

**INSTITUTO OSVALDO CRUZ**

**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical - FIOCRUZ**

**Prevalência e fatores associados à falha virológica em pacientes com HIV/AIDS  
assistidos em Teresina - Piauí**

Raimundo Félix dos Santos Júnior

**Teresina**

**2017**

i

# **INSTITUTO OSVALDO CRUZ**

## **Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

### **Prevalência e fatores associados à falha virológica em pacientes com HIV/AIDS assistidos em Teresina - Piauí**

***RAIMUNDO FÉLIX DOS SANTOS JÚNIOR***

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical, área de concentração: Diagnóstico, epidemiologia e controle de doenças infecciosas e parasitárias.

**Orientador:** Prof. Dr. Filipe Aníbal Carvalho Costa

Laboratório de Epidemiologia e Sistemática Molecular - Instituto Oswaldo Cruz/ Fiocruz  
Escritório Técnico Regional Fiocruz Piauí

**Teresina**

**2017**

FÉLIX DOS SANTOS JÚNIOR, RAIMUNDO.

Prevalência e fatores associados à falha virológica em pacientes com HIV/AIDS assistidos em Teresina - Piauí / RAIMUNDO FÉLIX DOS SANTOS JÚNIOR. - Teresina, 2017.

54 f.; il.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2017.

Orientador: Filipe Aníbal Carvalho Costa.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Biblioteca de Manguinhos/ICICT com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**INSTITUTO OSVALDO CRUZ**

**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

**Prevalência e fatores associados à falha virológica em pacientes com HIV/AIDS  
assistidos em Teresina - Piauí**

***RAIMUNDO FÉLIX DOS SANTOS JÚNIOR***

**Orientador:** Prof. Dr. Filipe Aníbal Carvalho Costa

**Aprovada em: 03/04/2017**

**EXAMINADORES:**

Dra. Maria do Amparo Salmito (Presidente)

Dr. Clarissa Romero Teixeira

Dr. Kelsen Dantas Eulálio–

Dr. Elaine Ferreira do Nascimento (Suplente)

Dr Regis Bernardo Brandim Gomes (Suplente)

**Teresina**

**2017**

## **AGRADECIMENTOS**

Não há sequer agradecimento maior que àquele ao qual fundamentamos nossas vidas. Ele está em tudo, sabe tudo e tudo pode. Somente Deus nos dá tudo que nos é cabido para a realização dos nossos sonhos.

Agradeço à CAPES e à FIOCRUZ/PI, na pessoa ao meu orientador Filipe Aníbal, pela paciência e, por vezes complacência para com seus orientandos.

A minha vida é inteiramente pautada na felicidade da minha família. Viver para Déborah Jordânia, minha esposa, e por Miguel, Maria e Maitê, meus filhos é, a cada dia, uma doação do meu amor, do meu espírito, da minha alma. Já não consigo dar um passo e não conseguiria nem mesmo esse, se eles não seguissem comigo.

Aos meus familiares, amigos e colegas de pós-graduação, meus sentimentos mais nobres, pois sei do regozijo que é para todos, essa conquista. Muito obrigado irmãos e irmãs.

*“Para ser grande, sê inteiro: nada  
Teu exagera ou exclui  
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és  
No mínimo que fazes.  
Assim em cada lago a lua toda  
Brilha, porque alta vive.”*  
**Fernando Pessoa**

# **INSTITUTO OSVALDO CRUZ**

## **Prevalência e fatores associados à falha virológica em pacientes com HIV/AIDS assistidos em Teresina - Piauí**

### **RESUMO**

#### **DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL**

**Raimundo Félix dos Santos Júnior**

Ao longo dos anos, a caracterização de falha terapêutica em pacientes com HIV/AIDS tratados com antirretrovirais tem sido modificada. Na década de 90, os níveis de carga viral e contagem de linfócitos TCD4 eram tidos como parâmetros na caracterização da falha terapêutica. Atualmente, define-se falha virológica por carga viral plasmática detectável após 6 (seis) meses do início ou alteração do tratamento antirretroviral, ou ainda, pela detecção da carga viral nos pacientes que a mantinham indetectável na vigência de tratamento. O objetivo do presente estudo é avaliar a prevalência e os fatores associados à falha virológica em 2125 pacientes assistidos em Teresina e verificar a relação entre a ocorrência de falha virológica e imunológica nesses pacientes. Trata-se de um estudo transversal analítico, com amostragem não probabilística, composta por todos os pacientes portadores de HIV/AIDS assistidos no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela que realizaram exames laboratoriais de contagem de linfócitos TCD4 e carga viral no LACEN – PI nos anos de 2013 e 2014. Os dados foram obtidos através de planilha do SISCEL. A prevalência de falha virológica nos pacientes com HIV/AIDS em terapia antirretroviral foi de 16,8% (357). Somando-se às possíveis falhas virológicas, o quantitativo aumentou para 24,2% (515). Verificou-se que houve um percentual de falha maior na faixa etária de 18 a 45 anos, 11,4%. O intervalo entre o início do tratamento e a identificação da falha foi, em média, de 7,4 (+- 4,3) anos, variando de 6,5 meses a 19,7 anos, sendo que a maioria foi identificada antes de um ano de tratamento 96,1% (343). A diferença entre as média da contagem de linfócitos TCD4 dos pacientes com falha virológica (mínima: 3; máxima: 1.290), conforme pós-teste de Tukey, dos paciente que não falharam foi de 262,9 células TCD4 ( $p < 0,001$ ), significativamente inferior em comparação à diferença das média entre os que falharam e (mínimo: 7; máximo: 3.840), e os que apresentaram uma possível falha (mínimo: 19; máximo: 1.654), em 230,5 células TCD4 ( $p < 0,001$ ). Contudo, verificou-se que a prevalência de falha virológica não difere dos dados da literatura e o tempo de diagnóstico de falha foi bastante superior à média encontrada em outros estudos.

Palavras-chave: HIV, AIDS, falha virológica.

# INSTITUTO OSVALDO CRUZ

## Prevalence and factors associated with virological failure in HIV/AIDS patients assisted in Teresina - Piauí

### ABSTRACT

### MASTER DISSERTATION IN TROPICAL MEDICINE

Raimundo Félix dos Santos Júnior

Over the years, the characterization of therapeutic failure in HIV/AIDS patients treated with antiretroviral drugs has been changed. In the 1990s, viral load levels and TCD4 lymphocyte count were considered as parameters in the characterization of treatment failure. Currently, virological failure is defined as a plasma viral load detectable 6 (six) months after the beginning or the change of antiretroviral treatment, or as viral load detection in patients who kept it undetectable during treatment. The aim of this study is to evaluate the prevalence and factors associated with virological failure in 2125 patients assisted in Teresina and to verify the relation between the occurrence of virological and immunological failure in these patients. This is an analytical cross-sectional study with non-probabilistic sampling, composed of all the patients with HIV/AIDS assisted at the Institute of Tropical Diseases Natan Portela who underwent laboratory tests for TCD4 lymphocyte count and viral load in LACEN - PI in 2013 and 2014. The data were obtained from the SISCEL spreadsheet. The prevalence of virological failure in patients with HIV/AIDS in antiretroviral therapy was 16.8% (357). Adding to the possible virological failures, the quantity increased to 24.2% (515). It was found that there was a higher percentage of failure in the 18 to 45 age group, 11.4%. The interval between the beginning of the treatment and the identification of the failure was on average 7.4 (+ 4.3) years, ranging from 6.5 months to 19.7 years, and most were identified before one year of treatment 96.1% (343). The difference between the average of the TCD4 lymphocyte count of patients with virological failure (minimum: 3; maximum: 1,290), according to Tukey's post-test, and of the patients who did not fail was 262.9 TCD4 cells ( $p < 0.001$ ), significantly lower compared to the difference between the average of those who failed and (minimum: 7; maximum: 3,840), and of those who presented a possible failure (minimum: 19; maximum: 1,654). in 230.5 TCD4 cells ( $p < 0.001$ ). However, it was verified that the prevalence of virological failure does not differ from the data in the literature and the time of failure diagnosis was much higher than the average found in other studies.

Keywords: HIV, AIDS, virological failure



## ÍNDICE

RESUMO .....	vii
ABSTRACT .....	viii
LISTA DE FIGURAS .....	x
LISTA DE GRÁFICOS.....	xi
LISTA DE TABELAS .....	xii
LISTA DE SIGLAS E ABREVEATURAS.....	xiii
1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1. A Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida – AIDS.....	1
1.2. A Epidemia de AIDS no Piauí e no Mundo .....	1
1.3. O Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida - HIV .....	3
1.4. A Terapia Antiretroviral – TARV.....	5
1.5. Falha Terapêutica e Falha Viroológica .....	6
1.5.1. Resistência Viral e Tipos de resistência .....	7
1.5.2. Tipos de falha e fatores determinantes.....	7
1.5.2.1. Caracterização da falha virológica .....	8
1.5.2.2. Causas de elevação da carga viral sem falha .....	10
1.5.3. Falha imunológica .....	10
2. JUSTIFICATIVA .....	12
3. OBJETIVOS .....	14
3.1. Objetivo Geral .....	14
3.2. Objetivos Específicos .....	14
4. MATERIAIS E MÉTODOS .....	15
4.1. População e Amostra .....	15
4.2. Desenho do Estudo.....	15
4.3. Aspectos Éticos.....	16
4.4. Análise estatística .....	17
5. RESULTADOS .....	18
6. DISCUSSÃO .....	24
6. CONCLUSÃO.....	28
PERSPECTIVAS.....	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
ANEXO 1 .....	37
APENDICE 1 .....	38
APÊNDICE 2 .....	39
APENDICE 3.....	41

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Expectativa de novas infecções por HIV em adultos entre 2005 a 2015, no mundo.....	2
FIGURA 2 - Distribuição de casos de HIVAIDS na América Latina.....	3
FIGURA 3 – Estrutura do Vírus HIV.....	4
FIGURA 4 – Fluxograma de caracterização de falha em pacientes com HIV.....	9

## LISTA DE GRÁFICOS

**Gráfico 1** - Distribuição dos pacientes com HIV em terapia antirretroviral conforme avaliação da ocorrência de falha virológica (n=2.125), no período de 2013 a 2014. Teresina, PI, Brasil, 2017.....18

**Gráfico 2** - Distribuição dos pacientes com HIV em terapia antirretroviral conforme a ocorrência de falha virológica e o tempo da falha (n=2.125), no período de 2013 a 2014. Teresina, PI, Brasil, 2017.....19

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Associação entre a ocorrência de falha virológica e as características dos pacientes com HIV em terapia antirretroviral (n=2.125), no período de 2013 a 2014. Teresina, PI, Brasil, 2017.....	19
<b>Tabela 2</b> - Distribuição de médias de CD4, CD8, relação CD4/CD8 e carga viral conforme ocorrência de falha nos pacientes com HIV em terapia antirretroviral (n=2.125), no período de 2013 a 2014. Teresina, PI, Brasil, 2017.....	21
<b>Tabela 3</b> - Associação entre a prevalência de falha virológica e os níveis de CD4 e carga viral dos pacientes com HIV em terapia antirretroviral (n=2.125), no período de 2013 a 2014. Teresina, PI, Brasil, 2017.....	21
<b>Tabela 4</b> – Prevalência de falha virológica e nível de TCD4 para diferentes grupos etários dos pacientes com HIV em terapia antirretroviral (n=2.125), no período de 2013 a 2014. Teresina, PI, Brasil, 2017.....	22

## LISTA DE SIGLAS E ABREVEATURAS

3TC	Lamivudina
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ABC	Abacavir
AMP	Amprenavir
ARV	Antirretrovirais
AZT	Zidovudina
TCD4	Linfócitos T Cluster of Diferenciation 4
TCD8	Linfócitos T Cluster of Diferenciation 8
CEP	Código de Endereçamento Postal
CV	Carga Viral
ddl	Didanosina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EFV	Efavirenz
EUA	Estados Unidos da América
HAART	Terapêutica antirretroviral altamente efetiva (do inglês <i>highly active antirretroviral therapy</i> )
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (do inglês <i>human immunodeficiency virus</i> )
HIV 2	Vírus da imunodeficiência humana tipo 2 (do inglês <i>human immunodeficiency virus 2</i> )
IDTNP	Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela
IP	Inibidor da protease
ITRN	Inibidor da transcriptase reversa análogo aos nucleosídeos
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não-análogo aos nucleosídeos
LACEN	Laboratório Central
LPV	Lopinavir
MDR	Resistência a múltiplas drogas
ML	Mililitros
MM3	Milímetros cúbicos
MS	Ministério da Saúde
RTV	Ritonavir
RNA	Ácido ribonucleico
SESAPI	Secretaria de Saúde do Estado do Piauí
SICLON	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais de TCD4/TCD8 e Carga Viral
TARV	Terapia Antirretroviral
TDF	Tenofovir
TR	Transcriptase reversa
UNAIDS	Joint United Nations Program on HIV/AIDS

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1. A Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida – AIDS**

A descoberta da síndrome da imunodeficiência humana adquirida aconteceu no início da década de 80 a partir de uma série de casos de pacientes previamente hígidos acometidos por pneumonia causada por *Pneumocystis carinii* e Sarcoma de Kaposi. (FRIEDEN, 2011)

No Brasil, o primeiro caso de aids foi notificado na cidade de São Paulo, em 1980 de maneira retrospectiva. No Piauí, em 1986, foi notificado o primeiro caso de aids em um paciente do sexo masculino e, dois anos depois, foram diagnosticados os primeiros 2 casos em pacientes do sexo feminino. (SZWARCOWALD, 2000).

A doença é causada pelo HIV, vírus da imunodeficiência humana adquirida, que foi isolado pela primeira vez em 1983, concomitantemente pelo Instituto Pasteur em Paris e pelo National Institute of Health nos EUA e, posteriormente em 1984, na Universidade da Califórnia. (GOTTLIEB,1981, BARRE-SINOUSI,1983; POPOVIC, 1984).

### **1.2. A Epidemia de AIDS no Piauí e no Mundo**

Segundo estimativas feitas pelo UNAIDS com base nos dados fornecidos em março de 2016, o número de pessoas vivendo com HIV no país é de 830.000. Desde o início da epidemia de aids no Brasil, até junho de 2015, foram registrados no país 798.366 casos de aids. A prevalência de HIV estimada para o Brasil ficou entre 0,4 e 0,7% da população. Nos últimos cinco anos, o Brasil tem registrado, anualmente, uma média de 40,6 mil casos de aids sendo o país com maior número de casos na América Latina (Figura 1). (UNAIDS, 2014)

De acordo com as regiões, o Norte apresenta uma média de 3,8 mil casos ao ano; o Nordeste, 8,2 mil; o Sudeste, 17,0 mil; o Sul, 8,6 mil; e o Centro-Oeste

2,7 mil. Foram registrados no Brasil, desde 1980 até junho de 2015, 519.183 (65,0%) casos de aids em homens e 278.960 (35,0%) em mulheres. (MS, 2016)

A estimativa de surgimento de novos casos, segundo a UNAIDS (Figura 2), em pacientes com intervalo entre 15 a 49 anos, ainda é grande mesmo com o advento da TARV. (UNAIDS, 2014).

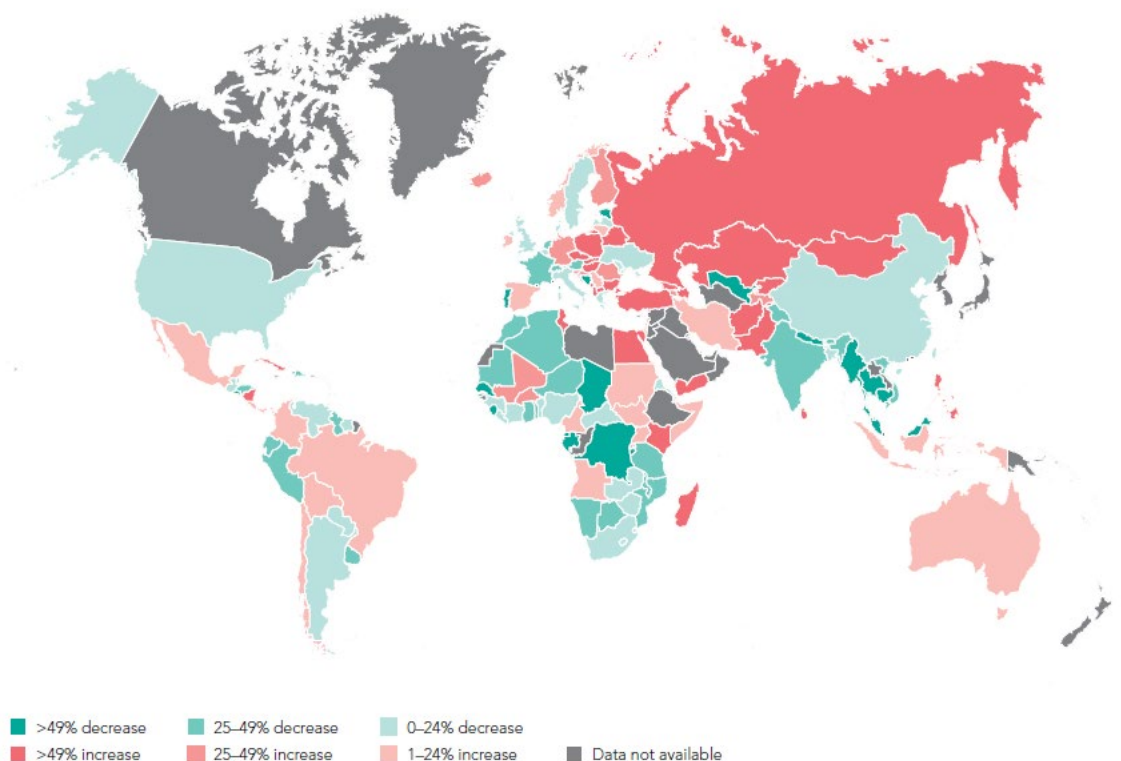


FIGURA 1 – Expectativa de novas infecções por HIV em adultos entre 2005 a 2015, no mundo.

Fonte: UNAIDS, 2014

De acordo com a estatística baseada no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde do Brasil, 15.000 pessoas morrem anualmente devido a causas relacionadas à aids. O número de mortes relacionadas à aids no Nordeste foi de 1.469 pessoas e no Brasil foi de 290.929 pessoas de 1980 a 2014. (MS, 2016)

O Piauí é considerado um dos mais importantes polos de saúde da Região Nordeste (CARVALHO, 2015). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e

Estatística (IBGE) em 2016 apresentava uma população de 3.194.718 habitantes, sendo a capital, Teresina, habitada por 840.600 pessoas. Em relação à epidemia de aids nacional, o estado do Piauí apresentou 6.006 casos notificados no período de 1980-2015, 418 casos só em 2015. (IBGE, 2014; MS, 2016).

#### Distribution of new HIV infections by country, Latin America and the Caribbean, 2015

---

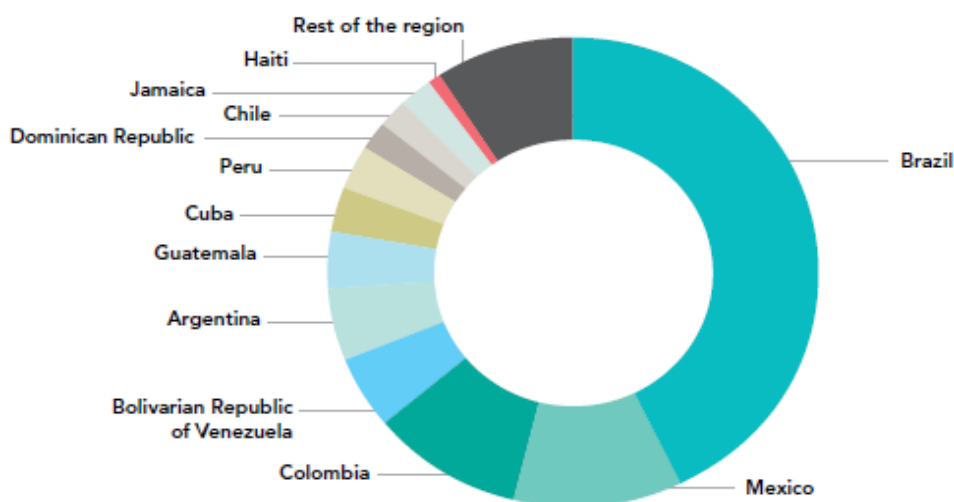


FIGURA 2 – Distribuição de novos casos de infecção por HIV na América Latina, em 2015. Fonte: UNAIDS, 2015

### 1.3. O Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida - HIV

O HIV é um vírus do gênero dos lentivirus, da família *Retroviridae*, que se caracteriza por apresentar em seu genoma uma fita de RNA, bem como a enzima Transcriptase Reversa – TR (Figura 3), capaz de gerar uma cópia de DNA através do RNA. (GALLO, 1984; LEVY, 1984; COFFIN, 1996)

Em 1986, foi isolado um vírus diferente do HIV, encontrado em pacientes africanos. Esse vírus foi posteriormente nomeado HIV-2. (CLAVEL, 1986)

O HIV possui uma enorme variedade genética, evidenciado pela rapidez de evolução do seu genoma, ou seja, numa mesma infecção é possível encontrar múltiplas variações ou subclasses genômicas. Esta diversidade é gerada por



processos biológicos inerentes aos próprios vírus, sendo em grande parte consequência da falta de atividade revisora da enzima transcriptase reversa (TR). Além disso, a variabilidade genética é influenciada por diversos fatores que vão desde a taxa de mutação do vírus por ciclo de replicação (que possui relação direta com a mutação na TR) chegando a  $3 \times 10^{-5}$  o número de erros nessa enzima, em cada ciclo. Outro fator é a própria taxa de multiplicação viral, podendo ser produzidas mais de  $10^{10}$  partículas virais por dia. (NASCIMENTO-BRITO, 2015; ZUKUROV, 2016)

O vírus possui uma membrana lipídica formada pela membrana da célula do hospedeiro e duas glicoproteínas: a gp41 e a gp120. Na parte interna encontra-se uma matriz proteica composta pela proteína p17 e por um capsídeo, que envolve o seu RNA, formado pela proteína p24. (GALLO, 1984)

Assim, o HIV é definido como um complexo heterogêneo de populações chamado de “quasiespécies”. (SAAG, 1988; EIGEN, 1993; COLLINS, 2002; O’NEIL, 2002)

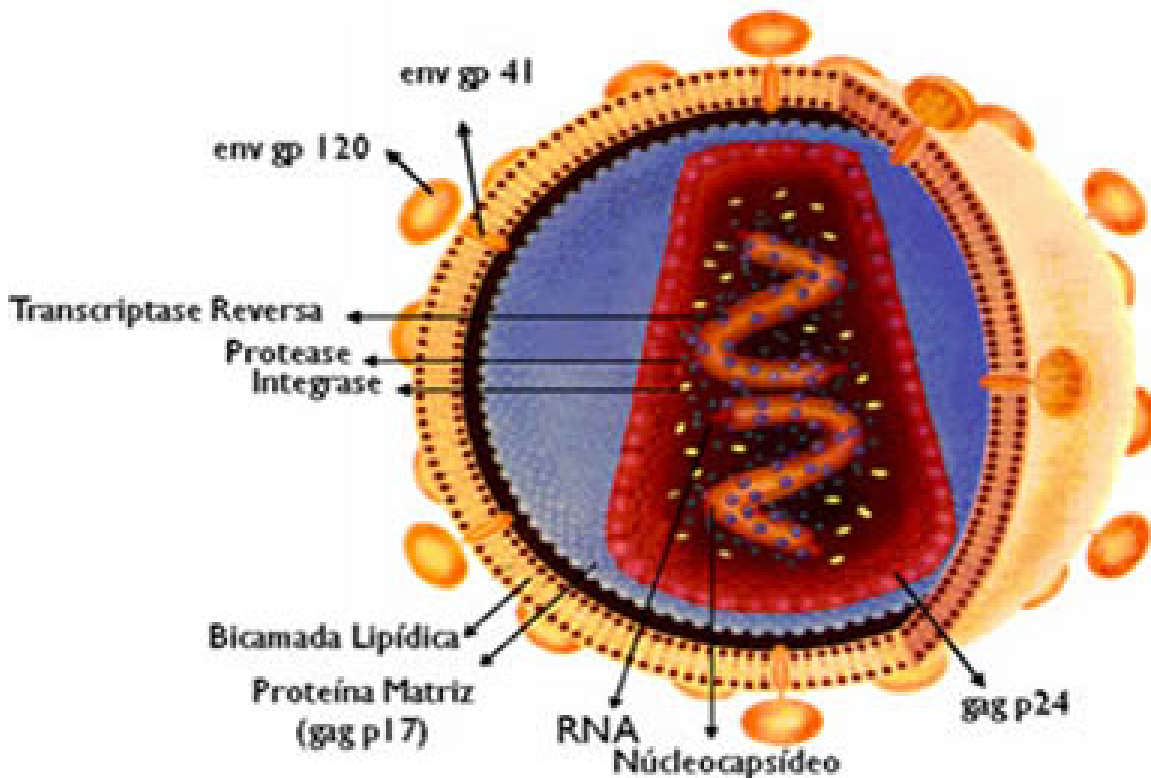


FIGURA 3 – Estrutura do Vírus HIV. Fonte: BISMARA, 2006.

Entre outras características que interferem na geração de sua variabilidade genética estão a recombinação entre vírus de cepas distintas e a alta taxa de replicação viral no hospedeiro. Logo, estes vírus são capazes de evadir das ações do sistema imune humano e sobrepujar o efeito dos medicamentos empregados. Essa diversidade genética constitui uma barreira natural do vírus contra a terapia antirretroviral, dificultando ainda o desenvolvimento de vacinas e novas drogas antirretrovirais. (NASCIMENTO-BRITO, 2015; ZUKUROV, 2016)

#### **1.4. A Terapia Antiretroviral – TARV**

Em março de 1987, nos EUA, foi aprovado para comercialização o primeiro antirretroviral, a zidovudina – AZT, um inibidor da enzima transcriptase reversa. (STYRT, 1996; AOKI, 1999).

Anos depois, novas drogas foram surgindo e a terapia antirretroviral combinada passou a ser a melhor opção no tratamento dos pacientes portadores do HIV. Em 1995, o surgimento dos inibidores de protease – IP, o tratamento contra o vírus tornou-se uma combinação de drogas, reduzindo os níveis de viremia no sangue e aumentava a barreira contra resistência viral e as mutações. Atualmente, após a descoberta de novos antirretrovirais, a recomendação do programa brasileiro de combate ao HIV/AIDS é de uso dos inibidores da integrase. (HO, 1995; HAMMER, 1996, MS, 2002)

A instituição da terapia antirretroviral visa diminuir a morbimortalidade dos pacientes portadores do HIV, melhorar a qualidade e a expectativa de vida e reduzir a transmissão da doença e não erradicar a infecção pelo HIV. A Organização Mundial de Saúde – OMS, intensificou o combate à pandemia de AIDS no mundo e estabeleceu uma meta para 2020, chamada 90/90/90 que consiste em: diagnosticar 90% de todas as pessoas que estão contaminadas, tratar 90% de todas os pacientes com infecção pelo HIV diagnosticada e suprimir a carga viral em 90% de todas as pessoas em terapia antirretroviral. Vale ressaltar que, quando o tratamento é iniciado precocemente, aumentam-se as chances de se alcançar níveis elevados de linfócitos TCD4. Evidências demonstram o benefício do tratamento em pessoas com doença

avançada ou sintomas relacionados à imunodeficiência provocada pelo HIV e em indivíduos assintomáticos com contagem de linfócitos TCD4 inferior a 350 células/mm<sup>3</sup>. Mais recentemente, tem-se observado redução da morbimortalidade com o início mais precoce de TARV, independente dos níveis de linfócitos TCD4. (BENNETT, 2009; MS, 2004; UNAIDS, 2014)

### **1.5. Falha Terapêutica e Falha Viroológica**

A terapia antirretroviral vem, ao longo dos anos, fazendo com que os portadores do HIV alcancem uma máxima supressão viral. Porém, com o passar do tempo, há uma diminuição da suscetibilidade do vírus às drogas, conferindo resistência e caracterizando, assim, a falha no tratamento. (WAINBERG, 2002)

A falha virológica é definida como o reaparecimento ou a detecção da carga viral, ora suprimida pelo tratamento. Ela pode ser primária, quando ocorre ao primeiro esquema terapêutico e secundária quando acontece na vigência do uso de esquemas subsequentes. (MS, 2017)

Diversos fatores podem contribuir para falha terapêutica aos antirretrovirais. As causas inerentes ao próprio vírus (as drogas alcançam o vírus, mas não o destroem), as causas farmacológicas e a falta de adesão ao tratamento (as drogas não alcançam o vírus). (DEEKS, 1999a; BANGSBERG, 2000; FLEXNER 2007; ROSEMBLUM, 1988).

O surgimento de mutações de resistência é resultado de uma pressão seletiva exercida pelo tratamento antirretroviral vigente. Entretanto, é provável que haja fatores de virulência ou relacionados com a própria resposta imune do paciente, possam influenciar no surgimento de mutações e pior resposta ao tratamento. Alguns estudos retrospectivos mostraram que a resposta virológica às mudanças na terapia antirretroviral está correlacionada com a resistência de base para as drogas, seja medida como mutações genéticas virais ou fenótipo de sensibilidade às drogas. Outros estudos, a despeito disso, mostraram que cepas do subtipo F do HIV-1 apresentaram pior resposta virológica ao tratamento. (DEGUTROLLA, 2000; ZOLOPA, 2000)

Entretanto a duração de um tratamento antirretroviral está diretamente relacionada a potência do esquema de tratamento antirretroviral, tolerabilidade ao mesmo, incluindo níveis de toxicidade e adesão, e a emergência de cepas virais resistentes do HIV-1. (SUCUPIRA, 2007)

### **1.5.1. Resistência Viral e Tipos de resistência**

A resistência aos antirretrovirais pode ser classificada em viral ou celular. Já a resistência viral esta subdividida em genotípica e fenotípica. A resistência celular pode interferir diretamente na penetração ou na ativação dos medicamentos. Resistência viral é aquela que está relacionada às próprias modificações mutacionais do vírus, enquanto que, resistência celular é a que interfere nos mecanismos farmacocinéticos das drogas. (SCHUETZ, 1998; KIM, 1999)

A resistência viral também pode ser classificada em primária ou secundária. Há ainda o termo resistência transmitida o qual tem sido utilizado atualmente no lugar de resistência primária. Resistência secundária é aquela que surge em decorrência da pressão de seleção exercida pela medicação antirretroviral. Já a resistência transmitida é aquela já existente mesmo antes do uso da medicação pelo paciente infectado. (DEEKS, 1999b)

É presumível dizer que a transmissão de vírus resistentes está associada à falta de medidas empregadas no impedimento da transmissão do HIV, ou seja, em algum momento da transmissão, um paciente portador de vírus resistentes aos antirretrovirais não adotou as medidas preconizadas para impedir a transmissão desse vírus. (DIAZ, 2011)

### **1.5.2. Tipos de falha e fatores determinantes**

As falhas no tratamento dos pacientes portadores de HIV são 2 (duas): falha virológica e falha imunológica. A falha imunológica refere-se aos níveis de linfócitos TCD4. (GRASSI, 2007; MS, 2006)

Estudos apontam que 15% a 30% dos pacientes que iniciam TARV podem apresentar um retardo na recuperação dos níveis de linfócitos TCD4, a ser definida como incremento inferior a 30% dos níveis de linfócitos TCD4 após 1 ano de tratamento. Esses pacientes, considerados não respondedores imunológicos, está geralmente associado ao início tardio de TARV (contagens de linfócitos TCD4 muito baixas). Nesses casos, mesmo sem o ganho imunológico com a elevação dos linfócitos TCD4, níveis indetectáveis de carga viral constituem um fator protetor contra doenças oportunistas. Assim, falha imunológica na presença de carga viral indetectável raramente é indicação de mudança do esquema antirretroviral. (MS, 2015)

#### **1.5.2.1. Caracterização da falha virológica**

Define-se falha virológica por carga viral plasmática detectável após 6 (seis) meses do início ou alteração do tratamento antirretroviral, ou ainda, pela detecção da carga viral nos indivíduos que a mantinham indetectável na vigência de tratamento. O nadir de carga viral é um importante preditor de supressão virológica. (MS, 2010; PERELSON, 1997)

A viremia deve ser confirmada em coleta consecutiva de amostra de carga viral após intervalo de pelo menos quatro semanas da anterior, com o objetivo de afastar as causas de elevação de carga viral sem ocorrência de falha interpretações erradas das amostras. A falha virológica pode reduzir os benefícios em relação à recuperação imunológica e aumentar o risco de progressão de doença, além de levar a emergência de resistência aos antirretrovirais. Portanto, deve ser o principal parâmetro para a definição de falha a terapia antirretroviral, particularmente após a terapia inicial. (DEEKS, 2005; MS, 2010)

Existe uma associação frequente entre a presença de falha virológica e o surgimento de resistência aos ARVs. De fato, na falha virológica, é identificada resistência em mais de 90% dos casos (SUCUPIRA, 2007, HUANG, 2008). A ocorrência de doenças oportunistas na ausência de falha virológica não indica falha da TARV, mas pode refletir recuperação imunológica insuficiente, falha de

quimioprofilaxia para infecções oportunistas ou síndrome inflamatória de reconstituição imune. (SUCUPIRA, 2007, HUANG, 2008; MS, 2015)

Ao longo dos anos, a caracterização de falha virológica tem sido modificada. Sobretudo por determinar os níveis de carga viral e contagem de linfócitos T CD4 como parâmetros na caracterização da falha terapêutica. Consensos anteriores atribuíam uma diminuição de 20% no número de linfócitos T CD4, no intervalo entre dois exames consecutivos, como falha imunológica e a não-indetecção da carga viral em 24 semanas ou 48 semanas após o início do tratamento, em medição logarítmica, como falha virológica. (MS, 2015)

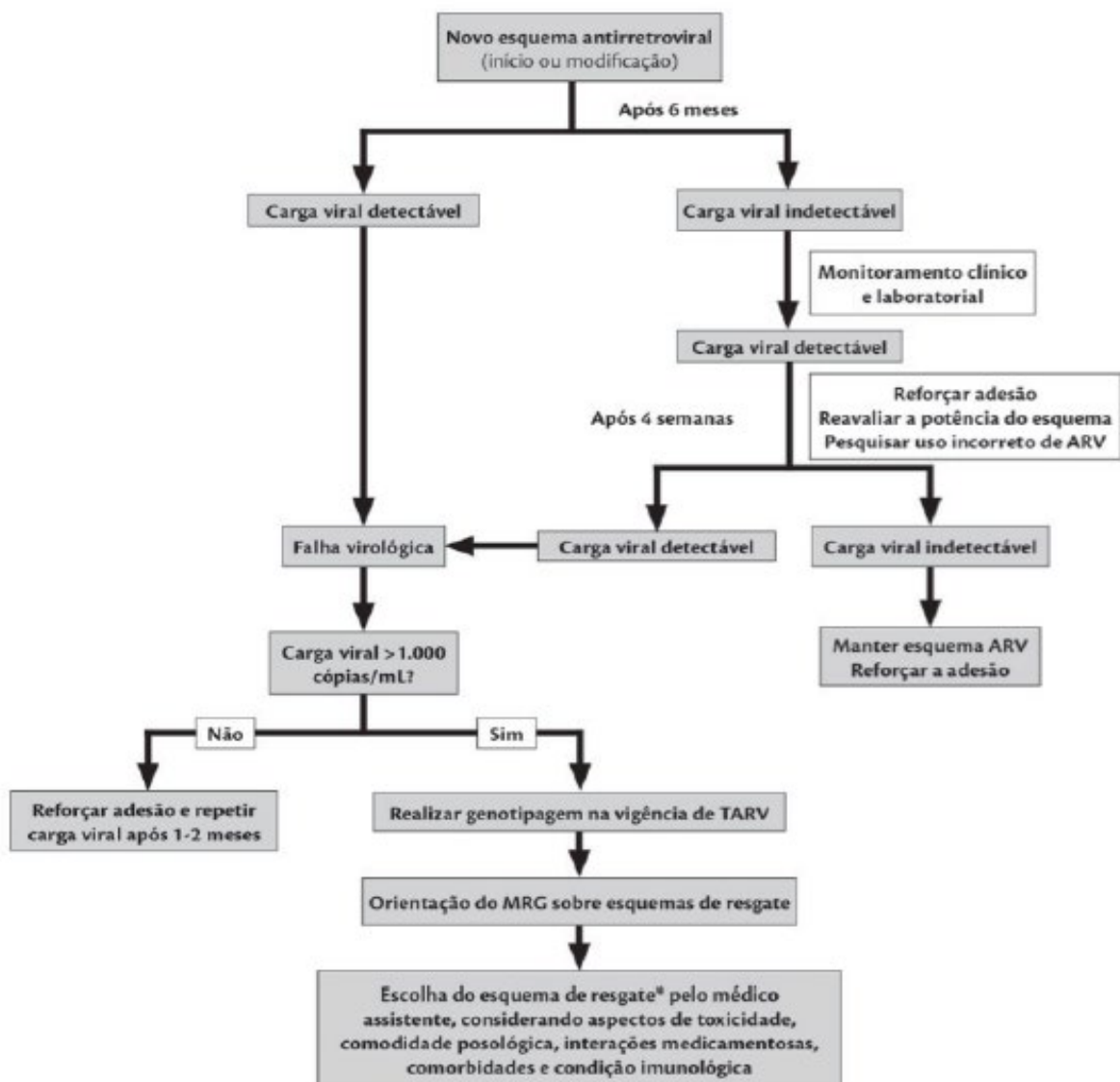


FIGURA 4 – Fluxograma de caracterização de falha em pacientes com HIV. Fonte: MS, 2015.

### 1.5.2.2. Causas de elevação da carga viral sem falha

Muitos fatores podem elevar a carga viral, sem, contudo, representar falha transitórias e isoladas entre medidas de carga viral indetectável, abaixo de 500 cópias/mL são definidos como *blips*. Esse fenômeno normalmente não prediz falha virológica. (COHEN, 2001; MILLER, 2004)

Alguns autores conceituam *blip* como elevação da carga viral e subsequente supressão da mesma, independentemente do valor observado. Ao contrário da viremia persistente, a viremia transitória, *blips*, parece ser um fenômeno comum e benigno. *Blips* isolados parecem não ter importância, mas *blips* repetidos ou com carga viral maior podem preceder falha virológica. (SKLAR, 2002; HELLINGER, 2005)

A presença de viremia baixa (50-400 cópias/mL) nos primeiros seis meses de tratamento não está necessariamente associada à seleção de cepas resistentes aos antirretrovirais e, em geral, pode ser manejada apenas com estímulo a adesão. (MS, 2013)

Em 2008, considerava-se falha virológica a carga viral acima de 400 cópias/mL após 24 semanas de tratamento ou carga viral detectável após supressão viral inicial (CARDOSO, 2012)

Outro fenômeno é a transativação heteróloga que se caracteriza por processos infecciosos ou vacinação poderem ocasionar viremia transitória sem, contudo, ocasionar seleção de cepas resistentes ou repercussões clínicas. (MS, 2015)

### 1.5.3. Falha imunológica

A falha imunológica caracteriza-se pelo declínio progressivo da contagem de linfócitos TCD4, o que predispõe à falha clínica que se expressa por meio de infecções oportunistas (TURNER, 1994).

A presença de vírus replicante está diretamente associada ao desenvolvimento de falha imunológica e consequente aumento de mortalidade por doenças oportunistas. A mudança precoce do esquema antirretroviral evita o acúmulo de novas mutações de resistência e desta forma aumentar a chance de indetecção futura da carga viral (DEEKS, 2001).

Porém, efeitos indiretos da infecção pelo HIV podem explicar a falha imunológica, mesmo quando o paciente tem níveis indetectáveis de carga viral, estando ou não em TARV (NIES-KRASKE, 2009). Algumas das hipóteses sugeridas são que os tecidos linfoides são reservatórios de replicação do HIV, apesar de níveis indetectáveis no plasma e os baixos níveis de linfócitos TCD4 podem estar relacionados a essa replicação do HIV no tecido linfoide. Outra hipótese é de que as perdas de linfócitos TCD4 devido à resistência a drogas antirretrovirais levam a uma replicação oculta do HIV, não detectável pelos testes atuais. Além disso, a falha na reconstituição periférica dos linfócitos TCD4, devido às continuadas ativações e reativações das células T, levando a morte celular, são hipóteses levantadas. Ainda, a queda na produção de linfócitos TCD4 virgens pelo timo ou mudanças na arquitetura que possam prejudicar a homeostase de células T normais podem explicar tal fato. (GARCIA, 2000)

A contagem de linfócitos TCD8 também é utilizada na avaliação da infecção pelo HIV, e já foi demonstrado que a resposta celular mediada por linfócitos TCD8 se correlaciona com a resposta celular TCD4 (ALATRAKCHI, 2005), no entanto, não serve marcador prognóstico ou preditor de falha virológica. Tem sido relatado que os indivíduos com infecção pelo HIV apresentam disfunção dos linfócitos TCD8 (FAHEY, 1990; HESS, 2004).

Normalmente, na ausência de infecção pelo HIV, a relação entre a contagem de linfócitos TCD4 e TCD8 (TCD4/TCD8) é maior ou igual a 1. Essa relação é invertida na presença da infecção pelo HIV e assim se mantém por toda a evolução da doença, sintomática ou assintomática; raramente volta a ser maior que 1 novamente (TOVO, 2007).



## 2. JUSTIFICATIVA

O objetivo da terapia antirretroviral em pacientes com HIV é a supressão completa da replicação viral. A falha ao atingir este objetivo é comum na prática clínica, e vem sendo demonstrada ao longo dos anos, decorrendo a uma taxa de 40 a 70 por cento, num estudo pós advento da HAART. (DEEKS, 2005)

Em outro estudo foram analisados os resultados de 2.483.055 testes de CV, entre 2001 a 2009, somente de pacientes em terapia antirretroviral seguidos no sistema público de saúde. A prevalência de CV indetectável na vigência de tratamento aumentou de forma linear de 32% em 2001 a 65% em 2009. Portanto, evidenciou-se uma nítida diminuição das frequências de falha virologia ao longo do tempo; porém, com frequências ainda altas. (INOCENCIO, 2011)

Estudos anteriores já demonstravam uma redução na frequência de falha terapêutica. Antes do advento da terapia combinada, estimava-se que a falha virológica ocorria em 50% das pessoas no primeiro ano de tratamento. Outros estudos mostravam que cerca de 60-90% dos pacientes recebendo terapia antirretroviral, pela primeira vez alcançavam e mantiveram níveis de carga viral indetectável por  $\geq 1$  ano. No entanto, as taxas de falhas de regime de 10 a 40% criam a necessidade de subsequentes regimes antirretrovirais, que são geralmente associados com a redução da taxa de supressão virológica. (DEEKS, 1999a; BARTLETT, 2001; LOSINA, 2004).

Atualmente, inúmeros estudos mostram que cerca de 80% dos pacientes apresentam carga viral inferior a 50 cópias/mL após um ano de tratamento e que a supressão viral se mantém ao longo do tempo. (MS, 2015)

Estudos de prevalência de falha virológica são poucos no Brasil. A prevalência de resistência transmitida e subtipos de hiv-1 na enzima protease e parte da enzima transcriptase reversa em isolados de pacientes virgens de tratamento foi estudada por MOURA (2015).

Estudos de prevalência de falha em pacientes tratando para HIV/AIDS são importantes mecanismos de avaliação da adesão dos pacientes ao tratamento.

Isso porque a falha virológica é o principal parâmetro para a caracterização de falha terapêutica. Além disso, a qualidade do atendimento prestado a esses pacientes, em um serviço, é também avaliada. (MS, 2015).

O presente estudo também serve de base para estudos de falha virológica no estado do Piauí, bem como, compara com outros estudos no Brasil e no mundo.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Avaliar a prevalência e os fatores associados à falha virológica em pacientes com HIV/AIDS assistidos em Teresina- Piauí nos anos de 2013 a 2014.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Caracterizar os pacientes com HIV/AIDS quanto aos aspectos sociodemográficos, laboratoriais e epidemiológicos;
- Determinar a prevalência de falha da terapêutica antirretroviral em pacientes com HIV/AIDS;
- Verificar relações entre as características dos pacientes e a ocorrência de falha virológica;
- Verificar a relação entre a ocorrência de falha virológica e falha imunológica nos pacientes.
- Identificar o tempo médio de diagnóstico de falha virológica.

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1. População e Amostra**

A população do estudo compreendeu pacientes diagnosticados com HIV/AIDS. A amostra foi composta 2.125 pacientes portadores de HIV/AIDS atendidos no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela em Teresina - Piauí e que realizaram exames laboratoriais de contagem de células TCD4 e carga viral (CV) no LACEN-PI.

A amostragem foi não probabilística, do tipo por conveniência, composta por todos os pacientes portadores de HIV/AIDS atendidos no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela que realizaram exames laboratoriais de TCD4 e CV no LACEN-PI nos anos de 2013 e 2014 (01/01/2013 à 31/12/2014). Foram critérios de inclusão: possuir evidência laboratorial de infecção pelo HIV, estar em tratamento há pelo menos 6 meses e ser cadastrado no SISCEL.

### **4.2. Desenho do Estudo**

Foi realizado um delineamento transversal analítico. O estudo foi realizado no município de Teresina-PI, com dados do Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) da Secretaria de Estado da Saúde do Piauí (SESAPI). O estudo foi desenvolvido no período de janeiro a novembro de 2016.

Foi confeccionada uma planilha com base nos dados obtidos a partir da planilha do LACEN, apenas para os pacientes falhados. Em seguida, foram catalogados todos os dados conforme dicionário de caracterização sociodemográfico, clínica e epidemiológica, contendo as seguintes variáveis: data de nascimento, idade, sexo, cor/raça, data de início do tratamento, data de identificação da falha, intervalo entre o início do tratamento e a identificação da falha, TCD4, CV, relação de TCD4/TCD8 e ocorrência de falha virológica, estabelecidas com base nas informações ofertadas pelas planilhas eletrônicas do LACEN. (APÊNDICE 3)

Foram aplicados os critérios de caracterização de falha para todos os pacientes conforme a definição de falha virológica. Foram avaliadas todas as cargas virais dos pacientes com HIV/AIDS realizadas no período delimitado. Considerou-se a carga viral com maior número de cópias como valor de referência e em seguida foi avaliada a carga viral imediatamente anterior a aquela.

Chamou-se de pacientes falhados aqueles em tratamento há pelo menos 6 meses (confirmados pela data de início do tratamento), que tiveram pelo menos dois exames de cargas virais consecutivos, sendo a primeira carga viral indetectável e a segunda carga viral detectável e com valores acima de 500 cópias; ou ainda, com a primeira carga viral detectável e cargas virais subsequentes detectáveis. Chamou-se de pacientes não-falhados aqueles que não estiveram em tratamento a pelo menos 6 meses, aqueles que tiveram uma carga viral indetectável e a seguinte indetectável. Foram considerados pacientes em possível falha aqueles que tiveram uma carga viral indetectável e uma segunda detectável porém com valores menores que 500.

### **4.3. Aspectos Éticos**

A pesquisa foi submetida à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual do Piauí (UESPI). Foi garantido o atendimento aos preceitos da resolução n.º 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde que trata das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa em Seres Humanos. (ANEXO 1)

Tendo em vista tratar-se de uma pesquisa cujo objeto abrange dados institucionais, foi solicitada autorização, por meio de parecer favorável para sua realização através do Termo de Compromisso de Utilização dos Dados (APÊNDICE 1) e o Termo de Sigilo e Confidencialidade (APÊNDICE 2). Não foi necessário Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visto que não haverá contato direto com os pacientes ou seus prontuários.

#### 4.4. Análise estatística

Os dados do estudo foram inseridos em bancos de dados, com dupla entrada em planilha do *Microsoft Excel*, a fim de validar para identificação de possíveis erros de digitação.

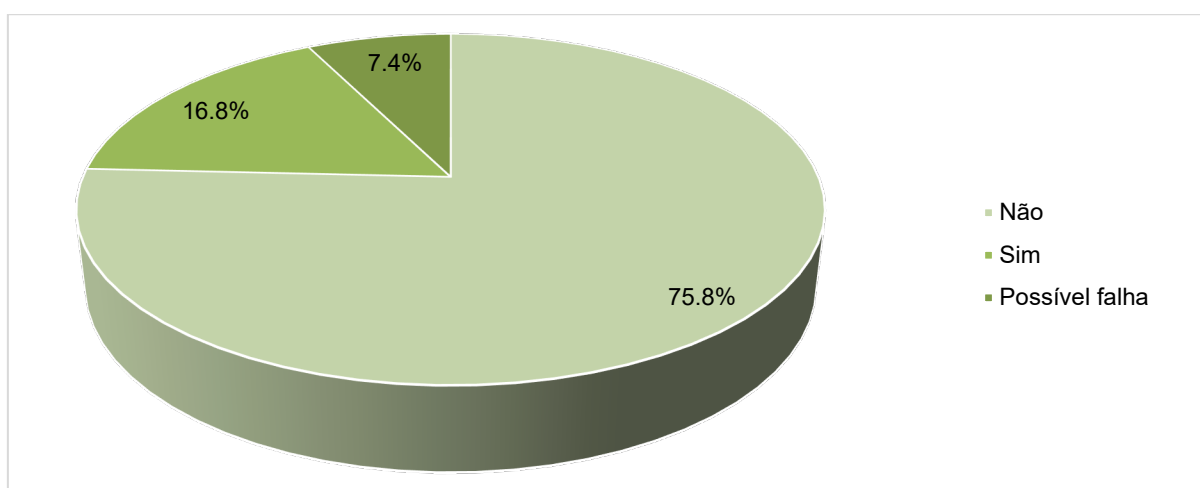
Os valores normais de TCD4 correspondem de 500 a 1500 cel/mL de sangue. Já o valor normal para a relação TCD4/TCD8 é acima de 1.

Os dados foram processados no software IBM® SPSS®, versão 21.0. Foram calculadas estatísticas descritivas, como médias, desvio padrão, mínimos e máximos para as variáveis quantitativas, e frequências para as variáveis qualitativas. Foi realizado o Teste Qui-Quadrado de Pearson para verificação de associação entre a ocorrência de falha e as características sociodemográficas dos pacientes. As categorias significativas foram identificadas a partir dos resíduos ajustados da tabela de contingência.

Para comparação entre as médias dos valores de TCD4, TCD8 e relação TCD4/TCD8 dos pacientes, foi utilizado o Teste ANOVA One-Way, com realização do pós-teste de Tukey. Para a comparação dos intervalos entre o início do tratamento e identificação da falha/possível falha e das cargas virais dos pacientes com falha e com possível falha, foi realizado o Teste t independente de Student. Todas as análises foram realizadas ao nível de significância de 5%.

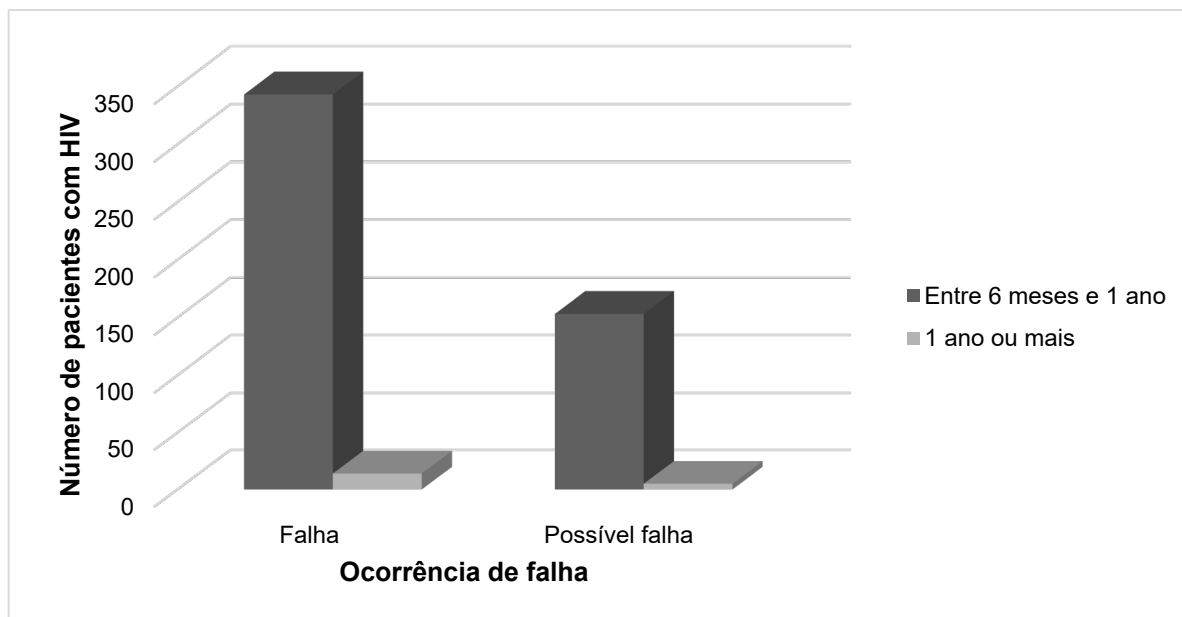
## 5. RESULTADOS

Foram analisados os exames de 2.125 (100,0%) pacientes com HIV em uso de antirretroviral quer terapêutico ou profilático (nas gestantes), que apresentaram ou não falha virológica no período de 2013 a 2014, não sendo especificado, portanto, se consiste na primeira falha ou em falhas subsequentes. A média de idade dos pacientes foi de 42,1 ( $\pm 12,3$ ) anos, com mínima de 1,5 e máxima de 87,4 anos, sendo que 1.231 (57,9%) possuíam de 18 a 45 anos. A maioria era do sexo masculino 1.285 (60,5%) e de cor/raça parda 1.361 (70,6%). Dentre as 840 mulheres (39,5%), três (0,4%) estavam gestantes no intervalo avaliado 3 (0,4%). O gráfico 1 apresenta os resultados do estudo da falha virológica e, na tabela 1, encontra-se a distribuição conforme características dos pacientes.



**Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes com HIV em terapia antirretroviral conforme avaliação da ocorrência de falha virológica (n=2.125), no período de 2013 a 2014. Teresina, PI, Brasil, 2017**

A prevalência de falha virológica nos pacientes com HIV em terapia antirretroviral foi de 16,8%. Somando-se às possíveis falhas virológicas, o quantitativo aumentou para 515 (24,2%) (gráfico 1). O gráfico 2 apresenta a distribuição dos pacientes de acordo com o intervalo entre o início da terapia antirretroviral e a ocorrência de falha ou de possível falha.



**Gráfico 2 - Distribuição dos pacientes com HIV em terapia antirretroviral conforme a ocorrência e o tempo de falha virológica ou possível falha (n=515), no período de 2013 a 2014. Teresina, PI, Brasil, 2017**

O intervalo entre o início do tratamento e a identificação da falha dos 357 (16,8%) pacientes foi, em média, de 7,4 ( $\pm 4,3$ ) anos, variando de 6,5 meses a 19,7 anos, sendo que a maioria foi identificada antes de um ano de tratamento 343 (96,1%).

Dentre os pacientes em que se identificou uma possível falha 158 (7,4%), o intervalo médio foi de 8,5 ( $\pm 4,9$ ) anos, com mínimo de 8,5 meses e máximo de 21,9 anos, predominando a identificação de falha virológica entre 6 meses e um ano após início do tratamento 153 (96,8%). A diferença entre as médias dos tempos de falha foi estatisticamente significativa ( $p=0,019$ ) (gráfico 2).



**Tabela 1 - Associação entre a ocorrência de falha virológica e as características dos pacientes com HIV em terapia antirretroviral (n=2.125), no período de 2013 a 2014. Teresina, PI, Brasil, 2017**

Característica	Ocorrência de falha virológica						p
	Sim		Não		Possível falha		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Idade</b>							<b>&lt;0,001</b>
Menos de 18 anos	22	1,0	35	1,6	10	0,5	
De 18 a 45 anos	243	11,4	897	42,2	91	4,3	
Entre 45 e 60 anos	83	3,9	531	25	47	2,2	
60 anos ou mais	9	0,4	147	6,9	10	0,5	
<b>Sexo</b>							<b>0,134</b>
Feminino	158	7,4	621	29,2	61	2,9	
Masculino	199	9,4	989	46,5	97	4,6	
<b>Cor/raça*</b>							<b>0,306</b>
Parda/preta	268	13,9	1.202	62,3	119	6,2	
Branca/amarela	46	2,4	269	13,9	25	1,3	
<b>Total</b>	<b>357</b>	<b>16,8</b>	<b>1.610</b>	<b>75,8</b>	<b>158</b>	<b>7,4</b>	

Legenda: \*: n=1.929 (informados); p: significância do Teste Qui-Quadrado do Pearson

Foi verificada uma associação estatisticamente significativa entre a idade dos pacientes e a ocorrência de falha virológica ( $\chi^2=53,7$ ; gl=6;  $p<0,001$ ). A análise dos resíduos ajustados da tabela de contingência apontou maiores frequências de falha para aqueles com idade até 45 anos, compreendendo 22 (1,0%) dentre os 67 (3,2%) com menos de 18 anos, e 243 (11,4%) dentre os 1.231 (57,9%) com idade de 18 a 45 anos. Não foram identificadas associações significativas com sexo ( $\chi^2=4,01$ ; gl=2;  $p=0,134$ ) e cor/raça ( $\chi^2=2,36$ ; gl=2;  $p=0,306$ ) (tabela 1).

**Tabela 2 - Distribuição de médias de TCD4, TCD8, relação TCD4/TCD8 e carga viral conforme ocorrência de falha nos pacientes com HIV em terapia antirretroviral (n=2.125), no período de 2013 a 2014. Teresina, PI, Brasil, 2017**

Variável	Ocorrência de falha virológica						p
	Sim		Não		Possível falha		
	M	DP	M	DP	M	DP	
<b>TCD4</b>	386,4	284,9	649,3	334,3	616,9	344,1	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
<b>TCD8</b>	1.257,5	774,3	1.047,0	510,0	1.149,1	576,6	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
<b>TCD4/TCD8</b>	0,339	0,262	0,703	0,388	0,602	0,352	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
<b>Carga viral</b>	67.439,8	183.293,1	0,0	0,0	135,4	118,1	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>

Legenda: M: média; DP: desvio padrão; a: significância do Teste ANOVA One-Way; b: significância do Teste t independente de Student

Os valores da contagem de células TCD4 dos pacientes com HIV em terapia antirretroviral, em sua totalidade, tiveram média de 603,8 ( $\pm 341,3$ ), variando de 3 a 3.840 células. A diferença entre a média da contagem de linfócitos TCD4 dos pacientes com falha virológica (mínima: 3; máxima: 1.290), conforme pós-teste de Tukey, dos paciente que não falharam foi de 262,9 células TCD4 ( $p < 0,001$ ), significativamente inferior em comparação à diferença das média entre os que falharam e (mínimo: 7; máximo: 3.840), e os que apresentaram uma possível falha (mínimo: 19; máximo: 1.654), em 230,5 células TCD4 ( $p < 0,001$ ).

No que se refere aos valores da contagem de células TCD8, para a totalidade de pacientes, a média foi de 1.089,4 ( $\pm 571,8$ ), variando de 71 a 6.837 células. A média da contagem dos pacientes com falha virológica (mínima: 88; máxima: 6.837), conforme pós-teste de Tukey, foi significativamente superior à média dos que não falharam (mínimo: 71; máximo: 4.092), cuja diferença foi de 210,5 células de TCD8 ( $p < 0,001$ ).

A relação TCD4/TCD8 dos pacientes foi de, em média, 0,64 ( $\pm 0,39$ ), variando de 0,002 a 4,1. Verificou-se diferenças estatisticamente significativas entre as médias dessa relação de acordo com a ocorrência de falha ( $p < 0,001$ ). Para os falhados, a média foi de 0,34 ( $\pm 0,26$ ), com mínima 0,002 e máxima 1,696, a qual foi inferior aos sem falha 0,70 ( $\pm 0,39$ ) e aos com possível falha 0,60 ( $\pm 0,35$ ) ( $p < 0,001$  e  $p < 0,001$ , respectivamente).

Foi verificada diferença estatisticamente significativa entre as médias de carga viral dos pacientes com falha (mínimo: 506; máximo: 1.972.815) e os com possível falha virológica (mínimo: 40; máximo: 495) ( $p < 0,001$ ). A diferença entre as médias de carga viral foi de 67.304,4 (tabela 2).

**Tabela 3 - Associação entre a prevalência de falha virológica e os níveis de TCD4 e carga viral dos pacientes com HIV em terapia antirretroviral (n=2.125), no período de 2013 a 2014. Teresina, PI, Brasil, 2017**

Medida	Falha virológica						p
	Sim		Não		Total		
	N	%	n	%	n	%	
CD4							<0,001
De 0 a 200	124	5,8	149	7,0	273	12,8	
De 201 a 350	69	3,2	198	9,3	267	12,6	
De 351 a 500	67	3,2	327	15,4	394	18,5	
Acima de 500	97	4,6	1094	51,5	1191	56,0	
Carga viral							<0,001
De 0 a 500	-	-	1768	83,2	1768	83,2	
De 501 a 1000	30	1,4	-	-	30	1,4	
Acima de 1000	327	15,4	-	-	327	15,4	
Total	357	16,8	1.610	75,8	158	7,4	

Legenda: \*: n=1.929 (informados); p: significância do Teste Qui-Quadrado do Pearson

Foi verificada uma associação estatisticamente significativa entre os níveis de TCD4 e a ocorrência de falha virológica ( $p < 0,001$ ), de modo que, para a maioria dos pacientes que tiveram falha virológica, os níveis de TCD4 variaram de zero a 200, correspondendo a 124 (5,8%), e foram 260 (12,2%) os com níveis de até 500. Os pacientes com falha virológica apresentaram significativamente cargas virais acima de 1.000 cópias ( $p < 0,001$ ), compreendendo 327 (15,4%). Foram 1.768 (1,4%) os com carga viral de zero a 500 cópias, sendo que 158 (30,7%) apresentaram uma possível falha (tabela 3).

**Tabela 4 - Prevalência de falha virológica em diferentes níveis de TCD4 dos pacientes com HIV em terapia antirretroviral (n=2.125), no período de 2013 a 2014. Teresina, PI, Brasil, 2017**

Variável	Prevalência de falha virológica						Valor de p
	Sim		Possível falha		Total		
	n	%	n	%	n	%	
TCD4*							<0,001
De 0 a 200	124	45,4	20	7,3	144	52,7	
De 201 a 350	69	25,8	23	8,6	92	34,5	
De 351 a 500	67	17,0	25	6,3	92	23,4	
Acima de 500	97	8,1	90	7,6	187	15,7	

Legenda: \*: n=1.929 (informados); p: significância do Teste Qui-Quadrado do Pearson

Também foi verificada uma associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de falha virológica e a idade dos pacientes ( $p=0,046$ ), de modo que o maior valor proporcional foi da faixa etária de 18 a 45 anos, com 19,7% de falha, dentre os 27,1% da mesma categoria. Foi identificada, ainda, uma associação entre a ocorrência de falha e os níveis de CD4 ( $p<0,001$ ), em que os pacientes com CD4 até 200 tiveram uma prevalência de 45,4%, dentre os 52,7% da mesma categoria (tabelas 4 e 5).

**Tabela 5 - Prevalência de falha virológica para diferentes grupos etários dos pacientes com HIV em terapia antirretroviral (n=2.125), no período de 2013 a 2014. Teresina, PI, Brasil, 2017**

Variável	Prevalência de falha virológica						Valor de p
	Sim		Possível falha		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Idade							0,046
Menos de 18 anos	22	32,8	10	14,9	32	47,8	
De 18 a 45 anos	243	19,7	91	7,4	334	27,1	
Entre 45 e 60 anos	83	12,6	47	7,1	130	19,7	
60 anos ou mais	9	5,4	10	6,0	19	11,4	

Legenda: \*: n=1.929 (informados); p: significância do Teste Qui-Quadrado do Pearson

## 6. DISCUSSÃO

Após a introdução a TARV a indetecção da carga viral em pacientes acontece em média em 84% dos pacientes (MARKOWITZ, 2009). Entretanto, diversos fatores contribuem para a manutenção da carga viral detectável. Fatores relacionados ao esquema antirretroviral como potência, complexidade, tolerabilidade, interações farmacológicas, barreira genética, metabolismo e penetração tecidual. Fatores do hospedeiro como adesão inadequada e fatores virais como capacidade replicativa e a presença de mutações que conferem alteração na eficácia dos antirretrovirais (VANDAMME, 2011).

No presente estudo, encontramos um percentual de 16,8% de pacientes que apresentaram falha virológica após o início do tratamento. Em média 10 a 20% dos pacientes que iniciam o tratamento apresentam falha virológica (MS, 2006). Mantida a boa resposta inicial a TARV, ainda podemos ter falha virológica. Quando isso ocorre é chamado de falha secundária e pode chegar de 20 a 50%, nos pacientes que tiveram sucesso inicial ao tratamento, dado este que não foi abordado no estudo. (SHAFER, 2002)

Outros estudos que avaliaram a falha virológica no tratamento demonstraram uma prevalência que varia de 0 a 25% (ALMEIDA, 2011; LITTLE, 2002). No Brasil, nos últimos anos, ainda observamos baixas taxas desse tipo de falha, com exceção de algumas cidades do país, como Santos (SP). (DIETRICH, 1999; SIMONETTI, 2003).

No entanto, dada a utilização sequencial de fármacos antirretrovirais em muitos doentes no início do tratamento antirretroviral, a proporção de doentes com falência virológica é considerada elevada. De fato, um estudo, realizado em 2002 com pacientes em tratamento em 1999/2000, mostrou que o tempo mediano para benefício do tratamento inicial era de aproximadamente 14 meses entre pacientes sem tratamento prévio (MEDEIROS, 2002). Outro estudo revelou que apenas 27,5% dos pacientes mantiveram cargas virais indetectáveis após um ano de seguimento. (CASEIRO, 2008)

Sobre o tempo decorrido entre o início da TARV e a verificação da ocorrência de falha, o presente estudo trouxe um tempo médio de 7,4 anos, bem superior aos estudos realizados em outros anos. Em um estudo realizado no Togo foram analisados 58 pacientes em uso de TARV que após 1 ano apresentaram falha virológica (DAGNRA, 2011). Em Malawi, foi realizado estudo prospectivo com 603 pacientes que iniciaram TARV no ano de 2008. Amostras coletadas para realização de carga viral após 12-15 meses de tratamento identificaram 29 pacientes apresentando falha virológica. (WADONDA-KABONDO, 2012).

As causas do elevado tempo de identificação da falha não foram estudadas, bem como os aspectos relacionados ao serviço de saúde. Incluem-se entre elas a pouca disponibilidade de testes de quantificação ou a demora na realização dos mesmos, ou ainda, o aprazamento distante entre as consultas, prejudicando a avaliação precoce da falha.

No estado do Ceará (MEDEIROS,2007), realizou um estudo sobre resistência secundária no estado, o sexo masculino contribuiu com 76,2% dos pacientes. Em relação a idade, a média dos pacientes do Ceará foi de 38 anos. Em estudo realizado em Teresina demonstrou que o número de genotipagens realizadas em pacientes com falha virológica foi, em 2012 e 2013, respectivamente de 17,81% e 20,24%. (CARVALHO, 2015)

Num estudo realizado em Alagoas dos 2052 pacientes atendidos no serviço, 6,4% apresentavam falha virológica, índice menor que os deste estudo. Entre os falhados, 46,5% são do interior de Alagoas; 60,3% são do gênero masculino (1,5:1); 46,5% têm faixa etária entre 40-60 anos, resultado semelhante ao encontrado no nosso estudo. Quanto à contagem de linfócitos T CD<sub>4</sub>, 56,5% tiveram valores inferiores a 500 células/μl e 45,8% tinham carga viral > 1000 cópias; 81,7% dos falhados não fizeram genotipagem no período do estudo. (NUNES, 2016)

Não foram encontradas gestantes em falha virológica nesse estudo. Porém, não se pode inferir este fato à baixa prevalência de gestantes infectadas pelo vírus, como visto em estudos aos quais as estimativas de soro prevalência de HIV em

gestantes obtidas variaram de 0 a 8% (BARCELOS, 2006), 1,87% na região Norte e em Vitória (ES) e Curitiba (PR), com prevalências de 0,44%(9) e 0,40%(10), respectivamente. (MENEZES, 2012)

Em um estudo mais abrangente verificou-se no início do tratamento antirretroviral, a maioria dos pacientes apresentava contagem de linfócitos CD4 igual ou menor que 200 cels/mm<sup>3</sup> (83, 56,1%) e carga viral do HIV acima de 100.000 cópias/ml (63%). Essas taxas comparados com o nosso estudo, mostraram-se semelhantes. O CD4 mediano foi de 177 cels/mm<sup>3</sup>, pouco inferior aos dados encontrados neste estudo. A mediana do tempo entre o diagnóstico da falha virológica e a caracterização da falha foi de 4 meses. Antes da falha virológica, 23 pacientes (13,5%) incluídos no estudo trocaram um dos componentes do esquema antirretroviral inicialmente prescrito em decorrência de toxicidade. (TAVARES, 2013)

A mediana de CD4 no momento da falha virológica foi de 281 céls/mm<sup>3</sup> e 35,1% dos pacientes apresentaram carga viral entre 10.001 e 50.000 cópias/ml no momento da falha, o que reflete uma população ainda com níveis consideráveis de imunodeficiência. A ampla maioria dos pacientes (73,2%), apresentavam carga viral <50.000 no momento da falha, abaixo do valor basal encontrado na população. (TAVARES, 2013)

Em estudo realizado por TOVO (2007). foram comparados níveis de linfócitos TCD4, TCD8 e a relação entre eles, em pacientes com HIV, coinfectados ou não com o vírus da Hepatite C. A carga viral do HIV isolado foi realizada em 125 (63,1%) pacientes sendo indetectável em 37 (29,6%) ( $P = 0,011$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa quando avaliados os valores médios da contagem de linfócitos TCD4, TCD8 e da carga viral em pacientes com HIV somente, bem como no número de pacientes com relação TCD4/TCD8 menor que 1. No presente estudo, não houve diferença na contagem média de linfócitos TCD8 nos grupos avaliados.

Analisando o contexto evolutivo dos pacientes com boa resposta à TARV, tem-se verificado escapes transitórios da CV para níveis superiores a 50

copias/mL em até 53% dos pacientes (RABOUD, 2002). No nosso estudo, verificamos uma taxa de 16,8% de falha e 7,4% considerados como possíveis falhas. A possível associação da ocorrência de blips com falha virológica em longo prazo tem interesse do ponto de vista prognóstico. (NETTES, 2004)

No nosso estudo, a falha virológica mostrou uma estreita relação com a falha imunológica, muito embora a ocorrência das mesmas, na prática, não seja concomitante. GARCIA (2000) , mostrou que um baixo nível de replicação do HIV poderia explicar a falta de resposta imunológica em pacientes com resposta virológica aparente.



## 6. CONCLUSÃO

O percentual de falha ao tratamento em pacientes com HIV/aids foi de 16,8%. O presente estudo não demonstrou o tipo de falha virológica, primária ou secundária.

Porém, quando se trata de situações especiais de elevação da carga viral, o presente estudo atribuiu a esses casos o conceito de possível falha, demonstrando um percentual de 7,4%.

O tempo médio de diagnóstico de falha virológica foi de 7,4 anos. Pacientes do sexo masculino e os negros tiveram um percentual maior de falha que as mulheres e os brancos. A faixa etária entre 18 e 45 anos também se apresentou com o maior percentual de falha.

Em relação à contagem de linfócitos TCD4 e o diagnóstico de falha, concluiu-se que 12,2% dos pacientes em falha virológica apresentavam linfócitos TCC4 abaixo de 500 cel/mm<sup>3</sup>

## **PERSPECTIVAS**

Este estudo traz informações iniciais para uma abordagem mais abrangente sobre a falha terapêutica dos pacientes portadores de HIV/aids. Serve, ainda, como parâmetro para novos estudos sobre os diversos tipos de falha, dos perfis mutacionais relacionados aos vírus e as características epidemiológicas desses pacientes.

Ainda, as verdadeiras causas relacionados tanto à adesão dos pacientes à terapia antirretroviral quanto à qualidade do serviço, poderão ser trabalhadas e melhoradas, de posse dos resultados desse estudo. Aspectos como o tempo de diagnóstico de falha, tempo de permanência em falha e a correlação da falha virológica com o prognóstico desses pacientes, também podem ser estudados a partir desse estudo inicial.

A prestação de serviços aos pacientes portadores de HIV/aids no estado pode, então, ter como parâmetros os dados do presente estudo, como forma de avaliação da sua qualidade de atendimento e para a melhoria do prognóstico dos pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGOSTINHO, G. M. I. Caracterização clínica e epidemiológica de pacientes HIV positivos em início de terapia antirretroviral no Piauí. 2015. 50 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical)-Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015.

ALATRAKCHI, N. et al. CD8 cell responses to hepatitis C virus in the liver of persons with HCV-HIV coinfection versus HCV mono-infection. *J Infect Dis.*;191:702-9. 2005.

ALMEIDA, F. J. et al. Diversidade e prevalência das mutações de resistência genotípica aos antirretrovirais entre crianças infectadas pelo HIV-1. *Arch Pediatr Urug*; 82(4): 247-253. 2011.

AOKI, F. Y. et al. Infecções virais. In: PAGE, CP et al. *Farmacologia Integrada*. São Paulo: Manole, p. 445-460. 1999.

BANDSBERG, D. R. et al. Accession protease inhibitors HIV-1 viral load and drug resistance developing an indigent population *AIDS* 14: 357 -366, 2000.

BARCELLOS, C. et al. Estimativa da prevalência de HIV em gestantes por análise espacial, Porto Alegre, RS *Rev Saúde Pública*; 40(5):928-30. 2006.

BARRE-SINOUSI, F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*; 220 (4599):868-71.1983.

BARTLETT, J. A., et al. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS*;15:1369-77. 2001.

BENNETT, D. E. et al. Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug-Resistance: Update. *PLoS ONE*, [S.l.], v. 4, n. 3, p. e4724, 2009.

CARDOSO, S.W. et al. Classificação dos Antiretrovirais. In: DIAZ, R. S; VÁZQUEZ, V. S. *Infecção pelo HIV e Terapia Antiretroviral em 2012*. São Paulo: Permanyer Brasil Publicações, p. 113-136. 2012

CARVALHO, L. M. N. de. Resistência secundária aos antirretrovirais utilizados para tratamento em pacientes com HIV/AIDS: perfil da genotipagem em pacientes atendidos no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela (IDTNP)- Teresina (PI). 2015. 66 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015.

CASEIRO, M. M. et al. Caracterização da falha virológica após um curso inicialmente bem-sucedido de terapia anti-retroviral de 48 semanas em pacientes ambulatoriais de HIV / Aids tratados em Santos, Brasil. *Revista Brasileira de Doenças Infecciosas*; 12 : 162-166. 2008.

CLAVEL, F. et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*; 233(4761):343-6.1986.

COFFIN, J. M. *Retroviridae: The Viruses and their replication. Fundamental Virology.* Lippincott Raven, Philadelphia, p. 763-843, 1996.

COHEN S. et al. Transient relapses ("blips") of plasma HIV RNA levels during HAART are associated with drug resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 28(2):105-13. 2001.

COLLINS, K. R. et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Quasispecies at the Sites of Mycobacterium tuberculosis Infection Contribute to Systemic HIV-1 Heterogeneity. *Journal of Virology*, p. 1697–1706 Vol. 76. 2002.

DAGNRA, A. Y. et al. High prevalence of HIV-1 drug resistance among patients on first-line antiretroviral treatment in Lomé, Togo. *Journal of the International AIDS Society*, v. 14, p. 30, 2011.

DEEKS S. G. et al. Novel four rescue medication treatment regimens after failure of a type of human immunodeficiency virus 1 protease inhibitor-containing regimen :. The antiviral activity and correlation to the phenotypic drug sensitivity of virological baseline results *J. Infect. Dis.* 179: 1375 -1381, 1999a.

DEEKS S. G. Et al. HIV RNA, and CD4 response to therapy with protease inhibitor in an urban clinical AIDS:.. Answer both initial therapy and rescue AIDS 13: F35 -F43. 1999b.

DEEKS, S. G. et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 344, p. 401-01, 2001.

DEEKS, S. G. et al. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS*, [S.I.]; v. 16, n. 2, p. 201-207, 2002.

DEEKS S. G. et al. Trends in multidrug treatment failure and subsequent mortality among antiretroviral therapy-experienced patients with HIV infection in North America. *Clin Infect Dis.* v. 49, n. 10, p. 1582-90, 2005.

DEGRUTTOLA, et al. The relationship between the baseline resistance to HIV drugs and the response to antiretroviral therapy: re-analysis of retrospective and prospective studies using a standard data analysis plan *Antivir Ther* 5: 41 -48, 2000.

DIAZ R. S. *Guia para o manuseio de resistência antirretroviral.* Permanyer Brasil Publicações, Ltda., 2011

DIETRICH, U. et al. Indication for increasing prevalence of resistance mutations for protease inhibitors in therapy-naive HIV-1-positive German patients. *AIDS*; 13: 2304-5.1999.

EIGEN, M. Viral quasispecies. *Sci Am.*; 269(1):42-9. 1993.

FAHEY, J. L., et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med.*; 322:166-72. 1990.

FLEXNER, C. HIV drug development: the next 25 years. *Nature Rev Drug Discov*; 6:959–966. 2007.

FRIEDEN, T. R. et al. Surveillance--United States, 1981-2008. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*; 60 (21):689-93. 2011.

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

GARCIA, F. et al Residual Low-Level Viral Replication Could Explain Discrepancies between Viral Load and CD4<sup>+</sup> Cell Response in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy .*Clin Infect Dis.* 30 (2): 392-394. 2000.

GOTTLIEB, M. S. et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *New Engl J. Med*; 305:1425-143. 1981.

GRASSI, V. M. T. et al. A importância da genotipagem do hiv-1 na terapia anti-retroviral. Artigo de Conclusão do Curso de Pós Graduação em Biologia Molecular. 2008.

HAMMER, S. M. et al. Um ensaio comparando a monoterapia com nucleosídeos com a terapia combinada em adultos infectados pelo HIV com contagens de células CD4 de 200 a 500 por milímetro cúbico. *N Engl J Med*; 335: 1081-1090. 1996.

HELLINGER, J. HIV Blip Synching: Get the Timing Right *Clin Infect Dis*, 41 (9): 1333-1334. 2005.

HESS, C. et al. HIV-1 specific CD8<sup>+</sup> T cells with an effector phenotype and control of viral replication. *Lancet*; 363:863-6. 2004.

HO, D. et al. Renovação rápida de vírions plasmáticos e linfócitos CD4 na infecção por HIV-1. *Nature* 373, 123-126. 1995.

HUANG L. C. et al. The role of polyclonal intravenous immunoglobulin in treating HIV-infected children with severe bacterial infections: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.*; 8:127. doi: 10.1186/1471-2334-8-127. 2008.

INOCENCIO, L. A. et al. The impact of antiretroviral use at a population level in Brazil. International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies. Los Cabos - Mexico, 7-11. 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA (IBGE) 2015. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2015/default.shtm>. Acesso em: 10 de fev. 2016.

KIM, E. Y. et al. Caracterização de sequências de loop V3 do subtipo B de HIV tipo 1 na Coreia do Sul: predominância do motivo GPGS. AIDS Res. Zumbir. Retrovir. pp. 681 – 686, 1999.

LEVY, J. A. et al. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with aids. Science: vol. 225, issue 4664, pp. 840-842. 1984.

LITTLE, S. J. et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. N Engl J Med; 347: 385-94. 2002.

LOSINA, E. et al. Effectiveness of Antiretroviral Therapy after Protease Inhibitor Failure: An Analytic Overview. Clinical Infectious Diseases, Vol 38, Issue 11, Pp. 1613-1622. 2004.

MARKOWITZ, M. et al. Sustained antiretroviral effect of raltegravir after 96 weeks of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Syndr, v. 52, p. 350-356, 2009.

MEDEIROS, R. et al. Estimativa da duração da primeira durabilidade do regime de terapia anti-retroviral em São Paulo, Brasil. Braz J Infect Dis; 12 : 298-304. 2002.

MEDEIROS, M. S. et al. Genotype Testing and Antiretroviral Resistance Profiles from HIV-1 Patients Experiencing Therapeutic Failure in Northeast Brazil. The Brazilian Journal of Infectious Diseases n11, vol 4. P :390-394. 2007.

MENESES, L. S. H. et al. Prevalência da Infecção por HIV em Grávidas no Norte do Brasil J Bras Doenças Sex Transm; 24(4):250-254. 2012.

MILLER, L. G. et al. No evidence of an association between transient HIV viremia ("Blips") and lower adherence to the antiretroviral medication regimen. J Infect Dis. Apr 15;189(8):1487-96. 2004.

MOURA, M. E. S. Resistência transmitida a antirretrovirais e diversidade genética do HIV-1 em pacientes dos estados do Maranhão e do Piauí. 128 f. Tese (Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2014.

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

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

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

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

MS-BR Ministério da Saúde Brasil 2013. Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos infectados pelo HIV. Brasília-DF. 2013.

MS-BR Ministério da Saúde Brasil 2015. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília-DF. 2015

MS-BR Ministério da Saúde Brasil 2014. Boletim Epidemiológico AIDS e DST 2016. Brasília-DF. 2016.

MS-BR Ministério da Saúde Brasil 2017. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília-DF. 2017.

NASCIMENTO-BRITO, S et al. HIV-1 Tropism Determines Different Mutation Profiles in Proviral DNA. PLoS One, v. 10, n. 9. 2015.

NETTLES, R. E. et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis; 39(7):1030-7. 2004.

NIES-KRASKE, E. et al. Avaliação da patogênese da diminuição da contagem de células T CD4 (+) em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 recebendo terapia antirretroviral supressora com sucesso. J Infect Dis vol. 199,11: 1648-56. 2009.

NUNES, M. A. L. et al. Proporção de falha virológica em pacientes infectados pelo HIV atendidos em serviço de referência estadual de Alagoas. Med Trop, 2016.

O'NEIL, P. K. et al. Mutational analysis of HIV-1 long terminal repeats to explore the relative contribution of reverse transcriptase and RNA polymerase II to viral mutagenesis. J Biol Chem; 277(41):38053-61. 2002.

PERELSON, A.S. et al. Decay characteristics of HIV-1 infected compartments during combination therapy. Nature; 387:188-9. 1997

POPOVIC, M. et al. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retro viruses (HTLV-III) from patients with Aids and pre-Aids. Science; 224: 497-500. 1984.

RABOUD, J. M. et al. Consecutive rebounds in plasma viral load are associated with virological failure at 52 weeks among HIV-infected patients. AIDS. 16;16(12):1627-32. 2002.

ROSEMBLUM, M. et al. The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex *Science*. Vol. 239, Issue 4840, pp. 586-592. 1988.

SAAG, M. S. et al. Extensive variation of human immunodeficiency virus type-1 in viv. Nature, 334, 440 – 444, 1988.

SHAFER, R.W. et al. Genotypic testing for human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. Clin Microbiol Rev;15(2):247-77. 2002.

SIMONETTI, SR et al. Human immunodeficiency virus type 1: drug resistance in treated and untreated Brazilian children. Mem Inst Oswaldo Cruz; 98:831-7. 2003.

SKLAR, P.A. et al. Prevalence and clinical correlates of HIV viremia ('blips') in patients with previous suppression below the limits of quantification. AIDS; 16(15):2035-41. 2002.

STYRT, B. A. et al. Clinical toxicity of antiretroviral nucleoside analogs. Antiv. Res., v.31, p. 121-135, 1996.

SUCUPIRA, M. C. et al. High levels of primary antiretroviral resistance genotypic mutations and B/F recombinants in Santos, Brazil. AIDS Patient Care STDS. 21:116-28. 2007.

SZWARCWALD, C. L. et al. A disseminação da epidemia da AIDS no Brasil, no período de 1987-1996: uma análise espacial. Cad. Saúde Pública. 16(Suppl 1):7-19. 2000.

TAVARES, I. C. F. Perfil Genotípico de Resistência do HIV em pacientes com falha virológica ao esquema antirretroviral de primeira linha na coorte de pacientes com HIV/AIDS do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas-Fiocruz. 64 f. Dissertação (Mestrado profissional em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2013.

TOVO, C. V. et al. Avaliação da imunidade celular nos pacientes co-infectados pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana Arq Gastroenterol. 44 – no.2 – abr./jun, 113-117. 2007.

TURNER, J. L. et al. HIV-1 immunogen induction of HIV-1-specific delayed-type hypersensitivity: results of a double-blind, adjuvant-controlled, dose-ranging trial. AIDS;8(10):1429-35. 1994.

UNAIDS / JC2656 (English original, July 2014, updated September 2014).

VANDAMME, A. M. et al. European Recommendations for the Clinical Use of HIV Drug Resistance Testing: 2011 Update. AIDS REV, v.13, p. 77-108, 2011.

WADONDA-KABONDO, N. et al. A Retrospective Survey of HIV Drug Resistance Among Patients 1 Year After Initiation of Antiretroviral Therapy at 4 Clinics in Malawi. Clinical Infectious Diseases, v. 54, n. suppl 4, p. S355–S361, 2012.



WAINBERG , A. et al. Effect of the M184V mutation in HIV Reverse Transcriptase (RT) on viral fitness in primary infection. Int Conf AIDS. Barcelona - Spain 2002.

ZOLOPA, A. R. et al. HIV-1 genotypic resistance patterns predict response to therapy with ritonavir saquinavir in patients in whom previous protease inhibitor therapy had failed. Ann. Intern. Med 131 :. 813 -821,1999.

ZUKUROV, J. P. et al. Estimation of genetic diversity in viral populations from next generation sequencing data with extremely deep coverage. Algorithms for Molecular Biology, v. 11, MAR 11 2016.

## ANEXO 1



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ - UESPI



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da falha primária na terapia antirretroviral em pacientes com HIV assistidos em centro de referência em Teresina-PI

Pesquisador: Liline Maria Soares

Martins Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 5472316.1.0000.5209

Instituição Proponente: Universidade Estadual do Piauí - UESPI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

Número do Parecer:

1.893.060 Situação do

Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da

CONEP:

Não

TERESINA, 23 de Novembro de 2016

---

Assinado por:  
LUCIANA SARAIVA E SILVA  
(Coordenadora)

## APENDICE 1



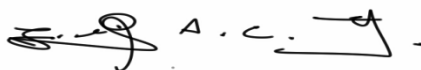
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
Instituto Oswaldo Cruz  
Coordenação Curso de Mestrado em Medicina Tropical  
Av. Brasil, 4365 – Pavilhão Arthur Neiva – Térreo  
Cep: 21.040-360 – Rio de Janeiro  
Tel. / Fax: (021) 2562-1490 / 2562-1467 / 2562-1275

### TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS

Eu, Dr. Filipe Aníbal Carvalho Costa e Raimundo Félix dos Santos Júnior participantes do projeto intitulado: “**Estudo da falha da terapia antirretroviral em pacientes com HIV atendidos em centro de referência em Teresina, Piauí**”, assumimos o compromisso de utilizar todas as informações técnicas, científicas, metodologias, processos e observações apresentadas, única e exclusivamente para fins de pesquisa.

Pelo não cumprimento do presente Termo de Compromisso de Utilização de Dados, fica o abaixo assinado ciente de todas as sanções judiciais que poderão advir.

Teresina, 07 de março de 2016.



---

Filipe Aníbal Carvalho Costa

---

Raimundo Félix dos Santos Júnior

## APÊNDICE 2



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
Instituto Oswaldo Cruz  
Coordenação Curso de Mestrado em Medicina Tropical  
Av. Brasil, 4365 – Pavilhão Arthur Neiva – Térreo  
Cep: 21.040-360 – Rio de Janeiro  
Tel. / Fax: (021) 2562-1490 / 2562-1467 / 2562-1275

### TERMO DE SIGILO E CONFIDENCIALIDADE

Eu, **Raimundo Félix dos Santos Júnior**, brasileiro, casado, médico infectologista, portador da carteira de identidade n.º 1.335.440, expedida pela SSP-PI, e do CPF n.º 526.778.853-87, residente e domiciliado na R Assis Veloso, 4037, Morada do Sol, 64055-360, Teresina-PI, assumo o compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre a(s) todas as informações técnicas, científicas, metodologias, processos e observações apresentadas e discutidas no âmbito do projeto intitulado **Estudo da falha da terapia antirretroviral em pacientes com HIV atendidos em centro de referência em Teresina, Piauí.**

Considerando as expressões assim definidas:

“**Informação Confidencial**” significará toda informação revelada relacionada a tecnologia descrita, através da execução do projeto, a respeito de, ou, associada com a Avaliação, sob a forma escrita, verbal ou por quaisquer outros meios.

“**Informação Confidencial**” inclui, mas não se limita à informação relativa às operações, processos, planos ou intenções, informações sobre produção, instalações, equipamentos, segredos de negócio, segredos de fábrica, dados, habilidades especializadas, projetos, métodos e metodologia, fluxogramas, especificações, componentes, fórmulas, produtos, amostras, diagramas, desenhos, desenhos de esquema industrial, patentes, oportunidades de mercado e questões relativas a negócios revelados durante a execução do projeto.

“**Avaliação**” significará todas e quaisquer discussões, conversações ou negociações entre, ou com as partes, de alguma forma relacionada ou associada com a apresentação da proposta acima mencionada.

Por este termo de confidencialidade e sigilo comprometo-me também:

1. A não utilizar as informações confidenciais a que tiver acesso, para gerar benefício próprio exclusivo e/ou unilateral, presente ou futuro, ou para o uso de terceiros;
2. A não apropriar para si ou para outrem de material confidencial e/ou sigiloso das informações tecnológicas que venham a ser disponibilizadas;
3. A não repassar o conhecimento das informações confidenciais, por todas as pessoas que vierem a ter acesso às informações, por seu intermédio, e obrigando-se, assim, a ressarcir a ocorrência de qualquer dano e / ou prejuízo oriundo de uma eventual quebra de sigilo das informações fornecidas sem a autorização escrita do pesquisador responsável pelo projeto.

A vigência da obrigação de confidencialidade e sigilo, assumida por mim neste termo, só poderá ser quebrada mediante autorização por escrito, concedida à minha pessoa, pelo PESQUISADOR. Pelo não cumprimento do presente Termo de Confidencialidade e Sigilo, fica o abaixo assinado ciente de todas as sanções judiciais que poderão advir.

Teresina, 07 de março de 2016.

---

Raimundo Félix dos Santos Júnior

## APENDICE 3

### PLANILHA DE DICIONÁRIO DE DADOS

Nome abreviado da variável	Nome da variável	Nível de mensuração	n	Valores
<b>Paciente</b>	Paciente	Razão	n	Valores
<b>Nome_compl</b>	Nome completo do paciente	Nominal	-	Nomes
<b>Nome_mae</b>	Nome da mãe	Nominal	-	Nomes
<b>Data_nasc</b>	Data de nascimento	-	-	DD/MM/AAAA
<b>Data_exame</b>	Data do exame (da falha/não falha)	-	-	DD/MM/AAAA
<b>Idade</b>	Idade (contínua)	Razão	n	Valores
<b>Sexo</b>	Sexo	Nominal	1 2	Masculino Feminino
<b>Cor_raça</b>	Cor/raça	Nominal	1 2 3 4 5 88	Branca Preta Amarela Parda Indígena Ignorado
<b>Escolaridade</b>	Escolaridade	Ordinal	1 2 3 4 5 6 7 88	Não alfabetizado       Não se aplica
<b>Gestante</b>	Esteve gestante no intervalo avaliado?	Nominal	1 2	Sim Não
<b>CD4_1</b>	Valores de CD4 no 1º exame	Razão	n	Valores

<b>CD8_1</b>	Valores de CD8 no 1º exame	Razão	n	Valores
<b>CD4_CD8_1</b>	Relação CD4/CD8 no 1º exame	Razão	n	Valores
<b>CV_1</b>	Valores de carga viral no 1º exame	Razão	n	Valores
<b>Data_exame_1</b>	Data do 1º exame	-	-	DD/MM/AAAA
<b>CD4_2</b>	Valores de CD4 no 2º exame	Razão	n	Valores
<b>CD8_2</b>	Valores de CD8 no 2º exame	Razão	n	Valores
<b>CD4_CD8_2</b>	Relação CD4/CD8 no 2º exame	Razão	n	Valores
<b>CV_2</b>	Valores de carga viral no 2º exame	Razão	n	Valores
<b>Data_exame_2</b>	Data do 2º exame	-	-	DD/MM/AAAA
<b>CD4_3</b>	Valores de CD4 no 3º exame	Razão	n	Valores
<b>CD8_3</b>	Valores de CD8 no 3º exame	Razão	n	Valores
<b>CD4_CD8_3</b>	Relação CD4/CD8 no 3º exame	Razão	n	Valores
<b>CV_3</b>	Valores de carga viral no 3º exame	Razão	n	Valores
<b>Data_exame_3</b>	Data do 3º exame	-	-	DD/MM/AAAA
<b>Intervalo_1e2</b>	Intervalo entre a 1ª e a 2ª avaliação	Razão	n	Valores
<b>Intervalo_2e3</b>	Intervalo entre a 2ª e a 3ª avaliação	Razão	n	Valores
<b>Diag_Aids</b>	Diagnóstico de Aids	Nominal	1	Sim
			2	Não
			99	Sem informação
<b>Ocor_Falha</b>	Houve falha?	Nominal	1	Sim
			2	Não
			3	Possível falha (Neg. - Pos. baixa)
<b>Caract_falha</b>	Caracterização da falha	Nominal	1	(1) Neg. - (2) Pos. alto
			2	(1) Neg. - (2) Pos. baixo - (3) Pos. alto ou baixo

			(1) Pos. - (2) Pos. (se tempo > 6 meses)
			3
			88 Não houve falha
			77 Possível falha
<b>Caract_não_falha</b>	Caracterização da não falha	Nominal	1 (1) Neg. - (2) Neg.
			(1) Neg. - (2) Pos. 2 baixo - (3) Neg.
			3 (1) Pos. - (2) Neg.
			88 Houve falha
<b>Data_tratam</b>	Data de início do tratamento	-	- DD/MM/AAAA
<b>Data_falha</b>	Data de identificação da falha	-	- DD/MM/AAAA
			88 Não houve falha
<b>Intervalo_falha</b>	Intervalo entre o início do tratamento e a identificação da falha (em anos)	Razão	n Valores