

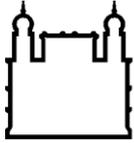
MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado em Medicina Tropical

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES HIV
POSITIVOS EM INÍCIO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NO PIAUÍ**

GEÓRGIA MARIA IZIDÓRIO AGOSTINHO

Teresina
Novembro de 2015



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

GEÓRGIA MARIA IZIDÓRIO AGOSTINHO

Caracterização clínica e epidemiológica de pacientes HIV positivos em início de terapia antirretroviral no Piauí

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical

Orientador: Prof. Dr. Filipe Aníbal Carvalho Costa

TERESINA

Novembro de 2015

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

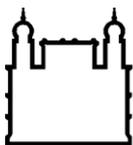
A275 Agostinho, Geórgia Maria Izidório

Caracterização clínica e epidemiológica de pacientes HIV positivos em início de terapia antirretroviral no Piauí / Geórgia Maria Izidório Agostinho. – Teresina, 2015.
xiv, 50 f. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2015.
Bibliografia: f. 42-49

1. HIV. 2. AIDS. 3. Terapia antirretroviral. 4. Início de tratamento. I. Título.

CDD 616.9792



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

GEÓRGIA MARIA IZIDÓRIO AGOSTINHO

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES HIV
POSITIVOS EM INÍCIO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NO PIAUÍ**

ORIENTADOR: Prof. Dr. Filipe Aníbal Carvalho Costa

Aprovada em: 17/11/15

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Kelsen Dantas Eulálio (IDTNP) - Presidente

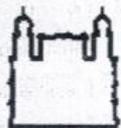
Profa. Dra. Dorcas Lamounier Costa (UFPI)

Profa. Dra. Martha Cecilia Suárez Mutis (IOC-Fiocruz)

Prof. Dr. Régis Bernardo Brandim Gomes (Fiocruz-PI) - Suplente

Profa. Dra. Maria do Amparo Salmito Cavalcanti (IDTNP) - Suplente

Teresina, 17 de novembro de 2015



Ministério da Saúde

Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Oswaldo Cruz

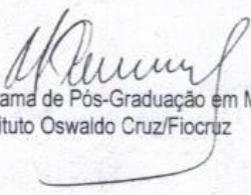
DECLARAÇÃO

Declaramos, para fins curriculares, que Geórgia Maria Izidório Agostinho, sob orientação do Dr. Filipe Anibal Carvalho Costa, foi aprovada em 17/11/2015, em sua defesa de dissertação de mestrado intitulada: **"Caracterização clínica e epidemiológica de pacientes HIV positivos em início de terapia antiretroviral no Piauí"**, área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias. A banca examinadora foi constituída pelos Professores: Dr^a. Martha Cecilia Suárez Mutis - IOC/FIOCRUZ (presidente), Dr^a. Dorcas Lamounier Costa - UFPI/PI e Dr. Kelsen Dantas Eulálio - UFPI/PI e como suplentes: Dr. Regis Bernardo Brandim Gomes - FIOCRUZ-PIAUI e Dr^a. Maria do Amparo Salmito Cavalcanti - IDTNP/PI.

A Pós-graduação *Stricto sensu* em Medicina Tropical (Mestrado e Doutorado) está credenciada pela CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, de acordo com Portaria nº. 1740, de 20.12.94, do Ministro de Estado da Educação e do Desporto, e com a Portaria nº. 840, de 22.12.94, tendo validade no Brasil para todos os efeitos legais, e alcançando conceito 5 (cinco) na última avaliação trienal da CAPES.

Informamos ainda que, de acordo com as normas do Programa de Pós-graduação, a **liberação do Diploma e do Histórico Escolar** está condicionada à entrega da versão definitiva da dissertação/tese em capa espiral (1 cópia), juntamente com o termo de autorização de divulgação da dissertação/tese *on line* e o CD-rom com a dissertação completa em PDF.

Rio de Janeiro, 17 de novembro de 2015.


Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical
Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz

**Aos meus anjos na Terra, José Neto e
Maria Auxiliadora, a quem por direito
pertence essa conquista.
À flor Líria Maria, meu motivo e
minha razão!**

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela pelo acolhimento como sede da pesquisa;

Aos professores do Mestrado em Medicina Tropical da Fiocruz pela dedicação e entusiasmo;

Aos colegas do Mestrado em Medicina Tropical da Fiocruz pelo companheirismo;

A Hérica Amaral pela disponibilidade e auxílio;

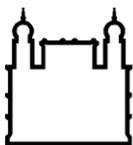
A Robert Eduardo pela audiência em todas as horas;

Aos amigos Felipe Duailibe, Polyanna Campos, Bernadete Vieira e Nayse Galvão pelas pacientes leituras;

A Deus!

“Vivendo, se aprende; mas o que se aprende, mais, é só a fazer outras maiores perguntas”

João Guimarães Rosa



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES HIV POSITIVOS EM INÍCIO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NO PIAUÍ

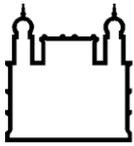
RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

Geórgia Maria Izidório Agostinho

O uso de antirretrovirais no tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) reduz a morbidade e a mortalidade relacionadas à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e previne a transmissão sexual do vírus. Publicações recentes demonstram claramente os benefícios do início precoce da terapia antirretroviral, dando suporte para mudanças em protocolos nacionais de manejo da AIDS, inclusive no Brasil. Esse conhecimento contrasta com a realidade de início postergado de terapia a qual os pacientes portadores de HIV são submetidos em todo o mundo. O objetivo do presente estudo é descrever as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de indivíduos com HIV em início de tratamento no serviço de referência do estado do Piauí, identificar a frequência de tratamento tardio e avaliar os fatores associados ao início de terapia em fases avançadas de imunossupressão. Trata-se de estudo transversal incluindo indivíduos com diagnóstico de infecção pelo HIV atendidos no ambulatório do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela (IDTNP) que iniciaram tratamento antirretroviral de julho a dezembro de 2014. Os dados foram obtidos por análise de prontuários e fichas de notificação. A contagem média de células T CD4 ao início da terapia foi de 306,4 cél/mm³ e 37,8% dos indivíduos iniciaram tratamento com CD4 igual ou inferior a 200 cél/mm³. A média de tempo entre o diagnóstico da infecção pelo HIV e o início da terapia foi de 11,3 meses e 76,9% dos indivíduos avaliados iniciaram tratamento com seis meses ou menos do diagnóstico. Do total de pacientes, 62,7% tinham o registro de pelo menos uma intercorrência clínica no momento da introdução da terapia ou nos três meses antecedentes. Houve uma grande frequência de início precoce de terapia do ponto de vista cronológico, entretanto foi demonstrada associação entre terapia precoce e baixas contagens de células CD4, altas cargas virais para o HIV e presença de sintomas clínicos, levantando o problema do diagnóstico tardio do HIV, já em fases avançadas de imunossupressão.

Palavras-chave: HIV, AIDS, terapia antirretroviral, início de tratamento



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

CLINICAL-EPIDEMIOLOGIC AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF HIV POSITIVE PATIENTS STARTING ANTIRRETROVIRAL THERAPY IN PIAUI

ABSTRACT

MASTER DISSERTATION IN MEDICINA TROPICAL

Geórgia Maria Izidório Agostinho

The use of antirretroviral drugs in the treatment of infection by human immunodeficiency virus (HIV) reduces morbidity and mortality related to the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and prevents the sexual transmission. Recent publications clearly demonstrate the benefits of early initiation of antirretroviral therapy, providing support for changes in national AIDS management protocols, including Brazil. This knowledge contrasts with the actually delayed therapy which HIV patients are subjected worldwide. The aim of this study is to describe the epidemiological, clinical and laboratory characteristics of HIV patients starting treatment in Piauí state referral service, identify the delayed treatment frequency and evaluate the factors associated with therapy in advanced stages of immunosuppression. It is transversal study of individuals diagnosed with HIV infection treated at the Institute of Tropical Diseases Natan Portela (IDTNP) who started antirretroviral therapy from July to December 2014. The data were obtained from medical records and reporting forms. The mean CD4 + T cells count at the initiation of therapy was 306.4 cells/mm³ and 37.8% of subjects started treatment with CD4 equal to or less than 200 cells/mm³. The mean time between the diagnosis of HIV infection and the onset of therapy was 11.3 months and 76.9% of the individuals started treatment within six months of diagnosis or less. Of all patients, 62.7% had a record of at least one clinical complication at the time of introduction of therapy or in the preceding three months. There was a high proportion of early onset of therapy from a chronological point of view, however it was demonstrated association between early therapy and low CD4 cell counts, high viral loads for HIV and the presence of clinical symptoms, raising the problem of late diagnosis of HIV, already in advanced stages of immunosuppression.

Keywords: HIV, AIDS, antirretroviral therapy, treatment onset

ÍNDICE

RESUMO	VVIII
ABSTRACT	IX
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 A descoberta do vírus da imunodeficiência humana.....	1
1.2 O advento da terapia antirretroviral	3
1.3 Evidências sobre o momento ideal para introdução da terapia antirretroviral	6
1.4 A evolução das diretrizes de tratamento clínico da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.....	12
1.5 A realidade da introdução da terapia antirretroviral	16
1.6 Justificativa.....	19
2 OBJETIVOS	20
2.1 Objetivo Geral.....	20
2.2 Objetivos Específicos	20
3 MATERIAL E MÉTODOS	21
4 RESULTADOS	24
5 DISCUSSÃO	34
6 CONCLUSÕES	40
7 PERSPECTIVAS	41
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
9 APÊNDICE – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 01. Características epidemiológicas dos pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

Tabela 02. Tempo entre o diagnóstico da infecção pelo HIV e o início da terapia antirretroviral em pacientes em começo de tratamento no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

Tabela 03. Média de tempo entre o diagnóstico da infecção pelo HIV e o início da terapia antirretroviral específica em pacientes em começo de tratamento no IDTNP de julho a dezembro de 2014, conforme sexo, escolaridade, procedência e modo de aquisição.

Tabela 04. Contagem de células CD4 em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

Tabela 05. Média de contagem de células CD4 em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014, conforme sexo, escolaridade, procedência, modo de aquisição e tempo entre diagnóstico e tratamento.

Tabela 06. Associação entre tempo decorrido do diagnóstico ao tratamento e contagem basal de células CD4 em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

Tabela 07. Carga viral em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

Tabela 08. Média de carga viral em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014, conforme sexo, escolaridade, procedência, modo de aquisição e tempo entre diagnóstico e tratamento.

Tabela 09. Associação entre tempo decorrido do diagnóstico ao tratamento e carga viral basal em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

Tabela 10. Frequência de intercorrências clínicas registradas no momento do começo da terapia antirretroviral ou nos três meses precedentes em pacientes em início de tratamento no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

Tabela 11. Associação entre tempo decorrido do diagnóstico ao tratamento e ocorrência de internação em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

Tabela 12. Associação entre contagem basal de células CD4 e ocorrência de internação em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

Tabela 13. Associação entre contagem basal de células CD4 e ocorrência de perda ponderal significativa em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

Tabela 14. Associação entre carga viral basal e ocorrência de perda ponderal significativa em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

Tabela 15. Associação entre contagem de células T CD4 e carga viral basal em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

Tabela 16. Média de hemoglobina, creatinina, LDL-colesterol e triglicerídeos em pacientes portadores de HIV em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014, conforme nível basal de células CD4.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

3TC – lamivudina
ABC – abacavir
AIDS – síndrome da imunodeficiência adquirida
ARV – retrovírus associados a AIDS
ATV – atazanavir
AZT – zidovudina
DNA – ácido desoxirribonucleico
CD4 – grupamento de diferenciação 4
CDC – Centro de Controle de Doenças
CÉL – células
DHHS – Departamento de Saúde e Serviço Social
EFZ – efavirenz
EUA – Estados Unidos da América
HAART – terapia antirretroviral de alta potência
HbsAg – antígeno de superfície do vírus B
HCV – vírus da hepatite C
HPTN – grupo de ensaios em prevenção do HIV
HSH – homens que fazem sexo com homens
HTLV-III – vírus linfotrópico humano tipo III
IC – intervalo de confiança
IDTNP – Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela
LAV – vírus associado a linfadenopatia
LDL – lipoproteínas de baixa densidade
LPV – lopinavir
ML – mililitros
MM³ – milímetros cúbicos
MMWR – Informe Semanal de Morbidade e Mortalidade
MS BR – Ministério da Saúde do Brasil
OMS – Organização Mundial de Saúde
PI – Piauí
RT-PCR – reação em cadeia de polimerase em tempo real
RTV – ritonavir
SMART – estratégias para o manejo da terapia antirretroviral

TDF – tenofovir

VDRL – venereal disease research laboratory

1 INTRODUÇÃO

1.1 A descoberta do Vírus da Imunodeficiência Humana

O primeiro relato publicado da doença que viria a ser conhecida como a atual Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) data de 1981. Em quatro de junho daquele ano, o Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos da América (EUA) publicou por meio do Informe Semanal de Morbidade e Mortalidade (MMWR) a descrição de cinco casos de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, (à época denominado *Pneumocystis carinii*) ocorridos entre outubro de 1980 e maio de 1981 em Los Angeles, na Califórnia, acometendo homens jovens homossexuais que não conheciam uns aos outros nem tinham contatos comuns. Todos os pacientes eram usuários de drogas recreativas inalatórias. Um deles relatava uso de droga ilícita parenteral, dois tinham contato homossexual freqüente com múltiplos parceiros e quatro tinham evidência sorológica de infecção passada pelo vírus da hepatite B. Todos apresentavam candidíase mucosa e infecção por citomegalovírus atual ou prévia confirmada laboratorialmente. Houve dois óbitos (CDC 1981^a). Um mês depois, o MMWR voltou a relatar a ocorrência de doenças oportunistas em pacientes homossexuais previamente hígidos nos EUA. Tratava-se de 26 pacientes com idade entre 26 e 51 anos e diagnóstico de Sarcoma de Kaposi nos 30 meses prévios à publicação. Quatro dos 26 casos descritos evoluíram com pneumonia confirmada por *Pneumocystis jirovecii* e um com neurotoxoplasmose. Houve oito óbitos (CDC 1981^b). Ainda em 1981, foi publicado o primeiro artigo sobre o tema em revista científica, com a descrição clínica de oito homens jovens homossexuais com sarcoma de Kaposi em Nova York. Procurava-se chamar atenção para as características pouco usuais dos casos, como a idade dos pacientes, as lesões cutâneas generalizadas e a agressividade da doença, além da presença de agravos sexualmente transmissíveis e marcadores positivos para hepatite B e citomegalovírus nos pacientes acometidos (Hymes et al. 1981). Em maio de 1982, o MMWR publicou a revisão de 57 casos de homens homossexuais com linfonodomegalia generalizada persistente sem causa identificada registrados a partir de outubro de 1981 em centros médicos de Atlanta, Nova York e São Francisco, nos EUA. Os pacientes tinham idade média de 33 anos. Do total, 81% eram brancos, 83% solteiros, 86% homossexuais e 14% bissexuais. Setenta por

cento tinham sintomas constitucionais associados, como astenia, febre, calafrios e perda ponderal (CDC 1982^a).

Em setembro de 1982, pouco mais de um ano após o conhecimento dos primeiros relatos, passou-se a usar a denominação Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) para caracterizar formalmente pacientes previamente saudáveis sem causa identificada de predisposição a agravos específicos, que evoluíam com sarcoma de Kaposi, pneumonia por *Pneumocystis carinii* (atualmente denominado *Pneumocystis jirovecii*) ou outras infecções oportunistas sugestivas de defeito na imunidade celular. Até então, o CDC já havia registrado 593 casos da síndrome, com 243 óbitos. Dos casos notificados, 75% eram homossexuais ou bissexuais. Entre os heterossexuais a prevalência de uso de drogas ilícitas intravenosas era de 60%. Havia ainda casos entre haitianos que residiam nos EUA e entre portadores de hemofilia A. Apenas 5% dos pacientes não se enquadravam em nenhuma dessas características (CDC 1982^b). Nos meses seguintes sucederam-se publicações do registro de casos semelhantes acometendo crianças (CDC 1982^c), mulheres parceiras sexuais de homens portadores da síndrome (CDC 1983^a), presidiários (CDC 1983^b) e profissionais de saúde (CDC 1983^c). Simultaneamente havia relatos de casos similares no continente europeu (CDC 1983^d). Nessa época a etiologia das deficiências imunológicas encontradas na AIDS ainda não era conhecida, mas observando os grupos atingidos pela doença, formulava-se a hipótese de que se tratasse de um agente transmissível por contato direto com mucosas e via parenteral, lembrando os modelos de transmissão do vírus da hepatite B. Com base nessa presunção surgiram as primeiras recomendações para prevenção da doença, que incluíam o uso de equipamentos de proteção individual e de materiais descartáveis na assistência aos pacientes portadores ou suspeitos, a prevenção dos acidentes perfuro-cortantes (CDC 1982^d), a redução da prática sexual entre indivíduos considerados de grupos de risco na ocasião e a não doação de sangue e derivados por parte dos mesmos (CDC 1983^e).

Em 1983, surgiram evidências da ocorrência de infecção por um vírus linfotrópico humano em pacientes com AIDS (CDC 1983^f). Um retrovírus foi isolado de um paciente caucasiano com sinais e sintomas que freqüentemente precediam a síndrome da imunodeficiência adquirida. Esse foi o terceiro retrovírus humano a ser reconhecido e recebeu a denominação de Vírus Associado a Linfadenopatia com a sigla LAV (Barre-Sinoussi F et al. 1983, Hsiung GD 1987). Outros isolados do mesmo vírus, agora denominados de Vírus Linfotrópicos Humanos tipo III (HTLV-III)

foram encontrados em 48 sujeitos, incluindo 18 pacientes com pré-AIDS, três mães saudáveis de crianças com AIDS, 26 pacientes adultos portadores da síndrome e um indivíduo homossexual saudável (Gallo RC et al. 1984). Na mesma época, com a denominação de Retrovírus Associados a AIDS (ARV), foram identificados isolados de retrovírus em 22 de 45 pacientes randomicamente selecionados portadores de AIDS em São Francisco, nos EUA (Levy JÁ et al. 1984). Em 1986, o Comitê Internacional em Taxonomia de Vírus recomendou que os retrovírus identificados como agentes etiológicos da AIDS fossem renomeados como Vírus da Imunodeficiência Humana com a abreviatura HIV (Case K 1986).

1.2 O advento da terapia antirretroviral

A primeira droga com atividade antirretroviral comprovada *in vitro*, a Zidovudina, foi descoberta em 1985 (Mitsuya H et al. 1985) e teve seu uso licenciado nos Estados Unidos para o tratamento da infecção avançada pelo HIV no ano seguinte (Rachlis AR 1990). O primeiro ensaio clínico mostrando a eficácia da Zidovudina (AZT) no tratamento de pacientes com AIDS foi publicado em 1987. Nesse estudo, 282 pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida em fase avançada foram randomizados para receber 250 mg de AZT ou placebo a cada quatro horas durante 24 semanas. Apenas 27 sujeitos completaram o tempo do estudo, 152 completaram 16 semanas e os demais completaram pelo menos oito semanas. Durante o período avaliado houve 20 óbitos, sendo 19 do grupo placebo e um no grupo do AZT ($P < 0,001$), e 69 indivíduos foram acometidos por infecções oportunistas, sendo 45 do grupo placebo e 24 do grupo da Zidovudina ($P < 0,001$). Houve um aumento estatisticamente significativo no número de células CD4 entre os indivíduos recebendo AZT ($P < 0,001$). Entretanto, após 12 semanas de terapia, era percebido um declínio gradual na contagem de CD4 nos portadores de AIDS em uso de Zidovudina que permaneciam no estudo, com retorno aos valores pré-tratamento para a maior parte deles após 20 semanas (Fischl MA et al. 1987). Assim, ficava demonstrado o sucesso terapêutico do AZT em reduzir mortalidade e infecções oportunistas num grupo de pacientes com AIDS avançada, pelo menos durante as 8 a 24 semanas do período de observação do estudo.

Trabalhos posteriores procuravam avaliar os potenciais benefícios de iniciar a monoterapia com Zidovudina para indivíduos portadores do HIV em estágios precoces da infecção, antes do desenvolvimento de infecções oportunistas e deterioração imunológica. Em 1994 foram publicados os resultados de um ensaio clínico controlado que comparava duas estratégias de tratamento com Zidovudina em indivíduos assintomáticos portadores de HIV: terapia imediata no momento da randomização ou terapia postergada até o início de sintomas de AIDS ou o desenvolvimento de queda persistente das células CD4 (Seligmann M et al. 1994). Entre outubro de 1988 e outubro de 1991, 1749 indivíduos infectados pelo HIV foram randomizados para receber AZT 250 mg quatro vezes ao dia ou placebo. Dos 872 pacientes alocados para tratamento postergado, 418 iniciaram Zidovudina em algum momento do estudo, por deterioração clínica ou imunológica. Não foi possível demonstrar diferença estatisticamente significativa no prognóstico clínico dos dois grupos avaliados. A probabilidade estimada de sobrevivência em três anos foi de 0,92% no grupo de tratamento imediato e 0,94 no de tratamento postergado ($p=0,13$). A taxa de progressão para AIDS ou óbito em três anos foi de 18% em ambos os grupos, apesar de ter havido a indicação de um benefício clínico precoce, que não se sustentou após o primeiro ano de seguimento, em favor do grupo de terapia imediata. Houve uma clara diferença nas mudanças na contagem de células CD4 ao longo do tempo a favor do grupo de pacientes em tratamento precoce, o que não necessariamente implicou em diferenças no prognóstico clínico em longo prazo. Outro ensaio iniciado em 1987 e publicado em 1995 seguiu indivíduos com infecção assintomática pelo HIV e contagem de células CD4 igual ou superior a 500 células/mm³, que foram randomizados para receber placebo ou zidovudina em doses de 500mg ou 1500mg diários, com início imediato. Posteriormente passou a ser oferecido AZT 500 mg por dia quando a contagem de CD4 caía para menos de 500 células/mm³, configurando o grupo de tratamento postergado. O declínio no nível de células CD4 foi significativamente mais lento nos grupos de terapia imediata de baixa e alta dose quando comparados ao grupo de terapia retardada ($p<0,001$ para ambos). Entretanto, ao final do estudo não foi possível demonstrar diferença significativa na sobrevida livre de AIDS no grupo de terapia postergada quando comparado aos grupos de terapia imediata com baixa ($p=0,95$) ou alta dose ($p=0,13$), nem na sobrevida geral. Houve 51 mortes no grupo da terapia postergada, 47 no de terapia imediata com baixa dose ($p=0,25$) e 46 no grupo de AZT imediato em alta dose ($p=0,16$). Assim, os resultados até então não apontavam para a existência de

benefícios concretos em indicar terapia antirretroviral para portadores de HIV assintomáticos e sem deterioração imunológica (Volberding PA et al. 1995). A despeito disso, a discussão sobre o melhor momento para a introdução do tratamento do HIV prosseguia. Os defensores da terapia precoce se baseavam no conhecimento da natureza bastante dinâmica da replicação viral que teoricamente exigiria uma intervenção terapêutica imediata visando ao controle efetivo da infecção. Entretanto, restava a ponderação sobre a ineficácia da monoterapia no controle de um vírus com alta taxa de mutação e a necessidade do desenvolvimento de novas drogas potentes que pudessem de fato inibir a replicação do HIV em longo prazo (Ho D 1995).

Nesse contexto surgiram os inibidores de transcriptase reversa que se seguiram ao AZT, como didanosina, zalcitabina, estavudina e lamivudina, além de outros agentes antirretrovirais mais potentes, os inibidores de protease e os inibidores de transcriptase reversa não análogos dos nucleosídeos. Era o advento da terapia de combinação, inicialmente com esquemas duplos, e posteriormente com a chamada Terapia Antirretroviral de Alta Potência (HAART), cujos benefícios para tratamento de portadores de HIV com deterioração imunológica já eram comprovados por ensaios clínicos randomizados. Em um deles, publicado em 1998, 1090 pacientes foram alocados para receber o inibidor de protease ritonavir 600mg duas vezes ao dia ou placebo enquanto continuavam o tratamento com dois inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos já em uso. A média de CD4 basal era de 18 células/mm³ no grupo do ritonavir e de 22 células/mm³ no grupo placebo. Houve diferença significativa ($p < 0,0001$) entre os dois grupos quanto à ocorrência de óbito ou doença definidora de AIDS durante o período de seguimento, com 119 ocorrências no braço do ritonavir e 205 no placebo (Cameron DW et al 1998). Na mesma época publicou-se outro estudo em que 1156 pacientes portadores de HIV com CD4 abaixo de 200 células/mm³ e sem exposição prévia a lamivudina ou a inibidores de protease foram randomizados para um de dois regimes diários: zidovudina 600 mg com lamivudina 300 mg ou essas mesmas duas drogas em associação ao indinavir 2400 mg. A proporção de pacientes que evoluíram com progressão para AIDS ou óbito foi menor no grupo das três drogas em comparação ao grupo da terapia dupla com razão de risco de 0,50, variando de 0,33 a 0,76 no intervalo de confiança de 95% e com $p = 0,001$ (Hammer SM et al 1997).

1.3 Evidências sobre o momento ideal para introdução da terapia antirretroviral

Seguiram-se estudos avaliando a eficácia da introdução da HAART em pacientes em estágios precoces da infecção pelo HIV, ainda sem deterioração imunológica avançada (Franco RA & Saag MS 2013). Um estudo observacional publicado em 2001 descrevia a média de aumento na contagem de células CD4 e a frequência de falha virológica após a introdução da HAART em 1421 pacientes virgens de tratamento. Completadas 96 semanas de início da terapia, o aumento médio da contagem de células CD4 foi de 280, 281 e 186 $\text{cél}/\text{mm}^3$ em pacientes com linfócitos CD4 basais abaixo de 200, entre 201 e 350 e acima de 350 respectivamente. Pacientes iniciando terapia com CD4 abaixo de 200 apresentavam maior risco de falha virológica subsequente se comparados aos que iniciaram com CD4 acima de 350. Não houve diferença nesse risco entre os grupos de CD4 basal entre 201 e 350 e acima de 350. Assim, concluía-se pela ausência de uma clara vantagem imunológica ou virológica em indicar terapia antirretroviral para pacientes com contagem de células CD4 acima de 350 $\text{cél}/\text{mm}^3$ (Cozzi LA et al. 2001). Procurando caracterizar uma relação entre a resposta viral à HAART e o nível basal de CD4, foi realizada uma coorte com 3226 portadores de HIV em início de tratamento, dos quais 85% experimentaram supressão viral às 32 semanas de terapia tríplice. Não foi observada diferença na chance de indetecção viral entre os grupos de CD4 basal abaixo de 200, entre 200 e 349 ou acima de 350. Assim, a baixa contagem de CD4 no momento da introdução da terapia não se associou ao pior prognóstico virológico. (Phillips NA et al. 2001). Uma colaboração de 13 estudos de coorte da Europa e da América do Norte publicada em 2002 analisou dados de 12574 adultos infectados pelo HIV em início de HAART com a combinação de pelo menos três drogas. A média de contagem de células CD4 ao início da terapia foi de 250 $\text{cél}/\text{mm}^3$ e a carga viral média foi de 74.000 cópias/ml. Durante o seguimento 870 pacientes desenvolveram pelo menos um evento característico de síndrome da imunodeficiência adquirida e 344 morreram. Os eventos associados à AIDS mais frequentes foram candidíase esofágica, sarcoma de Kaposi, tuberculose, doença disseminada por *Mycobacterium avium*, linfoma não-Hodgkin, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, síndrome consumptiva, neurotoxoplasmose, encefalopatia relacionada ao HIV e doença disseminada pelo citomegalovírus. As variáveis prognósticas avaliadas foram contagem de CD4, carga viral, idade, sexo, forma de

transmissão, estágio clínico, ano de introdução da HAART, número de drogas no regime de tratamento, inclusão de inibidor de protease e inclusão de inibidor de transcriptase reversa não análogo. A progressão para AIDS ou óbito durante o período de observação esteve fortemente associada à contagem basal de células CD4 no início do tratamento. Em comparação aos pacientes que iniciaram HAART com CD4 abaixo de 50 células/mm³, a razão de risco para AIDS ou óbito foi de 0,74 (95% IC 0,62-0,89) para o grupo de CD4 entre 50 e 99 células/mm³, de 0,52 (0,44-0,63) para CD4 entre 100 e 199 células/mm³, de 0,24 (0,20-0,30) para CD4 entre 200 e 349 células/mm³ e de 0,18 (0,14-0,22) para CD4 de 350 células/mm³ ou mais. O nível basal de carga viral do HIV só esteve associado à maior probabilidade de progressão da doença quando acima de 100.000 cópias/ml. Outros preditores independentes de pior prognóstico foram idade avançada, infecção através do uso de drogas injetáveis e diagnóstico de AIDS prévio à introdução do tratamento. A menor probabilidade estimada de progressão para AIDS ou óbito em três anos foi de 0,034 em pacientes abaixo dos 50 anos, não infectados por meio do uso de drogas injetáveis e que iniciaram HAART com CD4 acima de 350 células/mm³ e carga viral abaixo de 100.000 cópias/ml. No lado oposto do espectro, o risco estimado de progressão foi de 0,5 em três anos em pacientes com idade superior a 50 anos infectados por uso de drogas injetáveis que iniciaram terapia com CD4 abaixo de 50 células/mm³ e carga viral igual ou maior que 100.000 cópias/ml. Ficou demonstrada assim a importância da contagem basal de CD4 como fator prognóstico em pacientes em início de terapia antirretroviral combinada (Egger M, May M, Chêne G, et al. 2002). Analisando a relação entre o nível de CD4 pré-tratamento e a magnitude da recuperação imunológica alcançada após a introdução da HAART, Moore e Keruly publicaram em 2007 um estudo observacional envolvendo 655 pacientes recebendo terapia antirretroviral combinada com supressão virológica sustentada. Foi analisada a evolução anual da contagem de células CD4 durante seis anos após a introdução da HAART, estratificada pela contagem basal de células CD4 nos grupos de menor ou igual a 200, entre 201 e 350 e acima de 350 células/mm³. A média de contagem de CD4 atingida após os seis anos de terapia eficaz foi de 493 células/mm³ entre pacientes com contagem basal menor ou igual a 200, 508 células/mm³ entre aqueles com contagem basal de 201 a 350 e 829 células/mm³ entre os que tinham CD4 basal >350. Observou-se que aumentos significativos de contagem de CD4 ocorreram em todos os grupos até o quarto ano de observação, a partir de quando se atingiu um platô, que se mostrou significativamente inferior entre os pacientes de menor CD4 basal. A

percentagem de pacientes que atingiu contagem de CD4 acima de 500 células/mm³ após seis anos de HAART supressiva foi de 42%, 66% e 85% para aqueles que iniciaram terapia com CD4 menor ou igual a 200, de 201 a 350 e acima de 350 respectivamente. A percentagem de pacientes que atingiu contagem de CD4 acima de 750 células/mm³ após seis anos de HAART supressiva foi de 12%, 21% e 46% para aqueles que iniciaram terapia com CD4 menor ou igual a 200, de 201 a 350 e acima de 350 respectivamente. Apenas os pacientes com contagem inicial de células CD4 acima de 350 conseguiram retorno aos níveis próximos ao normal ao fim dos seis anos de seguimento do estudo, sugerindo que o retardo na introdução da HAART se associa a recuperação imunológica subótima. O uso de drogas injetáveis e a idade avançada também se associaram a pior recuperação imunológica (Moore RD & Keruly JC 2007).

Para além das vantagens imunológicas era necessário demonstrar com maior robustez, inclusive por meio de estudos de intervenção, a superioridade da terapia antirretroviral precoce do ponto de vista clínico. O grupo de estudo denominado Estratégias para o Manejo da Terapia Antirretroviral (SMART) randomizou 5472 pacientes infectados pelo HIV com contagem de células CD4 acima de 350 células/mm³ para terapia antirretroviral intermitente versus terapia contínua. No grupo intermitente o tratamento era iniciado quando o nível de CD4 caía abaixo de 250 células/mm³. Os prognósticos clínicos avaliados foram: (I) doença oportunista ou óbito por qualquer causa, (II) doença oportunista fatal ou não fatal, (III) eventos graves não AIDS (doença cardiovascular, renal, hepática ou neoplásica não definidora de AIDS) e (IV) a composição dos prognósticos II e III. Um total de 477 participantes do estudo SMART eram virgens de tratamento ou não tinham recebido antirretrovirais nos seis meses anteriores a randomização e foram seguidos para os prognósticos acima, sendo 228 no grupo de terapia intermitente e 249 no de terapia contínua. A razão de risco entre o grupo de terapia intermitente em comparação ao de tratamento contínuo foi de 3,47 (95% IC 1,26-9,56 p=0,02) para o prognóstico I, de 3,26 (95% IC 1,04-10,25 p=0,04) para o prognóstico II, de 7,02 (95% IC 1,57-31,38 p=0,01) para o prognóstico III e de 4,19 (95% IC 1,69-10,39 p=0,002) para o prognóstico IV. Assim, entre os pacientes avaliados, a introdução dos antirretrovirais com CD4 acima de 350 células/mm³ comparada ao tratamento com CD4 abaixo de 250 células/mm³ reduziu infecções oportunistas e eventos clínicos graves não-AIDS (Emery S, Nauhaus JA, Phillips NA, et al. 2008). Uma colaboração de 18 estudos de coorte de pacientes com HIV publicada em 2009 examinava a questão da contagem de

CD4 na qual a HAART deveria ser introduzida. Pacientes virgens de tratamento de 15 desses estudos foram incluídos se tivessem iniciado terapia antirretroviral quando assintomáticos com contagem de CD4 abaixo de 550 células/mm³ e sem história de uso de drogas injetáveis a partir de 01 de janeiro de 1998. Foram usados também dados de indivíduos de sete desses estudos da era antes da introdução da terapia de combinação, de 1989 a 1995, para estimar as características dos pacientes na ausência de tratamento. Comparou-se o efeito da terapia de combinação postergada versus terapia imediata nas taxas de AIDS e óbito. Obtiveram-se dados de 21247 pacientes seguidos na era pré-HAART e 24444 indivíduos seguidos a partir do início do tratamento. O retardo da terapia até um nível de CD4 de 251 a 300 células/mm³ esteve associado a maiores taxas de AIDS e óbito se comparado ao início da terapia com CD4 de 351 a 450 células/mm³ com razão de risco de 1,28 (95% IC 1,04-1,57), sugerindo que 350 pudesse ser o limiar mínimo de contagem de CD4 para iniciação da terapia antirretroviral (Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. 2009).

Avaliando a relação entre HAART e mortalidade, uma colaboração de coortes envolvendo 17517 pacientes assintomáticos portadores de infecção pelo HIV nos EUA e Canadá sem terapia antirretroviral prévia encontrou significativo benefício da introdução precoce da terapia antirretroviral no que diz respeito à sobrevivência. Numa primeira análise, envolvendo 8362 pacientes, 25% iniciaram terapia com contagem de células CD4 de 351 a 500 células/mm³ e 75% postergaram o tratamento. No grupo de terapia retardada houve um aumento do risco de morte de 69% quando comparado ao grupo da terapia precoce (95% IC 1,26-2,26 p<0,001). Na segunda análise, envolvendo 9155 pacientes, 24% iniciaram terapia com contagem de células CD4 acima de 500 células/mm³ e 76% postergaram o tratamento. No grupo de terapia retardada houve um aumento do risco de morte de 94%, com razão de risco variando de 1,37 a 2,79 num intervalo de confiança de 95% e p<0,001 (Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. 2009). Em 2010 o efeito da terapia antirretroviral combinada sobre a mortalidade entre indivíduos HIV positivos foi novamente demonstrado com a publicação dos dados de uma colaboração de 12 estudos de coorte prospectiva da Europa e dos Estados Unidos, incluindo um total de 62760 indivíduos. Houve 2039 óbitos durante o período de seguimento, que foi em média de 3,3 anos. A razão de risco de mortalidade foi de 0,48 (95% IC 0,41-0,57) para aqueles que iniciaram HAART em comparação aos que não iniciaram, ou seja, a introdução da terapia antirretroviral se associou a queda pela metade da taxa de mortalidade em indivíduos infectados pelo HIV. Essa redução de mortalidade se

mostrou maior entre pacientes com menor nível de células CD4 quando do início da terapia. A razão de risco de morte entre os que iniciaram terapia e os que não iniciaram foi de 0,29 (95% IC 0,22-0,37) para indivíduos com CD4 basal abaixo de 100 células/mm³, de 0,33 (95% IC 0,25-0,44) para CD4 basal de 100 a 199 células/mm³, de 0,38 (95% IC 0,28-0,52) para CD4 de 200 a 349 células/mm³, de 0,55 (95% IC 0,41-0,74) para CD4 de 350 a 499 células/mm³, e de 0,77 (95% IC 0,58-1,01) para CD4 basal de 500 células/mm³ ou mais. A probabilidade estimada de sobrevivência após cinco anos foi de 0,96 se a terapia antirretroviral era iniciada versus 0,92 se o tratamento não era introduzido. Essas estimativas também variavam conforme o CD4 basal, sendo de 89% versus 43% para CD4 inicial abaixo de 100 células/mm³, de 94% versus 76% para CD4 basal de 100 a 199 células/mm³, de 97% versus 91% para CD4 de 200 a 349 células/mm³, de 97% versus 94% para CD4 de 350 a 499 células/mm³ e de 97% versus 96% se CD4 basal de 500 células/mm³ ou mais (Ray M, Logan R, Sterne JA, et al. 2010). Comparando as estratégias de introdução de terapia antirretroviral em pacientes com limiares de CD4 entre 200 e 500 células/mm³, mais um estudo observacional prospectivo foi publicado em 2011. A análise incluía 20971 indivíduos infectados pelo HIV, sem doença definidora de AIDS prévia, virgens de tratamento, com CD4 basal igual ou superior a 500 células/mm³, dos quais 8392 tiveram uma queda de CD4 para a faixa de 200 a 499 células/mm³. A razão de risco para ocorrência de doença definidora de AIDS ou óbito foi de 1,38 (95% IC 1,23-1,56) para os que iniciaram terapia com CD4 de 350 células/mm³ em comparação a 500 células/mm³ e foi de 1,90 (95% IC 1,67-2,15) para os que iniciaram terapia com CD4 de 200 em comparação a 500 células/mm³. Assim o início de terapia com CD4 de 500 células/mm³ esteve associado à maior sobrevivência livre de AIDS (Cain LE, Logan R, Robins JM, et al. 2011).

Os resultados do Grupo de Ensaios em Prevenção do HIV (HPTN 052) publicados em 2011 trouxeram mais um forte argumento a favor da introdução precoce do tratamento antirretroviral, a inequívoca redução das taxas de transmissão sexual do HIV entre casais sorodiscordantes com parceiro em uso de HAART. Foram inscritos 1763 casais em que um dos parceiros era portador do HIV e o outro não. A maioria dos casais (97%) era heterossexual e 94% eram casados. Cinquenta por cento dos participantes HIV positivos eram homens. Os indivíduos infectados com contagem de células CD4 entre 350 e 550 células/mm³ foram randomizados na razão de 1:1 para receber terapia antirretroviral imediata ou após um declínio de CD4 para 250 células/mm³ ou menos, ou início de sintomas relacionados

ao HIV. Os participantes dos dois grupos tinham características comparáveis quanto a: frequência de contato sexual, realização de sexo desprotegido, média de CD4 e carga viral, nível educacional e presença de outras doenças sexualmente transmissíveis. Ocorreram 28 transmissões de HIV virologicamente ligadas ao parceiro infectado. Dessas, apenas uma ocorreu no grupo de terapia imediata. A razão de risco de transmissão do HIV foi de 0,04 (95% IC 0,01-0,27 $p < 0,001$) entre o grupo de terapia precoce se comparado à terapia postergada, demonstrando redução de 96% no número de transmissões virologicamente ligadas e o benefício do tratamento antirretroviral precoce do ponto de vista da saúde pública (Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. 2011). Em 2014 o mesmo grupo de estudos, HPTN 052, publicou outra grande contribuição para o entendimento das vantagens da HAART imediata. O ensaio progrediu com a avaliação do prognóstico clínico dos parceiros soropositivos submetidos a tratamento antirretroviral imediato versus os que receberam tratamento postergado. Os desfechos primários foram eventos clínicos de AIDS (doença por HIV estágio IV pela Organização Mundial de Saúde, tuberculose e infecção bacteriana grave) e as seguintes condições médicas severas não relacionadas a AIDS: doença vascular ou cardiovascular grave, doença hepática grave, doença renal terminal, diabetes mellitus recém-diagnosticado e doença neoplásica não definidora de AIDS. Os desfechos secundários foram doença por HIV estágio II ou III pela Organização Mundial de Saúde, malária, insuficiência renal crônica, elevação de aminotransferases, lipodistrofia, dislipidemia, neuropatia periférica, hipertensão, acidose láctica e plaquetopenia. Eventos clínicos de AIDS ocorreram em 40 participantes do grupo de tratamento precoce versus 61 no grupo de terapia retardada (Razão de risco 0,64; 95% IC 0,43-0,96 $p=0,031$). Houve tuberculose em 17 pacientes submetidos a tratamento precoce e em 34 dos submetidos a tratamento postergado (Razão de risco 0,49; 95% IC 0,28-0,89 $p=0,018$). No total, houve 498 desfechos primários e secundários no grupo de tratamento precoce versus 585 no grupo de terapia retardada ($p=0,025$). Assim, o início precoce da terapia antirretroviral retardou a ocorrência de eventos clínicos da síndrome da imunodeficiência adquirida e diminuiu a incidência de eventos clínicos em geral em portadores de HIV com níveis de células CD4 entre 350 e 550 $\text{cél}/\text{mm}^3$ (Cohen MS, Grinsztejn B, Hosseinipour MC, et al. 2014).

Ainda em 2014 houve a publicação de um grande estudo observacional envolvendo 15025 portadores de HIV previamente virgens de tratamento em início de terapia com pelo menos três antirretrovirais com supressão viral sustentada. O

tempo médio de seguimento foi de 65,5 meses e o CD4 basal médio foi de 239 células/mm³. Foi avaliada a proporção de pacientes que atingiram uma contagem de células CD4 superior a 500 células/mm³ de acordo com o nível de CD4 no início do tratamento. Ao fim de um ano de acompanhamento essa proporção foi de 8% entre pacientes com CD4 basal abaixo de 200 células/mm³, 40% nos de CD4 basal de 200 a 349 células/mm³ e 74% nos indivíduos com CD4 inicial entre 350 e 499. Ao fim dos sete anos de seguimento, a proporção de pacientes que atingiram CD4 superior a 500 células/mm³ foi de 61% entre pacientes com CD4 basal abaixo de 200 células/mm³, 90% nos de CD4 basal de 200 a 349 células/mm³ e 97% nos indivíduos com CD4 inicial entre 350 e 499, demonstrando que a falha em atingir plena recuperação imunológica a despeito da adequada supressão viral é comum entre pacientes que iniciam terapia antirretroviral com baixa contagem de células CD4 (Costagliola D et al. 2014). Somando-se à crescente demonstração dos benefícios clínicos e imunológicos da terapia antirretroviral, ressalta-se o conhecimento dos malefícios ao hospedeiro da multiplicação descontrolada do HIV mesmo em fases precoces da infecção. A compreensão da patogênese desse retrovírus permite ligar sua replicação exuberante à ocorrência de vários danos a órgãos e doenças neoplásicas. Avaliando pacientes portadores de HIV com CD4 acima de 350 células/mm³ quanto à incidência de eventos clínicos de acordo com o nível de carga viral baixa (<500 cópias/ml), intermediária (500 a 9999,9 cópias/ml) e alta (igual ou superior a 10000 cópias/ml). Uma maior taxa de eventos de AIDS foi observada em indivíduos com viremia moderada (Razão de risco 1,44; 95% IC 1,02-2,05 p=0,03) e alta (Razão de risco 3,91; 95% IC 2,89-5,89 p<0,0001) em comparação aos pacientes com viremia baixa. Também houve maior taxa de eventos clínicos não-AIDS em indivíduos com viremia moderada (Razão de risco 1,61; 95% IC 1,21-2,14 p=0,001) e alta (Razão de risco 3,91; 95% IC 2,89-5,89 p<0,0001) em comparação aos pacientes com viremia baixa. Ficou demonstrada uma associação clara e consistente entre replicação viral descontrolada e AIDS (Reekie J et al. 2011).

1.4 A evolução das diretrizes de tratamento clínico da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

A despeito dos questionamentos quanto aos efeitos colaterais, potenciais efeitos tóxicos, dificuldades de adesão, riscos de indução de resistência e custos

dos antirretrovirais disponíveis (Lundgren JD, Babiker AG, Gordin FM, Borges AH, Neaton JD 2013), os protocolos de tratamento do HIV ao redor do mundo têm evoluído ao longo do tempo, tomando por base os estudos observacionais e ensaio clínicos aqui discutidos, para indicar a introdução da terapia em fases cada vez mais precoces da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (Franco RA & Saag MS 2013). A primeira diretriz do CDC norte americano sobre o uso de agentes antirretrovirais em adultos e adolescentes infectados pelo HIV data de 1998. O documento recomendava o início da terapia antirretroviral de maneira inequívoca para todos os portadores de HIV sintomáticos. Para os assintomáticos com contagem de CD4 abaixo de 500 células/mm³ ou carga viral superior a 10000 cópias/ml pela técnica de bDNA ou superior a 20000 cópias/ml por RT-PCR, devia-se oferecer o tratamento levando em consideração a predisposição do paciente em aceitar a terapia. Era feita a ressalva de que alguns especialistas optariam por retardar a terapia em indivíduos assintomáticos cujo CD4 estivesse entre 350 e 500 células/mm³ com carga viral inferior aos limites acima descritos. No caso de portadores assintomáticos com CD4 superior a 500 células/mm³ a recomendação da diretriz era o seguimento sem terapia imediata (CDC 1998). Ainda em 1996, o Ministério da Saúde brasileiro havia constituído comissão técnica com o objetivo de elaborar um consenso nacional de tratamento antirretroviral, que concluiu por recomendar o início de terapia imediata para os indivíduos HIV positivos sintomáticos e para os assintomáticos com nível de CD4 abaixo de 500 células/mm³ (MS-BR 1996). Tal recomendação foi revisada já em 1997 com a inclusão da carga viral como parâmetro na indicação da terapia, à semelhança do que ocorreria nas diretrizes norte-americanas de 1998 acima referidas. Recomendava-se então a introdução do tratamento para todos os indivíduos sintomáticos e para os assintomáticos nas seguintes categorias: contagem de CD4 abaixo de 350 células/mm³ independente da carga viral, contagem de CD4 entre 350 e 500 células/mm³ se carga viral acima de 5000 cópias/ml e contagem de CD4 acima de 500 células/mm³ se carga viral acima de 30000 cópias/ml (MS-BR 1997).

Em 2002, o CDC atualiza suas diretrizes de tratamento antirretroviral e restringe a indicação de início da terapia para os portadores de HIV sintomáticos e para os assintomáticos com CD4 abaixo de 200 células/mm³, com a ressalva de que o paciente que apresentasse nível de células CD4 entre 200 e 350 células/mm³ e não tivesse alterações clínicas poderia se beneficiar da introdução do tratamento considerando a magnitude de sua carga viral, o potencial de evolução para AIDS e a

chance real de adesão às drogas por parte do mesmo (CDC 2002). As recomendações do departamento de saúde norte americano continuaram passando por revisões periódicas, nem sempre com modificações quanto ao momento de introdução da terapia antirretroviral (DHHS 2004, DHHS 2006, DHHS 2009). As diretrizes de 2007 recomendavam início de tratamento para todos os portadores de HIV sintomáticos e para os assintomáticos com CD4 abaixo de 350 células/mm³, além dos indivíduos portadores de nefropatia associada ao HIV e os co-infectados com hepatite B independente do nível de CD4. Era feita a ressalva de que o paciente que apresentasse nível de células CD4 acima de 350 células/mm³ e não tivesse alterações clínicas poderia se beneficiar da introdução do tratamento considerando a magnitude de sua carga viral, o potencial de evolução para AIDS e a chance real de adesão às drogas por parte do mesmo (DHHS 2007). Finalmente, em 2013, entra em vigor a recomendação atual de indicar o uso de antirretrovirais para todos os pacientes portadores de HIV independente da contagem de linfócitos TCD4 e da presença de sintomas, ainda que se saiba que a força da evidência que suporta tal diretriz é maior para indivíduos com CD4 abaixo de 350 células/mm³ e menor quanto maior o CD4 basal pré-tratamento. Ainda assim é sustentada a recomendação de terapia universal com os fins de reduzir o risco de progressão da doença e prevenir a transmissão do HIV. A terapia poderia ser postergada em casos específicos com base em fatores clínicos ou psicossociais (DHHS 2013).

No Brasil a evolução das diretrizes de tratamento do HIV acompanhou curso semelhante ao ocorrido com as recomendações norte americanas. Nos anos de 1999 e 2000, o Ministério da Saúde lançou documentos que recomendavam a introdução do tratamento para todos os indivíduos sintomáticos e para os assintomáticos nas seguintes categorias: contagem de CD4 abaixo de 350 células/mm³ independente da carga viral e contagem de CD4 entre 350 e 500 células/mm³ se carga viral acima de 30000 cópias/ml (MS-BR 1999, MS-BR 2000). Nos anos seguintes, até o consenso de 2008, a recomendação brasileira passou a restringir a indicação inequívoca de terapia antirretroviral para os pacientes sintomáticos e para os assintomáticos com CD4 abaixo de 200, considerando a possibilidade de terapia para os indivíduos assintomáticos com CD4 entre 200 e 350, especialmente quando a carga viral estivesse acima de 100000 cópias/ml ou não houvesse condição de manter um seguimento imunológico e virológico frequentes. Nas demais situações o tratamento deveria ser postergado (MS-BR 2002, MS-BR 2004, MS-BR 2006, MS-BR 2008). Em 2009 o Comitê Assessor para Terapia Antirretroviral em adultos

infectados pelo HIV do Ministério da Saúde brasileiro voltou a reunir-se para discutir os critérios para início de tratamento. O fruto desse encontro foi lançado já em 2010, como um suplemento ao consenso de 2008. Nesse adendo, mudava significativamente a diretriz nacional quanto ao momento de introdução do tratamento antirretroviral. Passava-se a recomendar de maneira inequívoca o tratamento dos portadores de HIV sintomáticos e dos assintomáticos com CD4 abaixo de 350cél/mm³ e a considerar o tratamento dos indivíduos assintomáticos com CD4 entre 350 e 500 cél/mm³ nas seguintes situações: nefropatia pelo HIV, idade superior a 55 anos, co-infecção pelos vírus da hepatite B ou hepatite C, risco cardiovascular elevado, neoplasia e carga viral acima de 100 mil cópias/ml (MS-BR 2010). Finalmente em 2013, o Ministério da Saúde brasileiro liberou as diretrizes atualmente em vigor que recomendam estimular o início imediato da terapia antirretroviral para todas as pessoas vivendo com HIV e AIDS. Considera-se mandatória a introdução do tratamento para portadores de HIV sintomáticos, assintomáticos com CD4 igual ou inferior a 500 cél/mm³ e assintomáticos com CD4 acima de 500 cél/mm³ nas seguintes situações: coinfeção com vírus da hepatite B ou hepatite C, neoplasias não definidoras de AIDS, risco cardiovascular elevado e carga viral acima de 100 mil cópias/ml (MS-BR 2013).

Também em 2013 a Organização Mundial de Saúde (OMS) liberou novas diretrizes consolidadas sobre o uso dos antirretrovirais, recomendando que os programas nacionais liberem tratamento para todos os indivíduos com diagnóstico confirmado de HIV com contagem de células CD4 igual ou inferior a 500 cél/mm³, priorizando o início dos antirretrovirais para os pacientes sintomáticos e para os assintomáticos com CD4 igual ou inferior a 350 cél/mm³. Também é recomendada introdução da terapia para portadores de HIV independente do estagio clínico e da contagem de células CD4 nas seguintes situações: tuberculose em atividade, coinfeção com vírus da hepatite B com hepatopatia grave, gestação e parceiro de casal sorodiscordante. A OMS não se priva de afirmar no documento em questão que o início precoce do tratamento antirretroviral se associa a benefícios clínicos individuais, melhora da sobrevivência, prevenção da transmissão do HIV e redução da incidência de infecção pelo HIV em nível comunitário (OMS 2013).

1.5 A realidade da introdução da terapia antirretroviral

Diante da indicação internacional e nacional de introdução do tratamento antirretroviral para portadores de HIV em fases cada vez mais precoces da infecção, pesquisadores têm realizado observações no sentido de determinar as características dos pacientes em início de tratamento ao redor do mundo ao longo do tempo. Em 2008, uma colaboração de bases de dados internacionais de 17 programas de tratamento de HIV em 12 países na África sub-saariana, América do Sul e Ásia descreveu as características basais de pacientes em início de terapia entre 1996 e 2006. Um total de 36715 pacientes foi incluído na análise. A idade média no início do tratamento foi de 35 anos. A proporção de mulheres variou muito entre as regiões, sendo 65% na África sub-saariana, 35% na América do Sul e 31% na Ásia. O regime de medicação mais frequentemente utilizado na África sub-saariana e na Ásia foi lamivudina, estavudina e nevirapina, enquanto que na América do Sul foi zidovudina, lamivudina e efavirenz. A contagem média de CD4 no momento do início da terapia foi de 114 células/mm³, sendo de 111 células/mm³ na África sub-saariana, 123 células/mm³ na Ásia e 151 células/mm³ na América do Sul. Essa média cresceu ao longo dos anos, chegando em 2006 a 122 células/mm³ na África, 134 células/mm³ na Ásia e 197 células/mm³ na América do Sul. Ainda assim, a proporção de pacientes que iniciavam tratamento com nível de CD4 abaixo de 200 células/mm³ ao final do período de acompanhamento permaneceu significativa: 77% na África, 78% na Ásia e 51% na América do Sul. Em todas as regiões o CD4 basal foi superior entre as mulheres (Keiser O, Anastos K, Schechter M, et al. 2008). Outra colaboração envolvendo 13 coortes de pacientes com AIDS nos Estados Unidos da América e Canadá analisou as características de 44491 indivíduos em sua apresentação inicial ao serviço de saúde de 1997 a 2007. A idade média dos pacientes com HIV em início de acompanhamento aumentou ao longo do tempo de 40 para 43 anos ($p < 0,01$). A percentagem de pacientes com uso de drogas injetáveis como categoria de transmissão do HIV diminuiu de 26% para 14% ($p < 0,01$) e a transmissão heterossexual aumentou de 16% para 23% ($p < 0,01$). A média de CD4 basal aumentou de 256 células/mm³ para 317 células/mm³ de 1997 a 2007 ($p < 0,01$). A percentagem de pacientes com CD4 inicial igual ou superior a 350 células/mm³ também aumentou ao longo dos anos de observação, de 38% para 46% ($p < 0,01$). Entretanto observou-se que a maioria dos pacientes continuava iniciando o tratamento com níveis de CD4 abaixo de 350 em 2007 (Althoff KN, Gange SJ, Klein MB, et al. 2010).

Em 2011 foi publicada a análise de 9817 portadores de HIV virgens de tratamento em início de HAART em seis países americanos (Argentina, Chile, Haiti, Honduras, Peru e México) de outubro de 1999 a julho de 2010. Considerou-se como HAART tardia o grupo de pacientes que iniciaram tratamento com nível de CD4 igual ou inferior a 200 células/mm³. O diagnóstico tardio se configurava pelo início tardio de HAART com menos de seis meses de diagnóstico de infecção pelo HIV e a apresentação tardia era o início tardio de HAART em pacientes que já tinham mais de seis meses de diagnóstico. A média de idade no início da HAART foi de 36 anos e 40% dos pacientes eram femininos. A rota provável de infecção foi sexual para a maioria dos pacientes. O número médio de anos de educação foi de 8,6. Vinte por cento dos pacientes eram casados e 73% eram empregados. A contagem média basal de CD4 ao início da terapia foi de 129 células/mm³. O tempo médio entre o diagnóstico de HIV e o início da terapia foi de 153 dias. Do total de pacientes avaliados, 76% tiveram início tardio de HAART, sendo 56% na Argentina, 80% Chile, 76% no Haiti, 91% em Honduras, 79% no México e 86% no Peru. Essa proporção reduziu significativamente ao longo do tempo, exceto em Honduras. Os homens tiveram maior risco de início tardio de HAART no Chile, Haiti e Peru. Pacientes de maior idade tiveram maior risco de início tardio de HAART na Argentina e no Peru. Maior nível educacional esteve associado com menor risco de início tardio de HAART no Chile. Dentre os pacientes que iniciaram HAART com CD4 igual ou inferior a 200 células/mm³, 55% tinham diagnóstico recente e 45% já tinham conhecimento da infecção há mais de seis meses (Crabtree-Ramírez B, Caro-Veja Y, Shepherd BE 2011).

Um estudo transversal realizado em um hospital universitário no sudeste da Nigéria entre julho de 2002 e outubro de 2004 envolveu 400 indivíduos com HIV em início de tratamento. A idade média foi de 36,8 anos e a proporção de pacientes femininos foi de 61,3%. O nível basal médio de CD4 e de leucócitos foi de 156,7 células/mm³ e 4500 células/cm³, passando após seis meses de terapia para 301,1 células CD4/mm³ ($p < 0,001$) e 5200 leucócitos/cm³ ($p < 0,001$) respectivamente (Eleje GU et al. 2014). Em Ruanda, a análise dos dados de 4486 pacientes em início de HAART mostrou um CD4 basal médio de 211 células/mm³, tendo aumentado de 183 células/mm³ em 2007 para 293 células/mm³ em 2012. A proporção de pacientes que iniciaram terapia com doença pelo HIV avançada, caracterizada por CD4 abaixo de 200 células/mm³ ou AIDS estágio IV pela OMS, caiu de 66,2% para 29,4% durante o período de observação do estudo. Os fatores associados ao maior risco de início de tratamento

em doença avançada foram sexo masculino (masculino versus feminino razão de risco de 1,7 com IC 1,3-2,1) e idade avançada (idade de 46 a 55 anos versus abaixo de 25 anos razão de risco de 2,3 com IC 1,2-4,3) (Mutimura E et al. 2015). Na Ásia, dados de duas coortes envolvendo 2737 pacientes com infecção pelo HIV provenientes de 13 países foram analisados quanto às características pré-tratamento. Aproximadamente 70% eram do sexo masculino, 43% tinham entre 31 e 40 anos de idade e 63% foram expostos ao HIV por contato heterossexual. A média do CD4 ao início da HAART foi de 150 cél/mm³ e aumentou ao longo do período de observação, de 115 cél/mm³ em 2008 para 302 cél/mm³ em 2011 (p=0,002). A proporção de pacientes com início de HAART tardio, com nível de CD4 igual ou inferior a 200 cél/mm³, foi de 76% e diminuiu ao longo do tempo, de 79,1% em 2007 para 36,3% em 2011 (p<0,001). A média de CD4 basal foi de 92 cél/mm³ entre pacientes em início tardio de terapia e 278 cél/mm³ entre os pacientes com terapia não tardia. Os fatores que se associaram ao início tardio da terapia foram o ano de início da HAART (2010 versus 2007 razão de risco de 0,40 com IC 0,27-0,59 e p<0,001), o sexo (masculino versus feminino razão de risco de 1,51 com IC 1,18-1,93 e p=0,001) e a categoria de exposição ao HIV (heterossexual versus homossexual razão de risco de 1,66 com IC 1,24-2,23 e p=0,001 e uso de drogas intravenosas versus homossexual razão de risco de 3,03 com IC 1,77-5,21 e p<0,001) (Kiertiburanakul S et al. 2014).

Uma grande colaboração envolvendo seis continentes com dados de pacientes em início de terapia antirretroviral incluiu 379865 indivíduos provenientes de nove países subdesenvolvidos, quatro em lento desenvolvimento, quatro em grande desenvolvimento e seis países desenvolvidos. A média de CD4 basal no início da terapia antirretroviral nos países subdesenvolvidos subiu em 83%, de 80 cél/mm³ para 145 cél/mm³, entre 2002 e 2009. Os aumentos correspondentes para os países de lento desenvolvimento, grande desenvolvimento e desenvolvidos foi respectivamente de 87 para 155 cél/mm³ (76%), de 88 para 135 cél/mm³ (53%) e de 209 para 274 cél/mm³ (31%). Assim, a média de CD4 no início do tratamento progrediu de 2002 a 2009, mas permaneceu abaixo de 200 cél/mm³ nos países mais pobres e abaixo de 300 cél/mm³ nos países desenvolvidos (Egger M, Avila D, Althoff KN, et al. 2014). De forma geral, o que os estudos observacionais analisados mostram é que tem havido um aumento do nível de CD4 dos pacientes em início de terapia antirretroviral em todo o mundo, entretanto essa evolução parece longe de acompanhar as recomendações atuais de terapia precoce do HIV, ainda havendo

uma grande proporção de indivíduos submetidos à terapia em fases avançadas de imunossupressão até mesmo nos países mais ricos. O dilema quanto ao melhor momento para o início da terapia antirretroviral continua atual a despeito de todo o conhecimento acumulado nos últimos anos sobre os benefícios do tratamento imediato do paciente infectado pelo HIV (Ford N, Mills EJ, Egger M 2014).

1.6 Justificativa

O estudo das características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes em início de terapia antirretroviral no serviço de referência para o tratamento do HIV no estado do Piauí se justifica pelas seguintes considerações:

- No ano de 2014, estimava-se que a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana acometesse aproximadamente 734 mil pessoas no Brasil, correspondendo a uma prevalência de 0,4%. Do total de infectados, aproximadamente 80% estavam diagnosticados e 48% em uso de terapia antirretroviral (MS-BR 2014).
- A taxa de detecção de AIDS no Brasil tem apresentado estabilização nos últimos dez anos, porém persiste com tendência linear de crescimento no Nordeste. Em 2004 a taxa registrada nessa região foi de 11 casos para cada 100 mil habitantes, enquanto que em 2013 foi de 16 casos para cada 100 mil habitantes, o que representa um aumento de 45,5% no período (MS-BR 2014).
- O tratamento da infecção pelo HIV teve seu advento há apenas 30 anos e sofreu importantes modificações quanto às drogas disponíveis, esquemas de tratamento recomendados e momentos de indicação de terapia.
- Uma série de trabalhos observacionais realizados nos últimos anos demonstra a discrepância entre a realidade do tratamento antirretroviral em vários países e as recomendações recentes de terapia precoce.
- Não há estudos determinando as características clínicas, laboratoriais e epidemiológicas dos pacientes em início de terapia antirretroviral no estado do Piauí.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Descrever as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de pacientes em início de terapia antirretroviral no serviço de referência para tratamento do HIV no estado do Piauí, estimando a frequência de tratamento tardio.

2.2 Objetivos Específicos

Descrever a média de tempo entre o diagnóstico e a introdução do tratamento em pacientes em início de terapia antirretroviral no serviço de referência do estado do Piauí.

Descrever a média da contagem de células T CD4 em pacientes em início de terapia antirretroviral no serviço de referência do estado do Piauí.

Descrever a média da carga viral do HIV em pacientes em início de terapia antirretroviral no serviço de referência do estado do Piauí.

Descrever a frequência de complicações clínicas presentes em pacientes em início de terapia antirretroviral no serviço de referência do estado do Piauí.

Verificar os fatores associados ao início da terapia antirretroviral em fases avançadas de imunossupressão.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Local do estudo

O Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela (IDTNP) é o hospital de referência para atendimento ambulatorial e de urgência e internação hospitalar dos pacientes portadores de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) no estado do Piauí. Atende também indivíduos provenientes de estados vizinhos, especialmente Maranhão e Pará. Além desse público o hospital presta assistência aos portadores de outras doenças tropicais ou infecciosas, tais como malária, leishmaniose visceral, leishmaniose tegumentar e meningite. Trata-se de um hospital-escola, onde se desenvolvem atividades de assistência vinculada ao ensino voltado a estudantes de graduação em Medicina das Universidades Públicas do Piauí e pós graduandos da Residência médica em Infectologia da Universidade Federal do Piauí. O IDTNP situa-se na região central da capital do estado, a cidade de Teresina, numa área permeada de serviços hospitalares e afins, o conhecido pólo de saúde. Sua farmácia realiza dispensação de antirretrovirais para portadores de HIV atendidos tanto por infectologistas do próprio serviço quanto por especialistas que exercem suas atividades em outros ambulatórios públicos e privados. O ambulatório do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela serviu de ponto de partida para o recrutamento dos pacientes da pesquisa, que se configurou em um estudo descritivo transversal.

População de estudo

Foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV que iniciaram uso de antirretrovirais dispensados pela farmácia especializada do IDTNP no período de primeiro de julho de 2014 a 31 de dezembro de 2014.

Os critérios de exclusão foram: idade abaixo dos 18 anos, gestação, uso prévio de antirretrovirais e acompanhamento em ambulatórios distintos ao do próprio hospital sede da pesquisa. Os dados foram obtidos exclusivamente pelo pesquisador executante a partir dos prontuários de ambulatório e das fichas de notificação. A coleta foi realizada por meio de instrumento padronizado, o formulário

de coleta de dados (APÊNDICE), com informações referentes ao momento de introdução dos antirretrovirais ou até 90 dias anteriores ao mesmo.

Considerações éticas

A pesquisa só teve início após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Piauí, ao qual foi submetido sob o número 47060515.3.0000.5209. Houve dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Método e Análise estatística

As variáveis estudadas foram: idade, sexo, escolaridade, procedência, ocupação, tempo de diagnóstico do HIV, modo de aquisição do HIV, antirretrovirais prescritos, tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas, carga viral do HIV, contagem de linfócitos TCD4, hemoglobina, creatinina, colesterol total e frações, triglicerídeos, marcadores sorológicos para hepatites B e C, marcador não treponêmico para sífilis (VDRL), histórico de internação, perda ponderal acima de 10% do peso corporal, diarreia por mais de um mês, febre por mais de um mês, candidíase oral, pneumonia, tuberculose pulmonar, neurotoxoplasmose, herpes simples, herpes zoster, leishmaniose tegumentar, leishmaniose visceral, meningite, criptococose, neoplasia e hanseníase.

Depois de alimentado o banco de dados com as informações colhidas, foi realizada a análise estatística usando o programa EpiInfo versão 7[®], calculando-se as frequências das variáveis categóricas e as médias com medidas de dispersão das variáveis contínuas. Assim foi possível fazer a descrição das características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes em início de terapia, bem como avaliar as médias de contagem de células T CD4, de carga viral e de tempo entre o diagnóstico e o início da terapia conforme o sexo, a escolaridade, a procedência e o modo de aquisição do HIV, utilizando o teste t de Student. Também foi realizada, por meio do teste do qui quadrado, a análise dos fatores associados ao início de tratamento em fase avançada de imunossupressão, ou seja, com contagem de células CD4 igual ou inferior a 200 células/mm³, além dos fatores associados ao início do tratamento com carga viral igual ou superior a 100.000 cópias/ml e fatores

associados ao início de terapia com menos de seis meses de diagnóstico da infecção pelo HIV. Para tanto, foi calculada a razão de Odds, considerando um nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

Um total de 198 pacientes iniciou o uso de antirretrovirais dispensados pela Farmácia do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela (IDTNP) de 01 de julho de 2014 a 31 de dezembro de 2014. Destes, 18 eram gestantes, oito tinham idade inferior a 18 anos, 20 tinha exposição prévia a drogas antirretrovirais e 54 faziam acompanhamento em outros consultórios, freqüentando o IDTNP apenas para receber sua medicação. Assim, nossa população de estudo foi composta por 99 portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) previamente virgens de terapia que iniciaram tratamento específico e seguimento no ambulatório do IDTNP no segundo semestre de 2014. Suas características epidemiológicas estão exibidas na Tabela 01.

A idade dos pacientes variou de 18 a 66 anos, com uma média de 38,2 anos. Do total, 56,6% eram do sexo masculino. Não houve diferença na média de idade por sexo, sendo 38,0 anos no sexo masculino e 38,5 anos no sexo feminino ($p=0,84$). Foi possível avaliar a escolaridade de 82 indivíduos, dos quais 2,4% eram não alfabetizados, 57,3% tinham o ensino fundamental completo ou incompleto, 29,3% tinham o ensino médio completo ou incompleto e 11,0% tinham o ensino superior completo ou incompleto. As ocupações mais freqüentes foram: do lar (28,9%), trabalhador rural (11,8%), empregado doméstico (11,8%), trabalhador da construção civil (10,5%) e estudante (10,5%). Dos 96 indivíduos analisados quanto à procedência, 47,9% dos pacientes eram oriundos da cidade de Teresina, 34,4% de outros municípios do estado do Piauí e 17,7% de cidades do interior do Maranhão. Foi possível avaliar o modo de aquisição da infecção pelo HIV em 86 pacientes. Destes, 77,9% tiveram transmissão heterossexual, 13,9% homossexual, 7,0% bissexual e 1,2% por uso de drogas injetáveis.

Os esquemas antirretrovirais prescritos foram reportados em 95 pacientes. A maioria (55,8%) recebeu Tenofovir, Lamivudina e Efavirenz. Em segundo lugar em freqüência, veio o esquema de Zidovudina, Lamivudina e Efavirenz, iniciado para 31,6% dos pacientes avaliados. Houve registro de prescrição de profilaxias para infecções oportunistas junto ao início dos antirretrovirais em um terço dos pacientes (34,3%). Havia informação quanto ao tabagismo, etilismo e uso de drogas em apenas 29 pacientes. Entre esses, 37,9% eram etilistas, 27,6% tabagistas e 6,9% usuários de drogas ilícitas.

Tabela 01. Características epidemiológicas dos pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

Característica	N	%
Sexo	99	100,0
Masculino	56	56,6
Feminino	43	43,4
Idade	99	100,0
18-35 anos	41	41,4
36-50 anos	42	42,4
>50 anos	16	16,2
Escolaridade	82	100,0
Não alfabetizado	02	2,4
Fundamental incompleto	32	39,0
Fundamental completo	15	18,3
Ensino médio incompleto	06	7,3
Ensino médio completo	18	22,0
Superior completo ou não	09	11,0
Ocupação	76	100,0
Do lar	22	28,9
Trabalhador rural	09	11,8
Empregado domestic	09	11,8
Construção civil	08	10,5
Estudante	08	10,5
Professor	04	5,2
Do sexo	01	1,3
Procedência	96	100,0
Teresina – Piauí	46	47,9
Interior do Piauí	33	34,4
Interior do Maranhão	17	17,7
Modo de aquisição	86	100,0
Heterossexual	67	77,9
Homossexual	12	13,9
Bissexual	06	7,0
Uso de drogas injetáveis	01	1,2
Esquema antirretroviral	95	100,0
TDF + 3TC + EFZ	53	55,8
AZT + 3TC + EFZ	30	31,6
AZT + 3TC + LPV + RTV	06	6,4
AZT + 3TC + ATV + RTV	02	2,1
TDF + 3TC + ATV + RTV	02	2,1
TDF + 3TC + LPV + RTV	01	1,0
ABC + 3TC + ATV + RTV	01	1,0
Etilismo	29	100,0
Sim	11	37,9
Não	18	62,1
Tabagismo	29	100,0
Sim	08	27,6
Não	21	72,4
Uso de drogas ilícitas	29	100,0
Sim	02	6,9
Não	27	93,1

Avaliando o tempo decorrido entre o diagnóstico da infecção pelo HIV e o início da terapia antirretroviral específica encontrou-se uma média de 11,3 meses, sendo que 76,9% dos pacientes iniciaram tratamento com até seis meses do diagnóstico (Tabela 02). Essa média de tempo foi significativamente menor no sexo masculino (9,5 versus 13,7 meses; $p=0,02$) e entre indivíduos com escolaridade superior (7,1 versus 11,8 meses; $p=0,01$). O tempo entre diagnóstico e tratamento também foi inferior entre pacientes procedentes de Teresina em comparação aos demais (10,2 versus 12,3 meses; $p=0,01$) e entre homens que fazem sexo com homens (HSH) em comparação às outras formas de aquisição (6,1 versus 12,5 meses; $p<0,001$), conforme mostra a Tabela 03.

Tabela 02. Tempo entre o diagnóstico da infecção pelo HIV e o início da terapia antirretroviral em pacientes em começo de tratamento no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

Tempo entre diagnóstico e tratamento	N	%
≤ 6 meses	70	76,9
Acima de 6 meses e abaixo de 2 anos	07	7,7
≥ 2 anos	14	15,4
Total	91	100,0

Tabela 03. Média de tempo entre o diagnóstico da infecção pelo HIV e o início da terapia antirretroviral específica em pacientes em começo de tratamento no IDTNP de julho a dezembro de 2014, conforme sexo, escolaridade, procedência e modo de aquisição.

Categoria		Média de tempo entre o diagnóstico e o tratamento (meses)	p-valor
Geral		11,3 ± 24,7 (variando de 0 a 120) Intervalo interquartilico = 0,5 a 7,0	-
Sexo	Masculino	9,5 meses	0,02
	Feminino	13,7 meses	
Escolaridade	Superior	7,1 meses	0,01
	Não superior	11,8 meses	
Procedência	Teresina - PI	10,2 meses	0,01
	Não Teresina	12,3 meses	
Aquisição	HSH	6,1 meses	<0,001
	Demais	12,5 meses	

A contagem de células T CD4 no momento do início da terapia antirretroviral específica variou de 2 cél/mm³ a 928 cél/mm³, com uma média de 306,4 cél/mm³. Um pouco mais de um terço dos pacientes (37,8%) iniciou tratamento com contagem de linfócitos T CD4 igual ou inferior a 200 cél/mm³ (Tabela 04). Destes, 74,2% tinham seis meses ou menos de diagnóstico e 71% eram do sexo masculino. A média de CD4 de entrada foi menor no sexo masculino (258,5 versus 367,7 cél/mm³; p=0,02) e entre indivíduos com tempo entre diagnóstico e tratamento igual ou inferior a seis meses (279,8 versus 448,0 cél/mm³; p=0,003). Não houve diferença significativa nas médias de CD4 conforme escolaridade, procedência e modo de aquisição do HIV, conforme mostra a Tabela 05.

Tabela 04. Contagem de células CD4 em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

Contagem de células CD4	N	%
≤200 cél/mm ³	31	37,8
>200 cél/mm ³ e ≤350 cél/mm ³	13	15,8
>350 cél/mm ³ e ≤500 cél/mm ³	25	30,5
>500 cél/mm ³	13	15,9
Total	82	100,0

Tabela 05. Média de contagem de células CD4 em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014, conforme sexo, escolaridade, procedência, modo de aquisição e tempo entre diagnóstico e tratamento.

Categoria	Média de contagem de células CD4 (cél/mm ³)	p-valor	
Geral	306,4 ± 216,5 (variando de 2 a 928) Intervalo interquartilico = 139 a 413	-	
Sexo	Masculino Feminino	258,5 cél/mm ³ 367,7 cél/mm ³	0,02
Escolaridade	Superior Não superior	405,4 cél/mm ³ 294,2 cél/mm ³	0,14
Procedência	Teresina - PI Não Teresina	346,8 cél/mm ³ 274,9 cél/mm ³	0,13
Aquisição	HSH Demais	326,1 cél/mm ³ 301,7 cél/mm ³	0,68
Tempo ≤6m	Sim Não	279,8 cél/mm ³ 448,0 cél/mm ³	0,003

Ficou demonstrada uma associação entre iniciar terapia antirretroviral com seis meses ou menos do diagnóstico da infecção pelo HIV e ter CD4 de entrada menor ou igual a 200 cél/mm³ com uma razão de Odds de 6,1 (1,3-29,1; p=0,01), conforme Tabela 06.

Tabela 06. Associação entre tempo decorrido do diagnóstico ao tratamento e contagem basal de células CD4 em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

Tempo entre diagnóstico e tratamento	CD4 ≤ 200 cél/mm ³			Razão de Odds
	SIM	NÃO	TOTAL	
≤ 6 meses	23 (41,8%)	32 (58,2%)	55 (100%)	6,1 (1,3-29,1)
> 6 meses	02 (10,5%)	17 (89,5%)	19 (100%)	-
TOTAL	25 (33,8%)	49 (66,2%)	74 (100%)	-

A carga viral no momento do início da terapia antirretroviral variou de 42 cópias/ml a 1.811.867 cópias/ml, com uma média de 150.705,6 cópias/ml. Um pouco menos de um terço dos pacientes (30,3%) iniciou tratamento com contagem de carga viral igual ou superior a 100.000 cópias/ml (Tabela 07). Não houve diferença significativa nas médias de carga viral conforme sexo, escolaridade, procedência, modo de aquisição do HIV e tempo transcorrido entre o diagnóstico e o tratamento, conforme mostra a Tabela 08.

Tabela 07. Carga viral em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

Contagem de carga viral HIV	N	%
≤10.000 cópias/ml	20	30,3
>10.000 cópias/ml e <100.000 cópias/ml	26	39,4
≥100.000 cópias/ml	20	30,3
Total	66	100,0

Tabela 08. Média de carga viral em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014, conforme sexo, escolaridade, procedência, modo de aquisição e tempo entre diagnóstico e tratamento.

Categoria		Média de carga viral do HIV (cópias/ml)	p-valor
Geral		150.075,6 ± 309.952,7 (variando de 42 a 1.811.867) Intervalo interquartilico 6.700 a 168.297	-
Sexo	Masculino	92.885,6 cópias/ml	0,09
	Feminino	220.089,6 cópias/ml	
Escolaridade	Superior	108.971,4 cópias/ml	0,68
	Não superior	156.462,1 cópias/ml	
Procedência	Teresina - PI	227.613,0 cópias/ml	0,08
	Não Teresina	94.037,0 cópias/ml	
Aquisição	HSH	89.823,8 cópias/ml	0,41
	Demais	167.096,9 cópias/ml	
Tempo ≤6m	Sim	189.482,6 cópias/ml	0,29
	Não	91.991,2 cópias/ml	

Ficou demonstrada uma associação entre iniciar terapia antirretroviral com seis meses ou menos de diagnóstico da infecção pelo HIV e ter carga viral de entrada maior ou igual a 100.000 cópias/ml com uma razão de Odds de 4,8 (1,1-34,4; p=0,03), conforme Tabela 09.

Tabela 09. Associação entre tempo decorrido do diagnóstico ao tratamento e carga viral basal em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

Tempo entre diagnóstico e tratamento ≤ 6 meses	Carga viral ≥ 100.000 cópias/ml			Razão de Odds
	SIM	NÃO	TOTAL	
SIM	17 (39,5%)	26 (60,5%)	43 (100%)	4,8 (1,1-34,4)
NÃO	02 (11,8%)	15 (88,2%)	17 (100%)	-
TOTAL	19 (31,7%)	41 (68,3%)	60 (100%)	-

Avaliando o registro de intercorrências clínicas no momento do início da terapia antirretroviral, foram encontrados em ordem de frequência: perda ponderal em 42,4% dos pacientes, diarreia prolongada em 31,3%, internação em 30,3%, febre por mais de 30 dias em 27,3%, candidíase oral em 23,3%, pneumonia em 19,1%, tuberculose pulmonar em 7,1%, neurotoxoplasmose em 7,1% e herpes zoster em 4,0% dos pacientes (Tabela 10). Observou-se que 62,7% dos pacientes avaliados tinham pelo menos uma intercorrência clínica registrada ao início da terapia.

Tabela 10. Frequência de intercorrências clínicas registradas no momento do começo da terapia antirretroviral ou nos três meses precedentes em pacientes em início de tratamento no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

Intercorrência	N (99)	%
Perda ponderal > 10%	42	42,4
Diarréia por mais de 30 dias	31	31,3
Internação	30	30,3
Febre por mais de 30 dias	27	27,3
Candidíase oral	23	23,3
Pneumonia	19	19,1
Tuberculose pulmonary	07	7,1
Neurotoxoplasmose	07	7,1
Herpes zoster	04	4,0
Leishmaniose visceral	02	2,0
Meningite	02	2,0

Demonstrou-se a associação entre iniciar terapia com seis meses ou menos de diagnóstico da infecção pelo HIV e estar internado no momento do início do tratamento antirretroviral com uma razão de Odds de 5,6 (1,2-26,1; p=0,01), conforme Tabela 11.

Tabela 11. Associação entre tempo decorrido do diagnóstico ao tratamento e ocorrência de internação em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

Tempo entre diagnóstico e tratamento ≤ 6 meses	Internação			Razão de Odds
	SIM	NÃO	TOTAL	
SIM	26 (37,1%)	44 (62,9%)	70 (100%)	5,6 (1,2-26,1)
NÃO	02 (09,5%)	19 (90,5%)	21 (100%)	-
TOTAL	28 (30,8%)	63 (69,2%)	91 (100%)	-

Observou-se associação entre CD4 basal menor ou igual a 200 células/mm³ e intercorrências ao início da terapia: internação com razão de Odds de 8,6 (2,7-27,5; p<0,001) e perda ponderal com Odds de 3,3 (1,3-8,4; p=0,01), conforme Tabelas 12 e 13. Não foi encontrada associação entre baixas contagens de CD4 e demais intercorrências clínicas avaliadas no estudo.

Tabela 12. Associação entre contagem basal de células CD4 e ocorrência de internação em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

CD4 ≤ 200 células/mm ³	Internação			Razão de Odds
	SIM	NÃO	TOTAL	
SIM	15 (48,4%)	16 (51,6%)	31 (100%)	8,6 (2,7-27,5)
NÃO	05 (09,8%)	46 (90,2%)	51 (100%)	-
TOTAL	20 (24,4%)	62 (75,6%)	82 (100%)	-

Tabela 13. Associação entre contagem basal de células CD4 e ocorrência de perda ponderal significativa em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

CD4 ≤ 200 células/mm ³	Perda Ponderal > 10%			Razão de Odds
	SIM	NÃO	TOTAL	
SIM	18 (58,1%)	13 (41,9%)	31 (100%)	3,3 (1,3-8,4)
NÃO	15 (29,4%)	36 (70,6%)	51 (100%)	-
TOTAL	33 (40,2%)	49 (59,8%)	82 (100%)	-

Também foi demonstrada associação entre carga viral basal igual ou superior a 100.000 cópias/ml e perda ponderal ao início do tratamento, com razão de Odds de 4,2 (1,4-12,9; p=0,008), conforme Tabela 14. Não se observou associação entre carga viral elevada e demais intercorrências clínicas avaliadas no estudo.

Tabela 14. Associação entre carga viral basal e ocorrência de perda ponderal significativa em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

Carga Viral \geq 100.000 cópias/ml	Perda Ponderal $>$ 10%			Razão de Odds
	SIM	NÃO	TOTAL	
SIM	12 (60,0%)	08 (40,0%)	20 (100%)	4,2 (1,4-12,9)
NÃO	12 (26,1%)	34 (73,9%)	46 (100%)	-
TOTAL	24 (36,4%)	42 (63,6%)	66 (100%)	-

Observou-se associação entre contagem basal de células T CD4 menor ou igual a 200 cél/mm³ e carga viral basal igual ou superior a 100.000 cópias/ml, com razão de Odds de 4,2 (1,4-12,9; p=0,008), conforme Tabela 15.

Tabela 15. Associação entre contagem de células T CD4 e carga viral basal em pacientes em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014.

CD4 \leq 200 cél/mm ³	Carga Viral \geq 100.000 cópias/ml			Razão de Odds
	SIM	NÃO	TOTAL	
SIM	12 (50,0%)	12 (50,0%)	24 (100%)	4,2 (1,4-12,9)
NÃO	08 (19,0%)	34 (80,9%)	42 (100%)	-
TOTAL	20 (30,3%)	46 (69,7%)	66 (100%)	-

Avaliando os resultados de exames complementares recomendados como rotina para pacientes em início de terapia antiretroviral, foram encontradas as seguintes médias: hemoglobina 12,6 g/dl, creatinina 0,9 mg/dl, fração LDL-colesterol 98,9 g/dl e triglicerídeos 151,1 g/dl. Não houve diferença significativa dessas médias entre pacientes com CD4 basal igual ou inferior a 200 em comparação aos demais, como mostra a Tabela 16. Quanto aos marcadores sorológicos para hepatites virais e sífilis, foram encontrados: um resultado reagente para o antígeno de superfície do vírus B (HbsAg) entre 56 avaliados (1,8%), um resultado reagente para os anticorpos anti vírus C (anti-HCV) entre 52 avaliados (1,9%) e 14 testes não treponêmicos (VDRL) reagentes entre 61 avaliados (22,9%).

Tabela 16. Média de hemoglobina, creatinina, LDL-colesterol e triglicerídeos em pacientes portadores de HIV em início de terapia antirretroviral no IDTNP de julho a dezembro de 2014, conforme nível basal de células CD4.

Parâmetro	Pacientes com CD4 ≤ 200	Pacientes com CD4 > 200	p-valor
Hemoglobina em g/dL (n=71)	12,3	13,1	0,12
Creatinina em mg/dL (n=71)	1,0	0,8	0,06
LDL – colesterol em g/dL (n=32)	87,1	108,6	0,10
Triglicerídeos em g/dL (n=58)	147,3	151,7	0,85

5 DISCUSSÃO

O mais recente boletim epidemiológico em HIV e AIDS do Ministério da Saúde brasileiro, publicado em dezembro de 2014, traz informações referentes às semanas epidemiológicas de julho de 2013 a junho de 2014. Há o registro de 476 casos de AIDS em residentes no estado do Piauí notificados em todo o ano de 2013 e 227 casos no primeiro semestre de 2014. Estima-se a quantidade esperada de 200 a 250 casos de AIDS notificados no Piauí para o segundo semestre de 2014, período do presente estudo. Foram incluídos no trabalho 99 indivíduos, dos quais 79 eram residentes no Piauí, compreendendo cerca de um terço dos casos de AIDS notificados no estado no período.

A idade média de início do tratamento antirretroviral encontrada no presente estudo foi de 38,2 anos, semelhante às descritas em coortes de portadores de HIV em início de terapia na África, Ásia, América Latina, EUA e Canadá que variaram de 35 a 41 anos (Keiser O et al. 2008; Crabtree-Ramírez B et al. 2011; Egger M et al. 2014; Althoff KN et al. 2010). A proporção de pacientes do sexo feminino no presente estudo foi de 43,4%, acima da encontrada entre pacientes em início de tratamento na América do Sul, EUA e Canadá, avaliados em outros estudos, que variou de 19% a 40% (Keiser O et al. 2008; Crabtree-Ramírez B et al. 2011; Egger M et al. 2014; Althoff KN et al. 2010). Essa proporção também foi superior a esperada com base nas informações do Boletim Epidemiológico de 2014, que mostrou uma proporção de 17 homens para 10 mulheres com AIDS no Nordeste no ano de 2013 (MS-BR 2014).

Os dados analisados revelam ainda a baixa escolaridade do grupo de pacientes estudados, já que 59,7% deles sequer iniciaram o ensino médio, bem como a grande frequência de profissões relacionadas ao trabalho manual, com 63% dos indivíduos exercendo atividade doméstica, agrícola ou de construção civil. Mais da metade dos pacientes (52,1%) eram provenientes de municípios do interior dos estados do Piauí e Maranhão. Quanto ao modo de aquisição da infecção pelo HIV predominou a via heterossexual, responsável por 77,9% dos casos. A proporção de heterossexuais entre os homens com HIV e via de aquisição conhecida foi de 59,6%, semelhante ao encontrado no Nordeste no ano de 2013 (61,3%) (MS-BR 2014). As vias homossexual e bissexual, compondo a categoria dos homens que fazem sexo com homens, corresponderam a 20,9% dos casos, inferior ao descrito

em coortes realizadas na Argentina, México, EUA e Canadá, em que esse grupo representou de 35,9 a 65,1% do total de casos (Crabtree-Ramírez B et al. 2011; Althoff KN et al. 2010).

Assim, pode-se dizer que os pacientes em início de terapia antirretroviral no hospital de referência em Infectologia do estado do Piauí constiuem uma população jovem, com significativa proporção de mulheres (13 homens para cada dez mulheres), baixa escolaridade, grande prevalência de ocupações voltadas ao trabalho manual e frequência relativamente baixa de transmissão homossexual se comparado a outros grupos de pacientes em começo de tratamento estudados. Chama a atenção também a significativa frequência de etilismo (37,9%), tabagismo (27,6%) e uso de drogas ilícitas (6,9%) entre os indivíduos que tiveram essa informação colhida em prontuário.

A média de tempo decorrido entre o diagnóstico da infecção pelo HIV e o início do tratamento antirretroviral foi de 11,3 meses, acima da encontrada em coorte de 9.817 portadores de HIV em começo de tratamento na América Latina de 1999 a 2000, que foi de 5,1 meses (Crabtree-Ramírez B et al. 2011), e também acima da descrita em uma colaboração de coortes da Europa e dos EUA incluindo 55.826 indivíduos em início de terapia de 2000 a 2013, que foi de 2 meses (Lodi S et al 2015). Mais de três quartos (76,9%) dos pacientes iniciaram terapia com seis meses ou menos de diagnóstico, ou seja, é grande a prevalência de início de tratamento antirretroviral em pacientes com menos de seis meses de diagnóstico do HIV. Os dados analisados revelaram ainda uma média de tempo do diagnóstico ao tratamento significativamente menor no sexo masculino, entre indivíduos com escolaridade superior, nos procedentes de Teresina e no grupo dos homens que fazem sexo com homens. Provavelmente essas seriam as categorias com maior facilidade para acesso aos serviços de saúde especializados. No citado trabalho latino-americano, por sua vez, o sexo masculino esteve associado ao início de tratamento com mais de seis meses do diagnóstico, enquanto que o alto nível de escolaridade também se associou ao tratamento precoce (Crabtree-Ramírez B et al. 2011).

Entretanto, a despeito da freqüente introdução da terapia em curto espaço de tempo, foi encontrada pelo menos uma intercorrência clínica ao início do tratamento em 62,7% dos pacientes, sendo as mais freqüentes perda ponderal, diarréia, internação, febre e candidíase oral. Tuberculose pulmonar foi diagnosticada em 7,1% dos indivíduos em início de terapia antirretroviral, neurotoxoplasmose em 7,1%

e leishmaniose visceral em 2,0%. Houve uma associação significativa entre início de terapia com seis meses ou menos do diagnóstico do HIV e presença de internação durante ou precedendo a introdução do tratamento, com razão de Odds de 5,6. Assim, há indicação precoce de terapia do ponto de vista cronológico, especialmente para pacientes de grupos com mais fácil acesso ao serviço, mas que já estão em grande parte, sintomáticos. Tal achado sugere que o diagnóstico de infecção pelo HIV ocorre de forma tardia na evolução clínica da doença entre os pacientes que iniciam terapia no hospital de referência em Infectologia do estado do Piauí. Sabe-se que os programas de triagem populacional rotineira para infecção pelo HIV, por favorecerem a identificação precoce e o tratamento imediato dos casos, têm impacto positivo na expectativa de vida dos pacientes, reduzem as taxas de transmissão e são custo-efetivos (Sanders GD et al 2005).

Quanto aos esquemas antirretrovirais utilizados, houve frequente discordância com as diretrizes nacionais atuais de terapia antirretroviral no adulto (MS-BR 2013). Há uma recomendação do esquema de primeira linha composto por Tenofovir, Lamivudina e Efavirenz, prescrito para 55,8% dos pacientes avaliados na pesquisa. O segundo esquema utilizado em frequência (31,6% dos casos) foi composto por Zidovudina, Lamivudina e Efavirenz, que era o esquema de primeira linha nas diretrizes anteriores à de 2013 (MS-BR 2008). Provavelmente a recente mudança de diretrizes ainda não havia sido totalmente absorvida pelo corpo clínico do hospital sede da pesquisa quando da coleta dos dados.

A média da contagem de células T CD4 no momento do início do tratamento antirretroviral foi de 306,4 cél/mm³. Outros trabalhos envolvendo coortes de portadores de HIV em início de terapia mostraram médias de CD4 basal inferiores: 129 cél/mm³ na América Latina (Crabtree-Ramírez B et al. 2011), 154 cél/mm³ na África Oriental (Geng EH et al 2011), 156 cél/mm³ na Nigéria (Eleje GU et al 2014), 193 cél/mm³ no Brasil (Egger M et al. 2014), 194 cél/mm³ na China (Zhang F et al 2011) e 197 cél/mm³ na América do Sul (Keiser O et al. 2008). Há estudos que descrevem médias similares às encontradas no presente trabalho: 259 cél/mm³ nos EUA e Europa (Lodi S et al 2015), 293 cél/mm³ em Ruanda (Mutimura E et al 2015), 302 cél/mm³ na Ásia (Kiertiburanakul S et al 2014) e 360 cél/mm³ no Canadá (Cescon A et al 2015). As pesquisas que encontraram médias de CD4 de entrada mais baixas utilizaram-se de dados de pacientes que iniciaram tratamento antirretroviral até o ano de 2010. Os trabalhos que mostram médias semelhantes ou

superiores às encontradas em nossa análise incluem informações referentes a tratamentos iniciados a partir de 2011. Ao longo dos anos é nítida a presença de imunodeficiência menos pronunciada no início do tratamento antirretroviral em todo o mundo (Egger M et al. 2014).

Ainda assim, a análise dos dados mostra que pouco mais de um terço (37,8%) dos pacientes iniciou terapia com contagem de linfócitos T CD4 igual ou inferior a 200 células/mm³, ou seja, com imunodeficiência avançada. Essa proporção foi inferior à maioria das encontradas em outros trabalhos que se utilizam de dados anteriores a 2010: 76% na América Latina (Crabtree-Ramírez B et al. 2011), 62,5% em países em desenvolvimento, 37,5% em países desenvolvidos (Egger M et al. 2014) e 51% na América do Sul (Keiser O et al. 2008). Estudos mais recentes descreveram menores proporções de início de tratamento com CD4 abaixo de 200 células/mm³: 32,7% em Ruanda (Mutimura E et al 2015), 22% no Canadá (Cescon A et al 2015) e 20,9% na Ásia (Kiertiburanakul S et al 2014).

Os dados analisados revelaram ainda média de CD4 basal significativamente menor no sexo masculino, o que provavelmente se justifica por uma maior frequência de diagnóstico tardio nesse grupo. Isso vai de acordo ao descrito por outros pesquisadores que avaliaram portadores de HIV em início de tratamento na África subsaariana, Ásia e América do Sul de 1996 a 2006 (Keiser O et al. 2008), indivíduos em introdução de terapia antirretroviral na África oriental de 2002 a 2009 (Geng EH et al 2011) e participantes de uma colaboração internacional de coortes em início de tratamento de 2000 a 2009 (Egger M et al. 2014). O sexo masculino esteve associado ao maior risco de início de tratamento com CD4 igual ou inferior a 200 células/mm³ para pacientes latino-americanos que iniciaram terapia de 1999 a 2010 (Crabtree-Ramírez B et al. 2011).

O presente estudo descreve menor média de contagem de células T CD4 ao início da terapia antirretroviral entre indivíduos cujo período de tempo decorrido do diagnóstico ao tratamento foi igual ou inferior a seis meses. Dentre os indivíduos que iniciaram terapia com CD4 igual ou menor a 200 células/mm³, apenas 8,0% tinham mais de seis meses de diagnóstico de HIV. Essa proporção foi de 45% no trabalho de Crabtree-Ramírez e colaboradores (Crabtree-Ramírez B et al. 2011). Os dados analisados mostram uma associação entre início de tratamento com seis meses ou menos de diagnóstico do HIV e contagem basal de células CD4 menor ou igual a 200 células/mm³. Observa-se, então, que o início de tratamento em pacientes com significativa deterioração imunológica tem ocorrido numa grande frequência (37,8%)

no IDNTP, mas não associado à indicação tardia de tratamento, e sim ao diagnóstico tardio.

Foi demonstrada ainda a associação entre início de tratamento com contagem de CD4 menor ou igual a 200 e a ocorrência de internação no momento da introdução dos antirretrovirais ou nos três meses antecedentes, bem como associação entre início de tratamento com CD4 menor ou igual a 200 e perda ponderal acima de 10% do peso corporal. Esse achado vai ao encontro do fato já amplamente conhecido de que a introdução da terapia antirretroviral para pacientes com contagens elevadas de células T CD4 reduz o risco de eventos clínicos definidores e não definidores de AIDS, bem como o risco de morte (The INSIGHT START Study Group 2015).

A média da carga viral do HIV no momento do início do tratamento antirretroviral foi de 150.705,6 cópias/ml, valor superior ao encontrado em colaboração de coortes dos EUA e Europa avaliando portadores de HIV em início de terapia de 2000 a 2013, que foi de 63.095,7 cópias/ml (Lodi S et al 2015). Pouco menos de um terço (30,3%) dos pacientes iniciou terapia com carga viral igual ou superior a 100.000 cópias/ml. Essa proporção se assemelhou à descrita por Lodi e colaboradores, que foi de 31,3% (Lodi S et al 2015). Foi possível verificar ainda associação entre carga viral basal elevada e perda ponderal significativa, bem como a conhecida associação entre altas cargas virais e baixas contagens de células CD4 ao início do tratamento ficou claramente demonstrada.

Os dados analisados mostram uma associação entre início de tratamento com seis meses ou menos de diagnóstico do HIV e carga viral basal igual ou superior a 100.000 cópias/ml. Foi demonstrada ainda a associação entre início de tratamento com carga viral igual ou superior a 100.000 cópias/ml e perda ponderal acima de 10% do peso corporal. Observa-se, então, que o início da terapia antirretroviral em pacientes com diagnóstico recente de infecção pelo HIV, bastante freqüente no IDNTP, não parece suficiente para evitar que o tratamento seja introduzido em indivíduos já sintomáticos e com carga viral bastante elevada, o que ressalta o problema do diagnóstico em fases avançadas da infecção.

Avaliando os resultados da presente pesquisa e levando em consideração que há uma estimativa de que 20% dos brasileiros com HIV desconhecem a existência da infecção, torna-se nítida a necessidade de intervenções que proporcionem uma triagem sorológica de amplitude populacional no sentido de

reduzir a frequência do diagnóstico em fases tardias e os prejuízos associados, quais sejam o retardo na terapia, a deterioração clínica e imunológica e o maior risco de transmissão do vírus.

6 CONCLUSÕES

As características epidemiológicas dos pacientes em início de uso de antirretrovirais no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela são em grande parte semelhantes às de outros grupos em começo de terapia estudados, exceto pela maior frequência de mulheres e menor proporção de homossexuais e bissexuais.

A média de contagem de células T CD4 ao início do tratamento foi de 306,4 $\text{cél}/\text{mm}^3$, semelhante à encontrada na literatura, entretanto a frequência de começo de terapia antirretroviral com alto grau de deterioração imunológica (CD4 menor ou igual a 200) foi considerada elevada (37,8%).

A média de carga viral do HIV no momento da introdução da terapia antirretroviral e a frequência de sintomas clínicos presentes ao início do tratamento foram elevadas.

A média de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento foi de 11,3 meses, superior a encontrada na literatura, entretanto a frequência de início tardio de tratamento (após seis meses do diagnóstico) foi considerada baixa (23,1%). A introdução precoce da terapia esteve associada a baixas contagens de células T CD4, a altas cargas virais e à presença de sintomas clínicos. Assim, os resultados sugerem que o início de terapia com avançada deterioração imunológica no IDTNP, ao contrário do inicialmente imaginado, não se associa à indicação tardia de tratamento e sim ao diagnóstico tardio já em fases avançadas da infecção.

7 PERSPECTIVAS

O presente trabalho abre questionamentos adicionais que sugerem a pertinência de estudos posteriores, visando avaliar a evolução das contagens basais de células CD4 e da carga viral em pacientes em início de terapia ao longo dos anos, bem como a evolução clínica e laboratorial dos portadores de HIV que começaram tratamento nos diversos níveis de imunossupressão. Tais estudos, de desenho longitudinal e caráter observacional, trariam informações mais minuciosas a respeito do tratamento da infecção pelo HIV no estado do Piauí, no que diz respeito à sua adequação aos protocolos vigentes e seu impacto sobre os indivíduos tratados.

Os achados do estudo corroboram com a recomendação de ampliação dos esforços para o diagnóstico precoce da infecção pelo HIV por meio da realização de testes sorológicos de rotina de grande alcance populacional. Havendo o diagnóstico em fases iniciais da infecção e o encaminhamento ao serviço especializado, os resultados sugerem que haverá uma redução da proporção de indivíduos que iniciam terapia em fases avançadas de imunossupressão ou com sintomas clínicos.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Althoff KN, Gange SJ, Klein MB, et al 2010. Late Presentation for Human Immunodeficiency Virus Care in the United States and Canada. *Clin Infect Dis* 50(11):1512–1520.

Barre-Sinoussi F et al 1983. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220:868-871.

Cain LE, Logan R, Robins JM, et al 2011. When to Initiate Combined Antiretroviral Therapy to Reduce Mortality and AIDS-Defining Illness in HIV-Infected Persons in Developed Countries: An Observational Study. *Ann Intern Med* 154(8): 509–515.

Cameron DW et al 1998. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 351:543-549.

Case K 1986. Nomenclature: Human Immunodeficiency Virus. *Ann Intern Med* 105(1):133.

CDC 1981^a. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis* pneumonia among homosexual men – New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 30:305-308.

CDC 1981^b. *Pneumocystis* pneumonia – Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 30:250-252.

CDC 1982^a. Persistent, generalized lymphadenopathy among homosexual males. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 31:249-252.

CDC 1982^b. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS) United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 31:507-514.

CDC 1982^c. Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants – New York, New Jersey, California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 31:665-667.

CDC 1982^d. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS): precautions for clinical and laboratory staffs. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 31:577-580.

CDC 1983^a. Immunodeficiency among female sexual partners of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) – New York. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 31:697-698.

CDC 1983^b. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in prison inmates – New York, New Jersey. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 31:700-701.

CDC 1983^c. An evaluation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) reported in health care personnel – United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 32:358-360.

CDC 1983^d. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) – Europe. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 32:610-611.

CDC 1983^e. Prevention of acquired immune deficiency syndrome (AIDS): report of inter-agency recommendations. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 32:101-104.

CDC 1983^f. Human T -cell leukemia virus infection in patients with acquired immune deficiency syndrome: preliminary observations. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 32:233-234.

CDC 1998. Report of the NIH Panel to Define Principles of Therapy of HIV Infection and Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 47(No.RR5):68-70.

CDC 2002. Guidelines for the Using Antiretroviral Agents among HIV-Infected Adults and Adolescents: recommendations of the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51(No.RR7):5-7.

Cescon A et al 2015. Late initiation of combination antiretroviral therapy in Canada: a call for a national public health strategy to improve engagement in HIV care. *J Int AIDS Soc* 18:20024.

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al 2011. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 365(6): 493–505.

Cohen MS, Grinsztejn B, Hosseinipour MC, et al 2014. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 14:281-290.

Costagliola D et al 2014. CD4+ cell count recovery in naive patients initiating cART, who achieved and maintained plasma HIV-RNA suppression. *J Int AIDS Soc* 17(Suppl 3):19481.

Cozzi LA et al 2001. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 15(8):983-990.

Crabtree-Ramírez B, Caro-Veja Y, Shepherd BE 2011. Cross-Sectional Analysis of Late HAART Initiation in Latin America and the Caribbean: Late Testers and Late Presenters. *PLoS ONE* doi:10.1371/journal.pone.0020272.

DHHS Department of Health and Human Services 2004. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. Washington-DC.

DHHS Department of Health and Human Services 2006. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. Washington-DC.

DHHS Department of Health and Human Services 2007. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. Washington-DC.

DHHS Department of Health and Human Services 2009. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. Washington-DC.

DHHS Department of Health and Human Services 2013. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. Washington-DC.

Egger M, Avila D, Althoff KN, et al 2014. Immunodeficiency at the Start of Combination Antiretroviral Therapy in Low-, Middle-, and High-Income Countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 65:e8-e16.

Egger M, May M, Chêne G, et al 2002. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 360: 119–129.

Eleje GU et al 2014. Epidemiology and Clinical Parameters of Adult Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome at the Initiation of Antiretroviral Therapy in South Easter Nigeria. *Ann Med Health Sci Res* 4:217-221.

Emery S, Nauhaus JA, Phillips NA, et al 2008. Major Clinical Outcomes in Antiretroviral Therapy (ART)–Naive Participants and in Those Not Receiving ART at Baseline in the SMART Study. *J Infect Dis* 197:1133– 1144.

Fischl MA et al 1987. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDSrelatedcomplex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 317:185–191.

Ford N, Mills EJ, Egger M 2014. Immunodeficiency at Start of Antiretroviral Therapy: the persistent problem of late presentation to care. *Clin Infect Dis* doi: 10.1093/cid/ciu1138.

Franco RA & Saag MS 2013. When to start antiretroviral therapy: as soon as possible. *BMC Medicine* doi:10.1186/1741-7015-11-147.

Gallo RC et al 1984. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 224:500-503.

Geng EH et al 2011. Trends in the clinical characteristics of HIV infected patients initiating antiretroviral therapy in Kenya, Uganda and Tanzania between 2002 and 2009. *J Int AIDS Soc* 14:46.

Hammer SM et al 1997. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 337:725-33.

Ho D 1995. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 333:450–451.

Hsiung GD 1987. Perspectives on retroviruses and the etiologic agent of AIDS. *Yale J Biol Med* 60:505-514.

Hymes KB, Greene JB, Marcus A, et al 1981. Kaposi's sarcoma in homosexual men: a report of eight cases. *Lancet* 318:598-600.

Keiser O, Anastos K, Schechter M, et al 2008. Antiretroviral therapy in resource-limited settings 1996 to 2006: patient characteristics, treatment regimens and monitoring in sub-Saharan Africa, Asia and Latin America. *Trop Med Int Health* 13:870-879.

Kiertiburanakul S et al 2014. Trends of CD4 cell count levels at the initiation of antiretroviral therapy over time and factors associated with late initiation of antiretroviral therapy among Asian HIV-positive patients. *J Int AIDS Soc* 17:18804.

Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al 2009. Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival. *N Engl J Med* 360(18): 1815–1826.

Levy JÁ et al 1984. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science* 225:840-842.

Lodi S et al 2015. Comparative effectiveness of immediate antiretroviral therapy versus CD4-based initiation in HIV-positive individuals in high-income countries: observational cohort study. *Lancet HIV* 2:e335–343.

Lundgren JD, Babiker AG, Gordin FM, Borges AH, Neaton JD 2013. When to start antiretroviral therapy: the need for an evidence base during early HIV infection. *BMC Medicine* doi:10.1186/1741-7015-11-148.13.

Mitsuya H et al 1985. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro (inhibition of human T-lymphotropic virus type III/thymidine analogue/acquired immune deficiency syndrome/retrovirus). *Proc Natl Acad Sci USA* 82:7096-7100.

Moore RD & Keruly JC 2007. CD4+ Cell Count 6 Years after Commencement of Highly Active Antiretroviral Therapy in Persons with Sustained Virologic Suppression. *Clin Infect Dis* 44:441–446.

MS-BR Ministério da Saúde Brasil 1996. *Documento de consenso sobre terapia anti-retroviral em adultos*. Brasília-DF.

MS-BR Ministério da Saúde Brasil 1997. *Consenso sobre terapia anti-retroviral para adultos e adolescentes infectados pelo HIV*. Brasília-DF.

MS-BR Ministério da Saúde Brasil 1999. *Recomendações para Terapia Antiretroviral em Adultos e Adolescentes infectados pelo HIV*. Brasília-DF.

MS-BR Ministério da Saúde Brasil 2000. *Recomendações para Terapia Antiretroviral em Adultos e Adolescentes infectados pelo HIV*. Brasília-DF.

MS-BR Ministério da Saúde Brasil 2002. *Recomendações para Terapia Antiretroviral em Adultos e Adolescentes infectados pelo HIV*. Brasília-DF.

MS-BR Ministério da Saúde Brasil 2004. *Recomendações para Terapia Antiretroviral em Adultos e Adolescentes infectados pelo HIV*. Brasília-DF.

MS-BR Ministério da Saúde Brasil 2006. *Recomendações para Terapia Antiretroviral em Adultos e Adolescentes infectados pelo HIV*. Brasília-DF.

MS-BR Ministério da Saúde Brasil 2008. *Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos infectados pelo HIV*. Brasília-DF.

MS-BR Ministério da Saúde Brasil 2010. *Suplemento II: Critérios para Início do Tratamento Antirretroviral*. Brasília-DF.

MS-BR Ministério da Saúde Brasil 2013. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos*. Brasília-DF.

MS-BR Ministério da Saúde Brasil 2014. *Boletim Epidemiológico AIDS e DST 2014*. Brasília-DF.

Mutimura E et al 2015. Trends in and correlates of CD4+ cell count at antirretroviral therapy initiation after changes in national ART guidelines in Rwanda. *AIDS* 29:67-76.

OMS Organização Mundial de Saúde 2013. *Consolidated guidelines on the use of antirretroviral drugs for treating and preventing HIV infection – Recommendations for a public health approach*. Geneva, Switzerland.

Phillips NA et al 2001. HIV Viral Load Response to Antirretroviral Therapy According to the Baseline CD4 Cell Count and Viral Load. *JAMA* 286:2560-2567.

Rachlis AR 1990. Zidovudine (Retrovir) update. *Can Med Assoc J* 143(11):1177:1185.

Ray M, Logan R, Sterne JA, et al 2010. The effect of combined antirretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS* doi:10.1097/QAD.0b013e3283324283.

Reekie J et al 2011. Fatal and nonfatal AIDS and non-AIDS events in HIV-1-positive individuals with high CD4 cell counts according to viral load strata. *AIDS* 25:2259–2268.

Sanders GD et al 2005. Cost-effectiveness of screening for HIV in the era of highly active antirretroviral therapy. *N Engl J Med* 352:570–585.

Seligmann M et al 1994. Concorde: MRC/ANRS randomized double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 343:871–881.

Sterne JA, May M, Costagliola D, et al 2009. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 373: 1352–1363.

The INSIGHT START Study Group 2015. *Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. N. Engl. J. Med.* 373: 795–807.

Volberding PA et al 1995. A comparison of immediate with deferred zidovudine therapy for asymptomatic HIV-infected adults with CD4 cell counts of 500 or more per cubic millimeter. *N Engl J Med* 333:401–407.

Zhang F et al 2011. Effect of earlier initiation of antiretroviral treatment and increased treatment coverage on HIV-related mortality in China: a national observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 11:516-524.

9 APÊNDICE – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

Paciente nº	Idade(anos)	Sexo () M () F
Escolaridade () não alfabetizado () ensino fundamental incompleto () ensino fundamental completo () ensino médio incompleto () ensino médio completo () ensino superior incompleto / completo		
Profissão	Procedência	
Data diagnóstico HIV	Modo aquisição HIV	
Antirretrovirais prescritos		
Tabagismo () Sim /maços por dia _____ () Não		
Etilismo () Sim / frequência _____ () Não		
Uso de drogas ilícitas () Sim / qual _____ () Não		
Internação nos últimos 90 dias () Sim () Não registrado		
Herpes simples nos últimos 90 dias () Sim () Não registrado		
Herpes zoster nos últimos 90 dias () Sim () Não registrado		
Diarréia > 1 mês nos últimos 90 dias () Sim () Não registrado		
Febre > 1 mês nos últimos 90 dias () Sim () Não registrado		
Perda ponderal > 10% nos últimos 90 dias () Sim () Não registrado		
Candidíase oral nos últimos 90 dias () Sim () Não registrado		
Meningite nos últimos 90 dias () Sim () Não registrado		
Pneumonia nos últimos 90 dias () Sim () Não registrado		
Tuberculose nos últimos 90 dias () Sim () Não registrado		
Neurotoxoplasmose nos últimos 90 dias () Sim () Não registrado		
Criptococose nos últimos 90 dias () Sim () Não registrado		
Diagnóstico de neoplasia nos últimos 90 dias () Sim () Não registrado		
Hanseníase nos últimos 90 dias () Sim () Não registrado		
Leishmaniose visceral nos últimos 90 dias () Sim () Não registrado		
Leishmaniose tegumentar nos últimos 90 dias () Sim () Não registrado		
Carga viral HIV (cópias/ml)	Contagem de CD4 (cél/mm ³)	
Hemoglobina (g/dl)	Creatinina (mg/dl)	Colesterol total (mg/dl)
LDL (mg/dl)	Triglicerídeos (mg/dl)	HbsAg
VDRL		Anti-HCV