

JANAINA APARECIDA SCHNEIDER CASOTTI

**FATORES ASSOCIADOS À RESPOSTA
IMUNOLÓGICA PARADOXAL AO TRATAMENTO
ANTIRRETROVIRAL EM PACIENTES COM AIDS EM
AMBULATÓRIO DE DOENÇAS INFECCIOSAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva com ênfase em Epidemiologia das Doenças Transmissíveis.

Orientador: Prof Dr Crispim Cerutti Junior

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Luciana Neves Passos

VITÓRIA

2010

JANAINA APARECIDA SCHNEIDER CASOTTI

**FATORES ASSOCIADOS À RESPOSTA IMUNOLÓGICA
PARADOXAL AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL EM
PACIENTES COM AIDS EM AMBULATÓRIO DE DOENÇAS
INFECCIOSAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva
da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para a
obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva com ênfase em Epidemiologia
das Doenças Transmissíveis.

Aprovada em 02/12/2010

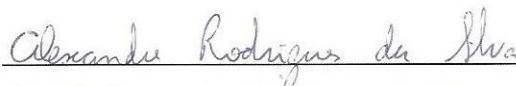
COMISSÃO EXAMINADORA



Prof Dr Crispim Cerutti Junior
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientador



Profª Drª Luciana Neves Passos
Faculdade Brasileira - UNIVIX
Co-orientadora



Prof Dr Alexandre Rodrigues da Silva
Faculdade Brasileira - UNIVIX



Profª Drª Eliana Zandonade
Universidade Federal do Espírito Santo

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me deu coragem e força para enfrentar mais este desafio da vida.

Agradeço a TODOS os meus familiares pela paciência durante este período em que estive com escassez desta virtude. Particularmente ao meu esposo, Camerino e o meu filho Gabriel.

Agradeço aos meus pais, Dolores e Nestor, que me deram vida e me educaram para enfrentar os desafios que esta nos traz.

Agradeço à minha amiga e co-orientadora Luciana Neves Passos por ter me iluminado neste caminho bem como ao meu orientador Crispim Cerutti Junior pela confiança e auxílio durante este percurso.

Agradeço ao professor doutor Rodrigo Lesqueves de Castro que me iniciou nas veredas da pesquisa básica, bem como à professora e amiga Tânia Reuter que permitiu o meu aprimoramento também na pesquisa clínica.

A todos os colegas (atendentes, assistente social, enfermeiras e médicos) do serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes que de alguma forma colaboraram com este desfecho. Lembro particularmente da ajuda dos funcionários Ingrid e Elds, que muito me auxiliaram com as questões burocráticas. Bem como da acadêmica Amanda Mendes.

Agradeço aos colegas e professoras do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva que direta ou indiretamente me ajudaram na confecção deste meu quebra-cabeça.

E não menos importante aos pacientes, sem os quais esta dissertação não poderia ter sido realizada.

RESUMO

A terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART) reduziu a morbimortalidade da Aids, além de reduzir a carga viral do HIV (CVHIV) e aumentar a contagem dos linfócitos T-CD4+ (CD4). Entretanto, 8 a 42% dos pacientes evoluem com resposta imunológica paradoxal (RIP) descrita pela ausência de elevação de CD4 com CVHIV indetectável por mais de um ano. Com a finalidade de determinar a prevalência da RIP e verificar os fatores associados à sua ocorrência, conduziu-se um estudo empregando duas metodologias: corte transversal e caso-controle, respectivamente. No centro de atendimento especializado – SAE - do Hospital Universitário de Vitória-ES, com 934 pacientes em uso de HAART. Os dados de abril a setembro de 2009 foram coletados em uma ficha padronizada e testada contendo as variáveis do estudo. Foram considerados casos os pacientes com RIP, definidos como $CD4 < 350 \text{ cel/mm}^3$ e carga viral indetectável, em uso de HAART por pelo menos um ano. Os controles foram pacientes com $CD4 \geq 350 \text{ cel/mm}^3$ e carga viral indetectável em uso de HAART por pelo menos um ano. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo. Para a análise estatística, foi utilizada metodologia descritiva e modelo de regressão logística binária uni e multivariada. Identificou-se 51 casos de RIP, perfazendo uma prevalência de 9% (Intervalo de Confiança 95%: 6,6% a 11,4%). Para o estudo caso-controle, 39 casos preencheram os critérios de elegibilidade específicos desse estudo e foram pareados com 160 controles. As variáveis com $p\text{-valor} < 0,1$ na análise bivariada foram inseridas no modelo estatístico multivariado (modelo teórico hierarquizado). As variáveis significantes após análise multivariada foram: o tempo total de uso de HAART em meses, com *odds ratio* (OR) de 0,981 [intervalo de confiança 95% (IC) 0,96-0,99], o valor absoluto do CD4 mais baixo (*nadir*) já apresentado pelo paciente (OR 0,985; IC 95% 0,97-0,99), e o tempo da carga viral do HIV indetectável em meses (OR 0,969; IC 95% 0,94-0,99). Assim, a prevalência (9%) mostrou-se semelhante aos dados da literatura. Comportaram-se como fatores de proteção o tempo de uso de HAART, o valor do CD4 *nadir* e o tempo de CVHIV indetectável. Para cada mês a mais de tempo de uso das medicações e de CVHIV indetectável, ocorre um decréscimo de 1,9% e 3,1% no risco de RIP, respectivamente. Para

cada acréscimo de uma célula CD4 *nadir*, ocorre um decréscimo no risco de ocorrer RIP de 1,5%, ou para cada 100 células de aumento no CD4 *nadir*, diminui o risco de RIP em 77,7%. A adesão ao tratamento pode ser considerada um fator indiretamente relacionado à ocorrência de RIP se for considerado que quanto maior o tempo de CVHIV indetectável menor o risco de RIP. É possível inferir, ainda, que evitar o início tardio de HAART com valores muito baixos de CD4 pode reduzir a ocorrência da RIP, corroborando as novas ponderações a favor de iniciar o HAART com CD4 cada vez mais elevados.

Palavras Chaves: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, Contagem de Linfócitos CD4, Terapia Antirretroviral de Alta Eficácia.

ABSTRACT

Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) had an important role in the reduction of morbidity and mortality in AIDS, decreasing the plasma HIV viral load (HIVVL) and increasing the T-CD4 + lymphocyte count (CD4). Paradoxical immune response (PIR) is defined as the absence of immune response in patients with undetectable HIVVL for over a year. Its prevalence ranges from 8 to 42%, and has been associated with multiple risk factors. This study aims to verify the prevalence of PIR and to identify factors associated with this kind of response. Two methods were used: a cross-sectional study to determine the prevalence and a case-control study to verify the presence of risk factors. The site of the study was the Infectious Diseases Clinic of the Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes in Vitória – ES – Brazil, with 934 patients on HAART. Data were collected from April to September 2009 and it was used a standardized form, previously tested, containing the study variables. Cases were patients with PIR, defined as CD4 <350 cells/mm³ and undetectable viral load, on HAART for at least one year. Controls were patients with CD4 counts ≥ 350 cells/mm³ and undetectable viral load, on HAART for at least one year. The eligibility criteria differed a little between cross-sectional and case-control studies. The study was approved by the Committee of Ethics on Research of the Center of Health Sciences of the Universidade Federal do Espírito Santo. For the statistical analysis, the methods used were: a descriptive approach and univariate and multivariate analysis by binary logistic regression. Results of the cross-sectional study revealed a prevalence of 9% (95% Confidence Interval: 6.6% to 11.4%). For the case-control study, 39 patients met the eligibility criteria and were matched with 160 controls. Variables with $p < 0.1$ were entered into a statistical model following a hierarchical theoretical tree built to identify the factors associated with the PIR. Variables that remained significant were: total time in months on HAART [odds ratio (OR) = 0,981, 95% confidence interval (CI): 0,96-0,99], the absolute value of the lowest count of CD4 cells already registered in the patient (nadir CD4) [OR = 0.985, 95% CI: 0.97-0.99], and the time (in months) of undetectable HIV viral load [OR = 0.969, 95% CI: 0.94-0.99]. The prevalence was similar to that previously reported in the literature. Regarding the risk factors, it was observed that the time under HAART, the lowest value of nadir CD4 and the time of undetectable HIVVL were protective

factors. For each additional month in the duration of medication use and in the duration of time of undetectable HIVVL, occurs a decrease of 1.9% and 3.1% in the risk of PIR, respectively. For every one cell increase in the count of nadir CD4 cells, occurs a decrease in the risk of RIP of 1.5% or, alternatively, for every 100 cells increase in nadir CD4 cells, there is a decrease of 77.7% in the risk of PIR. Adherence to treatment can be considered a factor indirectly related to the occurrence of PIR if one considers that the longer the duration of undetectable HIVVL, the lower the risk of RIP. It is possible to infer that avoiding delay in the starting of HAART until very low CD4 counts can reduce the occurrence of PIR, supporting the new considerations about starting HAART with higher CD4 cell counts.

Keywords: Acquired Immunodeficiency Syndrome, CD4 Lymphocyte Count, Highly Active Antiretroviral Therapy.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
1.1	A SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA	9
1.2	O ESQUEMA ANTIRRETROVIRAL DE ALTA EFICÁCIA (HAART).....	10
1.3	RESPOSTA IMUNOLÓGICA AO ESQUEMA HAART	13
1.4	RESPOSTA IMUNOLÓGICA PARADOXAL AO HAART	14
2	JUSTIFICATIVA.....	19
3	OBJETIVOS.....	20
3.1	OBJETIVO GERAL	20
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
4	MÉTODOS.....	21
4.1	TIPOS DE ESTUDO	21
4.1.1	Estudo da Prevalência da Resposta Imunológica Paradoxal.....	21
4.1.2	Estudo do tipo caso-controle	21
4.2	LOCAL DO ESTUDO.....	22
4.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO	22
4.3.1	CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA PARA O ESTUDO CASO-CONTROLE	22
4.3.2	DELINEAMENTO DO ESTUDO	23
4.4	CARACTERIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS DO ESTUDO CASO-CONTROLE	27
4.4.1	DEMOGRÁFICAS.....	27
4.4.2	SOCIO-ECONÔMICAS	28
4.4.3	CLÍNICAS.....	28
4.4.4	LABORATORIAIS	30
4.5	O MODELO TEÓRICO CAUSAL HIERARQUIZADO.....	31
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
4.6.1	Análise Bivariada	33
4.6.2	Análise Multivariada – Regressão Logística Binária.....	34
5	RESULTADOS	35
5.1	Prevalência da Resposta Imune Paradoxal em pacientes com Aids em uso de terapia antirretroviral em um ambulatório especializado no Brasil.....	36
5.2	Fatores associados à resposta imunológica paradoxal à terapia antirretroviral em pacientes com Aids.	60
6	CONCLUSÕES.....	88
7	REFERÊNCIAS	90
8	APÊNDICES	96
8.1	APÊNDICE A.....	96
8.2	APÊNDICE B	97
8.3	APÊNDICE C	99
8.4	APÊNDICE D.....	100
8.5	APÊNDICE E	101

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) é uma pandemia cujo impacto pode ser observado quando se considera a estimativa de casos feita pela Organização Mundial da Saúde (OMS), para o ano de 2008, de 33,4 milhões de pessoas infectadas pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e de 2,7 milhões de casos novos da doença no mundo inteiro. A América Latina contribuiu com 1,6 milhões de infectados, dos quais um terço era do Brasil (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS) AND WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2009). O Espírito Santo teve 6.075 casos de Aids notificados de 1985 até junho de 2008, com uma média de 441 casos por ano no período de 2001 a 2007 (ESPÍRITO SANTO. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DST/AIDS, 2008).

No mundo, ocorreram dois milhões de mortes por Aids no ano de 2008, mas, apesar deste grande número, observa-se uma queda crescente da letalidade, com consequente aumento da sobrevivência (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS) AND WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2010). Esta redução do coeficiente de mortalidade por Aids também pode ser observada no Estado do Espírito Santo: de 3,6 para 1,7 por 100.000 habitantes entre 1997 e 2007 (ESPÍRITO SANTO. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DST/AIDS, 2008). Tal queda ocorreu em virtude da introdução da Terapia Antirretroviral de Alta Eficácia (HAART) no Sistema Único de Saúde (SUS) em 1996 pelo Ministério da Saúde, com distribuição gratuita dos medicamentos para os pacientes.

1.1 A SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

A Aids é uma doença sexualmente transmissível decorrente da infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), o qual é constituído por uma fita simples de ácido ribonucléico (RNA) e cujo alvo principal é o linfócito T que apresenta o

marcador CD4 (linfócito T-CD4+) em sua superfície. Após se integrar ao material genético da célula hospedeira, o HIV se multiplica gerando novas partículas virais (vírions), as quais podem ser liberadas por meio de lise ou brotamento celular, acarretando tanto a destruição das células T-CD4+ (CD4) como alterações funcionais das mesmas. Consequentemente, o paciente pode desenvolver diversas doenças por agentes oportunistas, como neurotoxoplasmose, pneumonia por *Pneumocystis jirovecci*, candidíase esofageana, assim como neoplasias, como câncer de colo de útero invasivo e linfoma, caracterizando a Aids propriamente dita (LEDERMAN, 2001; MOIR, 2010).

A avaliação de risco para progressão de infecção assintomática para doença (fase sintomática) é realizada por meio da quantificação das células CD4 no sangue, habitualmente por técnicas de Citometria de Fluxo (TSIBRIS, 2010). Já a avaliação da dimensão da multiplicação viral, que reflete o risco de adoecer em longo prazo, é determinada pela quantificação da carga viral do HIV (CVHIV) por meio da detecção dos ácidos nucleicos a partir da Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR), que amplifica o RNA viral plasmático ou extracelular e o DNA pró-viral das células linfóides (LEDERMAN, 2001; MOIR, 2010).

1.2 O ESQUEMA ANTIRRETROVIRAL DE ALTA EFICÁCIA (HAART)

As drogas antirretrovirais atuam por diversos mecanismos dependendo da classe à qual pertencem e do alvo que atingem no ciclo de vida do vírus. São classificadas em: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo, inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeo, inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo, inibidores da protease, inibidores de fusão, antagonistas do co-receptor CCR5 ou inibidores da integrase (TSIBRIS, 2010).

O esquema HAART é definido como o uso concomitante de três ou mais drogas antirretrovirais, sendo que pelo menos duas devem ser de classes diferentes. Tem como objetivo inibir a multiplicação viral, o que viabiliza o aumento do número de linfócitos CD4 na circulação sanguínea (HAMMER, 2008). A contagem dessas células pode alcançar valores considerados como quantitativamente “normais”,

fenômeno este conhecido como restauração do sistema imunológico ou reconstituição da função imunológica (HAMMER, 2008; THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2007). Desta forma, é possível reduzir tanto a morbidade quanto a mortalidade por Aids, e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida dos pacientes (LEMGRUBER, 2007; HAMMER, 2008).

O momento ideal do início da terapia antirretroviral tem sido alvo de controvérsias e tem sido modificado com os novos conhecimentos adquiridos em pesquisas cada vez mais complexas abordando as peculiaridades da estrutura viral e da fisiopatologia da infecção e resposta do hospedeiro. As principais ponderações para o tratamento conservador (esperar que o CD4 esteja em níveis mais baixos para iniciar a terapia antirretroviral) levam em consideração a toxicidade dos medicamentos, o risco potencial de emergência de resistência viral com o uso precoce de HAART e a dificuldade de entendimento pelos pacientes de que a infecção pelo HIV é uma doença crônica e que esta requer terapia contínua, geralmente por décadas (HAMMER, 2008; LEMGRUBER, 2007).

As recomendações brasileiras para o uso do HAART foram modificadas recentemente no suplemento às diretrizes previamente utilizadas (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, RECOMENDAÇÕES PARA A TERAPIA ANTIRETROVIRAL EM ADULTOS E ADOLESCENTES INFECTADOS PELO HIV-2007/2008, SUPLEMENTO II, 2010; LEMGRUBER, 2007). Até janeiro de 2010, considerava-se que deveriam ser tratados pacientes: sintomáticos (com doenças definidoras de Aids) e assintomáticos com contagem de células CD4 menor que 200 cel/mm³, sendo recomendando o tratamento para aqueles com CD4 entre 200 cel/mm³ e 350 cel/mm³. Não era recomendado o tratamento para quem tivesse contagem de CD4 maior que 350 cel/mm³ (LEMGRUBER, 2007). Com as novas recomendações, devem ser tratados os pacientes: sintomáticos e assintomáticos com CD4 menor que 350 cel/mm³; os assintomáticos com CD4 entre 350 e 500 cel/mm³ de determinados subgrupos (nefropatia pelo HIV, idade maior que 55 anos, co-infecção com hepatite B ou C, risco cardiovascular elevado, neoplasias e CVHIV maior que 100.000 cop/ml); e não devem ser tratados aqueles com CD4 maior que 500 cel/mm³ (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. RECOMENDAÇÕES PARA A

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM ADULTOS E ADOLESCENTES INFECTADOS PELO HIV-2007/2008, SUPLEMENTO II, 2010).

Os Consensos Americano e Europeu têm recomendado iniciar terapia HAART em todos os pacientes com contagem de células CD4 entre 200 e 350 cel/mm³, pois o início de HAART nesta faixa de variação da contagem estaria associado com menores taxas de progressão para Aids e morte. Além disso, o início precoce do tratamento estaria relacionado a uma maior probabilidade de supressão viral e a uma maior elevação da contagem de células CD4 nestes pacientes quando comparados àqueles nos quais o tratamento é iniciado com valores de CD4 mais baixos (HAMMER, 2008; CLUMECK, 2008).

Em sua última atualização, o Consenso Norte Americano passou a orientar o início do esquema HAART em pacientes virgens de tratamento nas seguintes situações: sempre que o paciente tiver história de doenças definidoras de Aids prévias ou CD4 menor que 350 cel/mm³, em grávidas, naqueles com nefropatia pelo HIV e naqueles com co-infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) com indicação de tratamento desta doença. O referido Consenso recomenda o tratamento para aqueles com contagem de células CD4 entre 350 e 500 cel/mm³. Para aqueles com CD4 maior que 500 cel/mm³, o início do HAART permanece controverso, com metade dos especialistas recomendando tratar assintomáticos nesta situação. (DHHS PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS – A WORK GROUP OF THE OFFICE OF AIDS RESEARCH ADVISORY COUNCIL (OARAC), 2009).

Outro Consenso, também atualizado recentemente, foi o da Sociedade Internacional de Aids (*International AIDS Society*) que manteve a recomendação de iniciar o esquema HAART nos pacientes sintomáticos e passou a recomendar o início da terapia naqueles pacientes assintomáticos com CD4 menor ou igual a 500 cel/mm³. Foi acrescentado o tratamento para as seguintes situações, independentemente dos valores de CD4: maior que sessenta anos de idade, gestantes, carga viral do HIV maior que 100.000 cópias/ml, declínio rápido da contagem de linfócitos CD4 (maior do que 100 células por ano), co-infectados com hepatite B ou C crônicas, alto risco de doença cardiovascular, nefropatia pelo HIV, infecção primária sintomática pelo

HIV e quando o risco de transmissão do vírus for alto, por exemplo, nos casos discordantes (THOMPSON, 2010).

Cerca de 30% dos pacientes em uso de HAART poderão não obter supressão viral e, conseqüentemente, o número de células CD4 não aumentará a ponto de ser considerada factível a reconstituição imune (HUNT, 2003). Esses pacientes são considerados em processo de falha terapêutica, a qual pode ser classificada nas seguintes formas: falha virológica, que é definida como a não obtenção ou não manutenção da carga viral do HIV indetectável (GALLANT, 2007; LEMGRUBER, 2007); falha imunológica, caracterizada pela redução maior que 5% da contagem de CD4, e falha clínica, que é definida como a ocorrência ou recidiva de uma complicação definidora de Aids após três meses de uso do HAART (LEMGRUBER, 2007).

1.3 RESPOSTA IMUNOLÓGICA AO ESQUEMA HAART

A maior dificuldade enfrentada pelos pesquisadores e clínicos é definir o termo “resposta imunológica” (RI). Na literatura, são vários os critérios utilizados por diferentes autores, tanto em relação ao CD4 (estipulando valores “normais” ou elevação mínima do número dos linfócitos CD4) quanto em relação ao tempo de uso de HAART que deve ser utilizado para avaliação.

Grabar *et al* (2000) consideraram RI quando ocorre um aumento de pelo menos 50 cel/mm³ em seis meses de uso do HAART. Dronda *et al* (2002) consideraram resposta imune (RI) uma elevação maior ou igual a 100 cel/mm³ num período de 24 meses pós-HAART. Florence *et al* (2003) utilizaram dois critérios: um aumento maior ou igual a 50 cel/mm³ com seis meses e elevação maior ou igual a 75 cel/mm³ com 12 meses desde o início do HAART. Gutierrez *et al* (2008) avaliaram a resposta imunológica com 12 meses de HAART, esperando para a mesma um aumento maior ou igual a 50 cel/mm³.

Já Kaufmann *et al* (2002) utilizaram como critério para RI a obtenção de uma contagem de células CD4 maior ou igual a 500 cel/mm³ após quatro anos de

HAART. Kaufmann *et al*, em 2005, continuaram com o critério de contagem maior ou igual a 500 cel/mm³, mas estabeleceram para tanto o intervalo de cinco anos de utilização de HAART. Moore *et al* (2005) e Tan *et al* (2008) consideraram RI um aumento de pelo menos 50 cel/mm³ entre três e nove meses desde o início do uso de HAART. Nicastri *et al* (2005) utilizaram o aumento maior que 100 cel/mm³ com seis meses do tratamento.

1.4 RESPOSTA IMUNOLÓGICA PARADOXAL AO HAART

A resposta imunológica paradoxal é definida como aquela que ocorre em pacientes com Aids em uso regular de HAART sem obtenção da elevação da contagem de linfócitos CD4 em vigência de supressão viral. Da mesma forma que a definição de resposta imune ideal, o conceito de resposta paradoxal diverge entre diferentes estudos tanto em relação ao valor de CD4 quanto em relação ao tempo em que este tipo de resposta deve ser verificado (GRABAR 2000, DRONDA 2002, FLORENCE 2003, GUTIERREZ 2008, KAUFMANN 2002, KAUFMANN 2005, MOORE 2005, NICASTRI 2005, TAN 2008).

Embora as definições tanto de resposta quanto de falhas terapêuticas geralmente ocorram de forma dinâmica e correlacionada, cerca de 8 a 42% dos pacientes em uso de HAART apresentam uma resposta imunológica paradoxal (BAKER 2008, BARREIRO, 1999; DRONDA 2002, FALSTER 2009, FLORENCE 2003, GANDHI 2006, GILSON 2010, GRABAR, 2000; GUTIERREZ 2008, KAUFMANN 2005, KELLEY 2009, MARIMOUTOU 2001, MEHTA 2007, NICASTRI 2005, PIKETTY 1998, PIKETTY, 2001; RENAUD, 1999, RENAUD 1999, TUBOI 2007). A frequência predominante deste tipo de resposta encontra-se na faixa de 8 a 24% (BAKER 2008, DRONDA 2002, GRABAR 2000, GUTIERREZ 2008, MARIMOTOU 2001, MEHTA 2007, MOORE 2005, NICASTRI 2005, PIKETTY 1998, PIKETTY 2001, RENAUD 1999, TAN 2008, TUBOI 2007).

Diferentes fatores associados à RIP têm sido apontados na literatura, como idade avançada (FLORENCE 2003, GANDHI 2006, GRABAR 2004, GRAS 2007,

HUTTNER 2007, KAUFMANN 2002, KHANNA 2008, LEDERMAN 2000, MOORE 2005, MOORE 2007, NICASTRI 2005, PIKETTY 2001, TUBOI 2007), menores (FALSTER 2009, FLORENCE 2000, KAUFMANN 2005, KELLEY 2009, KHANNA 2008, MOORE 2007, MICHELOUD 2008, SACHDEVA 2008, SIDDIQUE 2006) ou maiores (BARRIOS 2005, GILSON 2010, DE CASTILLA 2008, MOORE 2005, NICASTRI 2005, TUBOI 2007, SPRITZLER 2003) contagens de linfócitos T-CD4 positivos (CD4), menor *nadir* de CD4 (FLORENCE 2003, KAUFMANN 2002); baixa adesão ao tratamento antirretroviral (MOORE 2005, WOOD 2004); regime de HAART (BARRIOS 2005, HUTTNER 2007, KHANNA 2008, MOORE 2005, NEGREDO 2004); níveis de carga viral basal (BAKER 2008, FLORENCE 2003, GILSON 2010, GUTIERREZ 2008, KAUFMANN 2002, KAUFMANN 2005, KHANNA 2008, LEDERMAN 2000, NICASTRI 2005, PIKETTY 2001, TUBOI 2007, SACHDEVA 2008) e até mesmo co-morbididades (FLORENCE 2003, MILLER 2005) e categoria de exposição ao HIV (DRONDA 2002, GUTIERREZ 2008, MOORE 2007, NICASTRI 2005).

O quadro abaixo esquematiza os principais fatores associados à resposta imunológica paradoxal nos diferentes estudos (QUADRO 01).

QUADRO 1. Fatores de risco associados à resposta imunológica paradoxal em diferentes estudos (continua).

	Faixas etárias mais altas no início do HAART	Gênero	Uso de drogas injetáveis como forma de exposição ao HIV	Quanto maior o CD4 no início do HAART	Quanto menor o CD4 no início do HAART	CD4 <i>na/d</i> mais baixos	Quanto maior a CVHIV no início do HAART	Quanto menor a CVHIV no início do HAART	Duração da infecção pelo HIV antes de iniciar HAART	Sarcoma de Kaposi prévio	Hepatite C crônica	Categoria B e C do Centers for Diseases control (CDC)	Esquema HAART com tenofovir mais didanosina	Esquema HAART contendo zidovudina	Uso de monoterapia prévia ao HAART	Esquema com Zidovudina e lamivudina	Esquema com Inibidor de protease ou Não	Baixa adesão ao HAART
BAKER 2008								X										
BARRIOS 2005				X									X					
DE CASTILLA 2008				X														
DRONDA 2002			X				NA	NA										
FALSTER 2009		NA					NA	NA										
FLORENCE 2003	X	NA			X	X				X								
GANDHI 2006	X																	
GILSON 2010		NA		X				X										
GUTIERREZ 2008		NA	X				NA	NA										
GRABAR 2004	X																	

Nota. HAART, terapia antirretroviral de alta eficácia; CD4, linfócitos T CD4; X, indica que os autores identificaram a variável como um fator de risco; NA, não associado (indica que a variável estudada não tinha qualquer associação com o desfecho resposta paradoxal).

QUADRO 1. Fatores de risco associados à resposta imunológica paradoxal em diferentes estudos (continuação).

	Faixas etárias mais altas no início do HAART	Gênero	Uso de drogas injetáveis como forma de exposição ao HIV	Quanto maior o CD4 no início do HAART	Quanto menor o CD4 no início do HAART	CD4 <i>na/d</i> mais baixos	Quanto maior a CVHIV no início do HAART	Quanto menor a CVHIV no início do HAART	Duração da infecção pelo HIV antes de iniciar HAART	Sarcoma de Kaposi prévio	Hepatite C crônica	Categoria B e C do Centers for Diseases control (CDC)	Esquema HAART com tenofovir mais didanosina	Esquema HAART contendo zidovudina	Uso de monoterapia prévia ao HAART	Esquema com Zidovudina e lamivudina	Esquema com Inibidor de protease ou Não	Baixa adesão ao HAART
GRAS 2007	X																	
HUNT 2003				NA	NA													
HUTTNER 2007	X												X					
KAUFMANN 2002	NA			NA	NA	X	NA	NA										
KAUFMANN 2005		NA			X		NA	NA	X			X						
KELLEY 2009					X													
KHANNA 2008	X				X			X				X			X			
LEDERMAN 2000	X							X										
MICHELOUD 2008					X													
MILLER 2005											X							
MOCROFT 2005				NA	NA													

Nota. HAART, terapia antirretroviral de alta eficácia; CD4, linfócitos T CD4; X, indica que os autores identificaram a variável como um fator de risco; NA, não associado (indica que a variável estudada não tinha qualquer associação com o desfecho resposta paradoxal).

QUADRO 1. Fatores de risco associados à resposta imunológica paradoxal em diferentes estudos (conclusão).

	Faixas etárias mais altas no início do HAART	Gênero	Uso de drogas injetáveis como forma de exposição ao HIV	Quanto maior o CD4 no início do HAART	Quanto menor o CD4 no início do HAART	CD4 <i>naid</i> r mais baixos	Quanto maior a CVHIV no início do HAART	Quanto menor a CVHIV no início do HAART	Duração da infecção pelo HIV antes de iniciar HAART	Sarcoma de Kaposi prévio	Hepatite C crônica	Categoria B e C do Centers for Diseases control (CDC)	Esquema HAART com tenofovir mais didanosina	Esquema HAART contendo zidovudina	Uso de monoterapia prévia ao HAART	Esquema com Zidovudina e lamivudina	Esquema com Inibidor de protease	Baixa adesão ao HAART
MOORE 2005	X	NA	NA	X				X			NA	NA				X	NA	X
MOORE 2007	X	NA	X		X		NA	NA										
NEGREDO 2004													X					
NICASTRI 2005	X	NA		X				X										
PIKETTY 2001	X	NA					NA	NA										
SACHDEVA 2008					X		X											
SIDDIQUE 2006					X													
SMITH 2003				NA	NA													
SPRITZLER 2003				X														
TAN 2008		NA																
TUBOI 2007	X			X				X										
WOOD 2004																		X

Nota. HAART, terapia antirretroviral de alta eficácia; CD4, linfócitos T CD4; X, indica que os autores identificaram a variável como um fator de risco; NA, não associado (indica que a variável estudada não tinha qualquer associação com o desfecho resposta paradoxal).

Pode-se observar que, a despeito de tantos estudos investigando os fatores associados à ocorrência da Resposta Imunológica Paradoxal, ainda existem muitas dúvidas e controvérsias sobre o assunto. Este estudo foi delineado para verificar a prevalência e os fatores associados a este tipo de resposta ao tratamento com HAART em pacientes com Aids em um serviço de doenças infecciosas no Estado do Espírito Santo, Brasil.

2 JUSTIFICATIVA

Apesar do sucesso do esquema HAART, observa-se que 8 a 42 % dos pacientes em uso deste apresentam aumento insuficiente de linfócitos T-CD4+ (resposta imunológica paradoxal) a despeito da carga viral do HIV suprimida (em níveis indetectáveis). Este fato tem causado muita incerteza e gerado muitos questionamentos no meio científico, suscitando um número crescente de estudos publicados referentes ao tema.

Isto decorre das inúmeras dúvidas relacionadas à ocorrência deste efeito, tanto no contexto de sua real prevalência como no que se refere aos fatores de risco associados à sua ocorrência. Nem mesmo a definição está padronizada entre os estudos já realizados (quanto ao valor “normal” da contagem de células CD4 e quanto ao tempo ideal para aferir a resposta imune). Conseqüentemente, há desconhecimento em relação aos fatores realmente determinantes para que a “normalização” da contagem de células CD4 ocorra ou não, bem como em relação aos impactos clínicos da presença do efeito paradoxal.

Desta forma, tornam-se necessários estudos clínicos para melhor avaliar este efeito de ausência de resposta imunológica com uso de HAART em vigência da CVHIV indetectável. Este fenômeno tem sido identificado em nosso Serviço de atenção especializada (SAE), que realiza o seguimento de 30% de todos os pacientes notificados no Estado do Espírito Santo, gerando dúvidas em relação

ao manejo dos mesmos. Portanto, se impõe a necessidade de realização de estudo clínico e epidemiológico visando verificar tanto a prevalência da resposta paradoxal quanto as possíveis associações desta com potenciais variáveis de exposição para que, a partir da elucidação dos fatores envolvidos, possam ser traçadas eventuais medidas de intervenção.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a prevalência da resposta imunológica paradoxal e seus fatores determinantes nos pacientes com Aids em uso de HAART em um centro de cuidados especializados em Vitória, Espírito Santo, Brasil.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a prevalência de pacientes com Aids em uso de HAART com resposta virológica e ausência de resposta imunológica;
- Verificar a existência de possíveis fatores de risco associados à ausência de resposta imunológica: demográficos, sócio-econômicos, clínicos e laboratoriais.

4 MÉTODOS

4.1 TIPOS DE ESTUDO

4.1.1 Estudo da Prevalência da Resposta Imunológica Paradoxal

Estudo da prevalência da Resposta Imunológica Paradoxal (RIP) nos pacientes com Aids em uso de HAART há mais de um ano e com carga viral do HIV suprimida (vide definição no item 4.3.2.3). Os pacientes eram aqueles devidamente matriculados e em acompanhamento no ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM).

4.1.2 Estudo do tipo caso-controle

Estudo caso-controle, baseado em dados secundários obtidos dos prontuários dos pacientes com RIP atendidos no ambulatório de doenças infecciosas do HUCAM. Para a constituição dos grupos do estudo, foi utilizada a seleção de quatro controles para cada caso, com pareamento individual por gênero.

O grupo de casos foi constituído por todos os pacientes que evoluíram com resposta terapêutica do tipo imunológica paradoxal em vigência de resposta virológica (vide definição item 4.3.2.3), sendo o grupo controle constituído por amostra com características semelhantes àquelas do grupo de casos, com exceção da referida resposta.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

A coleta de dados foi realizada pela revisão dos prontuários dos pacientes do ambulatório de doenças infecciosas do HUCAM, localizado no município de Vitória, Espírito Santo, Brasil.

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Todos os 934 pacientes com Aids matriculados no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) localizado em Vitória no Estado do Espírito Santo, atendidos no ambulatório de infectologia e que estavam em uso de HAART no período de abril a setembro de 2009.

4.3.1 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA PARA O ESTUDO CASO-CONTROLE

O tamanho da amostra foi calculado considerando um poder de 80% para o teste, uma estimativa de efeito por intervalo com 95% de confiança, frequência mínima entre os controles de 25% para qualquer dos fatores de risco avaliados, razão de um caso para quatro controles e razão das chances de 3,5. Com esses parâmetros, eram necessários 30 casos e 120 controles para discriminar a diferença estimada *a priori*, ou seja, um tamanho total de 150 indivíduos, o qual poderia ser aumentado para 165 com o intuito de antecipar eventuais perdas amostrais. O cálculo amostral foi realizado utilizando o programa *Epi Info*TM Versão 3.5.1.

4.3.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foram considerados, para efeito deste estudo, os dados anotados na evolução médica e exames laboratoriais (anotados ou anexados ao prontuário). As variáveis do estudo foram demográficas, sócio-econômicas, clínicas e laboratoriais.

A aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) ocorreu em 30/09/2009 sob o registro 087/09. Para fins de coleta de dados, o último ano foi considerado como sendo o período de 01/10/2008 a 30/09/2009 e os últimos seis meses foram aqueles imediatamente anteriores à data de aprovação pelo CEP (abril a setembro de 2009), como previsto no projeto de pesquisa. A data de inclusão no estudo foi considerada a data do início da coleta de dados (01/10/2009).

4.3.2.1 O estudo da Prevalência da Resposta Imunológica Paradoxal

Para efeito do cálculo para prevalência da Resposta Paradoxal, foram utilizados os seguintes critérios de elegibilidade:

Critérios de inclusão:

- a) Idade maior ou igual a 18 anos;
- b) Estar matriculado e em acompanhamento ambulatorial no serviço de infectologia do HUCAM;
- c) Estar usando HAART há mais de 12 meses na data da inclusão.
- d) Ter uma aferição de CD4 com valor menor que 350 cel/mm³ no intervalo de seis meses anteriores à data de inclusão no estudo.

- e) Ter uma contagem de CD4 nos seis meses anteriores à contagem referida no item “d” destes critérios, confirmando assim o valor persistente do CD4 como menor que 350 cel/mm³.
- f) Ter uma aferição de Carga Viral do HIV menor do que 400 cópias/ml no intervalo de seis meses antes da inclusão no estudo.

Critérios de exclusão:

- a) Ter participado de programa de interrupção programada de tratamento HAART em qualquer época no seu acompanhamento no ambulatório. Este critério se refere aos pacientes que participaram do “Estudo de estratégias para o manejo da terapia antirretroviral” (SMART) patrocinado pelo governo Norte Americano (*National Institutes of Health*);
- b) Ter sido submetido a tratamento com interferon ou quimioterapia durante o último ano;
- c) Ter sido considerado como falha imunológica no último ano (declínio maior que 25% na contagem de CD4);
- d) Ter sido considerado falha clínica no último ano (definida como ocorrência ou recidiva de uma complicação definidora de Aids após três meses de uso de HAART);
- e) Uso irregular do HAART no último ano, definido como a interrupção do HAART por mais de 30 dias consecutivos em qualquer época durante o último ano do esquema antirretroviral em uso.
- f) O não comparecimento ao ambulatório nos últimos seis meses.
- g) Gravidez por ocasião da inclusão no estudo.

O cálculo da prevalência foi realizado considerando como numerador o total de pacientes com resposta paradoxal que preencheram os critérios de elegibilidade supracitados e como denominador o número de pacientes em uso de HAART com CVHIV suprimida no mesmo período (abril a setembro de 2009).

4.3.2.2 O estudo caso-controle

Foram considerados elegíveis para o estudo caso-controle os pacientes que preenchem os critérios de inclusão e exclusão relacionados abaixo.

O grupo caso foi constituído por pacientes com resposta imunológica paradoxal, definida como CD4 menor que 350 cel/mm^3 em concomitância à supressão viral diante do uso de HAART há mais de um ano na data da inclusão no estudo. Este valor de CD4 foi utilizado tendo em vista os estudos que têm demonstrado menores taxas de evolução para doença definidora de Aids e morte naqueles pacientes em uso de HAART com CD4 maior ou igual a 350 cel/mm^3 (HAMMER, 2008; CLUMECK, 2008).

O grupo controle foi composto por pacientes que obtiveram resposta imunológica satisfatória, definida para fins deste estudo como CD4 maior ou igual a 350 cel/mm^3 , com supressão viral, em uso de HAART há mais de um ano na data de inclusão no estudo (vide definição no tópico 4.3.2.3).

A obtenção dos controles foi realizada através de avaliação dos prontuários médicos dos pacientes que estavam em uso de HAART e que estivessem com a CVHIV indetectável no período do estudo (abril a setembro de 2009). Estes prontuários foram solicitados ao serviço de arquivo médico (SAME) da instituição, sendo verificados aleatoriamente, por ordem de chegada, quanto aos critérios de elegibilidade, até à obtenção do número necessário de controles para o pareamento, o qual foi pré-estabelecido como um caso para cada quatro controles, com pareamento individual por gênero.

Crítérios de inclusão:

- a) Idade maior ou igual a 18 anos;
- b) Ter iniciado HAART com contagem de CD4 menor do que 350 cel/mm^3 conforme critério vigente pelo Consenso Brasileiro de recomendações para o início de HAART em adultos e adolescentes 2007/2008 (LEMGRUBER, 2007).

- c) Estar usando HAART há mais de 12 meses na data da inclusão.
- d) Ter uma aferição de CD4 no intervalo de seis meses anteriores à data de inclusão no estudo.
- e) Ter uma contagem de CD4 nos seis meses anteriores à contagem referida no item “d” destes critérios, confirmando assim o valor do CD4 necessário para a inclusão neste estudo: menor que 350 cel/mm³ para os casos e maior ou igual a 350 cel/mm³ para os controles.
- f) Ter uma aferição de Carga Viral do HIV menor do que 400 cópias/ml no intervalo de seis meses antes da inclusão no estudo.
- g) Estar matriculado e em acompanhamento ambulatorial no HUCAM.

Critérios de exclusão:

- a) Ter participado de programa de interrupção programada de tratamento HAART em qualquer época no seu acompanhamento no ambulatório. Este critério se refere aos pacientes que participaram do “Estudo de estratégias para o manejo da terapia antirretroviral” (SMART) patrocinado pelo governo Norte Americano (*National Institute of Health*);
- b) Ter sido submetido a tratamento com interferon ou quimioterapia durante o último ano;
- c) Ter sido considerado como falha imunológica no último ano (declínio maior que 25% na contagem de CD4);
- d) Ter sido considerado falha clínica no último ano (definida como ocorrência ou recidiva de uma complicação definidora de Aids após três meses de uso de HAART);
- e) Uso irregular do HAART no último ano, definido como a interrupção do HAART por mais de 30 dias consecutivos em qualquer época durante o último ano do esquema antirretroviral em uso.
- f) O não comparecimento ao ambulatório nos últimos seis meses.
- g) Gravidez por ocasião da inclusão no estudo.

4.3.2.3 DEFINIÇÕES UTILIZADAS NO ESTUDO

- Resposta imunológica paradoxal = permanência de CD4 menor que 350 cel/mm³ em pacientes com supressão viral em uso de HAART há mais de um ano na data da inclusão no estudo. Este valor de CD4 foi utilizado tendo em vista os estudos que têm demonstrado menores taxas de evolução para doença definidora de Aids e morte naqueles pacientes em uso de HAART com CD4 maior ou igual a 350 cel/mm³ (HAMMER, 2008; CLUMECK, 2008).
- Resposta imunológica = obtenção de CD4 maior ou igual a 350 cel/mm³ com supressão viral com o uso de HAART há mais de um ano na data de inclusão.
- Supressão viral ou CVHIV suprimida ou CVHIV indetectável = CVHIV menor do que 400 cópias/ml, valor referencial mais utilizado pelos testes neste serviço público brasileiro ao longo dos últimos anos. Durante a coleta dos dados, observou-se que, no último ano, o limite de detecção do teste de CVHIV que estava sendo utilizado era de 50 cópias/ml.

4.4 *CARACTERIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS DO ESTUDO CASO-CONTROLE*

4.4.1 DEMOGRÁFICAS

As variáveis demográficas foram utilizadas para caracterização do perfil dos pacientes em ambos os grupos do estudo.

- Gênero;
- Idade no momento do diagnóstico de Aids;
- Idade ao iniciar HAART, expressa como variável quantitativa contínua registrada conforme o número de anos de vida;

- Raça/cor;
- Município de residência no momento do diagnóstico de Aids.

4.4.2 SOCIO-ECONÔMICAS

As variáveis sócio-econômicas foram verificadas para caracterização da categoria social dos pacientes em ambos os grupos do estudo.

- Escolaridade;
- Estado civil;
- Profissão.

4.4.3 CLÍNICAS

As variáveis clínicas foram empregadas para identificar como os seus diferentes componentes, durante a abordagem terapêutica dos pacientes, poderiam estar influenciando a recuperação do sistema imunológico.

- Forma de aquisição do HIV (uso de drogas injetáveis, transfusional ou sexual);
- Presença ou não de doença definidora de Aids antes do uso do HAART, seja por pontuação pelo Critério de Caracas ou por critério do *Centers for Diseases Control* (CDC) (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DE CASOS DE AIDS EM ADULTOS E CRIANÇAS, 2003);
- Anotação nos prontuários, pelos médicos assistentes, ou evidências laboratoriais, de ocorrência das seguintes comorbidades durante o último ano: doenças oncohematológicas, infecções bacterianas (pneumonia, sinusite e furunculose), insuficiência renal crônica com ou sem diálise, hepatite B crônica, hepatite C crônica, cirrose hepática, dislipidemia (aumento de colesterol ou triglicerídeos), hipertensão

arterial sistêmica, diabetes melito, diarreia (caracterizada pelo médico assistente como uma alteração do ritmo intestinal normal prévio do paciente por mais de 30 dias consecutivos), doenças do colágeno.

- Descrição no prontuário, pelo médico assistente, de uso irregular de HAART em algum momento no último ano, que não preenchesse critério de exclusão para o estudo (vide item “e” dos critérios de exclusão para o estudo caso-controle no tópico 4.3.2.2).
- Uso de medicações concomitantes por pelo menos 30 dias consecutivos nos últimos doze meses: antiinflamatórios não-esteroidais (AINE), estatinas, fibratos, anticonvulsivantes, benzodiazepínicos, antifúngicos, profilaxia para tuberculose com isoniazida, uso profilático de sulfametoxazol-trimetropim, antianginosos, corticóides, antihipertensivos, omeprazol e derivados, cimetidina e derivados, sulfato ferroso, tratamento inalatório para asma brônquica, sulfasalazina, neurolépticos, antidepressivos, ganciclovir, tratamento para tuberculose, anti-diabético oral, aspirina, reposição hormonal tireoideana, diurético, insulina.
- Ano do diagnóstico da infecção pelo HIV.
- Ano do diagnóstico de Aids.
- Tempo decorrido entre diagnóstico da infecção pelo HIV (relato pelo paciente para o médico documentado em prontuário ou resultado do primeiro exame de HIV positivo) e o início de HAART, em meses.
- Data do início do primeiro HAART (mês e ano).
- Tempo de uso do HAART total, desde o primeiro esquema, em meses.
- Data do início do HAART atual (mês e ano).
- Tempo de uso do HAART atual, em meses.
- Esquema HAART em uso atual, registrando todos os medicamentos por nome genérico da droga.
- Uso de monoterapia ou terapia dupla (não HAART) previamente ao início do uso de HAART;
- Número de trocas de HAART, sendo troca caracterizada como a substituição de pelo menos um medicamento do esquema,

discriminando quantitativamente e qualitativamente a sua ocorrência no último ano e durante todo o tempo de uso de HAART;

- Causas relatadas das trocas de HAART especificando se a mesma ocorreu no último ano ou não. A troca por intolerância medicamentosa foi verificada mediante relato do médico assistente em prontuário. Foram considerados os motivos relacionados às falhas de tratamento (viroológica ou imunológica ou clínica) somente para as trocas anteriores ao último ano (vide critério de exclusão no item 4.3.2.2).
- Número de consultas agendadas e comparecidas no último ano, dado também obtido por meio dos registros em prontuário médico.
- Número de faltas ao serviço de fornecimento de anti-retrovirais do HUCAM (a retirada da medicação é mensal) , bem como o percentual de faltas no último ano, de acordo com os dados fornecidos pelo serviço de assistência farmacêutica em HIV/Aids do HUCAM/SESA/Ministério da Saúde.

4.4.4 LABORATORIAIS

Estas variáveis foram coletadas para a avaliação dos diferentes parâmetros hematológicos, imunológicos e virológicos dos pacientes que podem estar influenciando a resposta imunológica dos mesmos.

- Presença de linfopenia (número menor que 1.000 linfócitos por mm^3) nos seis meses que antecederam o início do primeiro HAART e do HAART atual.
- CD4 e CVHIV antes do início do primeiro HAART, coletados dentro do intervalo de seis meses antes do início deste esquema.
- CD4 mais baixo (*nadir*) apresentado pelo paciente, e ano desta ocorrência.

- CD4 anterior ao uso do HAART atual: foi considerado o CD4 mais próximo da data de início do HAART (dentro do intervalo de seis meses estabelecido como critério para a inclusão no estudo, vide item 4.3.2.2).
- CVHIV anterior ao uso do HAART atual: foi considerada a CVHIV mais próxima da data de início do HAART (dentro do intervalo de seis meses estabelecido como critério para a inclusão no estudo, vide item 4.3.2.2).
- Tempo de CVHIV indetectável, em meses.
- Tempo de CVHIV menor que 1000 cópias/ml, em meses.

4.5 O MODELO TEÓRICO CAUSAL HIERARQUIZADO

Diversos métodos se prestam aos estudos epidemiológicos de causalidade das doenças. Dentre estes, os modelos causais têm sido construídos e utilizados em diversos estudos com o objetivo de prover um guia para a utilização das técnicas de análise multivariada e, assim, auxiliar na interpretação dos resultados (PARASCANDOLA, 2001; SCHEUTZ, 1999; VICTORA, 1997).

Olsen (2003) apresentou a construção dos modelos causais segundo diferentes níveis de causalidade. Victora (1994) propôs um modelo teórico hierarquizado para estudar as relações entre os fatores de risco de seu estudo na regressão logística. Lima (2008) também utilizou esta técnica, ambos empregando a integração dos fatores em seus diferentes níveis de relacionamento com o desfecho: proximal, intermediário e distal, sempre em busca da elucidação da integração entre os fatores e sua atuação sobre determinado desfecho em saúde. Os autores consideraram os fatores distais (antecedentes) influenciando os intermediários, e estes influenciando os fatores proximais (aqueles que agiriam de maneira direta no desfecho) (LIMA, 2008; VICTORA, 1994).

Assim, com o intuito de facilitar o posterior processo de análise multivariada dos resultados, um modelo teórico hierarquizado foi construído a partir das variáveis verificadas (FIGURA 01).

FIGURA 01 - Modelo Teórico Hierarquizado com as variáveis verificadas no estudo caso-controle

RESPOSTA IMUNOLÓGICA PARADOXAL

FATORES PROXIMAIS

Características clínicas do hospedeiro

Forma de aquisição do HIV
 Ano do diagnóstico do HIV
 Ano do diagnóstico de Aids
 Doença definidora de Aids
 Ano do início do HAART
 Tempo do diagnóstico do HIV até o início do HAART
 Tempo de uso do HAART desde o primeiro esquema
 Tempo de uso do HAART atual
 Esquema HAART em uso atual
 Trocas do HAART: número e motivos das trocas
 Uso irregular do HAART no último ano
 Uso prévio de mono ou dupla terapia antirretroviral
 Percentual de consultas comparecidas no último ano
 Percentual de faltas na retirada do HAART na farmácia
 Co-morbidades
 Medicação concomitante

FATORES INTERMEDIÁRIOS

Características imunológicas do hospedeiro

CD4 antes do primeiro HAART
 CD4 antes do HAART atual
 CD4 mais baixo (*nadir*)
 Linfopenia antes do primeiro HAART
 Linfopenia antes do HAART atual

FATORES DISTAIS

Características sociodemográficas do hospedeiro

Gênero
 Idade no diagnóstico de Aids
 Idade no início do HAART
 Raça/cor
 Município de residência
 Grau de escolaridade
 Estado civil
 Profissão

FATORES DISTAIS

Características relativas ao HIV

Tempo de CVHIV indetectável
 Tempo da CVHIV < 1000 cop/ml



4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.6.1 Análise Bivariada

4.6.1.1 Variáveis categóricas

Para análise das variáveis categóricas, foi utilizado o teste Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando mais adequado.

4.6.1.2 Variáveis contínuas

Para as variáveis contínuas, foram feitos testes para comparação entre os grupos (caso/controle). Em um primeiro momento, fez-se uma exploração dos dados com estatísticas descritivas e teste de normalidade, para saber qual teste seria mais adequado. O teste de *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para testar a hipótese de que os dados provêm de uma distribuição normal. Valores significativos no testes (p-valor menor que 0,05) indicam que a distribuição dos dados difere significativamente de uma distribuição normal.

Para as variáveis contínuas que respeitaram uma distribuição gaussiana, foi utilizado o teste paramétrico t de *Student*. Se este pré-requisito não fosse cumprido, recorria-se ao teste não-paramétrico de *Mann-Whitney*.

4.6.2 Análise Multivariada – Regressão Logística Binária

Foi utilizado o modelo de regressão logística binária e para esta análise foram utilizadas as variáveis que tivessem um p-valor menor do que 0,1 na análise bivariada. A adequação da amostra no modelo de regressão logística foi realizada da seguinte maneira: para as variáveis serem admitidas em um modelo, se assume que as células formadas tenham uma frequência maior ou igual a um e que não mais que 20% das células sejam menores que cinco. As tabelas cruzadas são feitas também para assegurar o cumprimento desta condição, pois a presença de células com valores pequenos ou vazios pode fazer o modelo logístico se tornar instável, calculando grande coeficiente beta e *odds ratio* para as variáveis independentes. Assim, foram excluídas aquelas variáveis com mais do que 10% de dados ausentes (sem informação).

Geralmente, a grande questão a ser respondida nos estudos epidemiológicos é saber qual a relação entre uma ou mais variáveis que refletem a exposição e a doença (efeito). Ou seja, deseja-se saber qual é a probabilidade de ocorrência da doença conhecendo-se como se dá a exposição.

No modelo logístico, são utilizados os valores de uma série de variáveis independentes para prever a ocorrência da variável dependente. Assim, todas as variáveis consideradas no modelo estão controladas entre si. Como usamos uma série de variáveis independentes, trata-se de um problema multivariável, adequando-se assim à necessidade de controle de múltiplas variáveis de confusão.

O método de seleção das variáveis permite especificar como estas serão utilizadas de forma independente na análise multivariada. Para este estudo, foi utilizado o método *Enter*, sendo que as variáveis foram inseridas neste modelo de acordo com o modelo teórico hierarquizado proposto (FIGURA 01). Todas as variáveis permanecem no modelo de regressão quando este método de seleção é utilizado.

O modelo também foi testado para verificar se ele se ajustava bem aos dados, isto foi realizado por meio do teste de ajuste de modelo de *Hosmer-Lemeshow*. Este é um teste mais robusto do que os tradicionais testes de ajuste usados na regressão logística. É baseado em agrupar os riscos e em comparar a probabilidade observada com a prevista dentro de cada grupo. Em cada passo, testa-se a hipótese nula de que o modelo se adequou bem aos dados. Se o resultado do teste tiver um p-valor menor do que 0,05, então se rejeita a hipótese nula, isto é, o modelo não se adequa bem aos dados. A medida de associação calculada a partir do modelo logístico é a *odds ratio* (OR).

5 RESULTADOS

As seções referentes aos resultados e discussão da presente dissertação são apresentadas no formato de dois artigos científicos para publicação conforme normatização vigente no Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Espírito Santo.

As tabelas apresentadas na seção em anexo (APÊNDICES A, B e C) são referentes a resultados que não foram expressos em tabelas no texto do estudo caso-controle que está apresentado no item 5.2 desta dissertação.

Os anexos dos APÊNDICES D e E são as cópias das cartas de submissão dos dois artigos enviados às revistas. Aquele com o título “Prevalência da Resposta Imune Paradoxal em pacientes com Aids em uso de terapia antirretroviral em um ambulatório especializado no Brasil” foi submetido à revista *Brazilian Journal of Infectious Diseases* (APÊNDICE D). O artigo “Fatores associados à resposta imunológica paradoxal à terapia antirretroviral em pacientes com Aids” foi submetido à revista *The Journal of Infectious Diseases* (APÊNDICE E).

5.1 Prevalência da Resposta Imune Paradoxal em pacientes com Aids em uso de terapia antirretroviral em um ambulatório especializado no Brasil.

Prevalência da Resposta Imune Paradoxal em pacientes com Aids em uso de terapia antirretroviral em um ambulatório especializado no Brasil.

Janaina Aparecida Schineider Casotti ¹, Luciana Neves Passos ¹, Fabiano José Pereira de Oliveira ², Crispim Cerutti Jr ³.

¹ **Ambulatório de Doenças Infecciosas, hospital Universitário** Cassiano Antonio de Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brasil.

² Prefeitura Municipal de Vitória, Vitória, Espírito Santo, Brasil.

³ Unidade de Medicina Tropical e Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brasil.

RESUMO

Alguns pacientes em uso da terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART) não alcançam a resposta imune esperada após a redução da carga viral (CVHIV) a níveis indetectáveis, o que é chamado de resposta paradoxal. A prevalência desta tem variado entre 8% e 24% na maioria dos estudos publicados. Este estudo apresenta a prevalência deste fenômeno entre pacientes de um ambulatório de infectologia no Brasil. Dos 934 pacientes em uso de HAART, 536 tinham CVHIV indetectável. A prevalência da resposta paradoxal entre eles foi 51/536 (9% com Intervalo de Confiança 95%: 6,6% a 11,4%). A mediana de idade no início do HAART foi de 37 anos, com distância interquartílica (IQR) de 31 a 45. O gênero masculino e raça parda foram predominantes (76,5% e 47,1%, respectivamente). A maioria dos pacientes (74,4%) tinha educação até ensino médio incompleto. Doenças definidoras de Aids estavam ausentes no

início do HAART em 60,8% dos pacientes. Cinquenta e um por cento dos pacientes estavam recebendo Inibidores da Protease, 43,2% Efavirenz e 5,8% ambos. O tempo mediano de uso de HAART era de 36 meses (IQR: 17-81 meses). Tratamento irregular foi registrado em 21,6% dos pacientes. A Zidovudina era parte integrante do HAART em 52,9% dos pacientes. Sessenta e três por cento tinham sofrido mudanças no HAART no passado e 15,7% já tinham usado mono ou dupla terapia antes. A mediana do CD4 foi 255 cel/mm³ (IQR: 200-284). A mediana do logaritmo da CVHIV antes do HAART atual foi 4,7 (IQR: 4,5-5,2).

Palavras-chave: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, Contagem de Linfócitos CD4, Terapia Antirretroviral de alta eficácia.

Summary

Some patients under antiretroviral therapy (HAART) do not reach immune recovery when the viral load becomes undetectable. This is called a paradoxical response and its prevalence varies between 8% and 24%. This study reports the prevalence of this phenomenon in the outpatient clinic of a Brazilian specialized care center. Of 934 patients on HAART, 536 had undetectable viral loads. Prevalence of paradoxical responses was 51/536 or 9% (95% confidence interval from 6.6% to 11.4%). Median age at the beginning of ART was 37 years, with an interquartile range (IQR) from 31 to 45. Male gender and mixed race predominated (76.5% and 47.1%, respectively). Most of the patients (74.4%) had not completed secondary education. AIDS-defining illnesses were absent at the beginning of HAART in 60.8% of the patients. Fifty-one percent were taking protease inhibitors, 43.2% Efavirenz and 5.8% both. Median time on ART was 36 months (IQR: 17-81 months). Irregular treatment was recorded for 21.6% of the patients. Zidovudine was included in the treatment for 2.9%. HAART had been modified for 63% of the patients prior to the study, and 15.7% had used monotherapy or double therapy. Median CD4 count was 255 cells/mm³ (IQR: 200-284). Median viral load before ART was 4.7 log₁₀ copies/mL (IQR: 4.5-5.2).

Keywords: Acquired Immunodeficiency Syndrome, CD4 Lymphocyte Count, Highly Active Antiretroviral Therapy.

INTRODUÇÃO

Com o surgimento da terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART) e sua disponibilidade no Brasil desde 1996, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) tem se tornado uma condição crônica. Esta mudança é consequência da redução tanto da morbidade quanto da mortalidade por Aids com um ganho adicional de qualidade de vida dos indivíduos afetados¹⁻⁵.

O tratamento atual (HAART) é de alta eficácia na redução da carga viral do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) até níveis indetectáveis, promovendo um aumento consistente na contagem de linfócitos T-CD4+ (CD4). O efeito final é a desejada recuperação do sistema imunológico, a chamada reconstituição imune^{1,3,5,6}. Entretanto, tem sido muito difícil definir o que seria a resposta imune ideal. Vários estudos publicados têm usado diferentes critérios, relacionados à contagem de células CD4 (estabelecendo valores “normais” ou determinando um aumento mínimo necessário na contagem destas células) ou relacionados ao tempo de uso necessário da HAART para que ocorra a reconstituição do CD4⁷⁻²⁷ (Quadro 1).

Apesar do aspecto dinâmico das definições de resposta e falha terapêutica, cerca de 8% a 42% dos pacientes em uso de HAART apresentam uma resposta imunológica paradoxal (supressão viral sem adequado aumento da contagem de CD4)⁷⁻²⁷.

Como a frequência desta condição é altamente variável nos diferentes serviços especializados em Aids pelo mundo, torna-se importante determinar sua prevalência também entre os ambulatórios especializados em Aids no Brasil como um primeiro passo para o esclarecimento de suas consequências sobre o tratamento como um todo. Foi esta preocupação que motivou o presente estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

Local do Estudo

O ambulatório de infectologia do Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes (HUCAM) está localizado no município de Vitória no estado do Espírito Santo (ES), Brasil. É um centro de referência para o atendimento dos pacientes com HIV/Aids no ES. Em abril de 2009, o ambulatório era responsável por cerca de 30% dos 2.700 pacientes em uso de HAART no Estado (dados fornecidos pela Coordenação Estadual de DST/Aids da Secretaria do Estado da Saúde do ES- SESA).

O ambulatório conta com uma equipe constituída por onze infectologistas, duas enfermeiras, uma assistente social, três técnicas de enfermagem e um farmacêutico. Cada paciente tem seu médico de referência, responsável pela assistência em cada consulta.

População do Estudo

Todos os 934 pacientes com Aids registrados no HUCAM, usando HAART e matriculados no ambulatório de abril a setembro de 2009.

Delineamento do Estudo

Estudo de corte transversal com dados obtidos pela revisão dos prontuários dos pacientes matriculados no ambulatório do HUCAM no período de seis meses (de 01/04/2009 a 30/09/2009). O cálculo da prevalência foi realizado considerando como denominador todos os pacientes em uso de HAART por mais de um ano e com carga viral do HIV (CVHIV) suprimida. A revisão dos prontuários possibilitou também determinar o perfil dos pacientes com resposta imune paradoxal em relação às variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais. O numerador para o cálculo da prevalência foi representado pelos pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade para resposta paradoxal.

Definições

Resposta paradoxal foi definida para este estudo como sendo aquela observada em pacientes que tiveram CVHIV suprimida, mas mantiveram contagem de CD4 menor que 350 cel/mm³. Este valor foi fundamentado nos estudos que evidenciaram menores taxas de evolução para doença definidora de Aids e morte naqueles pacientes em uso de HAART com contagem de células CD4 maior ou igual a 350 cel/mm³ [3, 28].

Supressão viral ou carga viral (CVHIV) indetectável foi definida como contagens menores do que 400 cópias/ml, valor de referência utilizado com maior frequência nos testes de biologia molecular disponíveis nos últimos anos neste serviço. Durante o período do estudo (abril a setembro de 2009) o limite do valor de referência utilizado para o ambulatório foi de 50 cópias/ml.

Critérios de inclusão:

Os seguintes critérios foram utilizados para incluir os pacientes neste estudo: idade maior ou igual a 18 anos; estar matriculado e em acompanhamento ambulatorial no serviço de infectologia do HUCAM; uso de HAART por mais de 12 meses na data da inclusão; ter contagem de CD4 persistentemente abaixo de 350 cel/mm³ nos seis meses anteriores à data da inclusão, comprovada por duas aferições separadas; carga viral do HIV indetectável nos seis meses anteriores à inclusão.

Critérios de exclusão:

Pacientes foram considerados inelegíveis para o processo de amostragem se eles: tivessem participado, em algum momento do seu acompanhamento, de algum programa de interrupção programada de HAART, principalmente no estudo “estratégias para o manejo da terapia antirretroviral” (SMART) patrocinado pelo governo norte Americano (*National Institutes of Health of the*

United States of America); ter sido submetido a tratamento com Interferon ou Quimioterapia durante o último ano; ter sido considerado falha imunológica no último ano (declínio maior que 25% na contagem de CD4); ter sido considerado falência clínica (recidiva de doença definidora de Aids após três meses em uso de HAART); ter usado irregularmente o HAART no último ano, definido como a interrupção das drogas por mais de 30 dias consecutivos; o não comparecimento ao ambulatório nos últimos seis meses; gravidez por ocasião do processo de amostragem.

Considerações éticas:

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local em 30 de setembro de 2009 sob o registro número 087/09.

RESULTADOS

Dos 934 pacientes em uso de HAART que estavam frequentando o ambulatório entre abril e setembro de 2009, 563 tinham CVHIV indetectável (menor que 50 cópias/ml) nos seis meses anteriores ao início da coleta de dados (1º de outubro de 2009). Entre aqueles com CVHIV indetectável, 107 tinham contagem de células CD4 menor do que 350 cel/mm³. Destes 107 pacientes, 28 tinham menos do que um ano de uso de HAART, 19 tinham somente uma quantificação de células CD4 menor do que 350 cel/mm³, quatro estavam em acompanhamento pelo programa de assistência domiciliar terapêutica em HIV/Aids e não eram atendidos no ambulatório, dois não compareciam às consultas médicas há mais de seis meses, dois tinham usado interferon e um ficou sem usar HAART por mais de 30 dias consecutivos, restando 51 pacientes que foram definitivamente considerados como tendo resposta paradoxal. Como resultado, de um total de 563 pacientes em uso de HAART com CVHIV indetectável, a prevalência de resposta imune paradoxal neste centro especializado foi de 9%, com intervalo de confiança de 95% de 6,6% a 11,4% (Figura 1).

As características sociodemográficas estão apresentadas na Tabela 1. As características clínicas nas Tabelas 2 e 3, e aquelas referentes aos dados laboratoriais na Tabela 4. Houve predomínio do gênero masculino (39; 76,5%) e da raça/cor parda (24; 47,1%) (Tabela 1). Trinta e oito pacientes (74,4%) tinham escolaridade até ensino médio incompleto no momento do diagnóstico de Aids (Tabela 1). Trinta e um pacientes (60,8%) não tiveram quaisquer doenças definidoras de Aids antes do início da HAART (Tabela 2). No início da HAART, a mediana da idade foi de 37 anos, com distância interquartilica (IQR) de 31 a 45 anos (Tabela 4).

Em relação aos esquemas terapêuticos, 26 pacientes (51%) estavam usando inibidores da protease (IP) com ou sem *booster* de Ritonavir, enquanto 22 (43,2%) estavam usando Efavirenz e três pacientes (5,8%) estavam usando ambas as classes de agentes (Tabela 3). O tempo de uso total da HAART desde o primeiro esquema teve uma mediana de 36 meses (IQR 17-81) (Tabela 4). O relato de uso irregular das drogas antirretrovirais estava presente nos prontuários de 11 pacientes (21,6%) (interrupção menor do que 30 dias consecutivos no uso de antirretrovirais) (Tabela 3). Zidovudina foi parte integrante do esquema HAART para 27 pacientes (52,9%) (Tabela 3). Trocas do esquema HAART no passado ocorreram em 32 pacientes (62,7%) e uso de mono ou dupla terapia previamente ao HAART foi observada em oito pacientes (15,7%) (Tabela 3).

O tempo de CVHIV indetectável teve uma mediana de 12 meses (IQR: 6 – 24) e o tempo de CVHIV menor que 1.000 cópias/ml de 14 meses (IQR: 8 – 46) . O logaritmo da carga viral antes do início do primeiro HAART teve uma mediana de 4,7 (IQR: 4,2 – 5,2). A mediana da contagem de CD4 *nadir* (o mais baixo apresentado durante o acompanhamento do paciente) foi de 56 cel/mm³ (IQR: 20 – 108). O CD4 antes do início do primeiro HAART teve uma mediana de 75 cel/mm³ (IQR: 24 – 185). A contagem de CD4 atual (a mais recente dos últimos seis meses de acompanhamento) teve uma mediana de 255 cel/mm³ (IQR: 200 – 284) (Tabela 4).

DISCUSSÃO

A prevalência da resposta imune paradoxal (RIP) no presente estudo foi de 9%, similar à maioria dos percentuais relatados por outros estudos (entre 8% e 16%)^{7,8,9,10,12,14,19-22}.

Níveis mais altos de prevalência foram relatados por poucos autores, parte deles entre 17% e 21%^{11,13,15,24} e outros acima de 24%^{16-18,21,23,25-27}. Essas discrepâncias podem ser explicadas pelos diferentes critérios utilizados para definição de RIP, especialmente aqueles relacionados à contagem de células CD4. O intervalo de tempo utilizado para estabelecer esta resposta também variou entre os estudos⁷⁻²⁷ (Quadro 1).

A mediana da idade de 37 anos (IQR: 31 – 45) também foi similar à observada em outros estudos^{8,11,13,14,16,18,20,27}, bem como a predominância do gênero masculino^{8,9,11,14,16,18,23,27,29}. É difícil estabelecer a importância destas características sem a possibilidade de comparação apropriada, o que não é o propósito deste estudo descritivo.

Houve predomínio da raça/cor parda (47,1%) seguida pela branca (31,4%) e pela raça/cor negra (15,7%). Estes resultados são diferentes daqueles apresentados por outros autores, revelando predomínio de raça/cor branca^{16,18,27}, o que pode ser explicado pelo alto grau de miscigenação racial na população Brasileira.

Em relação à contagem de células CD4 precedendo o início do primeiro HAART, os baixos valores medianos observados neste estudo são contrastantes com os altos valores medianos de alguns estudos (150 a 250 cel/mm³)^{8,11,16,18,20}, mas coincidentes com os relatos de outros^{9,23,27}. A mesma observação pode ser aplicada ao *nadir* da contagem de células CD4. A presença de uma mediana de 56 cel/mm³ (IQR: 20 – 108) contrasta com a mediana de 100 cel/mm³ ou maior, relatada por outros autores^{16,23}. A influência da imunodeficiência grave no desenvolvimento da resposta paradoxal é uma clara possibilidade, pois a depleção do sistema imune poderia alcançar níveis tão reduzidos que não seria possível seu pleno restabelecimento posterior.

Um regime terapêutico predominante não foi consistentemente observado nos indivíduos com RIP tanto neste como em outros estudos publicados. As várias

publicações concernentes a este aspecto demonstram variações no predomínio dos esquemas, com equilíbrio entre IP e inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (NNRTI) ¹², predomínio marcante de IP (78%) ^{9,13,18} ou predomínio de NNRTI (87%) ²³. A Zidovudina foi uma droga frequentemente usada pelos pacientes deste estudo (52,9%), o que decorre da adesão às recomendações brasileiras vigentes por parte dos médicos assistentes em relação à composição do esquema antirretroviral ⁵. Este dado contrasta com as freqüências de uso de Zidovudina em outros estudos (26% no estudo de Falster et al. ²³).

A resposta imune paradoxal está cercada por incertezas em vários dos seus aspectos. Existem numerosas conclusões diferentes acerca dos seus possíveis fatores de risco, como: idade avançada no início do HAART ^{8,13,16,19,20,21,30-34}, baixos valores iniciais da contagem de células CD4 ^{16,23,25-27,32,35-38}, altos valores iniciais da contagem de células CD4 ^{8,13,16,18,20,39-41}, baixa contagem de células CD4 *nadir* ^{16,25}, esquema HAART utilizado ^{8,42}, diferentes níveis de CVHIV no início do HAART ^{8,13-15,18-20,25,27,32,34,37}, presença de co-morbidades associadas ^{16,43} e até mesmo a categoria de exposição ao HIV ^{14,20,22,34}.

Outro aspecto controverso é o desfecho destes pacientes em comparação com aqueles com reconstituição imunológica completa. Alguns estudos têm demonstrado alto risco de doenças definidoras de Aids e morte entre os indivíduos do grupo RIP ^{9-11,27}, enquanto outros falharam em demonstrar diferenças entre os desfechos ^{44,45}.

Os mecanismos envolvidos na falência da reconstituição imune não estão completamente esclarecidos. Alguns pesquisadores sugeriram ser a resposta imune incompleta relacionada a uma baixa função tímica ^{46,47}, enquanto outros consideraram a possibilidade de associação com fatores genéticos ⁴⁸. Sachdeva et al ³⁷ demonstraram uma baixa capacidade de produção de Interferon alfa nestes pacientes com RIP. A função reduzida da Interleucina-7 (IL-7) também foi associada com RIP ^{49,50,51}, sendo observada elevação do valor absoluto de células CD4 após o uso experimental de IL-7 num estudo de fase I/IIa ⁵².

Conclui-se que muito ainda deve ser feito para esclarecer como esses diversos fatores interagem para determinar a RIP. Estudos com este objetivo devem

levar em consideração não somente os fatores sociodemográficos, clínicos e laboratoriais, mas também seus aspectos qualitativos e quantitativos.

Esforços também devem ser feitos no sentido de homogeneização dos termos e definições relacionados à RIP, o que poderia contribuir para a comparabilidade dos diversos resultados observados pelo mundo.

Contudo, o primeiro passo para a compreensão da RIP e seu impacto é determinar a sua frequência em diferentes locais, como foi feito neste estudo.

Estudos descritivos como este podem preparar o terreno para estudos analíticos que, eventualmente, poderão tornar possíveis propostas a respeito de estratégias intervencionistas para minimizar a ocorrência desta resposta indesejada no tratamento dos indivíduos com HIV/Aids.

AGRADECIMENTOS

Nós somos gratos a toda a equipe do ambulatório de infectologia do HUCAM/UFES, em particular Dra Tania Reuter, Coordenadora deste ambulatório, por seu suporte.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Janaina Aparecida Schineider Casotti contribuiu com o delineamento do estudo, coleta e análise dos dados e confecção do manuscrito. Luciana Neves Passos participou do delineamento do estudo e revisão do manuscrito. Fabiano José Pereira de Oliveira organizou o banco de dados e a formatação das tabelas. Crispim Cerutti Jr participou do delineamento do estudo, análise de dados e revisão do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Aids update dec 2009. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO). Available at: <http://www.unaids.org.br>. Accessed 01 April 2010.
2. Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo. Boletim Epidemiológico CE DST/AIDS, dados preliminares até dezembro de 2008 (sujeitos a revisão) [boletim on line]. Espírito Santo, 2008 [captured in 09/09/2010]; 23. Available at: www.saude.es.gov.br.
3. Hammer, SM, Eron, JJ, Reiss, P, Schooley, RT, Thompson MA, Walmsley, S et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the international AIDS society USA panel. JAMA. 2008; 300:555-70.
4. The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1 infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. AIDS. 2007; 21:1185-97.
5. Lemgruber, A, Lomar, AV, Kalichmann, AO, Grinstztejn, B, Durovni, B, Rosenthal, C et al. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2007/2008. Jornal Brasileiro de AIDS. 2007; 8:1-112.
6. Teixeira, PR, Vitoria, MA, Barcarolo, J. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience. AIDS. 2004; S3:5-7.
7. Renaud, M, Katlama, C, Mallet, A, Calvez, V, Carcelan, G, Tubiana, R et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. AIDS. 1999; 13:669-76.
8. Moore, DM, Hogg, RS, Yip, B, Wood, E, Tyndall M, Braitstein, P et al. Discordant Immunologic and Virologic Responses to Highly Active Antiretroviral Therapy Are Associated With Increased Mortality and Poor Adherence to Therapy. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005; 40:288-93.

9. Tan, R, Westfall, AO, Willig, JH, Mugavero, MJ, Saag MS, Kaslow, RA et al. Clinical Outcome of HIV-Infected Antiretroviral-Naïve Patients With Discordant Immunologic and Virologic Responses to Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 47:553-8.
10. Piketty, C, Castiel, P, Belec, L, Batisse, D, Mohamed, AS, Gilquin, J et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS*. 1998; 12:745-50.
11. Grabar, S, Moing, V-L, Goujard, C, Leport, C, Kazatchkine, MD, Castagliola, D et al. Clinical Outcome of Patients with HIV-1 Infection according to Immunologic and Virologic Response after 6 Months of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med*. 2000; 133:401-10.
12. Marimoutou, C, Chene, G, Mercie, P, Neau, D, Farbos, S, Morlat, P et al. Prognostic factors of combined viral load and CD4+ cell count responses under triple antiretroviral therapy, Aquitaine Cohort, 1996-1998. *JAIDS*. 2001; 27(2):161-7.
13. Tuboi, SH, Brinkhof, MWG, Egger, M, Stone, RA, Braitstein, P, Nash, D et al. Discordant Responses to Potent Antiretroviral Treatment in Previously Naive HIV-1–Infected Adults Initiating Treatment in Resource-Constrained Countries. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 45:52-9.
14. Gutierrez, F, Padilla, S, Masia, M, Iribarren, JA, Moreno, S, Viciano, P et al. Patients' Characteristics and Clinical Implications of Suboptimal CD4 T-Cell Gains After 1 Year of Successful Antiretroviral Therapy. *Current HIV Research*. 2008; 6:100-7.
15. Baker, JV, Peng, G, Rapkin, J, Krason, D, Reilly, C, Cavert, WP et al. Poor initial CD4+ recovery with antiretroviral therapy prolongs immune depletion and increases risk for AIDS and non-AIDS diseases. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 48:541-6.
16. Florence, E, Lundgren, J, Dreezen, C, Fisher, M, Kirk, O, Blaxhult, A et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to

- HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. *HIV Med.* 2003; 4:255-62.
17. Barreiro, PM, Dona, MC, Castilla, J, Soriano, V. Patterns of response (CD4 cell count and viral load) at 6 months in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 1999; 13 (4):535.
 18. Gilson, R, Man, S-L, Copas, A, Rider, A, Forsyth, S, Hill, T et al. Discordant responses on starting highly active antiretroviral therapy: suboptimal CD4 increases despite early viral suppression in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *HIV Med.* 2010; 11:152-60.
 19. Piketty, C, Weiss, L, Thomas, F, Mohamed, AS, Belec, L, Kazatchkini, MD. Long-Term Clinical Outcome of Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients with Discordant Immunologic and Virologic Responses to a Protease Inhibitor–Containing Regimen. *J Infect Dis.* 2001; 183:1328-35.
 20. Nicastri, E, Chiesi, A, Angeletti, C, Sarmati, L, Palmisano, L, Geraci, A et al. Clinical Outcome After 4 Years Follow-Up of HIV-Seropositive Subjects With Incomplete Virologic or Immunologic Response to HAART. *J Med Virol.* 2005;76:153-60.
 21. Gandhi, RT, Spritzler, J, Chan, E, Asmuth, DM, Rodriguez, B, Merigan, TC et al. Effect of Baseline- and Treatment-Related Factors on Immunologic Recovery After Initiation of Antiretroviral Therapy in HIV-1YPositive Subjects: Results From ACTG 384. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 42:426-34.
 22. Drona, F, Moreno, S, Moreno, JL, Perez-Elias, MJ, Antela, A. Long-Term Outcomes among Antiretroviral-Naive Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients with Small Increases in CD4+ Cell Counts after Successful Virologic Suppression. *Clin Infect Dis.* 2002; 35:1005–9.

23. Falster, K, Petoumenos, K, Chuah, J, Mijch, A, Mullhall, B, Kelly, M et al. Poor Baseline Immune Function Predicts an Incomplete Immune Response to Combination Antiretroviral Treatment Despite Sustained Viral Suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 50:307-13.
24. Mehta, SH, Lucas, G, Astemborski, J, Kirk, GD, Vlahov, D, Galai, N. Early immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy and subsequent disease progression among HIV-infected injection drug users. *AIDS Care*. 2007; 19(5):637-45.
25. Kaufmann GR, Bloch M, Finlayson R, Zaunders J, Smith D, Cooper A. The extent of HIV-1-related immunodeficiency and age predict the long-term CD4 T lymphocyte response to potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002; 16:359-67.
26. Kelley, CF, Kitchen, CMR, Hunt, PW, Rodriguez, B, Hecht, FM, Kitahata, M et al. Incomplete Peripheral CD4+ Cell Count Restoration in HIV-Infected Patients Receiving Long-Term Antiretroviral Treatment. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:787-94.
27. Kaufmann, GR, Furrer, H, Ledergerber, B, Perrin, L, Opravil, M, Vernazza, P et al. Characteristics, Determinants, and Clinical Relevance of CD4 T Cell Recovery to >500 Cells/mL in HIV Type 1–Infected Individuals Receiving Potent Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:361-72.
28. Clumeck, N, Pozniak, A, Ruffieux, F, EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Medicine*. 2008; 9:65-71.
29. Nicastri, E, Angeletti, C, Palmisano, L, Sarmati, L, Chiesi, A, Geraci, A et al. Gender differences in clinical progression of HIV-1-infected individuals during long-term highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2005; 19:577-83.
30. Gras, L, Kesselring, AM, Griffin, JT, Van Sigheyn, AI, Fraser, C, Ghani, AC et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of

- highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:183-92.
31. Huttner, AC, Kaufmann, GR, Battegay, M, Weber, R, Opravil, M. Treatment initiation with zidovudine-containing potent antiretroviral therapy impairs CD4 cell count recovery but not clinical efficacy. *AIDS*. 2007; 21:939-46.
32. Khanna, N, Opravil, M, Furrer, H, Cavassini, M, Vernazza, P, Bernasconi, E et al. CD4+ T cell count recovery in HIV type 1-infected patients is independent of class of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:1093-101.
33. Grabar, S, Kousignian, I, Sobel, A, Le Bras, P, Gasnault, J, Enel, P et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS*. 2004;18:2029-38.
34. Lederman, MM, McKinnis, R, Kelleher, D, Cutrell, A, Mellors, J, Neisler, M et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. *AIDS*. 2000; 14:2635-42.
35. Micheloud, D, Berenger, J, Bellon, JM, Miralles, P, Cosin, J, De Quiros, JCLB et al. Negative influence of age on CD4 cell recovery after highly active antiretroviral therapy in naive HIV-1-infected patients with severe immunodeficiency. *J Infect*. 2008; 56:130-6.
36. Moore, RD, Keruly, JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virological suppression. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:441-6.
37. Sachdeva, N, Astharia, V, Brewer, TH, Garcia, D, Ashana, D. Impaired Restoration of Plasmacytoid Dendritic Cells in HIV-1-Infected Patients with Poor CD4 T Cell Reconstitution Is Associated with Decrease in

- Capacity to Produce IFN- α but Not Proinflammatory Cytokines. *J Immunol.* 2008; 181:2887-97.
38. Siddique, MA, Hartman, KE, Dragileva, E, Dondero, M, Gebretsadik, T, Shirtani, A et al. Low CD4+ cell nadir is an independent predictor of lower HIV-specific immune responses in chronically HIV-1-infected subjects receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2006; 194:661-5.
39. Barrios, A, Rendon, A, Negredo, E, Barreiro, P, Garcia-Benayas, T, Labarga, P et al. Paradoxical CD4R T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS.* 2005; 19:569-75.
40. De Castilla, L, Verdonck, K, Otero, L, Iglesias, D, Echevarria, J, Lut, L et al. Predictors of CD4+ cell count response and of adverse outcome among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in a public hospital in Peru. *Int J Infect Dis.* 2008; 12: 325-31.
41. Spritzler, J, Mildvan, D, Russo, A, Asthana, D, Livnat, D, Schock, B et al. Can Immune Markers Predict Subsequent Discordance between Immunologic and Virologic Responses to Antiretroviral Therapy? Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 551-8.
42. Wood, E, Hogg, RS, Yip, B, Harrigan, PR, O'Shaughnessy, MV, Montaner, JSG. The Impact of Adherence on CD4 Cell Count Responses Among HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 35:261-8.
43. Miller, MF, Haley, C, Koziel, MJ, Rowley, CF. Impact of Hepatitis C Virus on Immune Restoration in HIV-Infected Patients Who Start Highly Active Antiretroviral Therapy: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2005; 41:713-20.
44. Jevtovic, DJ, Salemovic, D, Ranin, J, Pesic, I, Zerjav, VS, Djurkovic-Djakovic, O. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine.* 2005; 6:140-3.

45. Nakanjako, D, Kiragga, A, Ibrahim, F, Castelnuovo, B, Kanya, MR, Easterbrook, P. Sub-optimal CD4 reconstitution despite viral suppression in an urban cohort on Antiretroviral Therapy (ART) in sub-Saharan Africa: Frequency and clinical significance. *AIDS Research and Therapy*. 2008; 5:23. Available at: <http://www.aidsrestherapy.com/content/5/1/23>.
46. Teixeira, L, Valdez, H, McCune, JM, Koup, RA, Bradley, AD, Hellerestein, MK et al. Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. *AIDS*. 2001; 15(14):1749-56.
47. Ribeiro, RM, De Boer, R. The Contribution of the Thymus to the Recovery of Peripheral Naive T-Cell Numbers During Antiretroviral Treatment for HIV Infection. *JAIDS*. 2008; 49(1):1-8.
48. Rauch, A, Nolan, D, Hansjakob, F. *HLA-Bw4* Homozygosity Is Associated with an Impaired CD4 T Cell Recovery after Initiation of Antiretroviral Therapy. *Clinical infectious diseases*. 2008; 46:1921-5.
49. Benito, JM. Interleukin 7 – A New Hope for HIV-Associated Immunodeficiency? *AIDS Rev*. 2009; 11:110-1.
50. Benito, JM, Lopez, M, Lozano, S, Gonzalez-Lahoz, J, Soriano, V. Down-Regulation of Interleukin-7 Receptor (CD127) in HIV Infection Is Associated with T Cell Activation and Is a Main Factor Influencing Restoration of CD4_ Cells after Antiretroviral Therapy. *The Journal of infectious diseases*. 2008; 198:1466-73.
51. Benito, JM, Lopez, M, Lozano, S, Ballesteros, C, Martinez, P, Gonzalez-Lahoz, J et al. Differential Upregulation of CD38 on Different T-Cell Subsets May Influence the Ability to Reconstitute CD4+ T Cells Under Successful Highly Active Antiretroviral Therapy. *JAIDS*. 2005; 38:373-81.
52. Levy, Y, Lacabaratz, C, Weiss, L, Viard, JD, Goujard, C, Levievre, JD et al. Enhanced T cell recovery in HIV-1-infected adults through IL-7 treatment. *The Journal of Clinical Investigation*. 2009; 119(4):997-1007.

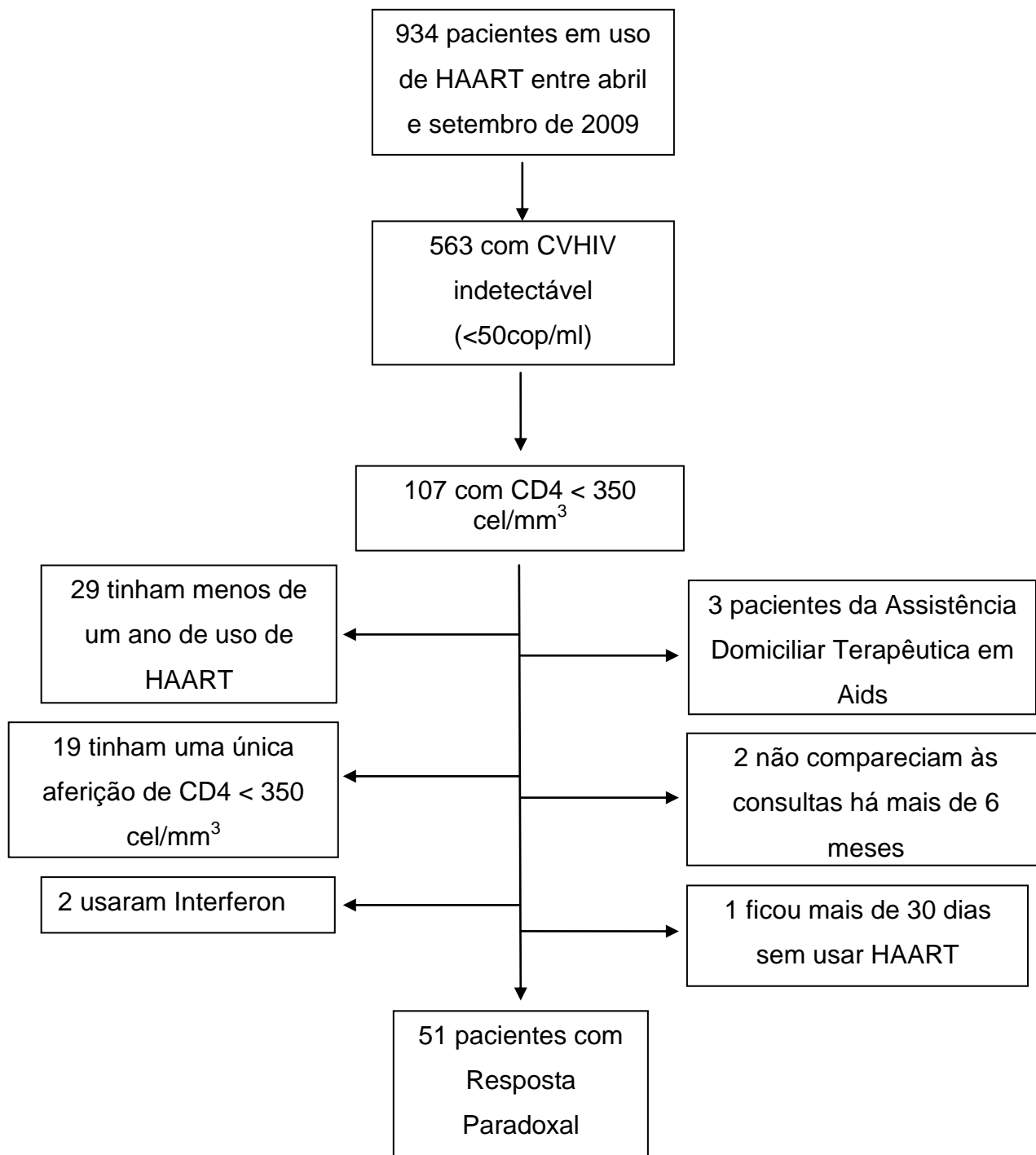
QUADRO 1. Síntese dos estudos relacionados com a prevalência da Resposta Imune Paradoxal e as definições de resposta imune utilizadas por eles.

Autor	Definição de Resposta Imune		Frequência de RIP	Referência
	Número de células CD4 necessárias para a definição de Resposta Imune	Intervalo de tempo em uso de HAART necessário para avaliar a presença de Resposta Imune		
RENAUD et al. 1999	Aumento de 50	2 meses	8%	7
MOORE et al. 2005	Aumento de 50	3 a 9 meses	15,4%	8
TAN et al. 2008	Aumento de 50	3 a 9 meses	8,7%	9
PIKETTY et al. 1998	Aumento de 50	5,5 meses (mediana)	10,5%	10
GRABAR et al. 2000	Aumento de 50	6 meses	17,3%	11
MARIMOUTOU et al. 2001	Aumento de 50	6 meses	15,7%	12
TUBOI et al. 2007	Aumento de 50	6 meses	19%	13
GUTIERREZ et al. 2008	Aumento de 50	6 meses	16,6%	14
BAKER et al. 2008	Aumento de 50	8 meses	18%	15
FLORENCE et al. 2003	Aumento de 50 a 75 células	7 a 12 meses	29%	16
BARREIRO et al. 1999	Aumento de 60	6 meses	26,9%	17
GILSON et al. 2010	Aumento de 100	6 a 10 meses (mediana: 8 meses)	32,1%	18
		10 a 14 meses (mediana: 12 meses)	24,2%	
PIKETTY et al. 2001	Aumento de 100	12 meses	9%	19
NICASTRI et al. 2005	Aumento de 100	12 meses	15,7%	20
GANDHI et al. 2006	Aumento de 100	24 semanas	42%	21
		144 semanas	13%	
DRONDA et al. 2002	Aumento de 100	24 meses	16,5%	22
FALSTER et al. 2009	≥350	9 a 24 meses	28%	23
MEHTA et al. 2007	CD4 > 500 ou aumento de 50	12 meses	21%	24

KAUFMANN et al 2002				25
KELLEY et al. 2009	CD4 \geq 500	4 anos	41%	26
KAUFMANN et al. 2005	CD4 \geq 500	5 anos	35,8%	27

Nota: RIP, Resposta Imune Paradoxal; CD4, Contagem de linfócitos T-CD4 positivos; HAART, Terapia Antirretroviral de Alta Eficácia.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos casos de resposta imune paradoxal para o cálculo da prevalência



Nota. HAART, Terapia Antirretroviral de Alta Eficácia; CVHIV, Carga Viral do HIV; CD4, Contagem de linfócitos T-CD4 positivos.

Tabela 01. Características sociodemográficas descritivas dos 51 indivíduos com Resposta Imune Paradoxal. Variáveis categóricas.

<i>Características</i>	<i>Número Absoluto</i>	<i>Percentual</i>
Município de residência no diagnóstico de Aids		
Região Metropolitana	46	90,2
Zona rural	5	9,8
Gênero		
Feminino	12	23,5
Masculino	39	76,5
Raça/cor		
Branca	16	31,4
Parda	24	47,1
Negra	8	15,7
Amarela	1	2
Desconhecido	2	3,9
Estado civil		
Solteiro	15	29,4
Casado	20	39,2
Separado	5	9,8
Viúvo	3	5,9
Desconhecido	8	15,7
Profissão		
Especializado	5	9,8
Não especializado	14	27,4
Autônomo	12	23,5
Desempregado	3	5,9
Desconhecido	1	1,9
Outros	16	31,5
Escolaridade no momento do diagnóstico de Aids		
Primeiros 4 anos de ensino elementar incompletos	5	9,8
Primeiros 4 de ensino elementar completos	4	7,8
Últimos 4 anos do ensino elementar incompletos	12	23,5
Ensino elementar completo	8	15,7
Ensino médio incompleto	9	17,6
Ensino médio completo	5	9,8
Educação superior incompleta	2	3,9
Educação superior completa	1	2
Desconhecida	5	9,8
Possível transmissão sexual do HIV		
Sim	49	96,1
Não	1	2
Desconhecida	1	2
Possível transmissão do HIV por uso de drogas ilícitas		
Sim	6	11,8
Não	44	86,3
Desconhecida	1	2
Possível transmissão por transfusão		
Sim	0	0
Não	50	98
Desconhecida	1	2

Tabela 02. Características clínicas dos 51 indivíduos com Resposta Imune Paradoxal.

<i>Características</i>	<i>Número Absoluto</i>	<i>Percentual</i>
Doença definidora de Aids antes do início do HAART		
Sim	20	39,2
Não	31	60,8
Definição de Aids pelo critério de Caracas/RJ ^a		
Sim	11	21,6
Não	40	78,4
Definição de Aids pelo critério CDC adaptado ^{a,b}		
Sim	18	35,3
Não	33	64,7
Definição de Aids pela contagem de CD4 menor que 350 cel/mm ³ ^a		
Sim	26	51
Não	25	49
Critério CDC utilizado para o diagnóstico de Aids (total: 18) ^{a,b}		
Toxoplasmose cerebral	6	33,3
Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecci</i>	3	16,7
Candidíase esofageana	3	16,7
Citomegalovirose	2	11,1
Criptococose extra-pulmonar	2	11,1
Cancer cervical invasivo	1	5,5
Isosporíase intestinal crônica	1	5,5
Presença de comorbidades no último ano		
Sim	28	54,9
Não	23	45,1

Nota. HAART, Terapia Antirretroviral de Alta Eficácia; RJ, Rio de Janeiro; CDC, *Centers of Diseases Control of Atlanta*; CD4, Contagem de linfócitos T-CD4 positivos.

^a Um mesmo paciente pode ter sido notificado por mais de um critério de definição de Aids.

^b Não inclui o critério CD4 < 350cel/mm³

Tabela 03. Características clínicas referentes ao tratamento dos 51 indivíduos com Reposta Imune Paradoxal.

<i>Características</i>	<i>Número Absoluto</i>	<i>Percentual</i>
Relato de uso irregular de HAART no último ano		
Sim	11	21,6
Não	40	78,4
Uso de medicação concomitante ao HAART no último ano por mais de 30 dias consecutivos		
Sim	38	74,5
Não	13	25,5
HAART contendo Zidovudina (AZT)		
Sim	27	52,9
Não	24	47,1
HAART em uso (esquema atual)		
Contendo IP/r	26	51
Contendo EFZ	22	43,2
Contendo IP/r e EFZ	3	5,8
Mono ou dupla terapia antes do uso do HAART		
Sim	8	15,7
Não	43	84,3
Troca do esquema HAART prévio		
Sim	32	62,7
Não	19	37,3

Nota. HAART, Terapia Antirretroviral de Alta Eficácia; IP/r, Inibidor da Protease com Ritonavir; EFZ, Efavirenz.

Tabela 04. Características clínicas e laboratoriais dos 51 indivíduos com Resposta Imune Paradoxal. Variáveis contínuas.

<i>Características</i>	<i>Média ± Desvio Padrão</i>	<i>Mediana com Distâncias Interquartílicas</i>
Idade no diagnóstico de Aids (anos)	38,5 ± 11	37 (31-45)
Idade no início do HAART (anos)	38,7 ± 10,9	37 (31-45)
Tempo entre o diagnóstico da infecção pelo HIV e o início do HAART (meses)	18,4 ± 33,4	3 (1-24)
Tempo total de uso do HAART (meses)	50,2 ± 39	36 (17-81)
Tempo de uso do último HAART (esquema atual) em meses	25,5 ± 17,4	18 (14-39)
Número de consultas médicas agendadas no último ano	5,4 ± 1,7	5 (4-6)
Número de consultas médicas comparecidas no último ano	4,4 ± 1,6	5 (3-6)
Nível de CD4 (<i>nadir</i>) mais baixo já apresentado pelo paciente (cel/mm ³)	72 ± 58	56 (20-108)
CD4 anterior ao primeiro HAART (cel/mm ³)	107 ± 100	75 (24-185)
CD4 anterior ao HAART atual (cel/mm ³)	103 ± 95	96 (12-176)
CVHIV e seu logaritmo antes do primeiro HAART (cópias/ml)	245.000 ± 422.890	100.000 (45.834-222.000)
	4,9 ± 0,7	4,9 (4,6-5,3)
CVHIV e seu logaritmo antes do HAART atual (cópias/ml)	135.692 ± 215.579	26.418 (400-177.000)
	4,6 ± 0,88	4,7 (4,2-5,2)
CD4 atual (nos últimos seis meses) (cel/mm ³)	242 ± 65	255 (200-284)
Tempo de CVHIV indetectável ^a em meses	19,3 ± 20	12 (6-24)
Tempo de CVHIV menor que 1.000 cópias em meses	26,7 ± 25,8	14 (8-46)

Nota. HAART, Terapia Antirretroviral de Alta Eficácia; CD4, Contagem de linfócitos T-CD4 positivos; CVHIV, Carga Viral do HIV.

^a O limite de detecção da carga viral do HIV variou ao longo dos anos, mas o mais frequente foi o de 400 cópias/ml.

5.2 Fatores associados à resposta imunológica paradoxal à terapia antirretroviral em pacientes com Aids.

Fatores associados à resposta imunológica paradoxal à terapia antirretroviral em pacientes com Aids.

Janaina Aparecida Schineider Casotti

Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Estado do Espírito Santo, Brasil. Programa de Assistência Domiciliar em Terapia em HIV / Aids da Secretaria de Saúde (SESA), Vitória, Espírito Santo, Brasil. Ambulatório de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes (HUCAM), da Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Estado do Espírito Santo, Brasil. Departamento de Medicina, Faculdade Brasileira (UNIVIX), Vitória, Estado do Espírito Santo, Brasil.

Luciana Neves Passos

Programa de Assistência Domiciliar em Terapia em HIV / Aids da Secretaria de Saúde (SESA), Vitória, Espírito Santo, Brasil. Ambulatório de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brasil. Unidade de Controle de Infecção do Centro Integrado de Atenção à Saúde (CIAS), Vitória Brasil, Estado do Espírito Santo. Departamento de Medicina, Faculdade Brasileira (UNIVIX), Vitória, Estado do Espírito Santo, Brasil.

Fabiano José Pereira de Oliveira

Estatístico da Prefeitura Municipal de Vitória, Estado do Espírito Santo, Brasil.

Crispim Cerutti Junior

Departamento de Medicina Social da Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Estado do Espírito Santo, Brasil. Unidade de Medicina Tropical da Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Estado do Espírito Santo, Brasil.

Endereço para correspondência: Janaina A S Casotti, Ambulatório de Doenças Infecciosas (Casa 5), Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes (HUCAM / UFES), Vitória, ES, Brasil. Tel: +55 27 33357188, Fax: +55 27 33357406. E-mail: janainacasotti@yahoo.com.br

Notas de Rodapé:

Potenciais conflitos de interesse:

Janaina Aparecida Schneider Casotti: Não há conflito

Luciana Neves Passos: Não há conflito

Crispim Cerutti Júnior: Não há conflito

Apresentado em parte: 7^o Congresso Paulista de Infectologia, São Paulo, Brasil, 04 a 06 junho de 2010 (apresentação oral, número OR -11).

Reimpressões ou correspondência:

Endereço para correspondência: Janaina A S Casotti, Ambulatório de Doenças Infecciosas (Casa 5), Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes (HUCAM / UFES), Vitória, ES, Brasil. Tel: +55 27 33357188, Fax: +55 27 33357406. E-mail: janainacasotti@yahoo.com.br

RESUMO

Objetivos. Identificar os fatores associados à resposta imune paradoxal (RIP) em pacientes com Aids em uso de terapia antirretroviral (HAART).

Métodos. Um estudo caso-controle (1:4), com pareamento por gênero, foi realizado em 934 pacientes com Aids em uso de HAART no Brasil. Casos: pacientes com RIP, definida como CD4 <350 células/mm³ e carga viral indetectável em uso de HAART há pelo menos um ano. Controles: pacientes com carga viral indetectável como os casos, mas com CD4 ≥ 350 células/mm³. Os critérios de elegibilidade foram aplicados. Os dados foram coletados de prontuários médicos, utilizando um formulário padronizado. As variáveis foram introduzidas no modelo de regressão logística hierarquizado se o p-valor < 0,1 fosse verificado na análise bivariada.

Resultados. Entre os 934 pacientes, 39 casos e 160 controles foram selecionados aleatoriamente. Fatores associados à RIP no modelo de regressão logística foram: tempo total de uso de HAART (OR 0,981, IC 95%: 0,96-0,99), *nadir* de CD4 (OR 0,985, IC 95%: 0,97-0,99), e tempo de carga viral indetectável (OR 0,969, IC 95%: 0,94-0,99).

Conclusão. RIP parece estar relacionada a um atraso no tratamento dos pacientes imunodeficientes, como demonstrado por sua associação negativa com o *nadir* da contagem de células CD4. Estratégias devem ser implementadas para evitar esse atraso e melhorar a adesão ao tratamento antirretroviral, como forma de implementar respostas concordantes.

Palavras-chave. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, Contagem de Linfócitos CD4, Terapia Antirretroviral de alta eficácia.

INTRODUÇÃO

A terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART) foi introduzida no arsenal terapêutico para a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) desde a década de 1990. A eficácia da HAART transformou a Aids em uma doença crônica e possibilitou uma melhora considerável em sua taxa de sobrevivência ao longo dos últimos 20 anos [1, 2, 3]. Essa melhora foi a consequência da supressão virológica que ocorre em cerca de 70% dos pacientes durante o primeiro regime de HAART [4], tornando possível a sua reconstituição imunológica [1, 5].

A frequência da resposta imunológica paradoxal (RIP) com uso de HAART, definida como a presença de supressão viral sem melhora da contagem de células CD4, tem sido relatada na literatura como 8-42%, cerca de 15% na maioria dos casos [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25].

Vários resultados têm sido relacionados a esta resposta imunológica deficiente. A maioria dos estudos demonstraram piores desfechos clínicos neste grupo de pacientes quando comparados àqueles com resposta imunológica completa, como o aumento do risco de doença definidora de Aids ou morte [14, 16, 23, 25]. Alguns autores, entretanto, não observaram diferenças estatisticamente significantes envolvendo estes desfechos entre os respondedores completos e os não respondedores imunológicos [26, 27].

Os esforços para determinar a prevalência desta condição e seus fatores associados são dificultados pela falta de padronização nas suas definições. Diferentes estudos estabelecem limites diferentes nas contagens de células CD4 ou prazos diferentes para cruzar tais limites na caracterização de uma resposta imune adequada, tornando difícil a comparação da maioria dos resultados [6, 8, 10, 14, 16, 22, 28].

Diferentes fatores associados à RIP têm sido apontados na literatura, como idade avançada [7, 10, 12, 18, 20, 22, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34], menores [19, 20, 23, 24, 32, 34, 35, 36, 37] ou maiores [10, 18, 21, 28, 38, 39, 40] contagens de linfócitos T-CD4 positivos (CD4), menor *nadir* de CD4 [20, 22]; baixa adesão ao tratamento antirretroviral [10, 41]; regime de HAART [10, 31, 32, 38, 42];

níveis de carga viral basal [8, 10, 12, 15, 18, 21, 22, 23, 28, 32, 33, 36] e até mesmo co-morbidades [20, 43] e categoria de exposição ao HIV [6, 8, 28, 34]. O presente estudo visa a determinar, em uma coorte de pacientes com Aids no Brasil, que fatores foram independentemente associados com esta resposta discordante ao uso de HAART.

MÉTODOS

População do estudo e delineamento.

Os indivíduos do estudo foram selecionados a partir de uma coorte de 934 pacientes sob tratamento com HAART em um centro especializado na cidade de Vitória, Espírito Santo, Brasil. O estudo foi concebido como uma abordagem do tipo caso-controle pareado. Cada caso foi pareado com quatro controles por gênero. A análise retrospectiva foi realizada por um único investigador que recolheu os dados dos prontuários utilizando um formulário padronizado com variáveis demográficas, socioeconômicas, clínicas e laboratoriais. Os casos foram todos os pacientes com resposta imunológica paradoxal (RIP), que foi definida como uma contagem de células CD4 abaixo de 350 células/mm³ em pacientes com carga viral suprimida e que estavam em uso de HAART há mais de um ano no momento da amostragem. Os controles foram pacientes com as mesmas características descritas para os casos, exceto por uma contagem de CD4 maior ou igual a 350 células/mm³. Este nível de CD4 foi usado porque a maioria dos estudos encontraram menores taxas de progressão para Aids e morte em pacientes com níveis de células CD4 acima de 350 células/mm³ e porque este era o valor utilizado na prática médica de rotina para identificar os pacientes que deveriam começar HAART [1, 44]. Quanto à supressão viral, o limite de detecção mais utilizado ao longo dos anos foi de 400 cópias/ml, enquanto no período do estudo (abril-setembro 2009), o limite foi de 50 cópias/ml.

Os controles foram selecionados aleatoriamente a partir do número total de pacientes que preenchiam os critérios de pareamento com os casos. Como os

casos e controles foram definidos pela contagem de células CD4, tal contagem foi determinada em pelo menos duas ocasiões ao longo dos seis meses anteriores (abril-setembro de 2009), sendo necessária a sua constância para que o indivíduo permanecesse elegível. Para os fins deste estudo, o ano anterior foi aquele que se estendeu de 01 de outubro de 2008 a 30 de setembro de 2009.

O tamanho da amostra foi calculado assumindo um poder de 80% para o teste, um intervalo de confiança de 95% na estimativa do efeito, uma frequência mínima entre os controles de 25% para qualquer um dos fatores de risco avaliados, a relação de um caso para quatro controles e frequência dos fatores de risco três vezes maior no grupo de casos. Com esses parâmetros, 30 casos e 120 controles foram necessários para discriminar a diferença estimada a priori. Este cálculo foi realizado pelo programa Epi Info™ versão 3.5.1.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê Institucional local de Ética em Pesquisa em 30 de setembro de 2009 sob o número de registro 087/09. A coleta de dados foi realizada a partir de 1 de outubro de 2009 até 31 de Janeiro de 2010.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão foram: idade igual ou superior a 18 anos; ter iniciado HAART de acordo com as diretrizes brasileiras vigentes, com CD4 <350 células/mm³; uso de HAART há mais de um ano por ocasião da inclusão; ter pelo menos duas contagens de CD4 nos últimos seis meses; carga viral do HIV <400 cópias/ml (limite mais comum de detecção laboratorial ao longo do tempo) nos seis meses anteriores à inclusão; e ser matriculado no ambulatório de infectologia.

Os indivíduos foram excluídos se: tivessem participado de programa de interrupção programada de HAART em qualquer momento durante o seu seguimento; tivessem sido submetidos a tratamento com interferon ou quimioterapia no ano anterior à inclusão; fossem considerados com falha imunológica no ano anterior (definido pelo declínio de mais de 25% da contagem de CD4); tivessem sido considerados como falha clínica no ano anterior (definida como a ocorrência ou recorrência de doença definidora de

Aids após 3 meses de HAART); tivessem feito uso irregular de HAART no ano anterior à inclusão (definido como a suspensão do regime por mais de 30 dias consecutivos); não tivessem comparecido às consultas médicas nos últimos seis meses, e no caso de gravidez no momento da amostragem.

A análise estatística

O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram utilizados para comparação das variáveis categóricas entre os dois grupos. Para variáveis contínuas, o teste T de *Student* foi utilizado para comparação de distribuições normais entre os dois grupos. Para distribuições não-normais, foi utilizado o teste *Mann-Whitney*.

Foi realizada análise multivariada pelo modelo de regressão logística binária usando método *Enter* para todas as variáveis com um valor de $p < 0,1$ no modelo de análise bivariada. É importante notar que a inclusão das variáveis na análise multivariada foi realizada de acordo com o modelo teórico hierarquizado previamente desenvolvido para este estudo. Tal modelo hierárquico já foi utilizado anteriormente em estudos epidemiológicos para melhorar a precisão da análise estatística [45].

As variáveis que se ajustaram bem ao modelo foram aquelas que preenchiam os requisitos para a regressão logística: ser independente, com p -valor $< 0,1$ na análise bivariada, ter valor nas células das tabelas cruzadas maior ou igual a um e não ter mais de 20% de células com valores abaixo de cinco. Não foram incluídas, no modelo, as variáveis cuja frequência de informações ausentes tivesse ultrapassado 10% da amostra.

A independência entre as variáveis foi testada para verificar a ocorrência de correlação ou associação entre elas. Foram utilizados o teste de correlação de *Pearson* ou o teste do Qui-quadrado, de acordo com a aplicação mais adequada. Quando as variáveis eram associadas ou correlacionadas entre si, a escolhida para entrar no modelo era aquela mais significativa na análise bivariada ou que tivesse maior relevância na prática clínica.

O teste de *Hosmer-Lemeshow* foi usado para verificar se as variáveis estavam bem adaptadas ao modelo teórico.

Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do *software* SPSS (SPSS versão do pacote de Estatística 15,0).

RESULTADOS

O processo de amostragem

De 934 pacientes em HAART durante o período do estudo (abril-setembro 2009), 563 tinham carga viral indetectável (CVHIV) (limite de detecção de 50 cópias/ml). Entre os 563 indivíduos com supressão viral, 39 casos e 160 controles foram selecionados aleatoriamente, com pareamento individual por gênero. No grupo dos casos, havia oito mulheres e 31 homens, enquanto havia 36 mulheres e 124 homens no grupo controle.

A distribuição dos casos e controles de acordo com os critérios de elegibilidade do estudo está representada na Figura 1.

Análises descritivas e bivariadas

As características demográficas e socioeconômicas dos 199 pacientes (39 casos e 160 controles) incluídos no estudo são apresentadas na Tabela 1. A mediana da idade, tanto no diagnóstico da Aids quanto no início do esquema HAART foi de 38 anos. Desses indivíduos (casos e controles), 37,3% eram solteiros, 44% casados, 11% separados e 7,7% viúvos. Quanto à raça/cor, 47,1% eram brancos, 38,1% pardos e 14,8% pretos. O nível educacional dos pacientes foi o seguinte: 19,7% tinham quatro anos de ensino, no máximo; 40,4% tinham até oito anos; 29,5% tinham concluído o ensino médio e 8,7% tinham ensino universitário (completo ou não).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para os seguintes dados clínicos: categoria de exposição ao HIV; critérios para definição de Aids pelos sistemas “Rio de Janeiro / Caracas” ou “Centro de Controle de Doenças (CDC) adaptado”; co-morbidades no ano anterior; o ano de diagnóstico de HIV; o tempo de diagnóstico do HIV até o início do primeiro esquema HAART (Tabela 2). O diagnóstico de Aids foi baseado principalmente

em critérios do “CDC adaptado” (88,4% das notificações), e 70% dos casos notificados de Aids tinham determinação de CD4 inferior a 350 células/mm³. Quanto à categoria de exposição ao HIV, 97% deles tinham suspeita de exposição sexual, 11,2% eram usuários de drogas injetáveis, e apenas 0,5% eram relacionados a transfusão de sangue (Tabela 2). Casos e controles diferiram na presença ou não de doença definidora de Aids antes de seu primeiro esquema HAART ($p = 0,040$); se tivessem em uso de medicação concomitante no ano anterior por mais de 30 dias consecutivos ($p = 0,002$); no tempo total de uso de HAART em meses ($p = 0,001$), e no tempo de uso de HAART atual em meses ($p < 0,001$) (Tabela 2). Com relação aos componentes do esquema HAART, casos e controles diferiram quanto à presença ou não de zidovudina ($p = 0,021$), e tiveram uma diferença marginal na frequência de associação de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos com inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos ($p = 0,099$). Não houve diferença significativa para as seguintes variáveis: terapêutica com tenofovir adicionado à didanosina; regime contendo inibidores da protease; uso prévio de mono ou dupla terapia antirretroviral; ocorrência de substituições dos componentes da HAART desde o primeiro esquema em uso; número de substituições de HAART desde o primeiro esquema em uso; porcentagem de consultas realizadas no último ano e porcentagem de faltas na dispensação farmacêutica no último ano (dados não apresentados).

Foram observadas diferenças na presença de co-morbidades e na frequência de medicações concomitantes, como se segue: presença de dislipidemia no ano anterior ($p = 0,002$, OR = 0,226, IC 95% 0,083-0,613), uso de fibratos ($p = 0,006$, OR = 5,306, IC 95% 1,447-19,057), e profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim ($p < 0,001$, OR = 0,026, IC 95% 0,007-0,103) (dados não apresentados).

Houve também diferenças nas razões para as substituições no HAART: no abandono prévio ou na fraca adesão ($p = 0,018$, OR = 3,392, IC 95% 1,33-8,65), e na mielotoxicidade pela Zidovudina ($p = 0,001$, OR = 23,3, IC 95% 2,64-206,59) (dados não apresentados).

Com relação aos dados laboratoriais, as seguintes características foram diferentes entre os casos e controles: linfopenia antes do primeiro esquema HAART ($p = 0,026$) e antes do HAART atual ($p = 0,007$), contagem de CD4 antes do primeiro HAART ($p = 0,001$) e antes da HAART atual ($p < 0,001$), contagem de CD4 *nadir* (contagem de CD4 mais baixa já apresentada pelo paciente durante todo o acompanhamento ambulatorial) ($p < 0,001$), tempo de CVHIV indetectável ($p < 0,001$) e tempo de CVHIV abaixo de 1.000 cópias / ml ($p < 0,001$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em relação à carga viral do HIV antes do primeiro HAART e antes do esquema HAART atual, tanto em números absolutos como em valores de logaritmo (Tabela 3).

Análise Multivariada - Regressão Logística

A Figura 2 apresenta o modelo hierárquico teórico final utilizado para a análise multivariada dos resultados.

As variáveis que permaneceram significativamente diferentes após a regressão logística foram: tempo total de uso de HAART, com *Odds ratio* (OR) ajustada de 0,981 e Intervalo de Confiança (IC) de 95% entre 0,96-0,99, CD4 *nadir* (OR ajustada 0,985, IC 95%: 0,97-0,99) e tempo de CVHIV indetectável (OR ajustada 0,969; IC 95%: 0,94-0,99) (Tabela 4).

Para o tempo total de uso de HAART, a *Odds ratio* para cada mês adicional foi 0,981, ou seja, para cada mês adicional de uso da HAART há uma redução de 1,9% no risco de resposta imunológica paradoxal (RIP). Para cada mês adicional de CVHIV indetectável há uma redução de 3,1% no risco de RIP (Tabela 4).

Quanto à contagem de células CD4 *nadir*, cada aumento de uma célula corresponde a uma redução de 1,5% no risco de RIP (Tabela 4). De outro modo, cada aumento de 100 cel/mm³ na contagem de CD4 *nadir*, corresponde a uma redução do risco de RIP de 77,7%.

DISCUSSÃO

A Resposta Imune Paradoxal (RIP) está cercada por incertezas, tanto em relação aos fatores que a determinam quanto às suas possíveis consequências em relação ao desfecho da Aids. Apesar do delineamento retrospectivo e do uso de dados pré-existentes, este estudo foi capaz de revelar uma associação negativa entre a RIP e o tempo total de uso da HAART, bem como com o tempo de carga viral indetectável. Outros estudos não foram capazes de revelar essa associação porque utilizaram os intervalos de tempo como critérios de elegibilidade e, como consequência, não os incluíram na análise [6, 12, 16, 19, 20, 21 23].

O tempo de supressão da CVHIV pode ser um marcador de adesão ao esquema HAART. Assim, os pacientes que têm boa adesão e, portanto, um maior tempo de CVHIV indetectável, são menos propensos a apresentar resposta imunológica paradoxal. Tal associação também foi relatada por outros autores [10, 41].

O longo tempo de uso de HAART aumenta as chances de resposta imune ideal. Vários estudos sobre o assunto usaram metas pré-determinadas a serem alcançadas em termos de contagem de CD4 para que os indivíduos fossem considerados como tendo resposta imune adequada. Como exemplo, um estudo de coorte de Florence et al (2003) [20] considerou como resposta imunológica adequada um ganho de CD4 maior ou igual 50 ou maior ou igual a 75 células/mm³ na situação de uso de HAART há seis meses ou 12 meses, respectivamente. Dronda et al (2002) [6] consideraram como resposta imunológica adequada uma elevação maior ou igual a 100 células/mm³ após 24 meses de uso de HAART e Kaufmann et al (2005) [23] utilizaram o limite de CD4 de mais de 500 células/mm³ após cinco anos de HAART como uma resposta imune ideal.

Outra variável independentemente associada com RIP neste estudo foi o CD4 *nadir*. Em outros estudos, tanto o CD4 basal (medido antes de iniciar HAART) [10,18,19,20,21,23,24,28,32,34,35,36,37,38,39,40] como o CD4 *nadir* [20,22] têm sido associados com a resposta imune paradoxal. Como a contagem de CD4 *nadir* e o CD4 basal estavam correlacionados, o presente estudo utilizou o

CD4 *nadir* como variável independente porque ele representa o menor valor na contagem de CD4 já observado ao longo da história médica do paciente, representando, de fato, o pior estado imunitário que ele/ela já teve. O achado de uma associação entre o aumento na contagem de células CD4 *nadir* e um risco decrescente de RIP está de acordo com os dados de Florence et al (2003) [20] e Kaufmann et al (2002) [22].

Diversos estudos têm sido realizados para elucidar os mecanismos envolvidos na ocorrência desta má resposta imune. Alguns desses estudos têm encontrado uma associação direta entre a frequência de resposta imunológica paradoxal e o aumento da ativação das células T (ou persistência desta ativação) e, conseqüentemente, a apoptose destas células [4, 46, 47]. Brenchley et al (2006) [48] observaram ser a translocação bacteriana também causa da ativação do sistema imunológico destes pacientes em uso de HAART.

Outros estudos mostraram uma relação entre a RIP e o perfil de citocinas. Como exemplo, Sachdeva et al (2008) [36] demonstraram uma baixa capacidade de produzir interferon alfa em pacientes com resposta imunológica paradoxal. Outros autores encontraram associações com um desempenho reduzido da interleucina 7 (IL-7) no corpo, o que ocorreria devido a uma regulação negativa de seu receptor (CD127) durante a infecção pelo HIV [49]. Com base nessas conclusões, Levy et al (2009) [50] realizaram um ensaio clínico de fase I / II com IL-7 nos pacientes com RIP e demonstraram que essa citocina era capaz de induzir maior aumento de células CD4 do que aquele que foi observado no grupo placebo. Um efeito positivo também foi observado na atividade funcional das células T CD4 + no grupo que recebeu IL-7 naquele estudo [50].

A relação entre idade e RIP tem sido enfatizada por estudos, destacando uma correlação com o tamanho do timo e sua função [7,10, 12, 18, 21, 22, 28, 29, 31, 32, 33, 34]. No presente estudo, a idade não teve relevância, diferindo das evidências apresentadas por outros [14, 19, 25].

As limitações do presente estudo são aquelas inerentes ao delineamento caso-controle, especialmente em relação à vulnerabilidade ao viés de seleção e à classificação incorreta. Tais possibilidades são ainda mais evidentes quando se

considera a preexistência dos dados e a seleção de casos prevalentes. No entanto, a consistência das associações observadas entre as variáveis candidatas à exposição e o desfecho reforça a validade das conclusões, ainda que alguns fatores de risco possam ter persistido despercebidos. A principal contribuição deste estudo é a demonstração de uma associação independente de RIP com marcadores de imunossupressão intensa, como uma contagem baixa de CD4 *nadir* e um curto tempo de carga viral indetectável. Parece que a reconstituição imunológica é um processo que depende de uma função imune residual para ser eficaz. Em outras palavras, se a imunossupressão tiver progredido demais, pode ser demasiado tarde para se obter uma reconstituição consistente do sistema imune.

Por fim, há necessidade de realização de mais estudos, principalmente com um delineamento prospectivo, para estabelecer plenamente as consequências da RIP. Se existe um impacto importante sobre a morbidade e sobre a qualidade de vida, como se supõe, as conclusões de estudos como este reforçam a necessidade de uma intervenção mais precoce nos pacientes com Aids no que diz respeito ao início do esquema HAART. Quanto mais conhecimento for acumulado para melhor compreensão da natureza complexa da infecção pelo HIV, melhores estratégias estarão disponíveis para permitir uma intervenção segura e eficaz para a reconstituição imune. No futuro, respostas inadequadas como RIP deverão ser previsíveis e os pacientes sob risco manejados a fim de abolir a sua ocorrência.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos os profissionais do ambulatório de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes (HUCAM). Agradecemos à professora e coordenadora do ambulatório de Doenças Infecciosas do HUCAM, Tânia Reuter, pelo seu constante apoio.

REFERÊNCIAS

1. Hammer SM, Eron JJ, Reiss P et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection:2008 recommendations of the international AIDS society USA panel. JAMA. 2008; 300:555-70.
2. Lemgruber A, Lomar AV, Kalichmann AO et al. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2007/2008. Jornal Brasileiro de AIDS. 2007; 8:1-112.
3. Aids update dec 2009. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO). Disponível em: <http://www.unaids.org.br>. Acessado em 01 April 2010.
4. Hunt PW, Deeks SG, Rodriguez B et al. Continued CD4 cell count increases in HIV-infected adults experiencing 4 years of viral suppression on antiretroviral therapy. AIDS. 2003; 17:1907-15.
5. The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1 infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. AIDS. 2007; 21:1185-97.
6. Drona F, Moreno S, Moreno JL, Perez-Elias, MJ, Antela A. Long-Term Outcomes among Antiretroviral-Naive Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients with Small Increases in CD4+ Cell Counts after Successful Virologic Suppression. Clin Infect Dis. 2002; 35:1005–9.
7. Gandhi RT, Spritzler J, Chan E et al. Effect of Baseline- and Treatment-Related Factors on Immunologic Recovery After Initiation of Antiretroviral Therapy in HIV-1YPositive Subjects: Results FromACTG 384. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006; 42:426-34.
8. Gutierrez F, Padilla S, Masia M et al. Patients' Characteristics and Clinical Implications of Suboptimal CD4 T-Cell Gains After 1 Year of

Successful Antiretroviral Therapy. *Current HIV Research*. 2008; 6:100-7.

9. Marimoutou C, Chene G, Mercie P et al. Prognostic factors of combined viral load and CD4+ cell count responses under triple antiretroviral therapy, Aquitaine Cohort, 1996-1998. *JAIDS*. 2001; 27(2):161-7.
10. Moore DM, Hogg RS, Yip B et al. Discordant Immunologic and Virologic Responses to Highly Active Antiretroviral Therapy Are Associated With Increased Mortality and Poor Adherence to Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 40:288-93.
11. Nicastri E, Chiesi A, Angeletti C et al. Clinical Outcome After 4 Years Follow-Up of HIV-Seropositive Subjects With Incomplete Virologic or Immunologic Response to HAART. *J Med Virol*. 2005;76:153-60.
12. Piketty C, Weiss L, Thomas F, Mohamed AS, Belec L, Kazatchkini MD. Long-Term Clinical Outcome of Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients with Discordant Immunologic and Virologic Responses to a Protease Inhibitor–Containing Regimen. *J Infect Dis*. 2001; 183:1328-35.
13. Renaud M, Katlama C, Mallet A et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS*. 1999; 13:669-76.
14. Tan R, Westfall AO, Willig JH et al. Clinical Outcome of HIV-Infected Antiretroviral-Naïve Patients With Discordant Immunologic and Virologic Responses to Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 47:553-8.
15. Baker JV, Peng G, Rapkin J et al. Poor initial CD4+ recovery with antiretroviral therapy prolongs immune depletion and increases risk for AIDS and non-AIDS diseases. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 48:541-6.

16. Grabar S, Moing V-L, Goujard C, Leport C, Kazatchkine MD, Castagliola D, Welss L. Clinical Outcome of Patients with HIV-1 Infection according to Immunologic and Virologic Response after 6 Months of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med.* 2000; 133:401-10.
17. Mehta SH, Lucas G, Astemborski J et al. Early immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy and subsequent disease progression among HIV-infected injection drug users. *AIDS Care.* 2007; 19(5): 637-45.
18. Tuboi SH, Brinkhof MWG, Egger M et al. Discordant Responses to Potent Antiretroviral Treatment in Previously Naive HIV-1–Infected Adults Initiating Treatment in Resource-Constrained Countries. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 45:52-9.
19. Falster K, Petoumenos K, Chuah J et al. Poor Baseline Immune Function Predicts an Incomplete Immune Response to Combination Antiretroviral Treatment Despite Sustained Viral Suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 50:307-13.
20. Florence E, Lundgren J, Dreezen C et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. *HIV Med.* 2003; 4:255-62.
21. Gilson R, Man S-L, Copas A et al. Discordant responses on starting highly active antiretroviral therapy: suboptimal CD4 increases despite early viral suppression in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *HIV Med.* 2010; 11:152-60.
22. Kaufmann GR, Bloch M, Finlayson R, Zaunders J, Smith D, Cooper A. The extent of HIV-1-related immunodeficiency and age predict the long-term CD4 T lymphocyte response to potent antiretroviral therapy. *AIDS.* 2002; 16:359-67.
23. Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B et al. Characteristics, Determinants, and Clinical Relevance of CD4 T Cell Recovery to

- >500 Cells/mL in HIV Type 1–Infected Individuals Receiving Potent Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:361-72.
24. Kelley CF, Kitchen CMR, Hunt PW et al. Incomplete Peripheral CD4+ Cell Count Restoration in HIV-Infected Patients Receiving Long-Term Antiretroviral Treatment. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:787-94.
25. Piketty C, Castiel P, Belec L et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS*. 1998; 12:745-50.
26. Jevtovic DJ, Salemovic D, Ranin J et al. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine*. 2005; 6:140-3.
27. Nakanjako D, Kiragga A, Ibrahim F et al. Sub-optimal CD4 reconstitution despite viral suppression in an urban cohort on Antiretroviral Therapy (ART) in sub-Saharan Africa: Frequency and clinical significance. *AIDS Research and Therapy*. 2008; 5:23. Disponível em: <http://www.aidsrestherapy.com/content/5/1/23>.
28. Nicastri E, Angeletti C, Palmisano L et al. Gender differences in clinical progression of HIV-1-infected individuals during long-term highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2005; 19:577-83.
29. Grabar S, Kousignian I, Sobel A et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS*. 2004; 18:2029-38.
30. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 45:183-92.
31. Huttner AC, Kaufmann GR, Battegay M, Weber R, Opravil M. Treatment initiation with zidovudine-containing potent antiretroviral

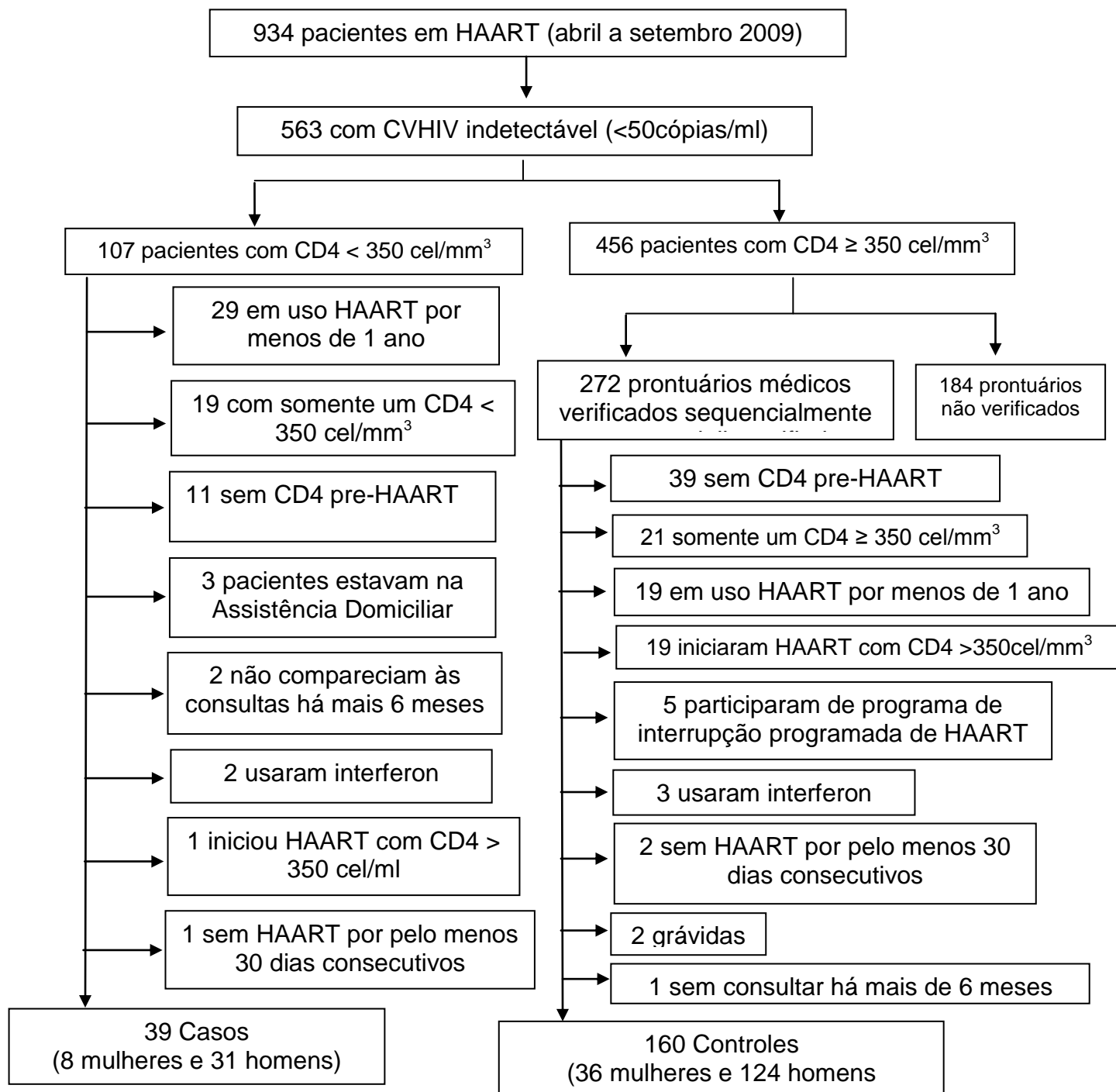
therapy impairs CD4 cell count recovery but not clinical efficacy. *AIDS*. 2007; 21:939-46.

32. Khanna N, Opravil M, Furrer H et al. CD4+ T cell count recovery in HIV type 1-infected patients is independent of class of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:1093-101.
33. Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. *AIDS*. 2000; 14:2635-42.
34. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virological suppression. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:441-6.
35. Micheloud D, Berenger J, Bellon JM et al. Negative influence of age on CD4D cell recovery after highly active antiretroviral therapy in naive HIV-1-infected patients with severe immunodeficiency. *J Infect*. 2008; 56:130-6.
36. Sachdeva N, Astharia V, Brewer TH, Garcia D, Ashana D. Impaired Restoration of Plasmacytoid Dendritic Cells in HIV-1-Infected Patients with Poor CD4 T Cell Reconstitution Is Associated with Decrease in Capacity to Produce IFN- α but Not Proinflammatory Cytokines. *J Immunol*. 2008; 181:2887-97.
37. Siddique MA, Hartman KE, Dragileva E et al. Low CD4+ cell nadir is an independent predictor of lower HIV-specific immune responses in chronically HIV-1-infected subjects receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2006; 194:661-5.
38. Barrios A, Rendon A, Negredo E et al. Paradoxical CD4R T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS*. 2005; 19:569-75.

39. De Castilla DL, Verdonck K, Otero L et al. Predictors of CD4+ cell count response and of adverse outcome among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in a public hospital in Peru. *Int J Infect Dis.* 2008; 12: 325-31.
40. Spritzler J, Mildvan D, Russo A et al. Can Immune Markers Predict Subsequent Discordance between Immunologic and Virologic Responses to Antiretroviral Therapy? Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 551-8.
41. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG. The Impact of Adherence on CD4 Cell Count Responses Among HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 35:261-8.
42. Negro E, Molto J, Burger D et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load. *AIDS.* 2004; 18:459-63.
43. Miller MF, Haley C, Koziel MJ, Rowley CF. Impact of Hepatitis C Virus on Immune Restoration in HIV-Infected Patients Who Start Highly Active Antiretroviral Therapy: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2005; 41:713-20.
44. Clumeck N, Pozniak A, Ruffieux F et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Medicine.* 2008; 9:65-71.
45. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MTA. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol.* 1997; 26:224-7.
46. Beneveniste O, Flahault A, Rollot F et al. Mechanisms Involved in the Low-Level Regeneration of CD4+ Cells in HIV-1-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy Who Have Prolonged Undetectable Plasma Viral Loads. *J Infect Dis.* 2005; 191:1670-9.

47. Hazenberg M, Otto S, Wit F, Lange J, Hamann D, Miedema F. Discordant responses during antiretroviral therapy: role of immune activation and T cell redistribution rather than true CD4 T cell loss. *AIDS*. 2002; 16:1287-9.
48. Brenchley JM, Price PA, Schacker TW et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nature Medicine*. 2006; 12(12):1365-71.
49. Benito JM, Lopez M, Lozano S, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Down-Regulation of Interleukin-7 Receptor (CD127) in HIV Infection Is Associated with T Cell Activation and Is a Main Factor Influencing Restoration of CD4₊ Cells after Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis*. 2008; 198:1466-73.
50. Levy Y, Lacabaratz C, Weiss L et al. Enhanced T cell recovery in HIV-1-infected adults through IL-7 treatment. *The Journal of Clinical Investigation*. 2009; 119(4): 997-1007.

FIGURA 1 – Fluxograma dos Critérios de Elegibilidade



Nota. HAART, terapia antirretroviral de alta eficácia; CVHIV, carga viral do HIV; CD4, contagem de linfócitos T-CD4 positivos.

TABELA 1 – Características demográficas e socioeconômicas dos casos e controles.

Características demográficas e socioeconômicas	Casos (n=39 ^a)	Controles (n=160 ^a)	Análise Bivariada
			p-valor ^c
Idade no diagnóstico de Aids (anos)^b	42,4 ±14,3 Mediana: 38 (IQR: 32,7-49,5)	40,2±10,9 Mediana: 38,5 (IQR: 31,5-48,7)	0,637
Idade ao iniciar HAART (anos)^b	42,8 ±14 Mediana: 38 (IQR: 32,7-49,5)	40,54 ± 10,8 Mediana: 39 (IQR: 31,5-48,7)	0,630
Raça/cor - n (%)			0,440
Branca	14 (35,9)	75 (46,9)	
Parda	17 (43,6)	55 (34,4)	
Preta	6 (15,4)	22 (13,8)	
Estado civil – n (%)			0,989
Solteiro	13 (33,3)	55 (34,4)	
Casado	14 (35,9)	66 (41,2)	
Separado/divorciado	3 (7,7)	17 (10,6)	
Viúvo	2 (5,1)	12 (7,5)	
Ocupação – n (%)			0,258
Desempregado	2 (5,1)	6 (3,7)	
Não especializado	8 (20,2)	52 (32,5)	
Autônomo	7 (18)	12 (7,5)	
Especializado	2 (5,1)	7 (4,3)	
Outros	19 (25,6)	80 (50)	
Educação – n (%)			0,656
Quatro anos no máximo	6 (15,4)	33 (20,6)	
Até oito anos	18 (46,1)	56 (35)	
Ensino médio	11 (28,2)	43 (30,6)	
Ensino universitário	2 (5,1)	14 (8,7)	

Nota. n, número; HAART, terapia antirretroviral de alta eficácia.

^a valores totais diferentes devidos a dados ignorados.

^b Dados contínuos foram apresentados como média ± desvio padrão e Mediana com distância interquartílica (IQR).

^c O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram utilizados para comparação das variáveis categóricas entre os dois grupos, o mais apropriado. Para variáveis contínuas, o teste T de *Student* foi utilizado para comparação de distribuições normais entre os dois grupos. Para distribuições não-normais, foi utilizado o teste *Mann-Whitney*.

TABELA 2 – Características clínicas dos casos e controles (continua).

Características clínicas	Casos (n=39 ^a) n (%)	Controles (n=160 ^a) n (%)	Análise Bivariada		
			p-valor ^e	OR	IC 95%
Exposição ao HIV por uso droga injetável			1,00		
Sim	4 (10,2)	18 (11,5)		0,88	0,28 – 2,7
Não	35 (89,8)	139 (86,6)			
Doença definidora de Aids antes do HAART			0,04 ^b		
Sim	11 (28,2)	23 (14,4)		2,34	1,0-5,3
Não	28 (71,8)	137 (85,6)			
Definição de Aids pelo critério Rio de Janeiro/Caracas			0,53		
Sim	5 (12,8)	27 (16,8)			
Não	34 (87,2)	133 (83,1)		1,38	0,49-3,85
Definição de Aids pelo critério CDC adaptado			0,40		
Sim	33 (84,6)	143 (89,3)			
Não	6 (15,4)	17 (10,6)		1,59	0,56-4,17
Co-morbidades no ano anterior à inclusão			0,43		
Sim	24 (61,5)	109 (68,1)		0,75	0,36-1,54
Não	15 (38,4)	51 (31,9)			
Uso irregular de HAART no ano anterior (último ano)			0,07 ^c		
Sim	9 (23,1)	19 (11,9)		2,22	0,9-5,3
Não	30 (76,9)	141 (88,1)			
Medicação concomitante no ano anterior por mais de 30 dias consecutivos			0,00 ^b		
Sim	30 (76,9)	79 (49,3)			
Não	9 (23,1)	81 (50,7)		0,29	0,1-0,6

Nota. n, número; HAART, terapia antirretroviral de alta; n, número; OR, *odds ratio*; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; HAART, terapia antirretroviral de alta eficácia; CDC, *Centers of Disease Control and Prevention*.

^a valores totais diferentes devidos a dados ignorados.

^b p-valor < 0,05.

^c p-valor < 0,1.

^d Dados contínuos foram apresentados como média ± desvio padrão e Mediana com distância interquartilica (IQR).

^e O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram utilizados para comparação das variáveis categóricas entre os dois grupos, o mais apropriado. Para variáveis contínuas, o teste T de *Student* foi utilizado para comparação de distribuições normais entre os dois grupos. Para distribuições não-normais, foi utilizado o teste *Mann-Whitney*.

TABELA 2 – Características clínicas dos casos e controles (conclusão).

Características clínicas	Casos (n=39 ^a) n (%)	Controles (n=160 ^a) n (%)	Análise Bivariada		
			p-valor ^e	OR	IC 95%
Ano do diagnóstico do HIV			0,22		
Antes 1996	5 (12,8)	11 (6,9)		1,99	0,64-6,11
Depois 1996	34 (87,2)	149 (93,1)			
Ano do diagnóstico de Aids			0,09 ^c		
Antes 1996	2 (5,1)	1 (0,6)		8,59	0,75-97,3
Depois 1996	37 (94,8)	159 (99,4)			
Tempo do diagnóstico do HIV até início do HAART (meses)^d	39,6 ±52,2	12,8 ±26,9	0,57		
	Mediana: 19,5 (IQR: 1,7-63)	Mediana: 5,5 (IQR: 2,2-10,7)			
Tempo total de uso de HAART (meses)^d	36,1 ±39,7	62,0 ±32,5	0,00 ^b		
	Mediana: 17 (IQR: 13,7-53,5)	Mediana: 60 (IQR: 33,2-96)			
Tempo de uso do último HAART (meses)^d	19,2±18,3	44,2 ±28,6	0,00 ^b		
	Mediana: 15 (IQR: 12,2-15,2)	Mediana: 37 (IQR: 19,2-70,2)			

Nota. n, número; HAART, terapia antirretroviral de alta; n, número; OR, *odds ratio*; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; HAART, terapia antirretroviral de alta eficácia; CDC, *Centers of Disease Control and Prevention*.

^a valores totais diferentes devidos a dados ignorados.

^b p-valor < 0,05.

^c p-valor < 0,1.

^d Dados contínuos foram apresentados como média ± desvio padrão e Mediana com distância interquartilica (IQR).

^e O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram utilizados para comparação das variáveis categóricas entre os dois grupos, o mais apropriado. Para variáveis contínuas, o teste T de *Student* foi utilizado para comparação de distribuições normais entre os dois grupos. Para distribuições não-normais, foi utilizado o teste *Mann-Whitney*.

TABELA 3 – Características laboratoriais dos casos e controles.

Características laboratoriais	Casos (n=39 ^a) n (%)	Controles (n=160 ^a) n (%)	Análise	
			p-valor ^d	Bivariada OR IC 95%
Linfopenia antes do primeiro HAART			0,026 ^b	
Sim	10 (25,6)	22 (13,7)		2,6 1,0-6,5
Não	19 (48,7)	112 (70)		
Linfopenia antes do HAART atual			0,007 ^b	3,4 1,3-8,8
Sim	10 (25,6)	16 (10)		
Não	18 (46,1)	100 (62,5)		
CD4 antes do primeiro HAART (cel/mm3)^c	119,2 ±104,5 Mediana: 82,5 (IQR: 19-215)	189,1 ± 87,4 Mediana: 206 (IQR: 122,7-247,7)	0,001 ^b	
CVHIV antes do primeiro HAART (cópias/ml)^c	96.251 ±110.029 † Mediana: 54.193 ‡ (IQR: 33.250-117.647)	263.711± 501.872 Mediana: 104.192 (IQR: 19.766-330.500)	0,294	
Logaritmo da CVHIV antes do uso do primeiro HAART^c	4,7 ±0,4 Mediana: 4,7 (IQR: 4,5-5)	5 ± 0,7 Mediana: 5,1 (IQR: 4,3-5,5)	0,547	
CD4 antes do HAART atual (cells/mm3)^c	125,2 ± 109,4 Mediana: 119 (IQR: 19-190)	288,2 ± 237,5 Mediana: 225 (IQR: 164-321)	0,000 ^b	
CVHIV antes HAART atual (cópias/ml)^c	90.725 ±114.158 Mediana: 54.192 (IQR: 9.360-117.647)	125.178 ± 168.825 Mediana: 47.800 (IQR: 16.413-205.773)	0,487	
Logaritmo da CVHIV antes do HAART atual^c	4,4 ±0,9 Mediana: 4,7 (IQR: 3,9-5)	4,6 ±1 Mediana: 4,8 (IQR: 4,2-5,4)	0,842	
CD4 nadir (cel/mm3)^c	85,3 ±68,1 Mediana: 80,5 (IQR: 19-127,2)	177,8 ± 87,8 Mediana: 202 (IQR: 109,5-239,5)	0,000 ^b	
Tempo de CVHIV indetectável (meses)^c	9,2 ±4,2 Mediana: 9,5 (IQR: 5-12,2)	28,8 ±21,3 Mediana: 26,5 (IQR: 12,7-35,7)	0,000 ^b	
Tempo de CVHIV abaixo de 1.000 cópias/ml (meses)^c	18,8 ±20,3 Mediana: 12 (IQR: 8-20,2)	38,9 ± 25,2 Mediana: 28 (IQR: 22,2-65,2)	0,000 ^b	

Nota. n, número; HAART, terapia antirretroviral de alta; n, número; OR, *odds ratio*; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; HAART, terapia antirretroviral de alta eficácia; CD4, contagem de linfócitos T-CD4 positivos; CVHIV, carga viral do HIV.

^a valores totais diferentes devidos a dados ignorados.

^b p-valor < 0,05.

^c Dados contínuos foram apresentados como média \pm desvio padrão e Mediana com distância interquartílica (IQR).

^d O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram utilizados para comparação das variáveis categóricas entre os dois grupos, o mais apropriado. Para variáveis contínuas, o teste T de *Student* foi utilizado para comparação de distribuições normais entre os dois grupos. Para distribuições não-normais, foi utilizado o teste *Mann-Whitney*.

FIGURA 2 – Modelo teórico causal hierarquizado utilizado para inserção dos dados na análise multivariada.

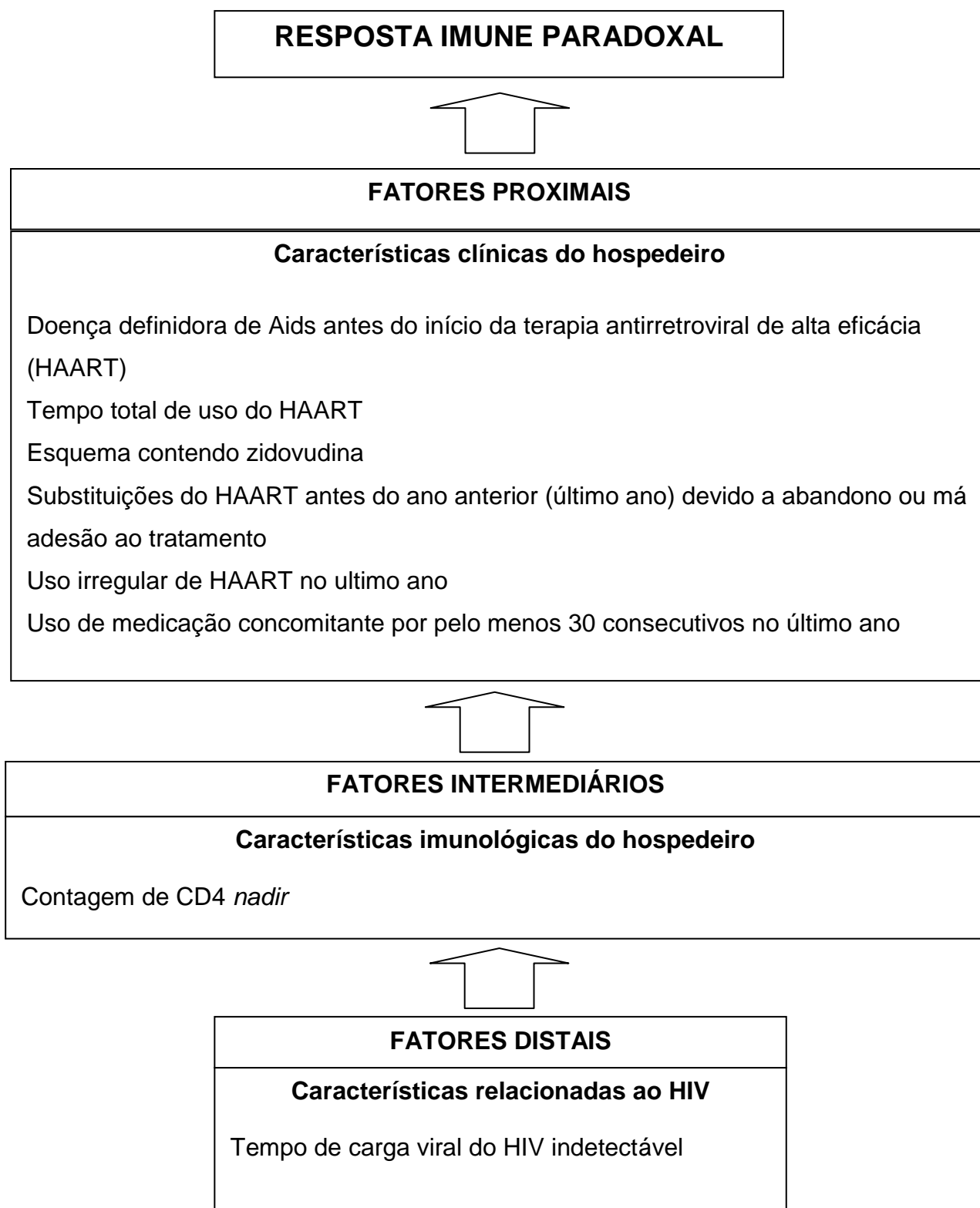


TABELA 4 – Resultados da Regressão Logística.

Características	Análise univariada			Análise multivariada ^b		
	p-valor	OR	IC 95%	p-valor	OR aj	IC 95%
Tempo total do uso de HAART	0,000 ^a	-	-	0,013 ^a	0,981	0,96-0,99
Uso de medicações concomitantes por mais de 30 dias consecutivos no último	0,002 ^a			0,109		
Sim			-			-
Não		0,29	0,13-0,65		0,423	0,14-1,21
Modificações no HAART anterior ao último ano devido a abandono ou má adesão	0,018 ^a			0,159		
Não			-			-
Sim		3,39	1,33-8,65		2,852	0,66-12,25
Esquema contendo zidovudina	0,021 ^a			0,359		
Sim			-			-
Não		2,28	1,11-4,66		1,601	0,58-4,37
Doença definidora de Aids antes do HAART	0,040 ^a			0,515		
Sim		0,88	0,28-2,77		1,475	0,45-4,74
Não			-			-
Uso irregular de HAART no último ano	0,071 ^a			0,403		
Sim		2,22	0,91-5,39		1,888	0,42-8,36
Não			-			-
CD4 <i>nadir</i>	0,000 ^a	-	-	0,000 ^a	0,985	0,97-0,99
Tempo de CVHIV indetectável	0,000 ^a	-	-	0,037 ^a	0,969	0,94-0,99

Nota. OR, *odds ratio*; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; OR aj, *odds ratio* ajustada; HAART, terapia antirretroviral de alta eficácia; CD4 *nadir*, a menor contagem de linfócitos T-CD4 positivos já apresentada pelo paciente; CVHIV, carga viral do HIV; CVHIV indetectável, durante a maior parte do tempo ao longo dos anos o limite de detecção utilizado foi menor do que 400 cópias/ml.

^a p-valor < 0,05.

^b A análise multivariada foi realizada pelo modelo de regressão logística binária usando o método *Enter*, todas as variáveis com p-valor < 0,1 na análise bivariada que preenchem os requisitos da regressão logística foram inseridas no modelo. Importante notar que a inclusão destas variáveis foi realizada de acordo com o modelo teórico causal hierarquizado desenvolvido previamente para este estudo.

6 CONCLUSÕES

Este estudo verificou uma prevalência de RIP de 9% no contexto de um ambulatório especializado no Brasil, corroborando os dados apresentados na literatura internacional [DRONDA, 2002; GANDHI, 2006; GUTIERREZ, 2008; NICASTRI, 2005; MOORE, 2005; TAN, 2008; PIKETTY, PIKETTY, 2001; RENAUD, 1999].

Em relação a esta resposta, se verificou que a demora no início da terapia antirretroviral é um fator de risco para a ocorrência da RIP. Isto se pode inferir pelo fato de que quanto menor o CD4 *nadir* dos pacientes, maior era o risco de evoluir para RIP. Assim, pacientes que têm o início do tratamento retardado até graus importantes de imunodepressão estariam mais sujeitos a apresentarem esta resposta.

Outro fator associado à RIP foi o tempo de uso de HAART. Quanto maior o tempo de uso deste, menor a chance de o paciente vir a apresentar RIP. Da mesma forma, o tempo de carga viral do HIV indetectável também foi um fator protetor em relação à ocorrência desta resposta indesejada. O tempo de carga viral do HIV indetectável está indiretamente relacionado a uma boa adesão ao tratamento.

Estes três fatores associados à RIP de forma independente reforçam a necessidade do início mais precoce do tratamento antirretroviral com níveis mais elevados de CD4, evitando imunodepressão acentuada. Também apóiam a necessidade de uma vigilância constante do médico assistente em relação a uma adesão adequada ao tratamento do paciente, evitando eventuais interrupções que trariam prejuízo à resposta imune.

A Resposta Imunológica Paradoxal permanece um desfecho com muitos aspectos para serem elucidados. Investigações a respeito deste tema devem ser realizadas nos diferentes contextos da assistência aos pacientes com Aids com objetivo de esclarecer melhor os pontos obscuros.

Deve-se buscar, de início, uma uniformização quanto à definição deste tipo de resposta, para que os resultados dos estudos sejam comparáveis. Estudos devem ser realizados tanto no âmbito da verificação da prevalência e seus potenciais fatores predisponentes, quanto no âmbito do desfecho clínico em longo prazo deste grupo de pacientes.

O objetivo final deve ser o estabelecimento de bases para eventuais estudos de intervenção que busquem a eliminação deste tipo de resposta desfavorável.

7 REFERÊNCIAS

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS) AND WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Aids update dec 2009**. Disponível em: < <http://www.unaids.org>>. Acesso em: 01 de abril de 2010.

BAKER, J. V. et al. Poor initial CD4+ recovery with antiretroviral therapy prolongs immune depletion and increases risk for AIDS and non-AIDS diseases. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 48, n. 5, p. 541-546, 2008.

BARREIRO, P. M. et al. Patterns of response (CD4 cell count and viral load) at 6 months in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 13, n. 4, p. 535, 1999.

BARRIOS, A. et al. Paradoxical CD4R T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 19, p. 569-575, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Dst, Aids e Hepatites Virais. **Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV 2008, Suplemento II, Critérios para início do tratamento antirretroviral (atualização das páginas 34-36)**. Brasília, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Dst e Aids. **Critérios de definição de casos de Aids em adultos e crianças**. Brasília, 2003.

CLUMECK, N. et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. **HIV Medicine**, v. 9, p. 65-71, 2008.

DE CASTILLA, D. L. et al. Predictors of CD4+ cell count response and of adverse outcome among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in a public hospital in Peru. **International J. Infect. Dis.**, v. 12, p. 325-331, 2008.

DHHS PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS – A WORK GROUP OF THE OFFICE OF AIDS RESEARCH ADVISORY COUNCIL (OARAC). **Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents**, December 2009. Disponível em: <<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>>. Acesso em 1 abril 2010.

DRONDA, F. et al. Long-Term Outcomes among Antiretroviral-Naive Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients with Small Increases in CD4+ Cell Counts after Successful Virologic Suppression. **Clinical Infectious Diseases**, v. 35, p. 1005-1009, 2002.

ESPÍRITO SANTO. Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo. **Boletim Epidemiológico Dst/Aids**. Espírito Santo, n. 23, 2008. Dados preliminares até dezembro de 2008 (sujeitos a revisão) [boletim on line]. Disponível em: <<http://www.saude.es.gov.br>>. Acesso em: 09 setembro 2010.

FALSTER, K. et al. Poor Baseline Immune Function Predicts an Incomplete Immune Response to Combination Antiretroviral Treatment Despite Sustained Viral Suppression. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 50, p. 307-313, 2009.

FLORENCE, E. et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. **HIV Medicine**, v. 4, p. 255-262, 2003.

GALLANT, J. E. Approach to the treatment-experienced patient. **Infect. Dis. Clin. N. Am.**, v. 21, p. 85-1-2, 2007.

GANDHI, R. T. et al. Effect of Baseline- and Treatment-Related Factors on Immunologic Recovery After Initiation of Antiretroviral Therapy in HIV-1 Positive Subjects: Results From ACTG 384. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 42, p. 426-434, 2006.

GILSON, R. et al. Discordant responses on starting highly active antiretroviral therapy: suboptimal CD4 increases despite early viral suppression in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. **HIV Medicine**, v. 11, p. 152-160, 2010.

GRABAR, S. et al. Clinical Outcome of Patients with HIV-1 Infection according to Immunologic and Virologic Response after 6 Months of Highly Active Antiretroviral Therapy. **Ann. Intern. Med.**, v. 133, p. 401-410, 2000.

GRABAR, S. et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. **AIDS**, v. 18, n. 15, p. 2029-2038, 2004.

GRAS, L. et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 45, p. 183-192, 2007.

GUTIERREZ, F. et al. Patients' Characteristics and Clinical Implications of Suboptimal CD4 T-Cell Gains After 1 Year of Successful Antiretroviral Therapy. **Current HIV Research**, v. 6, p. 100-107, 2008.

HAMMER, S. M. et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection:2008 recommendations of the international AIDS society USA panel. **JAMA**, v.300, n. 5, p. 555-570, 2008.

HUNT, P. W. et al. Continued CD4 cell count increases in HIV-infected adults experiencing 4 years of viral suppression on antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 17, n. 13, p. 1907-1915, 2003.

HUTTNER, A. C. et al. Treatment initiation with zidovudine-containing potent antiretroviral therapy impairs CD4 cell count recovery but not clinical efficacy. **AIDS**, v. 21, p. 939-946, 2007.

KAUFMANN, G. R. et al. Characteristics, Determinants, and Clinical Relevance of CD4 T Cell Recovery to >500 Cells/mL in HIV Type 1–Infected Individuals Receiving Potent Antiretroviral Therapy. **Clinical infectious diseases**, v. 41, p. 361-372, 2005.

KAUFMANN, G. R. et al. The extent of HIV-1-related immunodeficiency and age predict the long-term CD4 T lymphocyte response to potent antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 16, n. 3, p. 359-367, 2002.

KELLEY, C. E. et al. Incomplete Peripheral CD4+ Cell Count Restoration in HIV-Infected Patients Receiving Long-Term Antiretroviral Treatment. **Clinical Infectious diseases**, v. 48, p. 787-794, 2009.

KHANNA, N. et al. CD4+ T cell count recovery in HIV type 1-infected patients is independent of class of antiretroviral therapy. **Clinical Infectious diseases**, v. 47, p. 1093-1101, 2008.

LEDERMAN, M. M. et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. **AIDS**, v. 14, n. 17, p. 2635-2642, 2000.

LEDERMAN, M. M. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. **AIDS**, v.15, suppl. 2, p. S11-S15, 2001.

LEMGRUBER, A. et al. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2007/2008. **Jornal Brasileiro de AIDS**, v. 8, p. 01-112, 2007.

LIMA, S.; CARVALHO, M. L; VASCONCELOS, A. G. G. Proposal for a hierarchical framework applied to investigation of risk factors for neonatal mortality. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, p. 1910-1916, 2008.

MARIMOUTOU, C.; CHENE, G.; MERCIE, P. et al. Prognostic factors of combined viral load and CD4+ cell count responses under triple antiretroviral therapy, Aquitaine Cohort, 1996-1998. **JAIDS**, v. 27, n. 2, p.161-167, 2001.

MEHTA, S. H.; LUCAS, G.; ASTEMBORRSKI, J. et al. Early immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy and subsequent disease progression among HIV-infected injection drug users. **AIDS Care**, v. 19, n. 5, p. 637-645, 2007.

MICHELOUD, D. et al. Negative influence of age on CD4D cell recovery after highly active antiretroviral therapy in naive HIV-1-infected patients with severe immunodeficiency. **J. Infect.**, v. 56, p. 130-136, 2008.

MILLER, M. F. et al. Impact of Hepatitis C Virus on Immune Restoration in HIV-Infected Patients Who Start Highly Active Antiretroviral Therapy: A Meta-analysis. **Clinical infectious diseases**, v. 41, p. 713-720, 2005.

MOCROFT, A. et al. Normalization of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. **Lancet**, v. 370, p. 407-413, 2007.

MOIR, S.; CONNORS, M.; FAUCI, A. S. The immunology of human immunodeficiency virus infection. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 7th ed. United States: Elsevier; 2010. Disponível em: <[http:// mdconsult.com](http://mdconsult.com)>. Acesso em 01 outubro 2010.

MOORE, D. M. et al. Discordant Immunologic and Virologic Responses to Highly Active Antiretroviral Therapy Are Associated With Increased Mortality and Poor Adherence to Therapy. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 40, n. 3, p. 288-293, 2005.

MOORE, R. D.; KERULY, J. C. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virological suppression. **Clinical Infectious diseases**, v. 44, p. 441-446, 2007.

NEGREDO, E. et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofvir-based regimens despite undetectable viral load. **AIDS**, v. 18, p. 459-463, 2004.

NICASTRI, E. et al. Clinical Outcome After 4 Years Follow-Up of HIV-Seropositive Subjects With Incomplete Virologic or Immunologic Response to HAART. **Journal of Medical Virology**, v. 76, p. 153-160, 2005.

NICASTRI, E. et al. Gender differences in clinical progression of HIV-1-infected individuals during long-term highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 19, p. 577-583, 2005.

OLSEN, J. What characterise a useful concept of causation in epidemiology? **J. Epidemiol. Community Health**. v. 57, p. 86-88, 2003.

PARASCANDOLA, M.; WEED, D. L. Causation in epidemiology. **J. Epidemiol. Community Health**. v. 55, p. 905-912, 2001.

PIKETTY, C. CASTIEL, P. BELEC, L. et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. **AIDS**, v. 12, p. 745-750, 1998.

PIKETTY, C. et al. Long-Term Clinical Outcome of Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients with Discordant Immunologic and Virologic Responses to a Protease Inhibitor–Containing Regimen. **The Journal of infectious diseases**, v. 183, p. 1328-1335, 2001.

RENAUD, M. et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. **AIDS**, v. 13, n. 6, p. 669-676, 1999.

SACHDEVA, N. et al. Impaired Restoration of Plasmacytoid Dendritic Cells in HIV-1-Infected Patients with Poor CD4 T Cell Reconstitution Is Associated with Decrease in Capacity to Produce IFN- α but Not Proinflammatory Cytokines. **J. Immunology**, v. 181, p. 2888-2897, 2008.

SCHEUTZ, F.; POULSEN, S. Determining causation in epidemiology. **Community Dent Oral Epidemiol.**, v. 27, p. 161-170, 1999.

SIDDIQUE, M. A. et al. Low CD4+ cell nadir is an independent predictor of lower HIV-specific immune responses in chronically HIV-1-infected subjects receiving highly active antiretroviral therapy. **J. Infect Dis.**, v. 194, p. 661-665, 2006.

SMITH, C. J. et al. The potential for CD4 cell increases in HIV-positive individuals who control viraemia with highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 17, p. 963-969, 2003.

SPRITZLER, J. et al. Can Immune Markers Predict Subsequent Discordance between Immunologic and Virologic Responses to Antiretroviral Therapy? Adult AIDS Clinical Trials Group. **Clinical Infectious Diseases**, v. 37, p. 551-558, 2003.

TAN, R. et al. Clinical Outcome of HIV-Infected Antiretroviral-Naïve Patients With Discordant Immunologic and Virologic Responses to Highly Active Antiretroviral Therapy. **J Acquir Immune Defic Syndr, JAIDS**, v. 47, p. 553-558, 2008.

THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION. Prognosis of HIV-1infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. **AIDS**, v. 21, n. 9, p.1185-1197, 2007.

THOMPSON, M. A. et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society USA Panel. **JAMA**, v. 304, n. 3, p. 321-333, 2010.

TSIBRIS, A. M. N.; HIRSCH, M. S. Antiretroviral therapy of human immunodeficiency virus infection. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 7th ed. United States: Elsevier; 2010. Disponível em: <[http:// mdconsult.com](http://mdconsult.com)>. Acesso em 01 outubro 2010.

TUBOI, S. H. et al. Discordant Responses to Potent Antiretroviral Treatment in Previously Naïve HIV-1–Infected Adults Initiating Treatment in Resource-Constrained Countries. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 45, p. 52-59, 2007.

VICTORA, C. G. et al. Risk factors for pneumonia among children in a Brazilian Metropolitan Area. **Pediatrics**, v. 93, p. 977-985, 1994.

VICTORA, C. G. et al. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. **Int. J. Epidemiol.**, v. 26, p. 224-227, 1997.

WOOD, E. et al. The Impact of Adherence on CD4 Cell Count Responses Among HIV-Infected Patients. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 35, p. 261-268, 2004.

8 APÊNDICES

8.1 APÊNDICE A

APÊNDICE A – Resultados da análise bivariada para as variáveis clínicas relacionadas ao esquema HAART segundo grupo (caso/controle).

Variáveis	Caso (n=39 ^b)	Controle (n=160 ^b)	Análise bivariada		
			p-valor	OR	IC 95%
Esquema contendo Zidovudina			0,021 ^a		
Sim	20	113		1,000	
Não	19	47		2,284	1,118-4,665
Esquema Tenofovir e Didanosina			0,482		
Sim	1	2		1,000	
Não	38	158		0,481	0,043-5,445
Esquema Análogos e não análogos			0,099		
Sim	14	81		1,000	
Não	25	79		1,831	0,888-3,776
Esquema Análogos e inibidores de protease			0,199		
Sim	23	76		1,000	
Não	16	84		0,629	0,310-1,280
Mono ou dupla terapia prévia			0,576		
Sim	7	23		1,000	
Não	32	137		0,768	0,303-1,944
Troca desde primeiro HAART			0,117		
Sim	28	93		1,834	0,853-3,941
Não	11	67		1,000	
Número de trocas de HAART			0,351		
Nenhuma	11	66		1,000	
Uma	14	45		1,867	0,777-4,482
Duas	6	28		1,286	0,433-3,819
Três ou mais	8	21		2,286	0,812-6,433
Ocorreram trocas no último ano			0,722		
Sim	3	10		1,250	0,327-4,776
Não	36	150		1,000	
Percentual de comparecimento às consultas no último ano	87,55 (±14,80 DP)	81,13 (±16,00 DP)	0,680		
Percentual de faltas na farmácia no último ano	17,50 (±13,29 DP)	19,64 (±13,84 DP)	0,645		

Nota. n, número; HAART, terapia antirretroviral de alta eficácia; OR, *odds ratio*; IC95%, intervalo de confiança de 95%; DP, desvio-padrão; ^a p-valor < 0,050; ^b n diferentes são decorrentes de dados ausentes.

8.2 APÊNDICE B

APÊNDICE B – Resultados da análise bivariada para as variáveis relativas às co-morbidades e medicações concomitantes segundo grupo (caso/controle) (continua).

Co-morbidades	Caso (n=24 ^a)	Controle (n=109 ^a)	Análise bivariada		
			p-valor	OR	IC 95%
Infecções bacterianas^d			0,453		
Sim	3	9		1,587	0,396-6,365
Não	21	100		1,000	
Insuficiência renal crônica			1,000		
Sim	1	5		0,904	0,101-8,113
Não	23	104		1,000	
Hepatite B crônica			0,609		
Sim	2	5		1,891	0,344-10,383
Não	22	104		1,000	
Hepatite C crônica			0,386		
Sim	3	7		2,082	0,497-8,714
Não	21	102		1,000	
Dislipidemia			0,002 ^c		
Sim	6	65		0,226	0,083-0,613
Não	18	44		1,000	
Hipertensão arterial sistêmica			0,751		
Sim	5	26		0,840	0,286-2,472
Não	19	83		1,000	
Diabete melito			1,000		
Sim	1	8		0,549	0,065-4,608
Não	23	101		1,000	
Fibratos			0,006 ^b		
Sim	3	30		1,000	
Não	26	49		5,306	1,477-19,057

Nota. n, número; OR, *odds ratio*, IC 95%, intervalo de confiança de 95%; ^a n diferentes são devido a dados faltosos; ^b pneumonia, sinusite e furunculose; ^c-valor <0,05.

APÊNDICE B – Resultados da análise bivariada para as variáveis relativas às co-morbidades e medicações concomitantes segundo grupo (caso/controle) (conclusão).

Co-morbidades	Caso (n=24 ^a)	Controle (n=109 ^a)	Análise bivariada		
			p-valor	OR	IC 95%
Benzodiazepínicos			0,441		
Sim	3	5		1,000	
Não	26	74		0,586	0,131-2,623
Antifúngico			1,000		
Sim	1	3		1,000	
Não	28	77		1,091	0,109-10,927
Profilaxia com Sulfametoxazol			0,000 ^b		
Sim	18	3		1,000	
Não	12	76		0,026	0,007-0,103
Antihipertensivos			0,143		
Sim	6	28		1,000	
Não	23	51		2,105	0,767-5,778
Sulfato ferroso			1,000		
Sim	1	2		1,000	
Não	28	77		0,727	0,063-8,337
Tratamento para asma (simbicort)			1,000		
Sim	1	2		1,000	
Não	28	76		0,737	0,064-8,448
Neuroléptico			0,292		
Sim	2	2		1,000	
Não	27	77		0,351	0,047-2,613
Antidepressivo			1,000		
Sim	3	7		1,000	
Não	26	72		0,843	0,203-3,503
Insulina			1,000		
Sim	1	3		1,000	
Não	28	76		1,105	0,110-11,072

Nota. Nota. n, número; OR, *odds ratio*, IC 95%, intervalo de confiança de 95%; ^a n diferentes são devido a dados faltosos; ^b p-valor <0,05.

8.3 APÊNDICE C

APÊNDICE C – Resultados da análise univariada para as variáveis relacionadas aos motivos de troca de HAART segundo grupo (caso/controle).

Motivos de troca durante todo o tempo de uso de HAART	Caso (n=39 ^a)	Controle (n=160 ^a)	Análise univariada		
			p-valor	OR	IC 95%
Abandono/não adesão			0,018 b		
Não	30	147		1,000	
Sim	9	13		3,392	1,330-8,652
Parestesia			1,000		
Não	38	153		1,000	
Sim	1	7		0,575	0,069-4,817
Mielotoxicidade pela Zidovudina			0,001 b		
Não	34	159		1,000	
Sim	5	1		23,382	2,646-206,595
Falta da medicação no SUS			0,354		
Não	38	159		1,000	
Sim	1	1		4,184	0,256-68,421
Melhorar a adesão			0,311		
Não	38	147		1,000	
Sim	1	13		0,298	0,038-2,347

Nota. HAART, terapia antirretroviral de alta eficácia; n, número; OR, *odds ratio*; IC 95%, intervalo de confiança de 95%. ^a n diferentes são decorrentes de dados faltosos; b p-valor < 0,05.

8.4 APÊNDICE D

O artigo intitulado "Prevalence of a Paradoxical Immune Response in patients with AIDS under antiretroviral therapy in a specialized care center in Brazil" foi submetido à revista "Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo". Abaixo segue a cópia do e-mail acusando recebimento do artigo pelo corpo editorial desta revista.

Mensagem original:

De: Thales de Brito [mailto: revimtsp@usp.com]

Enviada em: quinta-feira, 10 de março de 2011 18:56

Para: Crispim Cerutti Jr

Assunto: [REVIMTSP] Agradecimento pela Submissão

Crispim Cerutti Jr,

Agradecemos a submissão do seu manuscrito "Prevalence of a paradoxical immune response in patients with AIDS under antiretroviral therapy in a specialized care center in Brazil" para Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. Através da interface de administração do sistema, utilizado para a submissão, será possível acompanhar o progresso do documento dentro do processo editorial, bastando logar no sistema localizado em:

URL do Manuscrito:

<http://submission.scielo.br/index.php/rimtsp/author/submission/52623>.

Em caso de dúvidas, envie suas questões para este email. Agradecemos mais uma vez considerar nossa revista como meio de transmitir ao público seu trabalho.

Thales de Brito

Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo
<http://submission.scielo.br/index.php/rimtsp>

8.5 APÊNDICE E

O Artigo intitulado "Factors associated with paradoxical immune response to antiretroviral therapy in AIDS patients" foi submetido à Revista "The Journal of Infectious Diseases". Abaixo segue a cópia do e-mail confirmando a submissão do referido artigo.

Mensagem original:

De: ees.ijid.0.f3ebf.4cdd3ef5@eesmail.elsevier.com

[mailto:ees.ijid.0.f3ebf.4cdd3ef5@eesmail.elsevier.com] Em nome de

International Journal of Infectious Diseases

Enviada em: quinta-feira, 17 de fevereiro de 2011 07:29

Para: fil.cris@terra.com.br

Assunto: Manuscript number assigned IJID-D-11-00109

Manuscript Number: IJID-D-11-00109

Article Title: Factors associated with paradoxical immune response to antiretroviral therapy in AIDS patients

International Journal of Infectious Diseases

17 Feb 2011

Dear Dr Cerutti Jr,

Your submission entitled "Factors associated with paradoxical immune response to antiretroviral therapy in AIDS patients" has been assigned the following manuscript number: IJID-D-11-00109

The Corresponding Editor dealing with your manuscript is Bill Cameron, MD. This Editor will arrange suitable reviewers and will inform you when a

decision has been reached, typically within three months of when the manuscript was submitted.

You will be able to check on the progress of your paper by logging onto the Elsevier Editorial System as an author via the url <http://ees.elsevier.com/ijid>

Thank you for submitting your work to the journal.

Kind regards,

Bill Cameron,
MD Editor-in-Chief

International Journal of Infectious Diseases