudos internacionais de 80% (55). Entre as variáveis socioeconômicas e demográficas apenas a procedência e o fato de ser originário da Região Centro-Oeste, que inclui o Distrito Federal, mostrou-se associado à ocorrência da falha virológica no estudo. A literatura sobre o tema indica que a infecção pelo HIV é suficientemente difundida, sugerindo que o HIV é uma epidemia multidimensional, com fatores demográficos, residenciais, sociais, biológicos e comportamentais, todos exercendo significância sobre o indivíduo infectado com HIV (56). Isto decorre da maior possibilidade do uso de drogas injetáveis no começo da infecção pelo HIV nesta região que nas demais regiões do país. Talvez, isto seja um marcador estrutural social natural mais complexo quando comparado com aqueles que migram de outras regiões para o Distrito Federal em razão da diversificação e da provável recombinação de outros subtipos de HIV nesta região.

A CV inicial em mais da metade dos casos, situava-se na faixa superior a 100.000 cópias/mL. Após o início da HAART, o perfil encontrado modificou-se substancialmente em mais de 70% dos pacientes situados na faixa inferior a 50 cópias/mL. Este resultado reafirma a eficácia da HAART, que reduz drasticamente a CV do HIV, bloqueando a replicação em vários pontos do ciclo viral, mas o efeito em longo prazo da HAART sobre a CV permanece obscuro (57, 58).

A CV inicial não está associada com significância estatística na ocorrência da falha virológica. Entretanto, verifica-se a presença de maior incidência de falha virológica entre aqueles que tinham CV maior que 100.000 cópias/mL no início da instituição da HAART. A meta virológica em pacientes sob HAART é atingir níveis CV plasmática abaixo de 50 cópias/mL quando duas ou mais drogas potentes são utilizadas. Esses resultados destacam a importância do cumprimento de sucesso primário e reforçam a necessidade de trabalhar sobre a adesão de tais pacientes. Alguns autores sugerem (20) que, aqueles com CV basais superiores a esse patamar de 100.000

cópias/mL, tiveram um ritmo mais lento para alcançar supressão viral. No entanto, um potente e bem tolerado regime profilático com HAART pode melhorar a contagem de células T CD4+ no início, durante e após HAART.

Para os autores (59) os pacientes que permaneceram em falha terapêutica de HAART, a CV nos próximos doze meses aumenta a um ritmo relativamente lento. Em contraste, a contagem de T CD4+ mantém-se estável e o tempo de curso de replicação do vírus em doentes com falha virológica não foi totalmente esclarecido. Os autores (60) sugerem que a falta de supressão completa e a replicação viral contínua permitem o desenvolvimento de variantes HIV com diferentes graus de resistência. Isso resulta, não só na falha do tratamento, mas aumenta o risco de disseminação de vírus mais resistentes (resistência primária).

Concluem os autores (18) que a CV plasmática prediz fortemente a taxa de decréscimo na contagem de T CD4+ e progressão para a AIDS e morte. Porém o prognóstico de pessoas infectadas pelo vírus HIV é mais rigorosamente definido pela combinação da medição da CV no plasma e da contagem de T CD4+.

No presente estudo, à contagem de T CD4+ inicial antes da HAART situava-se na faixa de 0-200 células/mm³. Após o tratamento observou-se mudança relevante no perfil dos pacientes em termos dessa contagem de T CD4+. De fato, na faixa menor de 0 - 200 células/mm³ agora permaneciam menos de 37% dos casos. Os pacientes tratados têm um aumento de T CD4+, ao passo que os pacientes não tratados experimentaram uma diminuição. Entretanto, advogam outros autores (61, 62) que, aproximadamente um terço dos indivíduos que recebem terapia antirretroviral não atingirá contagens de T CD4+ acima de 500 células/mL após cinco anos, apesar de redução contínua da CV.

Observa-se no presente estudo, que os valores iniciais de T CD4+ maiores de 200 células/mm³ não se mostraram estatisticamente associados à falha virológica, porém a incidência de falha neste grupo foi visivelmente menor que naqueles com T CD4+ inicial menor que 200 células/mm³. De acordo com os autores (21) a contagem de células T CD4+ é melhor preditor de supressão viral induzida pela CV em combinação com a terapia tripla. Entretanto, para supressão da CV a níveis indetectáveis, é necessário

conseguir uma ótima resposta na contagem de T CD4+ nos pacientes em terapia antirretroviral tripla. Os dados indicam que a máxima supressão da replicação viral continua a ser o principal objetivo da terapia. A CV e a contagem de células T CD4+ após HAART constituem os indicadores de prognóstico do sucesso do tratamento ao longo prazo de CV no plasma em quatro, oito ou doze semanas após o início do tratamento, porque as mudanças favoráveis são preditivas de sucesso duradouro em seis meses ou mais (63).

Outra variável importante utilizada no estudo foi o tratamento antirretroviral inicial com combinações de 2 ITRNs + 1 TRNN, ou dois 2 ITRNs + 1 IP. Na continuidade do tratamento, essa distribuição se modificou levemente para a primeira e para segunda combinação. O tratamento inicial com qualquer regime baseado em ITRNN ou um IP, mas não os dois juntos, é uma boa estratégia para a gestão ao longo prazo do tratamento antirretroviral em pacientes virgens com o HIV. Além disso, a recente disponibilidade de novos agentes antirretrovirais para o tratamento do HIV aumentou as opções de tratamento e melhorou a durabilidade, tolerabilidade e eficácia ao longo prazo da HAART. Segundo os autores, (17) em pacientes multifalhados, se pelo menos duas drogas ativas não puderem ser utilizadas, o esquema em uso deve ser mantido até que novos medicamentos estejam disponíveis, partindo do princípio que há uma estabilidade imunológica e clínica, a fim de evitar o uso de uma droga de um único princípio que geralmente leva a um rápido desenvolvimento de resistência, limitando ainda mais as opções de tratamento futuro. Interpretam os autores (36) que os pacientes em primeira linha de HAART que mantêm a CV indetectável consistente por um ano, apresentam um baixo risco de falha virológica.

No presente estudo, os pacientes HIV coinfectados com o marcador sorológico HbsAg e Anti- HCV tiveram taxa de prevalência de 7,2% e 22,3% respectivamente. Estes resultados corroboram estudos realizados em Florianópolis, Brasil (64, 65), no qual os pacientes infectados pelo HIV obtiveram prevalência de 69,5% e 54,7% para a hepatite B e hepatite C, respectivamente. A prevalência vem aumentando e possivelmente pelo aumento do uso de drogas injetáveis e uma rota alternativa (sexual) nestes pacientes.

A infecção causada pelo Anti-HCV e HbsAg não se mostrou associada à falha virológica, porém, os impactos de longo prazo sobre a morbidade e a mortalidade continuam a ser determinados. No estudo reportado pelo autor (66) a infecção crônica pelo HBV aumentou significativamente a mortalidade relacionada em pacientes coinfectedos com o HIV, mas não teve impacto sobre a progressão para AIDS ou em respostas virais e imunológicas de HAART.

No presente estudo, a comorbidade com a infecção causada pelo bacilo da tuberculose teve influencia significativa na ocorrência da falha virológica. Alguns estudos demonstram que a doença micobacteriana foi um dos principais contribuintes para esta letalidade (67). Atenção especial deve ser dada ao diagnóstico precoce da tuberculose durante o HAART precoce. Além disso, a infecção pelo HIV aumenta o risco de reativação da tuberculose latente, a progressão de uma nova infecção ou re-infecção para doença ativa, e aceleração de curso natural da doença, inclusive aumentando o risco do surgimento de cepas resistentes aos medicamentos habituais. A tuberculose também acelera o curso da doença induzida pelo vírus HIV através da ativação da replicação virológica e acentua o declínio das células T CD4+ (68).

Apesar dos enormes avanços em consequência do impacto de HAART relacionado à morbidade e mortalidade em pacientes com HIV/AIDS, os pacientes continuam e continuarão a falhar terapêuticamente frente às classes de HAART disponíveis no momento. Os resultados apresentados reforçam a importância da monitorização dos marcadores biológicos T CD4+ e CV nos pacientes que vivem com e sem AIDS, tanto para se assegurar que a replicação viral está sob controle, como garantir a manutenção da reconstituição imune compatível com a vida e prever os riscos de desenvolvimento de resistência e falhas terapêuticas no curso do tratamento dos portadores da infecção.

Salienta-se como limitação deste estudo, o tamanho da amostra que em razão do estudo ter sido feito com coleta retrospectiva e informações retiradas de prontuários de um serviço, determinaram várias exclusões em virtude de falta informação dos dados laboratoriais e do acompanhamento clínico. A amostra obtida, desta maneira talvez tenha tido uma capacidade

limitada para evidenciar as diferenças preditoras de risco tanto para o T CD4+ como para CV em pacientes virgens de tratamento, porém, estes fatores devem ser observados. É possível que com uma coorte maior de pacientes e com seguimento de tempo maior, estes preditores provavelmente, mostrariam evidências estatisticamente mais consistentes.

Outras limitações que devem ser destacadas referem-se à possibilidade de se verificar a associação das coinfeções com hepatite B e C, pois, não se dispunha de todos os dados relativos ao estudo evolutivo destas comorbidades. É possível que se tivéssemos um grupo homogêneo de pacientes já em estado avançado desta patologia, pudéssemos verificar maiores risco de falha virológica. Os dados sociodemográficos foram colhidos do prontuário e não por meio de entrevista, tal fato também pode ter enviesado os resultados da análise de associação entre o insucesso terapêutico e tais variáveis. No entanto estes dados de serviço e estas variáveis são limitações que a realidade impõe.

Considerando as limitações e as dificuldades de realizar estudos em serviço de rotina, consideram-se de grande relevância os achados encontrados, pois se pode concluir que mesmo em condições não ideais de uma pesquisa clínica, os pacientes tratados nesta unidade têm sucesso virológico de 88% até um ano de tratamento, fato que permite predizer que a durabilidade do primeiro esquema será melhor que a esperada em muitos outros centros internacionais (55) e que a tuberculose é uma infecção prioritária a ser rastreada o mais precocemente possível e que valores baixos de T CD4+ e elevados de CV pré-tratamento, devem ser considerados na instituição terapêutica, especialmente quando novas classes de antirretrovirais forem disponíveis e tiverem desempenho superior tanto na supressão viral como na reconstituição imune.

7 CONCLUSÃO

Os marcadores CV e linfócitos CD4 em HIV são necessários para avaliar a falha virológica em pacientes virgens de HAART com o tempo. No entanto, atenção especial deve ser dada ao diagnóstico precoce da tuberculose durante o HAART precoce.

Os resultados apresentados reforçam a importância da monitorização dos marcadores biológicos T CD4+ e CV nos pacientes que vivem com e sem AIDS.

A falha virológica é a mais precoce, prediz o aumento da CV, causa o decréscimo na contagem de linfócitos CD4 em consequência é responsável pelos piores resultados sob HAART.

A procedência, o fato de ser originário da Região Centro-Oeste que inclui o Distrito Federal, mostrou-se associado à ocorrência da falha virológica que foi de 12,2% superando o sucesso alcançado em vários estudos nacionais e internacionais de 80%.

8 RECOMENDAÇÃO

No combate à AIDS a terapia da combinação de antirretrovirais, conhecida como "coquetel", é preocupante a variação do vírus HIV, que leva a uma progressão muito rápida para o estágio sintomático de AIDS. A necessidade de novas drogas tem imperado e alguns pesquisadores defendem atualmente o início da terapêutica em fases mais precoces da doença, mesmo em pacientes assintomáticos com contagem de células T CD4+ entorno de 500.

Estudos multicêntricos demonstram redução da falha virológica, em pacientes tratados com HAART com elevação de linfócitos T CD4+ e redução nos títulos de CV. Os pacientes cujas CV são reduzidas e mantidas abaixo de 50 cópias apresentam um risco muito menor de desenvolver falha virológica podendo, porém, desenvolvê-la ao longo do tempo. Embora não se saiba o motivo, as pessoas cujas CV permanecem altas ou sofrem rebote no período em que estão tomando medicamentos anti-HIV podem, ainda, aumentar continuamente o nível de T CD4+ e retardar o progresso da doença.

Recomenda-se o diagnóstico precoce da falha virológica, o monitoramento das cepas de resistências primárias, convém melhorar a adesão desses pacientes, observar a posologia, evitar interações medicamentosas, melhorar o acompanhamento clínico e laboratorial, garantir acesso aos exames de genotipagem, fenotipagem, teste de tropismo por novas drogas e melhorar a informação quanto aos dados destes pacientes. A notável habilidade do HIV de desenvolver resistência a agentes antirretrovirais específicos está entre os fatores mais importantes que conduzem à falha do tratamento de pacientes infectados pelo HIV que apresentam falha virológica. No entanto, é importante começar a vigilância da resistência em algum momento, a fim de evitar o acometimento do sistema imunológico e o aparecimento de cepas multiresistentes.

9 REFERÊNCIAS

1. Maplanka C. AIDS: is there an answer to the global pandemic? The immune system in HIV infection and control. *Viral Immunol*2007 Sep;20(3):331-42.
2. Bokazhanova A, Rutherford GW. The epidemiology of HIV and AIDS in the world. *Coll Antropol*2006 Dec;30 Suppl 2:3-10.
3. Brasil, Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico, Secretaria de Vigilância em Saúde - Programa Nacional de DST e AIDS disponível em: http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7B31A56BC6-307D-4C88-922D-6F52338D0BF4%7D/Boletim2008_vers%E3o1_6.pdf acesso em:21.04.2010.
4. Chequer P. [Sexual behavior and perceptions of the Brazilian population regarding HIV/AIDS. Foreword]. *Rev Saude Publica*2008 Jun;42 Suppl 1:5-6.
5. Gonda MA. Molecular genetics and structure of the human immunodeficiency virus. *J Electron Microscop Tech*1988 Jan;8(1):17-40.
6. Traynor K. CDC guidelines address treatment of HIV, STD infections. *Am J Health Syst Pharm*2002 Jul 1;59(13):1224, 8.
7. Poli G, Pantaleo G, Fauci AS. Immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*1993 Aug;17 Suppl 1:S224-9.
8. Huang ST, Lee HC, Liu KH, Lee NY, Ko WC. Acute human immunodeficiency virus infection. *J Microbiol Immunol Infect*2005 Feb;38(1):65-8.
9. CDC revises HIV classification system, AIDS definition. *W V Med J*1993 Feb;89(2):74.

10. Johnson D. Therapeutic management of HIV. *Oral Dis*2002;8 Suppl 2:17-20.
11. Tozser J. Stages of HIV replication and targets for therapeutic intervention. *Curr Top Med Chem*2003;3(13):1447-57.
12. Battegay M, Fehr J, Fluckiger U, Elzi L. Antiretroviral therapy of late presenters with advanced HIV disease. *J Antimicrob Chemother*2008 Jul;62(1):41-4.
13. Gay CL, Cohen MS. Antiretrovirals to Prevent HIV Infection: Pre- and Postexposure Prophylaxis. *Curr Infect Dis Rep*2008 Jul;10(4):323-31.
14. Sension MG. Long-Term suppression of HIV infection: benefits and limitations of current treatment options. *J Assoc Nurses AIDS Care*2007 Jan-Feb;18(1 Suppl):S2-10.
15. Resino S, Bellon JM, Ramos JT, Resino R, Gurbindo MD, Mellado MJ, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on CD4+ T cells and viral load of children with AIDS: a population-based study. *AIDS Res Hum Retroviruses*2004 Sep;20(9):927-31.
16. Pasternak AO, Adema KW, Bakker M, Jurriaans S, Berkhout B, Cornelissen M, et al. Highly sensitive methods based on seminested real-time reverse transcription-PCR for quantitation of human immunodeficiency virus type 1 unspliced and multiply spliced RNA and proviral DNA. *J Clin Microbiol*2008 Jul;46(7):2206-11.
17. Moreno Cuerda VJ, Rubio Garcia R, Morales Conejo M. [New therapeutic options in protracted HIV-infected patients with virological failure]. *Med Clin (Barc)*2008 Jan 26;130(2):66-70.

18. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997 Jun 15;126(12):946-54.
19. Smith RJ, Aggarwala BD. Can the viral reservoir of latently infected CD4(+) T cells be eradicated with antiretroviral HIV drugs? *J Math Biol* 2009 Jan 23.
20. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V, et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001 Nov 28;286(20):2560-7.
21. Skowron G, Street JC, Obee EM. Baseline CD4(+) cell count, not viral load, correlates with virologic suppression induced by potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 Dec 1;28(4):313-9.
22. Wood E, Yip B, Hogg RS, Sherlock CH, Jahnke N, Harrigan RP, et al. Full suppression of viral load is needed to achieve an optimal CD4 cell count response among patients on triple drug antiretroviral therapy. *AIDS* 2000 Sep 8;14(13):1955-60.
23. Li TS, Tubiana R, Katlama C, Calvez V, Ait Mohand H, Autran B. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998 Jun 6;351(9117):1682-6.
24. Grelli S, D'Ettore G, Lauria F, Montella F, Di Traglia L, D'Agostini C, et al. CD4+ lymphocyte increases in HIV patients during potent antiretroviral therapy are dependent on inhibition of CD8+ cell apoptosis. *Ann N Y Acad Sci* 2003 Dec;1010:560-4.
25. Palfreeman A, Huengsborg M. 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection, Athens, 28-31 October 2001. *Sex Transm Infect* 2002 Apr;78(2):149.

26. CDC recommends new guidelines for HIV tracking. Centers for Disease Control and Prevention. *AIDS Alert* 1999 Feb;14(2):17-8.
27. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services and Henry J. Kaiser Family Foundation. *MMWR Recomm Rep* 1998 Apr 24;47(RR-5):43-82.
28. Giaquinto C, Morelli E, Fregonese F, Rampon O, Penazzato M, de Rossi A, et al. Current and future antiretroviral treatment options in paediatric HIV infection. *Clin Drug Investig* 2008;28(6):375-97.
29. De Clercq E. New developments in anti-HIV chemotherapy. *Biochim Biophys Acta* 2002 Jul 18;1587(2-3):258-75.
30. De Clercq E. New developments in anti-HIV chemotherapy. *Curr Med Chem* 2001 Nov;8(13):1543-72.
31. Gatanaga H. [Integrase inhibitor, CCR5 antagonist, fusion inhibitor]. *Nippon Rinsho* Mar;68(3):520-4.
32. De Jose Gomez MI. [Anti-retroviral treatment of HIV infection in the child]. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1998 May-Jun;26(3):139-44.
33. Pinganaud C, Goujard C. [Management of antiretroviral treatment in HIV-infected patients exhibiting virologic failure]. *Presse Med* 2002 Jun 22;31(22):1034-40.
34. Vergu E, Mallet A, Golmard JL. Available clinical markers of treatment outcome integrated in mathematical models to guide therapy in HIV infection. *J Antimicrob Chemother* 2004 Feb;53(2):140-3.
35. Gallant JE. Drug resistance after failure of initial antiretroviral therapy in resource-limited countries. *Clin Infect Dis* 2007 Feb 1;44(3):453-5.

36. Geretti AM, Smith C, Haberl A, Garcia-Diaz A, Nebbia G, Johnson M, et al. Determinants of virological failure after successful viral load suppression in first-line highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther*2008;13(7):927-36.
37. Turner BJ, Hecht FM, Ismail RB. CD4+ T-lymphocyte measures in the treatment of individuals infected with human immunodeficiency virus type 1. A review for clinical practitioners. *Arch Intern Med*1994 Jul 25;154(14):1561-73.
38. Dragsted UB, Mocroft A, Vella S, Viard JP, Hansen AB, Panos G, et al. Predictors of immunological failure after initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: a EuroSIDA study. *J Infect Dis*2004 Jul 1;190(1):148-55.
39. Garcia F, Vidal C, Plana M, Cruceta A, Gallart MT, Pumarola T, et al. Residual low-level viral replication could explain discrepancies between viral load and CD4+ cell response in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*2000 Feb;30(2):392-4.
40. Kantor R, Diero L, DeLong A, Kamle L, Muyonga S, Mambo F, et al. Misclassification of first-line antiretroviral treatment failure based on immunological monitoring of HIV infection in resource-limited settings. *Clin Infect Dis*2009 Aug 1;49(3):454-62.
41. Bossi P, Tubiana R, Calvez V, Peytavin G, Katlama C, Bricaire F. [Management of therapeutic failure in HIV-infected patients]. *Presse Med*2001 Apr 28;30(16):806-12.
42. Chen X, Xing H, He JM, Zheng J, Zou XB, Ruan YH, et al. [Study on the threshold of HIV-1 drug resistance in Hunan province]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*2008 Aug;29(8):787-9.
43. Tossing G. Therapy of chronic hepatitis B and C and treatment options in HCV-HIV co-infection--European Conference on Infectious Diseases and

Tropical Medicine, EuCID 2001, 3-6 May 2001, Leipzig. Eur J Med Res 2001 Jun 28;6(6):272-4.

44. Feller L, Anagnostopoulos C, Bouckaert M, Raubenheimer EJ. HIV/TB co-infection: literature review and report of multiple tuberculosis oral ulcers. SADJ 2005 Sep;60(8):330-2, 43.

45. Brasil, Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV 2008. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EFDAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7B762E0EBF-A859-4779-8A92-704EB1F3B290%7D/consensoAdulto005c_2008montado.pdf> acesso em 19.04.2008.

46. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hepatites_virais_brasil_atento.pdf> acesso em: 19.04. 2005.

47. Braga EL, Lyra AC, Ney-Oliveira F, Nascimento L, Silva A, Brites C, et al. Clinical and epidemiological features of patients with chronic hepatitis C co-infected with HIV. Braz J Infect Dis 2006 Feb; 10(1): 17-21.

48. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual técnico para o controle da tuberculose: cadernos de atenção básica / Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde Departamento de Atenção Básica, Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_controle_tuberculose.pdf> acesso em: 19.04.2005.

49. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST AIDS. Disponível em:

<http://sistemas.aids.gov.br/gerencial/documentos/siclom_operacional/guia_ref_rapida.pdf> acesso em: 20.04.2010.

50. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS, Sistema Logístico de Medicamentos. Disponível em:
<http://sistemas.aids.gov.br/gerencial/documentos/siclom_operacional/guia_ref_rapida.pdf> acesso em 21.04.2010.

51. Brasil, Instituto Brasileiro e Geográfico. Disponível em:
<<http://www.ibge.gov.br/home>> acesso em 20.04.2010.

52. Brasil, Brasília, Lista de Regiões Administrativas do Distrito Federal. Disponível<http://pt.wikipedia.org/wiki/Regi%C3%B5es_administrativas_do_Distrito_Federal> acesso em: 21.04.2010.

53. Brasil, Lei de Diretrizes e Base da Educação Nacional. Disponível em:
<<http://portal.mec.gov.br/arquivos/pdf/ldb.pdf>> acesso em:20.04.2010.

54. SPSS (Statistical Package for Social Science) versão 17.0 (NORUSIS, M.J. SPSS: statistical data analysis, reference guide. Chicago, SPSS Inc., 1990).
site:<<http://www.washington.edu/uware/spss/docs/SPSS%20Statistics%20Brief%20Guide%2017.0.pdf>>.

55. Faucher JF, Challier B, Chirouze C, Drobacheff C, Fischer P, Lang JM, et al. [Predictive factors of virological response to primary antiretroviral treatment]. Presse Med2004 Mar 13;33(5):310-5.

56. Johnson K, Way A. Risk factors for HIV infection in a national adult population: evidence from the 2003 Kenya Demographic and Health Survey. J Acquir Immune Defic Syndr2006 Aug 15;42(5):627-36.

57. Viral load and progression. PI Perspect1997 Mar(No 21):6-7.

58. Cole SR, Hernan MA, Anastos K, Jamieson BD, Robins JM. Determining the effect of highly active antiretroviral therapy on changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA viral load using a marginal structural left-censored mean model. *Am J Epidemiol* 2007 Jul 15;166(2):219-27.
59. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Miller V, Katlama C, Ledergerber B, Vella S, et al. Changes in viral load in people with virological failure who remain on the same HAART regimen. *Antivir Ther* 2003 Apr;8(2):127-36.
60. Asjo B, Langeland N. [Drug resistance in HIV infection]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2008 Nov 20;128(22):2593-6.
61. Koegl C, Wolf E, Hanhoff N, Jessen H, Schewe K, Rausch M, et al. Treatment during primary HIV infection does not lower viral set point but improves CD4 lymphocytes in an observational cohort. *Eur J Med Res* 2009 Jul 22;14(7):277-83.
62. Battegay M, Nuesch R, Hirschel B, Kaufmann GR. Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis* 2006 May;6(5):280-7.
63. Piliero PJ. Early factors in successful anti-HIV treatment. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)* 2003 Jan-Mar;2(1):10-20.
64. Briat A, Dulioust E, Galimand J, Fontaine H, Chaix ML, Letur-Konirsch H, et al. Hepatitis C virus in the semen of men coinfectd with HIV-1: prevalence and origin. *AIDS* 2005 Nov 4;19(16):1827-35.
65. Treitinger A, Spada C, Ferreira LA, Neto MS, Reis M, Verdi JC, et al. Hepatitis B and hepatitis C prevalence among blood donors and HIV-1 infected patients in Florianopolis--Brazil. *Braz J Infect Dis* 2000 Aug;4(4):192-6.

66. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005 Mar 24;19(6):593-601.

67. Bekker LG, Orrell C, Reader L, Matoti K, Cohen K, Martell R, et al. Antiretroviral therapy in a community clinic--early lessons from a pilot project. *S Afr Med J* 2003 Jun;93(6):458-62.

68. Goldfeld A, Ellner JJ. Pathogenesis and management of HIV/TB co-infection in Asia. *Tuberculosis (Edinb)* 2007 Aug;87 Suppl 1:S26-30.

ANEXO**QUESTIONÁRIO APLICADO**

PREDITORES DE FALHA VIROLÓGICA EM PACIENTES TRATADOS COM HAART EM BRASÍLIA, DISTRITO FEDERAL, NOS ANOS 2002-2008.

Variável	Categorias	Prontuário
Nome		
Sexo	Masculino	
	Feminino	
Idade	20-40 anos	
	41-65 anos	
Cor	Branca	
	Parda	
	Negra	
Estado civil	Solteiro	
	Separado	
	Casado	
	União Estável	
	Viúvo	

Variável	Categorias	Local
Nível de escolaridade	Fundamental incompleto	
	Fundamental completo	
	Médio completo	
	Médio incompleto	
	Superior completo	
	Superior incompleto	
	Analfabeto	
Bairro	Plano piloto	
	Guará	
	Ceilândia	
	Taguatinga	
	Bandeirante	
	Gama	
	Sobradinho	
	Planaltina	
	Entorno de Brasília	

Variável	Categorias	Local
Procedência	Norte	
	Nordeste	
	Sul	
	Sudeste	
	Centro-Oeste	
Categoria de exposição	Acidente de trabalho	
	Bissexual	
	Heterossexual	
	Homossexual	
	Transfusão	
	UDI	
CV inicial		
CV após tratamento		
T CD4 inicial		
T CD4 após HAART		
HbsAg		
Anti-HCV		

Variável	Categorias	Resultados
Tuberculose	BAAR lâmina	Positivo
		Negativo
	Cultura	Positivo
		Negativo
	Falha virológica	Sim
		Não
	Falha imunológica	Sim
		Não
	Falha terapêutica	Sim
		Não
