



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
IMUNOLOGIA BÁSICA E APLICADA**



**PERFIL DE CITOCINAS PÓS-ÓBITO EM APRESENTADORES
TARDIOS COM INFECÇÃO PELO HIV NA FUNDAÇÃO DE
MEDICINA TROPICAL HEITOR VIEIRA DOURADO**

WELLINGTON MOTA GAMA

MANAUS

2023

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM IMUNOLOGIA BÁSICA E APLICADA**

WELLINGTON MOTA GAMA

**PERFIL DE CITOCINAS PÓS-ÓBITO EM APRESENTADORES
TARDIOS COM INFECÇÃO PELO HIV NA FUNDAÇÃO DE
MEDICINA TROPICAL HEITOR VIEIRA DOURADO**

Tese apresentada para efeito de defesa doutorado no Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada da Universidade Federal do Amazonas como pré-requisito obrigatório para obtenção do título de doutor em Imunologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Afonso Nogueira

MANAUS

2023

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

G184p Gama, Wellington Mota
 Perfil de citocinas pós-óbito em apresentadores tardios com
 infecção pelo HIV na Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira
 Dourado / Wellington Mota Gama . 2023
 112 f.: il. color; 31 cm.

 Orientadora: Paulo Afonso Nogueira
 Tese (Doutorado em Imunologia Básica e Aplicada) -
 Universidade Federal do Amazonas.

 1. Síndrome da imunodeficiência adquirida. 2. Aids. 3. Fatores de
 risco que levam à morte. 4. Marcadores imunológicos. I. Nogueira,
 Paulo Afonso. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

WELLINGTON MOTA GAMA

**PERFIL DE CITOCINAS PÓS-ÓBITO EM APRESENTADORES TARDIOS COM
INFECÇÃO PELO HIV NA FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL HEITOR
VIEIRA DOURADO**

Tese apresentada para efeito de defesa doutorado no Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada da Universidade Federal do Amazonas como pré-requisito obrigatório para obtenção do título de doutor em Imunologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Afonso Nogueira

Aprovado em: 16 de outubro de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Afonso Nogueira

Presidente e Membro Titular Interno do Programa

Profa. Dra. Adriana Malheiro Alle Marie

Membro Titular Interno do Programa

Profa. Dra. Taynná Vernalha Rocha Almeida

Membro Titular Externo do Programa

Prof. Dr. Felipe Leão Gomes Murta

Membro Titular Externo do Programa

Prof. Dr. Luiz Carlos de Lima Ferreira

Membro Titular Externo do Programa

À minha mãe Cristina, e ao meu pai Edilson que nunca mediram esforços para que a educação fosse meu caminho. Cada conquista desta jornada tem a marca do amor, do sacrifício e da força de vocês. Hoje um filho doutor é também a vitória de vocês. À minha filha Alice, que me acolheu com carinho e uma força que me sustentou em muitos momentos. Obrigado por encher meus olhos de amor e por me lembrar sempre do que importa. À minha amiga Eliz, que em tantos momentos foi meu esteio e minha razão, me centrando quando tudo parecia desabar.

Com todo carinho!

Dedico.

AGRADECIMENTOS

A Deus, coloco, em primeiro lugar, minha gratidão. Foi Ele quem sustentou cada passo, iluminou minhas decisões e me fortaleceu nos momentos de desânimo. Em todas as fases desta caminhada, das mais silenciosas às mais desafiadoras, encontrei amparo na fé e nas respostas que só o coração guiado por Ele compreende. Entrego-Lhe esta conquista não apenas como fruto de esforço, mas como testemunho de cuidado, misericórdia e propósito. Se hoje chego ao título de doutor, é porque Deus caminhou comigo, abriu portas e acalmou tempestades.

Aos meus pais, Cristina e Edilson minha gratidão por todo amor, sacrifício e dedicação que sempre colocaram na minha formação. Mesmo diante das dificuldades, vocês nunca deixaram de acreditar em mim nem de fazer o impossível para que eu chegasse até aqui. Esta conquista também é de vocês, fruto da força, do cuidado e dos valores que me ensinaram. Ser filho de vocês é meu maior orgulho. Obrigado por tudo.

À minha família, que sustentam comigo a força dos laços mais profundos, deixo minha sincera gratidão. *À minha filha do coração, Alice*, por iluminar meus dias com amor e ternura. *Ao meu irmão Gabriel*, flamenguista apaixonado, que nos momentos de estudo entendia minhas necessidades e até reduzia o volume da TV para me ajudar. *À minha tia Rosângela*, pelo cuidado constante. *Às minhas avós Didi e Francisca*, por todo amor e sabedoria; e *aos meus avôs Teodoro e Alonson (in memoriam)*, cuja memória continua sendo fonte de força. *À minha prima-irmã Kátia*, que mesmo distante, sempre esteve presente com apoio e afeto. A cada membro da minha família, agradeço por acreditarem em mim e por fazerem parte desta conquista.

À minha querida Família Ágape, agradeço por cada presença que acalmou a alma, por cada palavra que trouxe luz e por cada oração que me sustentou nos momentos mais desafiadores. Vocês foram abrigo, motivação e respiro em meio ao turbilhão que é concluir um doutorado. Que Deus continue abençoando nossa missão, fortalecendo nossa unidade e guiando nosso canto para que ele siga sendo expressão de fé, amizade e entrega. Levo comigo a certeza de que cada conquista é mais leve quando dividida com vocês.

Às minhas queridas amigas Maria Gláucia, Tatiana Bacry e Ana Rita Machado, minha profunda gratidão por cada conversa, cada acolhimento e cada conselho que me sustentou quando a desistência parecia uma opção. Obrigado por me ouvirem, por me incentivarem e até por me “colocarem de cachorro abaixo” quando eu precisava de um choque de realidade e de boas risadas. A amizade de vocês foi força, verdade e luz ao longo de toda esta jornada. Sou imensamente grato por ter vocês na vida.

À minha amiga querida, Elizângela Farias, que foi meu suporte emocional e racional em tantos momentos desta jornada. Obrigado por ser solução quando eu já não enxergava saída, por trazer respostas quando tudo era silêncio e por me resgatar nos dias mais difíceis. Sou grato pelas risadas no laboratório, pelos nossos momentos de “ranço” compartilhado, pelos rolês, pelos “matos” e perrengues que viraram histórias, pelos jogos que aliviaram a mente, pelas cervejas que aqueceram o coração e pelas tours gastronômicas que mantiveram nossa sanidade em meio ao caos. Obrigado por tudo, pela amizade sincera, pela parceria de vida e por estar ao meu lado dentro e fora da pesquisa. Não teria sido igual sem você.

Ao meu orientador, Dr. Paulo Nogueira, registro meu respeito e minha sincera gratidão. Tivemos uma trajetória marcada por desafios ao longo do doutorado, mas também por aprendizado, crescimento e compromisso com a ciência. Agradeço profundamente pelo acompanhamento desde o mestrado, pelos ensinamentos transmitidos e pela dedicação ao meu desenvolvimento acadêmico. Reconheço, com humildade, o quanto esta caminhada contribuiu para minha formação. Minha gratidão permanece sincera.

Aos alunos de Iniciação Científica, Thaissy Xavier, Vinícius Lima, Érica Costa e Janilma Viegas, agradeço pela dedicação e parceria ao longo desta pesquisa. *Ao meu aluno de mestrado,* Daniel Silva, meu reconhecimento pelo compromisso e colaboração. A contribuição de vocês foi essencial nesta jornada.

Ao INPROG, nas pessoas do *Dr. Luiz Ferreira, Dra. Monique Freire, Dra. Taynná Vernalha e Dra. Bárbara Baptista,* agradeço pelo apoio contínuo e pelo aporte metodológico e financeiro que possibilitaram o desenvolvimento desta pesquisa. A contribuição de vocês foi essencial para a solidez e a qualidade deste trabalho.

Ao Dr. Allyson Guimarães e a Hiochelson Najibe, agradeço pela valiosa ajuda nas análises de Luminex. A colaboração de vocês foi fundamental para o avanço e a precisão desta pesquisa.

Ao grupo de pesquisa DCDIA, minha gratidão pelo apoio, pelas discussões científicas e pela colaboração que contribuíram significativamente para o desenvolvimento desta tese.

À Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), agradeço pelos espaços concedidos, pelo ambiente de pesquisa que tornou este estudo possível e pelo acesso aos pacientes e às análises realizadas.

Ao Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema, agradeço pelos laboratórios disponibilizados, pelo suporte técnico e pelos espaços que permitiram o desenvolvimento das análises e a continuidade deste estudo.

À FIOCRUZ – Instituto René Rachou, agradeço pela infraestrutura disponibilizada, local onde foram realizados os experimentos e as análises de Luminex para avaliação das citocinas. A colaboração técnica e científica foi essencial para esta pesquisa.

À Universidade Federal do Amazonas (UFAM), agradeço pelo espaço acadêmico, pelas oportunidades de formação e pelo compromisso com a ciência que permitiram o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos órgãos de fomento FAPEAM, CNPQ e CAPES pelo suporte financeiro e técnico.

Aos membros da banca de qualificação e de defesa, agradeço pela disponibilidade, pelas leituras atentas e pelas contribuições valiosas que enriqueceram este trabalho.

A todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte da minha formação e contribuíram para a construção deste trabalho, deixo o meu sincero e profundo agradecimento. Cada gesto, orientação ou palavra teve importância nesta jornada. Muito obrigado.

*“A felicidade pode ser encontrada até mesmo nos tempos
mais sombrios, se nos lembramos de acender a luz.”*

Albus Dumbledore

RESUMO

Apesar dos significativos progressos nos cuidados aos indivíduos que vivem com HIV, muitos ainda se apresentam ou reingressam aos cuidados com doença avançada por HIV, assim estes possuem alto risco de morte. As principais causas da doença avançada são o início tardio ou a baixa adesão à terapia antirretroviral (TARV). Marcadores imunológicos solúveis têm significado prognóstico na clínica médica, no entanto, não está claro se o uso irregular de TARV influencia os níveis de citocinas circulantes. O objetivo desse estudo foi avaliar preditores de mortalidade em pessoas hospitalizadas vivendo com HIV/Aids (PVHA) e determinar associações de citocinas. O estudo observacional longitudinal foi realizado com 111 PVHA com idade entre 18 e 70 anos internadas na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) em Manaus, Brasil. O recrutamento foi realizado por conveniência entre setembro de 2018 a novembro de 2019. Os preditores de mortalidade foram dados clínico-laboratoriais obtidos de prontuários eletrônicos e 27 tipos de citocinas/quimiocinas/fatores de crescimento medidos pelo Luminex Multiplex Assay em plasma coletado dentro de 72 horas após admissão. Uma segunda coleta de sangue foi realizada *post-mortem* em até 6 horas após o óbito. Todos os pacientes apresentavam doença avançada. As síndromes respiratórias foram as principais causas de internação e a tuberculose pulmonar (TB), a neurotoxoplasmose e a candidíase orofaríngeo-esofágica foram as principais comorbidades. O risco de morte é maior entre as PVHA sem tratamento prévio. Os níveis da maioria dos 27 marcadores imunológicos que faleceram foram superiores aos que tiveram alta na internação. Os aumentos de IFN- γ , CCL2 e CCL3 foram associados ao óbito na análise multivariada. O aumento nos níveis de marcadores imunológicos foi associado à contagem de células CD4 apenas em PVHA virgens de TARV. No *post-mortem*, os níveis da maioria dos 27 marcadores imunológicos foram superiores à admissão. O modelo de análise multivariada mostrou que entre os marcadores imunológicos no *post-mortem*, o aumento de IL-17 foi associado a PVHA virgens de TARV, enquanto o aumento de IFN- γ foi associado àqueles que com uso TARV.

Palavras-chave: Síndrome da imunodeficiência adquirida; AIDS; Fatores de risco que levam à morte; Marcadores imunológicos.

ABSTRACT

Despite the significant progress made in getting individuals living with HIV into care, many patients still present or re-enter care with advanced HIV disease and these patients are at high risk of death. The major causes of advanced disease are the initiation of antiretroviral treatment or low adherence to anti-retroviral treatment (ART). Soluble immunological markers have prognostic significance in clinical care medicine however, it is not clear whether irregular use of ART (or influences circulating cytokines levels). This study aimed to assess mortality predictors in hospitalized people living with HIV/Aids (PLHA) and to determine cytokine associations. The longitudinal observational study was carried out with 111 PLHA aged between 18 and 70 years hospitalized in Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) in Manaus, Brazil. The recruitment was performed by convenience between September 2018 to November 2019. Mortality predictors were clinical-laboratory data obtained from electronic medical records and 27 types of cytokines/chemokines/growth factors measured by Luminex Multiplex Assay in plasma collected within 72 hours of admission. A second blood collection was carried out post-mortem within 6 hours. All patients had advanced diseases, respiratory syndromes were major cause of hospitalization and pulmonary tuberculosis, neurotoxoplasmosis and oropharyngeal–esophageal candidiasis were major comorbidities. The risk of death is greater among ART-naïve PLHA. Levels of the most of 27 immunological markers who died were higher than those that discharged in admission. The increases of IFN- γ , CCL2 and CCL3 were associated with death in multivariate analysis. The increase in the levels of immunological markers were associated with CD4 cell counts only in ART-naïve PLHA. In postmortem, levels of the most of 27 immunological markers were higher than their levels in admission. Multivariate model showed that among immunological markers in postmortem, the increase of IL-17 was associated with ART-naïve PLHA while the increase of IFN- γ was associated with those who experienced ART. Our data report ART-naïve PLHA hospitalized with advanced disease has greater risk of death. Individually, several immunological markers were promised to predict death in the hospital admission, and their levels increased postmortem. Our findings suggest IL-17- and IFN- γ polarized response between ART-naïve PLHA and who experienced ART, respectively, that deserve special attention to mediate different clinical outcomes in hospitalized patients with HIV/AIDS.

Keywords: Acquired immunodeficiency syndrome; AIDS; Risk factors leading to death; Immunological markers.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Taxa de detecção de AIDS (por 100.000 hab.) segundo região de residência, por ano de diagnóstico.....	23
Figura 2: Taxa de detecção de aids (por 100.000 hab.) segundo UF e capital de residência. Brasil, 2019.....	24
Figura 3: Coeficiente de mortalidade padronizado de AIDS (por 100.000 hab.), segundo UF e capital de residência.....	24
Figura 4: Casos de AIDS e mortes relacionadas com AIDS por município, Estado do Amazonas, 2001-2015.	25
Figura 5: Estrutura do vírus HIV. Representação esquemática de uma partícula viral madura do vírus HIV.	26
Figura 6: Organização genômica do vírus HIV..	27
Figura 7: Ciclo de vida do vírus HIV	29
Figura 8: Evolução clínica da infecção pelo HIV.	30
Figura 9: Ativação de LPS..	37
Figura 10: Produção de citocinas na infecção pelo HIV na fase aguda.	38
Figura 11: Fluxograma dos processos metodológicos..	50
Figura 12: Marcadores imunológicos como preditores de mortalidade.....	54
Figura 13: Comparação dos desfechos óbito e alta em PVHIV hospitalizadas com falha virológica (falha), sem tratamento prévio (naive) e com carga viral suprimida (CV suprimida).	56
Figura 14: Concentrações de marcadores imunológicos entre admissão e post-mortem em PHVIH pelo teste de Mann Whitney.....	57
Figura 15: Correlações entre marcadores imunológicos e contagem de células T CD4 na admissão entre PVHA que faleceram.....	59
Figura 16: Marcadores imunológicos e sua associação ao óbito em PVHA virgens de TARV e não aderentes a TARV no post-mortem em relação à admissão.	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Avaliação das causas de internação nos desfechos de pacientes internados com HIV/AIDS.....	53
Tabela 2: Variáveis laboratoriais e marcadores imunológicos associados ao aumento do risco de morte em pacientes com HIV/AIDS.....	55
Tabela 3: Comparação dos níveis de mediadores inflamatórios em PVHIV virgens de TARV e que reportaram não aderência de TARV na admissão e post-mortem.	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
AT	Apresentação tardia
ATP	Adenosina trifosfato
CD29	Integrina beta 1
CD94	Receptor de lectina tipo C
CDC	<i>Centers for Diseases Control and Prevention</i>
CLEC-2	Receptor lectina C tipo 2
CMV	Citomegalovírus
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CV	Carga viral
CXCR4	Receptor de lectina tipo 4
DC	Célula dendrítica
DC-SIGN	Receptores de lectina tipo C
DCs	Doenças cardiovasculares
DCV	Doença cardiovascular
DHL	Desidrogenase láctica
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EBV	Epstein Baar
ELISCCR5	Receptor de quimiocina tipo 5
Env	Proteínas do envelope do HIV
FMT-HVD	Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado
Gag	Gene estrutural do HIV
GALT	Tecido linfóide do intestino
GP	Glicoproteína
gp120	Glicoproteína 120 do HIV
gp41	Glicoproteína 41 do HIV
GPI	Glicosilfosfatidilinositolse
HAART	Terapia anti-retroviral altamente ativa
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana

HLA	Antígeno leucocitário humano
HTLV	Vírus linfotrópico humano
IC	Intervalo de confiança
IgG	Imunoglobulina Gama
IgG	Imunoglobulina gama
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
IPCCB	Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema
IQR	Intervalo interquartil
KIRs	<i>Killer cell immunoglobulin-like receptors</i>
LBP	Proteína de ligação a LPS
LPS	Lipopolissacarídeo
LTR	<i>Long terminal repeat</i>
mCD14	CD14 de membrana
MD2	Fator de diferenciação mieloide 2
MIF	Intensidade média de fluorescência
MIP	<i>Macrophage Inflammatory Proteins</i>
NCRs	Receptores de citotoxicidade natural
Nef	Gene funcional do HIV
NF-κB	Fator de transcrição
NK	Células <i>natural killer</i>
NKG2A	Receptor de lectina tipo C
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
p17	Matriz proteica do HIV
p24	Capsídeo viral do HIV
pDC	Células dendríticas plasmocitoides
Pol	Gene estrutural do HIV
PSGL-1	Ligante leucocitário glicoproteico de P-selectina 1
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV
RANTES	<i>Regulated on Activation, Normal T Expressed e Secreted</i>
RNA	Ácido ribonucleico
ROS	Espécies reativas de oxigênio

RR	Risco relativo
sCD14	CD14 solúvel
sCD27	CD27 solúvel
sCD40L	CD40L solúvel
Sinan	Sistema de Informações de Agravos de Notificação
SIV	Vírus da imunodeficiência símia
T CD4+	Linfócito T auxiliar
T CD8+	Linfócito T citotóxico
TARV	Terapia anti-retroviral
<i>Tat</i>	Gene funcional do HIV
TB	Tuberculose
TBsTNFR-1	Receptor de TNF solúvel
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCR	Receptor de célula T
TGF	<i>Transforming growth factor</i>
TGI	Trato gastrointestinal
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
T_H1	Linfócitos T auxiliares 1
T_H17	Linfócitos T auxiliares 17
TLR	Receptores Toll-like
TNF	Fator de necrose tumoral
T_{regs}	Células T reguladoras
UNAIDS	<i>The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
<i>Ver</i>	Gene funcional do HIV
<i>Vif</i>	Gene funcional do HIV
<i>VIGIWEB</i>	Sistema de Vigilância Epidemiológica e Informações Digital
<i>Vpr</i>	Gene funcional do HIV
<i>Vpu</i>	Gene funcional do HIV
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE UNIDADES E SÍMBOLOS

/mm³	Por milímetro cúbico
%	Porcento
<	Menor
>	Maior
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual
=	Igual
mL	Mililitro
g/dL	Grama por decilitro
pg/mL	Picrograma por mililitro
mmol/L	Milimolar por litro
fL	Fentolitro
pg	Picrograma
mg/dL	Miligramma por decilitro
U/μL	Unidade por microlitro
UI/L	Unidade internacional por litro
RPM	Rotação por minuto
°C	Graus Celsius
X²	Qui-quadrado
μL	Microlitro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
2. REFERENCIAL TEÓRICO	22
2.1. Situação epidemiológica HIV e HIV/AIDS	22
2.2. O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	26
2.2.1. Características biológicas, estruturais, genômica e ciclo de vida.....	26
2.2.2. Patogênese da infecção pelo HIV	30
2.2.3. Resposta imune na evolução da doença pelo HIV	32
2.3. Alteração da dinâmica da doença com o advento TARV: ativação imune crônica	35
2.4. Fatores associados à inflamação crônica	37
2.5. Não adesão ao tratamento na infecção pelo HIV	40
2.6. Apresentação tardia da infecção pelo HIV	42
3. JUSTIFICATIVA	46
4. OBJETIVOS	47
4.1. Geral	47
4.2. Específicos.....	47
5. METODOLOGIA.....	48
5.1. Considerações éticas.....	48
5.2. Tipo, população e local do estudo	48
5.3. Critérios de inclusão	48
5.4. Critérios de exclusão	48
5.5. Abordagem dos pacientes.....	49
5.6. Obtenção dos dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais.....	49
5.7. Características gerais das comorbidades dos pacientes.....	49
5.8. Coleta das amostras biológicas.....	49
5.9. Obtenção do soro e armazenamento das amostras	50
5.11. Análise estatística	51
6. RESULTADOS	52
6.1. Avaliação de resultados preditores	52
6.2. Avaliação do aumento do risco de morte em PVHA sem tratamento prévio.....	55
7. DISCUSSÃO	61
8. CONCLUSÕES.....	66
9. REFERÊNCIAS.....	67
APÊNDICES	86

Apêndice A: Comparação dos parâmetros laboratoriais entre PVHIV entre os desfechos óbito e alta hospitalar.....	86
Apêndice B: Correlações entre marcadores imunológicos e contagem de células T CD4 na admissão entre PVHA que morreram.	79
Apêndice C: Manuscrito	80
ANEXOS.....	104
Anexo 1: Parecer consubstanciado do CEP.....	104
Anexo 2: Questionário de pesquisa.	107
Anexo 3: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	110

1. INTRODUÇÃO

Nos dias atuais, a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) não deveria mais ser um problema de saúde pública, devido à ampla distribuição da terapia antirretroviral (TARV) (BENZAKEN et al., 2019). O início precoce e a continuidade do tratamento, são determinantes para redução da carga viral e, conseqüente melhora do estado imunológico e da qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV (PVHIV) (DUBROCQ; RAKHMANINA, 2018). Nesse sentido, o Brasil tem respondido positivamente no combate ao HIV/AIDS, ofertando TARV por meio de um sistema de saúde pública unificado, universal e gratuito para toda a população (MANGAL et al., 2019).

Apesar disso, a desinformação, a não adesão à TARV, a pobreza e os estigmas sociais configuram barreiras para o total sucesso no combate à epidemia de AIDS no Brasil (PACOM; MEIRELES; SCHWARTZ BENZAKEN, 2018). O surgimento de mutações de resistência aos medicamentos do HIV também é um empecilho para a supressão viral através do tratamento contínuo (CHAVES et al., 2021). Em conjunto, o insucesso da TARV e a retenção insuficiente nos cuidados do HIV, são as principais causas de apresentação tardia aos serviços de saúde, aumentando a probabilidade de doença avançada pelo HIV, caracterizada por elevados risco de infecções oportunistas e morte (PACOM; MEIRELES; SCHWARTZ BENZAKEN, 2018).

Apresentadores tardios são pessoas que se apresentam para atendimento com uma contagem de células CD4⁺ inferior a 350 células/mm³ ou com um evento definidor de AIDS (ANTINORI et al., 2011). A apresentação tardia (AT) pode resultar do atraso no início da TARV (referida como pessoa sem experiência em TARV) ou da baixa adesão à TARV. Ambos contribuem para a deterioração do sistema imunológico, favorecendo a evolução para a doença avançada, definida por uma contagem de células CD4⁺ inferior a 200 células/mm³ ou por critérios (estágio 3 e 4) estabelecidos pela OMS, quando associada à infecções oportunistas específicas (ANTINORI et al., 2011).

A AT nos cuidados ao HIV apresenta sérios problemas de saúde, como aumento da transmissão, altos custos de saúde, aumento da mortalidade, desenvolvimento precoce de infecções oportunistas e aumento do risco de resistência aos medicamentos da terapia antirretroviral (ARAÚJO-PEREIRA et al., 2023; BOYD et al., 2020; CHAVES et al., 2021; SUN et al., 2021). Agravando este cenário, mesmo no primeiro ou segundo ano após apresentação, a probabilidade de morte associada à AIDS continua elevada (MOCROFT et al., 2015). Assim, embora a progressão do HIV para uma doença crônica e a taxa de mortalidade por AIDS tenham reduzidos, a doença avançada permanece com risco maior de morte, tanto

para os pacientes virgens de TARV, quanto para os pacientes em experiência de TARV que a interromperam (DAT et al., 2021; GAMA et al., 2021; KITENGE et al., 2023).

Um evento clássico da infecção pelo HIV é a depleção de células T CD4⁺ que ocorre durante todos os estágios da doença. No início da infecção primária, ocorre uma depleção preferencial de células T CD4⁺ do trato gastrointestinal (TGI), onde mais de 60% dos linfócitos T residem (BRENCHLEY et al., 2008; GORI et al., 2008). Do total de células T CD4⁺ do intestino, as células T auxiliares (T_H) 17 estão massivamente esgotadas, levando o comprometimento da função de barreira intestinal e à ativação imunológica excessiva, referida como o papel central para a doença do HIV (GORI et al., 2008; WILFLINGSIEDER et al., 2015). Além disso, a viremia em PVHIV virgens de TARV ou que não aderiram à TARV, contribui para a rápida progressão da doença e morte, mesmo durante o regime de TARV (BRENCHLEY et al., 2006b; BRITES-ALVES et al., 2018; HILEMAN; FUNDERBURG, 2017; SANDLER; DOUEK, 2012; ZICARI et al., 2019).

Já foi descrito que PVHIV virgens de TARV apresentam níveis elevados de ativação imunológica e de marcadores inflamatórios em comparação aquelas tratadas regularmente (DE LUCA et al., 2013; DUPREZ et al., 2012; HUNT; LEE; SIEDNER, 2016; KULLER et al., 2008; MWENGE et al., 2017; TENORIO et al., 2014). Recentemente avaliamos biomarcadores imunológicos em pacientes hospitalizados com HIV com doença avançada. De um pequeno número dos marcadores analisados, a interleucina-8 (IL-8) foi um marcador na previsão de mortalidade em pacientes com HIV/AIDS (GAMA et al., 2021). Cabe citar que a tempestade de citocinas ganhou muita atenção na pandemia de COVID-19 devido o aumento dos níveis de citocinas acompanhados da falência fulminante de múltiplos órgãos (LIU et al., 2020).

As citocinas e outros mediadores imunológicos solúveis, como quimiocinas e fatores de crescimento, têm significado prognóstico na clínica médica. No entanto, não é claro se o uso regular de TARV influencia os níveis de citocinas circulantes, ou se, o a experiência irregular de TARV poderia favorecer o ganho de células T CD4⁺ e influenciar os níveis de citocinas circulantes. Assim, os marcadores imunológicos surgem como uma forma conveniente de avaliar a ativação imune e inflamação, figurando também como potenciais preditores de mortalidade em PVHIV não tratadas (HATTAB et al., 2015). Desse modo, o presente estudo teve como objetivo avaliar o risco de morte de pessoas virgens de TARV e não aderentes à TARV de PVHA hospitalizadas com doença avançada. Além de avaliar 27 mediadores imunológicos (citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento) como preditores de mortalidade.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Situação epidemiológica HIV e HIV/AIDS

De acordo com a última revisão oficial feita pelo CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), a Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA - em inglês: *acquired immunodeficiency syndrome* - AIDS), é uma doença infecciosa causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e caracteriza-se principalmente por tornar seus portadores imudeprimidos ou imunodeficientes quando a contagem absoluta de células T CD4+ for < 200 células/mm³ de sangue, ou o percentual de CD4 for $< 14\%$ (CASTRO et al., 1993). Desde o surgimento epidemia mundial na década de 1980, a infecção HIV/AIDS ainda figura como um relevante problema de saúde pública, mesmo com todos os inúmeros avanços nas políticas de saúde pública conquistados nos últimos anos, fato este, a ser comprovado pelos atuais relatórios epidemiológicos emitidos (GUIMARÃES et al., 2017).

O recente levantamento da *The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS) apontou 1,3 milhão de novas infecções pelo HIV no mundo em 2022, alcançando um total de 39 milhões de pessoas vivendo com HIV (UNAIDS, 2023). Em contrapartida, as mortes por causas associadas à AIDS reduziram 69% desde o pico de 2004. Estima-se que, em 2022, cerca de 630.000 de pessoas morreram de doenças relacionadas à AIDS em todo o mundo, em comparação com 2 milhões de pessoas em 2004 e 1,3 milhão de pessoas em 2010. Nesse contexto, foi observada uma redução de 55% no sexo feminino e 47% no sexo masculino na mortalidade relacionada à AIDS desde 2010 (UNAIDS, 2023).

A constante redução das taxas de mortalidade nesta população ainda tende ao declínio, uma vez que as pessoas que fazem o uso da terapia antirretroviral (TARV) estão apresentando maiores índices de sobrevivência (GUIMARÃES et al., 2017; MAARTENS; CELUM; LEWIN, 2014). O efeito do advento da TARV pode ser observado no número dessas pessoas com acesso a terapia, que atingiu 29,8 milhões em 2022, enquanto que em 2010 era de 7,7 milhões. Esse dado aponta que 76% de todas as pessoas vivendo com HIV aderiram ao tratamento em 2022 (UNAIDS, 2023). Esse efeito também foi observado nos índices de novas infecções, com uma redução de 2,1 milhões para 1,3 milhão entre 2010 e 2022, perfazendo um declínio de 38% (ABBAR et al., 2020). Ao considerar o pico da epidemia em 1996 e o momento atual as taxas de novas infecções por HIV reduziram em torno de 59% (UNAIDS, 2023).

No Brasil, foram notificados pelo Sistema de Informações de Agravos de Notificação (Sinan) entre os anos de 2007 e 2020, 434.803 casos de infecção pelo HIV. A região que apresentou maior número de casos foi a Sudeste, com 183.901 (42,3%), seguida pelo Nordeste

com 89.988 (20,7%), Sul com 84.242 (19,4%), Norte com 42.957 (9,9%) e Centro-Oeste com 33.715 (7,7%) (BRASIL, 2023). No ano de 2021, foram notificados 40.880 casos de infecção pelo HIV, sendo 5.494 (13,4%) casos na região Norte, 10.896 (26,7%) no Nordeste, 13.926 (34,1%) no Sudeste, 6.899 (16,9%) no Sul e 3.665 (8,9%) no Centro-Oeste (BRASIL, 2023).

Do início da epidemia de Aids no Brasil em 1980 até 2022, foram notificados no país 1.088.536 casos. A pandemia de Covid-19 causou um importante impacto nas notificações de Aids e resultou na queda de 20,1% nos registros. Essa redução está relacionada aos efeitos da subnotificação de casos devido à sobrecarga dos serviços de saúde. Em 2022, a taxa de novos casos foi de 21,9 casos por 100 mil habitantes. A distribuição percentual dos casos de Aids de 1980 até 2022, mostra uma concentração nas regiões Sudeste e Sul, correspondendo cada qual a 50,1% e 19,7% do total de casos; por sua vez, as regiões Nordeste, Norte e Centro-Oeste correspondem a 16,7%, 7,1% e 6,3% do total dos casos, respectivamente. Nos últimos cinco anos (2017 a 2021), a região Norte apresentou uma média de 4,4 mil casos ao ano; o Nordeste, 8,7 mil; o Sudeste, 13,7 mil; o Sul, 6,7 mil; e o Centro-Oeste, 2,9 mil (BRASIL, 2023).

A taxa de detecção de Aids vem caindo no Brasil. Nos últimos dez anos, as regiões Sul e Sudeste apresentaram tendência de queda, com 41,8% e 38,1% de decréscimo, respectivamente: em 2011, as taxas de detecção de aids dessas regiões foram de 35,1 e 23,4, passando para 20,4 e 14,5 casos por 100 mil habitantes em 2021. Já a região Norte teve incremento de 21,0% no mesmo período, com variação entre 21,5 casos por 100 mil habitantes em 2011 e 26,0 casos por 100 mil habitantes em 2021 (Figura 1) (BRASIL, 2023).

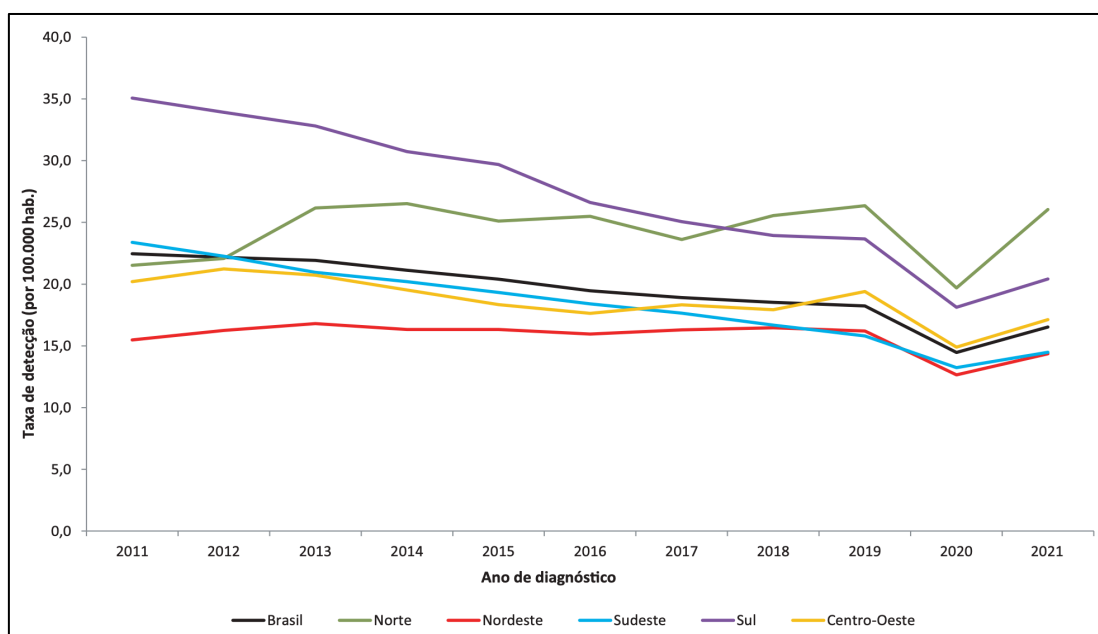


Figura 1: Taxa de detecção de Aids (por 100.000 hab.) segundo região de residência, por ano de diagnóstico. Brasil, 2011 a 2021. Boletim epidemiológico HIV/AIDS 2023 (BRASIL, 2023).

Em 2021, o estado do Amazonas atingiu o patamar de primeiro estado da federação com maior incidência de Aids (Figura 2). Neste mesmo ano, o ranking das unidades federais (UF) referente às taxas de detecção de Aids mostrou que o Amazonas apresentou a maior taxa, com 39,7 casos por 100 mil habitantes. Além disso, o estado apresentou um coeficiente de mortalidade de 8,2 óbitos por 100 mil habitantes, valor este 50% maior que o coeficiente nacional de 4,2 óbitos a cada 100 mil habitantes (Figura 3) (BRASIL, 2023).

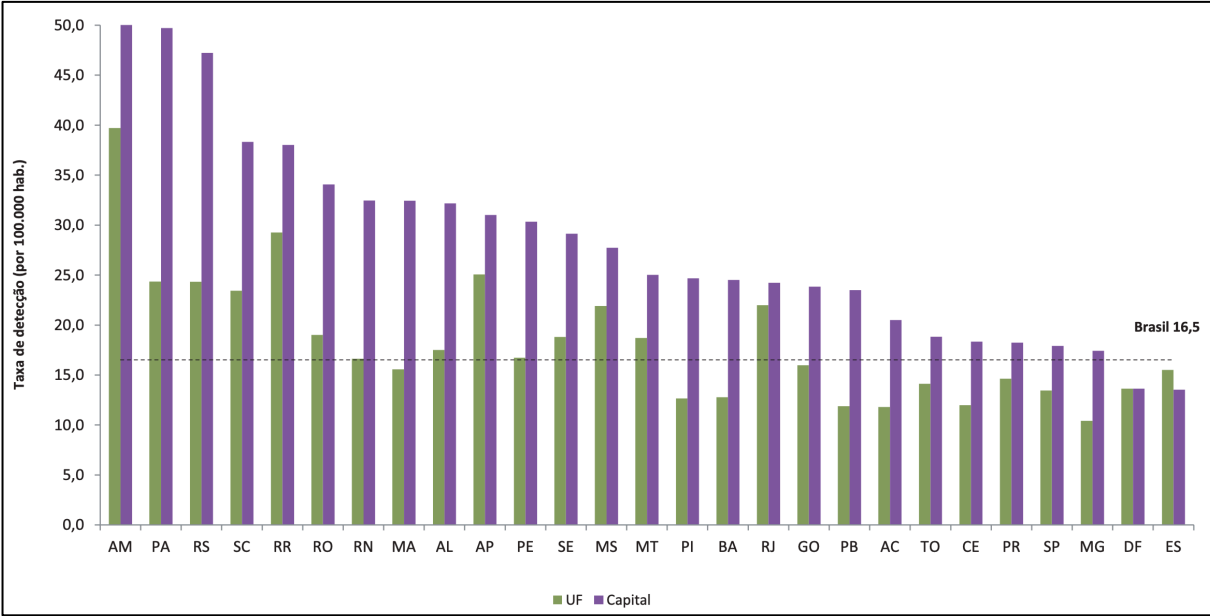


Figura 2: Taxa de detecção de aids (por 100.000 hab.) segundo UF e capital de residência. Brasil, 2019. Boletim epidemiológico HIV/AIDS 2021(BRASIL, 2023).

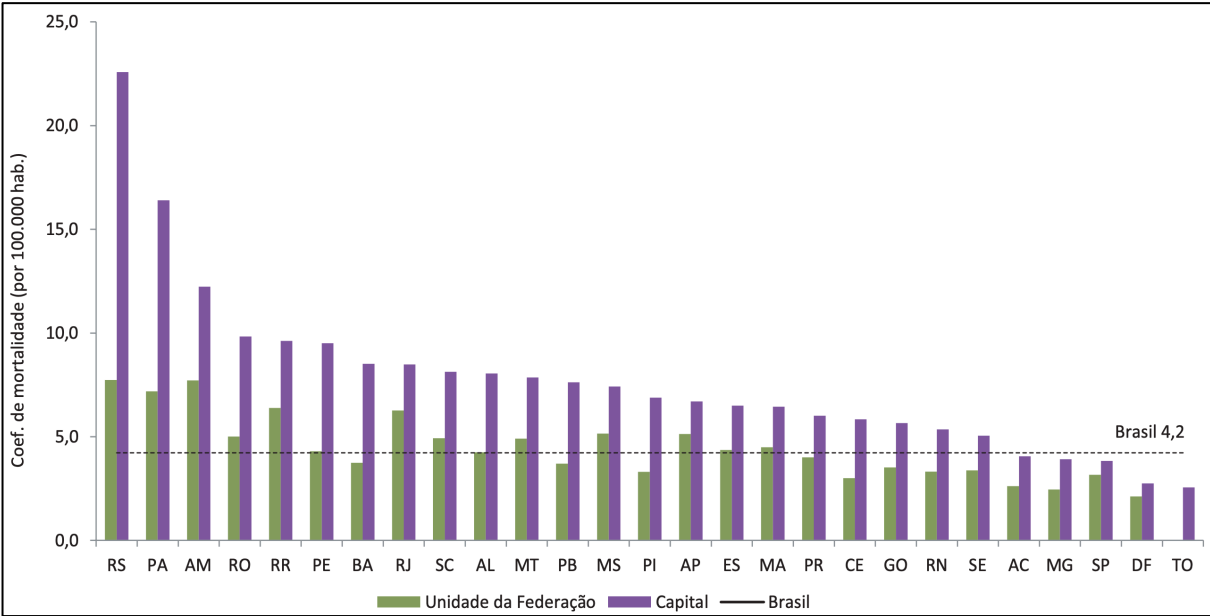


Figura 3: Coeficiente de mortalidade padronizado de AIDS (por 100.000 hab.), segundo UF e capital de residência. Brasil, 2021. Boletim epidemiológico HIV/AIDS 2023 (BRASIL, 2023).

Um recente levantamento da situação epidemiológica de HIV/AIDS no Amazonas entre 2001 e 2012, observou que apesar de uma ligeira redução dos índices epidemiológicos associados a HIV/AIDS nos últimos anos, o quadro de epidemia no estado ainda está distante de uma estabilização, principalmente devido ao crescimento da incidência de AIDS, do índice de mortalidade e diagnósticos tardios (Figura 4) (OLIVEIRA et al., 2015).

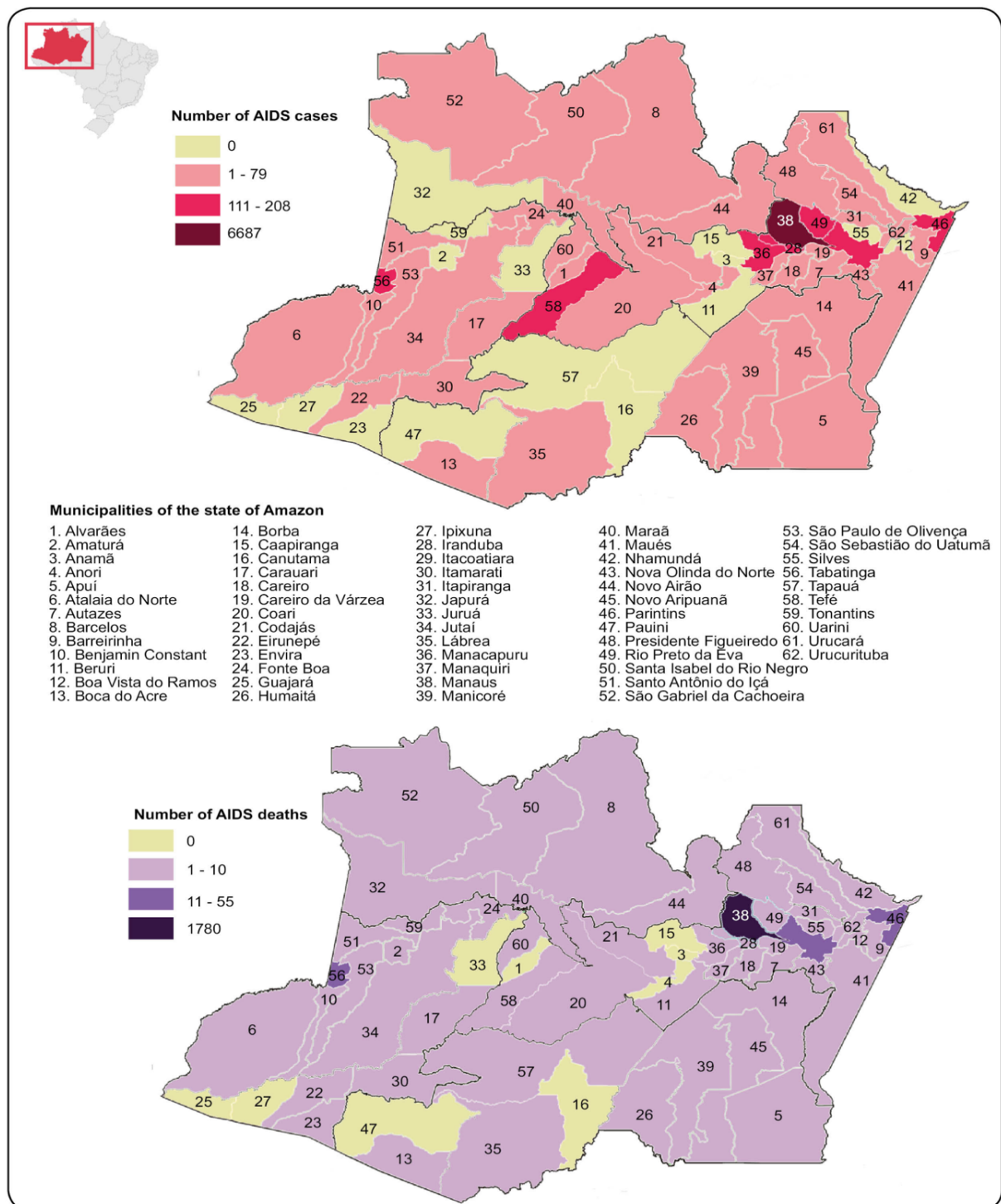


Figura 4: Casos de AIDS e mortes relacionadas com AIDS por município, Estado do Amazonas, 2001-2012. (OLIVEIRA et al., 2015).

Entre os dados descritos pelo estudo destacam-se o aumento no número absoluto de casos de Aids no Amazonas, que foi de 300 casos em 2001, para 783 casos em 2012, bem como o crescimento no número anual de óbitos, evoluindo de 102 óbitos em 2001 para 216 em 2011. No mais, em 2012, foram notificadas mortes associadas à Aids em 46 municípios do estado, com a maior prevalência (85,9%) na capital Manaus (Figura 4) (OLIVEIRA et al., 2015). Este mesmo estudo, aponta que questões como o isolamento geográfico, barreiras logísticas e a população cultural e eticamente diversificada, colaboraram com a disseminação da epidemia para o interior do estado, dificultando o seu controle (OLIVEIRA et al., 2015).

Os dados mais atuais do Sistema de Vigilância Epidemiológica e Informações Digital (VIGIWEB) da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), apontam que no ano de 2019 a instituição registrou 60 novos casos de infecção pelo HIV, 578 novos casos de infecção pelo AIDS e 212 mortes relacionadas à AIDS (FMT-HVD, 2019).

2.2. O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

2.2.1. Características biológicas, estruturais, genômica e ciclo de vida

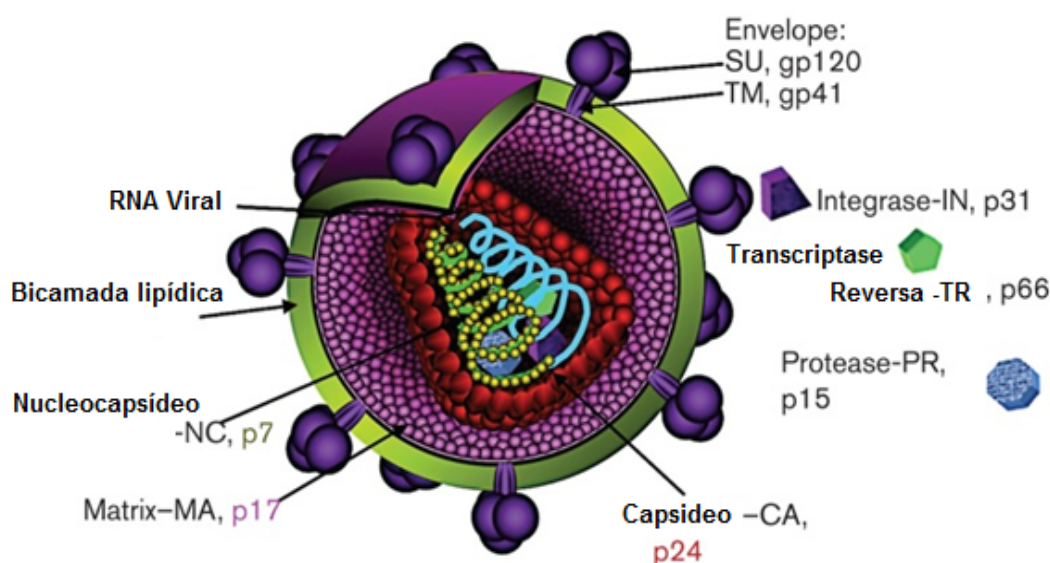


Figura 5: Estrutura do vírus HIV. Representação esquemática de uma partícula viral madura do vírus HIV. (Adaptado de Steckbeck et al., 2013).

O HIV é um retrovírus envelopado pertencente ao gênero *Lentivirus*. O envelope viral é formado por uma bicamada lipídica derivada da célula do hospedeiro, contendo as glicoproteínas gp120 e gp41, importantes para a entrada do vírus nas células do hospedeiro. Internamente, uma matriz proteica (p17) envolve o capsídeo viral (p24). No interior do capsídeo

encontra-se o genoma viral, constituído de duas moléculas de RNA de fita simples, associado a três enzimas virais: transcriptase reversa, integrase e protease (Figura 6) (RAJARAPU G, 2014; TEIXEIRA et al., 2011) .

O genoma viral completo do HIV é constituído de nove genes flanqueados por longas sequencias terminais repetidas LTRs (do inglês *long terminal repeat*) (Figura 7). As LTRs atuam regulando a expressão dos genes virais, a integração viral no genoma do hospedeiro e a replicação viral. Os nove genes são responsáveis por codificar as proteínas virais e podem ser estruturais (*env*, *gag* e *pol*) e funcionais (*tat*, *ver*, *nef*, *vif*, *vpr* e *vpu*) (NAGATA et al., 2017; SUNDQUIST; KRÄUSSLICH, 2012).

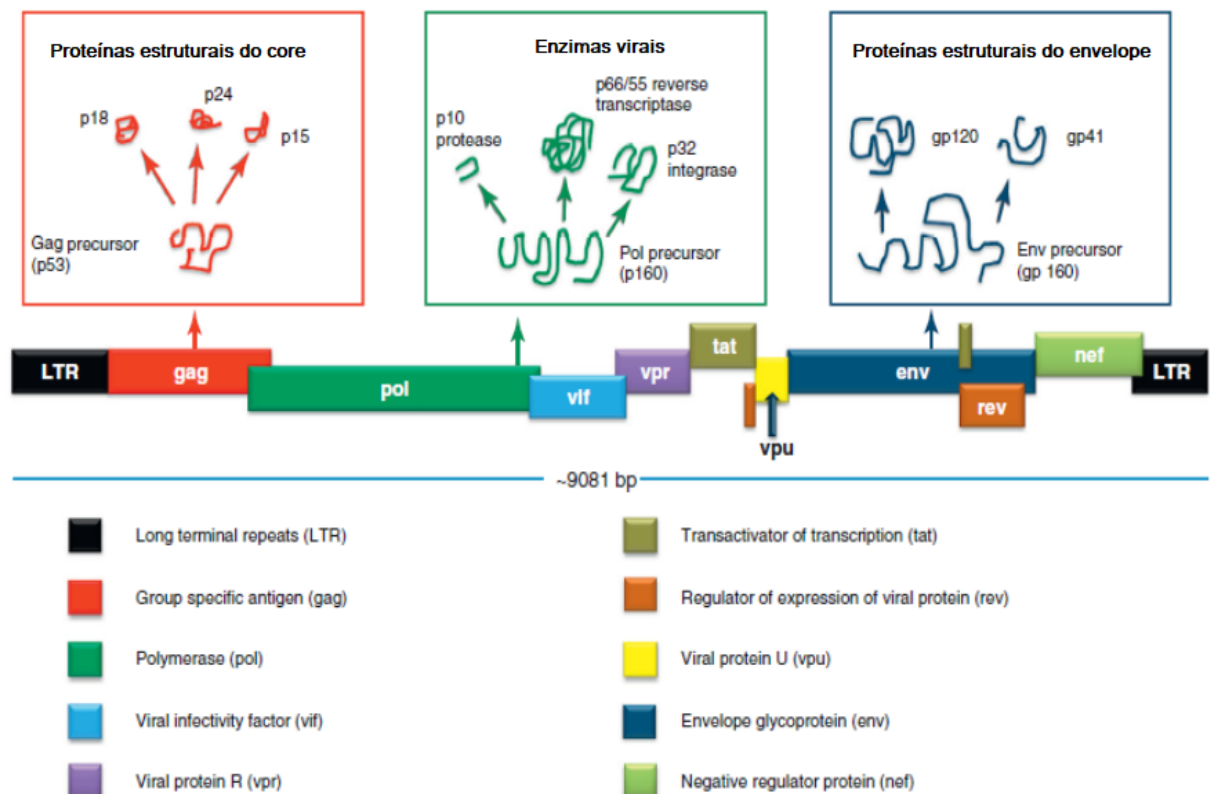


Figura 6: Organização genômica do vírus HIV. **LTR** – Transcrição do genoma viral; integração do DNA viral no genoma da célula hospedeira; local de ligação para fatores de transcrição do hospedeiro. **Gag** – proteínas do centro do nucleocapsídeo e da matriz. **Pol** – Transcriptase reversa, protease, integrase e ribonuclease. **Env** – proteínas do envelope viral (gp120 e gp41). **Vif** – supera os efeitos inibidores das enzimas da célula hospedeira (APOBEC3G), promove a replicação viral. **Vpr** – aumenta a replicação viral; promove infecção dos macrófagos pelo HIV; bloqueia progressão do ciclo celular. **Tat** – necessária para alongamento dos transcritos virais. **Ver** – promove a exportação nuclear de RNAs virais incompletas. **Vpu** – regula de forma inibitória a expressão da célula CD4 do hospedeiro; acentua a liberação dos vírus das células; neutraliza o fator de restrição teterina do hospedeiro. **Nef** – regula de forma inibitória a expressão da célula CD4 do hospedeiro e do MHC-I do hospedeiro; acentua a sinalização intracelular para facilitar a replicação viral (Adaptado de Rajarapu, 2014).

O gene *gag* codifica proteínas estruturais do núcleo, como a da matriz (p17), do capsídeo (p24) e do nucleocapsídeo (p7/p9) (CONNOR & HO, 1992; MURPHY, 2014). O gene *env* codifica as glicoproteínas gp120 e gp41, que não estão covalentemente associadas uma à outra e são importantes para a infecção das células (ARRILDT et al., 2012). O gene *pol* é responsável por codificar as enzimas virais transcriptase reversa, integrase e protease, altamente relevantes à replicação viral (NAGATA et al., 2017). Dentre os três genes estruturais, o *env* é o que possui maior variabilidade genética. Variações nas sequências dos genes *gag* e *pol* podem induzir à geração de vírus inviáveis, porém, as sequências *env* aceitam um elevado número de substituições, que em sua maioria favorecem o escape do vírus aos mecanismos da imunidade do hospedeiro (CONNOR & HO, 1992). Além destes genes, comumente encontrados também em outros retrovírus, o genoma do HIV, como visto acima, possui outros seis genes funcionais ou reguladores, que são eles *tat*, *ver*, *nef*, *vif*, *vpr* e *vpu* (NAGATA et al., 2017) (Figura 2). Esses genes codificam proteínas que afetam a replicação viral e a infectividade de diversas maneiras (MURPHY, 2014).

Dois destes genes, *tat* e *rev*, desempenham funções regulatórias de essenciais para a replicação viral (BAGASHEV; SAWAYA, 2013; WILLIAMSON, 2015). Os outros quatro, *nef*, *vif*, *vpr* e *vpu*, são essenciais para a eficiente produção do vírus *in vitro* (NAGATA et al., 2017). Mais detalhadamente, o gene *tat* regula a transcrição de LTRs pela ligação aos transcritos virais. O gene *rev* é responsável pela migração do RNA mensageiro (RNAm) do núcleo para o citoplasma para tradução de novas proteínas de *env*, *gag* e *pol*. O gene *nef* está envolvido na replicação do HIV-1 *in vivo*, além de inibir a expressão das células CD4 e do MHC de classe I do hospedeiro. O gene *vif* atua na fase de maturação viral mediante o desenvolvimento da estrutura cônica do capsídeo, que está envolvida na infectividade dos vírions em células não infectadas. Esse gene também pode interromper a atividade antiviral da enzima humana APOBEC (enzima citidina desaminase que muda ácidos nucléicos virais) por degradação proteossômica, inibindo sua entrada nos vírions. O gene *vpu* atua na liberação de vírions de células infectadas mediante o brotamento das partículas virais recém produzidas. O gene *vpr* atua aumentando a replicação viral em células que não estão em divisão, promove a infecção dos macrófagos pelo HIV e bloqueia a progressão do ciclo celular (MURPHY, 2014).

A infecção pelo HIV inicia através interação entre a gp120 e o receptor CD4 da célula alvo, que por sua vez interage com os coreceptores de quimiocina CCR5 ou CXCR4, como demonstrado na Figura 8 (MAARTENS; CELUM; LEWIN, 2014). Ao ligar-se ao receptor CD4, a gp120 sofre alterações conformacionais e expõe os sítios de ligação para o correceptor. Após essas interações, a gp41 ancora o complexo gp120/gp41, ocasionando a fusão do envelope

viral na membrana celular hospedeira e, em seguida, ocorre a liberação do capsídeo do vírus no citoplasma da célula e, por conseguinte, do RNA genômico viral e das enzimas virais no citoplasma da célula do hospedeiro (BARRÉ-SINOUSSE, 1996; FREED, 2001). Passado este processo, inicia-se às fases de transcrição do ácido ribonucleico (RNA) viral em ácido desoxirribonucleico (DNA) por meio da enzima transcriptase reversa e, posteriormente ocorre a duplicação do DNA viral, que em seguida será inserido no genoma do hospedeiro por intermédio da integrase, outra enzima do vírus (BARRÉ-SINOUSSE, 1996).

Em seguida, os processos de transcrição e tradução das proteínas virais ocorrem em sequência, por ação da enzima protease. A etapa de montagem e liberação dos *vírions* da célula ocorrem pelo processo de brotamento sendo que, parte da membrana plasmática do hospedeiro originará à cápsula viral (FREED, 1998). Após liberação da partícula imatura, ocorre o processo de maturação no qual os vírus são formados. Ao final, além dos diversos efeitos citopáticos virais, os índices de replicação viral podem atingir níveis tão elevados que induzem à morte da célula (PEÇANHA; ANTUNES; TANURI, 2002; PIATAK et al., 1993; OLIVEIRA et al., 2009).

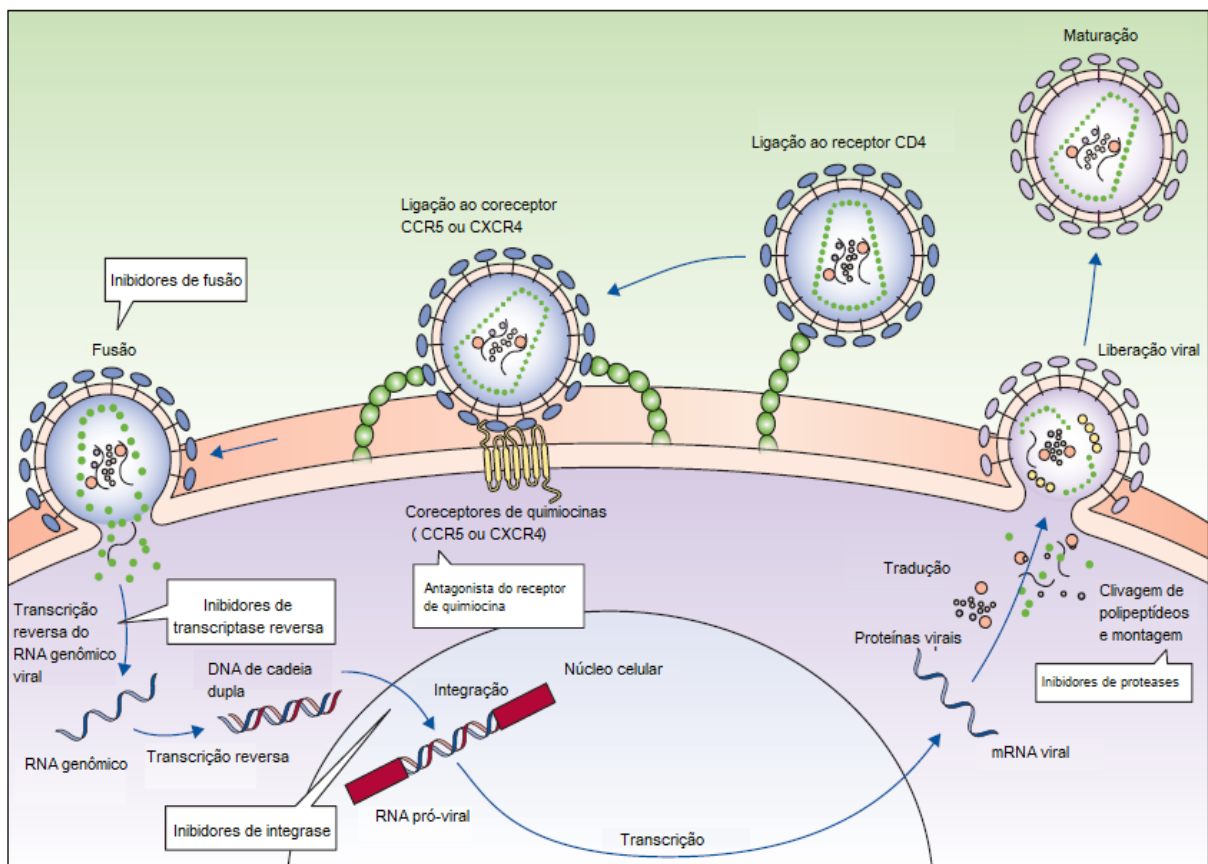


Figura 7: Ciclo de vida do vírus HIV. (Adaptado de MARTEENS, CELUN, LEWIN et al., 2014).

2.2.2. Patogênese da infecção pelo HIV

A infecção pelo HIV começa com uma fase aguda, que é em partes controlada pela resposta imune, e evolui para uma infecção progressiva crônica dos tecidos linfoides periféricos (KUMAR et al., 2010). O vírus tipicamente entra no organismo através do epitélio das mucosas. Os eventos patogênicos e manifestações clínicas após a infecção podem ser divididos em três fases: (1) infecção primária ou fase aguda: período de tempo a partir da infecção inicial pelo HIV-1 até o desenvolvimento da resposta de anticorpos (0-12 semanas); (2) fase assintomática ou de latência clínica (1-15 anos) e (3) fase sintomática ou AIDS, onde surgem as doenças que definem a AIDS (Figura 9). (LETVIN; WALKER, 2003; STEVENSON, 2003; KUMAR et al., 2010).

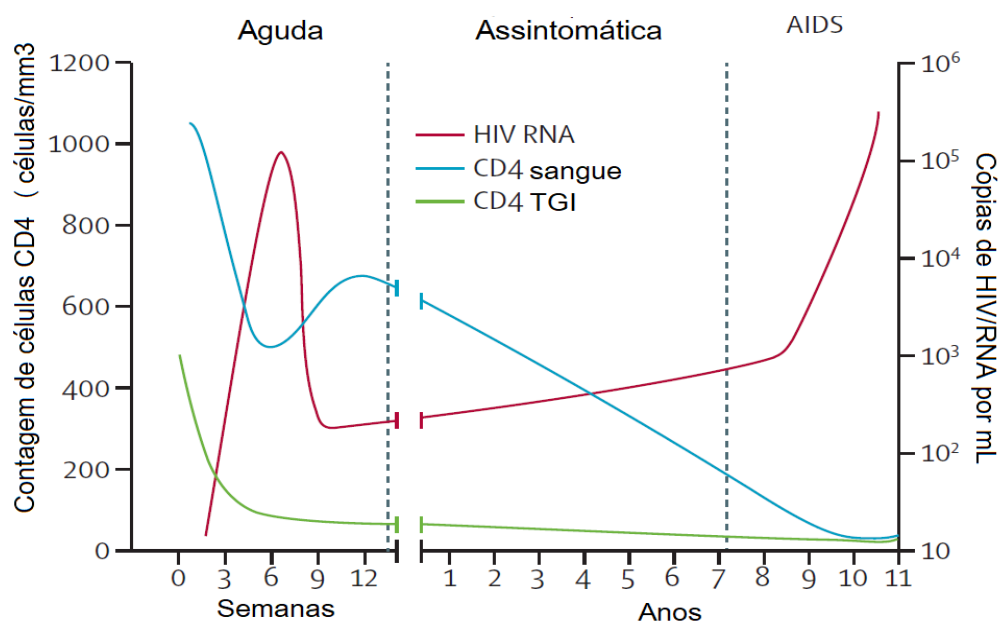


Figura 8: Evolução clínica da infecção pelo HIV. TGI: trato gastrointestinal (Adaptado de MAARTENS; CELUM; LEWIN et al., 2014).

A infecção pelo HIV começa sem sintomas ou mal-estar e é acompanhada por pequenas mudanças no sistema imunológico. Esta fase pode-se estender até três meses após a infecção, que culmina na soroconversão com a detecção de anticorpos específicos para HIV, período conhecido como “janela imunológica” (NAIF, 2013).

A infecção primária ou aguda é caracterizada pela infecção dos linfócitos T CD4⁺ de memória nos tecidos linfoides das mucosas e pela morte de um grande número de células infectadas. Os tecidos das mucosas são grandes reservatórios de linfócitos e um importante local de residência de linfócitos T de memória, esta perda local causa uma exponencial depleção de linfócitos, tanto que, poucas células infectadas são detectáveis no sangue e outros tecidos (BRENCHLEY; PRICE; DOUEK, 2006; HAASE, 2005).

Após a infecção das mucosas ocorre a disseminação do vírus e o desenvolvimento de respostas imunes do hospedeiro, denominado viremia primária (KUMAR et al., 2010). As células dendríticas (DC – do inglês: *dendritic cells*) do epitélio capturam o vírus no local de entrada e migram para os linfonodos, onde elas disseminam o vírus para os linfócitos T CD4⁺ através de contato direto de célula à célula. Esse processo de replicação induz à viremia secundária, quando um alto número de partículas do vírus está presente no sangue. O vírus dissemina-se pelo corpo devido a infecção de linfócitos T CD4⁺, macrófagos e DC nos tecidos linfoides periféricos (KUMAR et al., 2010). Enquanto a infecção se dissemina, o indivíduo desenvolve respostas imunes humorais e celulares antivirais (GANDHI; WALKER, 2002). Estas respostas são evidenciadas pela soroconversão e pelo desenvolvimento de linfócitos citotóxicos CD8⁺ (T CD8⁺) para o vírus, contendo parcialmente a infecção e a produção viral (STAPRANS; FEINBERG, 2004; KUMAR et al., 2010).

Após a resolução do quadro de infecção primária e a soroconversão, o indivíduo entra na fase crônica, porém com poucas ou nenhuma manifestações clínicas, portanto, sendo esta fase assintomática, sendo conhecida como fase de latência clínica do HIV. Esta fase pode durar de vários meses a alguns anos. A replicação viral é mantida no baço e nos linfonodos, contudo, há um balanço entre a destruição das células T CD4⁺ e sua produção. Dessa forma, ocorre uma destruição lenta e gradativa de células T CD4⁺, macrófagos e DC (BARTLETT; MOORE, 1999; GESKUS et al., 2007).

A fase final da infecção é a progressão para a AIDS, caracterizada por colapso das defesas do hospedeiro. Esse colapso leva a infecção a uma evolução para doença grave, caracterizada pelo aparecimento de comorbidades e co-infecções, que podem resultar ao óbito (KUMAR et al., 2010). Essa etapa é marcada pela intensa e progressiva depleção das células T CD4⁺ (FORSMAN; WEISS, 2008). Concordou-se que os indivíduos infectados desenvolvem a AIDS quando a carga viral é alta e a contagem de T CD4⁺ é menor que 200 mm³ (NAIF, 2013). Essa depleção é intensificada pelo aumento de apoptose de linfócitos infectados e não infectados pelo HIV (FORSMAN; WEISS, 2008). Ocorrem a produção e/ou ativação de citocinas pro e anti-inflamatórias que refletem uma intensa replicação viral associada a uma

imunossupressão que predispõe às infecções oportunistas e/ou neoplasias (GANDHI; WALKER, 2002).

2.2.3. Resposta imune na evolução da doença pelo HIV

Uma das principais características da patogênese do HIV é a incapacidade do sistema imune controlar e eliminar o vírus, e os eventos iniciais após a infecção viral tem recebido maior destaque, já que as respostas primárias em infecções virais comuns geralmente são suficientes para eliminar o vírus. Com o vírus HIV estas respostas não são eficientes, tão pouco na eliminação do patógeno, visto que se trata de um representante da família lentivirus. A resposta imune gerada em um primeiro momento é capaz de reduzir a carga viral, no entanto, não é anticorpo dependente como nos vírus comuns, visto que nesta fase inicial não há seroconversão. Tal evento dificulta até a detecção diagnóstica em alguns casos (MOGENSEN et al., 2010).

Na fase aguda da infecção pelo HIV, a resposta imune é caracterizada pelo reconhecimento inicial do vírus por DC's, que desempenham um papel importante na patogênese da doença, ocorrendo já nos estágios iniciais e permanecendo durante toda a infecção (TURVILLE et al., 2001). Isto ocorre porque estas células são os alvos primários do vírus após a exposição da mucosa, podendo também ser utilizadas como um reservatório viral (MCMICHAEL et al., 2010).

O evento inicial para que o HIV infecte uma DC é a ligação ao receptor CD4, através da proteína gp120, e aos co-receptores CCR5 ou CXCR4. As DCs também são capazes de capturar o HIV através de receptores de lectina, em especial, o CD209, também chamado de DC-SIGN (*Dendritic cell – specific ICAM3 grabbing non-integrin*) (MANCHES; FRLETA; BHARDWAJ, 2014; TURVILLE et al., 2002). A interação entre o HIV-1 e o receptor DC-SIGN induz a internalização do vírus, mantendo-o intacto no endossomo, e ao realizar o transporte do vírus para os linfonodos, as DC aumentam a probabilidade de infecção dos linfócitos T CD4⁺ e, e a subsequente e rápida disseminação do vírus nas células do hospedeiro (MARTIN-GAYO; YU, 2017; SABATTÉ et al., 2007).

Já foi demonstrado na infecção pelo HIV, que células dendríticas plasmocitoides (pDC) são capazes de gerar um estado antiviral caracterizado pela produção de grandes quantidades de IFN- α e outras quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias a partir do reconhecimento do RNA viral via TLR7 (MANCHES; FRLETA; BHARDWAJ, 2014). Porém, estudos demonstraram que as pDC também podem induzir a diferenciação das células T

reguladoras (T_{reg}) e secreção de IL-10 suprimindo a ativação de células T efetoras (MANCHES et al., 2008). Além disso, essa resposta é capaz de reduzir populações de células T_H17 durante a infecção, levando a perda da integridade intestinal e consequente translocação microbiana, favorecendo o rápido progresso para a AIDS (BRENCHLEY et al., 2006a; FAVRE et al., 2009).

A ativação das células *natural killer* (NK) também possui importante papel na infecção pelo HIV, configurando um importante mecanismo antiviral em estágios precoces da infecção, antes do desenvolvimento de respostas mediadas por linfócitos T e B (HENS et al., 2016). As principais ações efetoras das NK incluem a promoção do estado antiviral e antitumoral através da produção de IFN- α e outras citocinas pró-inflamatórias e a modulação da resposta adaptativa (MAILLIARD et al. 2003; HENS et al., 2016).

Outra função no estado antiviral é a lise de células infectadas pela ação das enzimas perforinas, que criam poros na membrana das células-alvo, e granzimas, que penetram nas células, matando-as por apoptose (CRUVINEL et al., 2010). Os receptores expressados por estas células, se apresentam de forma similar às imunoglobulinas e são denominados de *Killer cell immunoglobulin-like receptors* (KIRs) CD94 ou NKG2A e receptores de citotoxicidade natural (NCRs) (SCULLY & ALTER, 2016). Os receptores KIR, de modo particular, durante a fase aguda da infecção pelo HIV, demonstram possuir um importante papel no reconhecimento de peptídeos do HIV-1, cujo desfecho induziria a ativação de células NK (ALTER et al., 2007; SCULLY & ALTER, 2016). No entanto, defeitos na função dessas células podem induzir à progressão da doença. É conhecido que o HIV reduz a expressão do HLA, dessa forma as células NK ficam ativadas para a lise das células-alvo. Contudo, o vírus também reduz a expressão das moléculas HLA-A e B, mas pode manter a expressão do HLA-C, favorecendo a evasão do reconhecimento pelas NK (FLORES-VILLANUEVA et al., 2001; LEAL et al., 2017). Estudos envolvendo alelos HLA-B tem demonstrado associação com o baixo declínio de linfócitos T CD4⁺, células que possibilitam conhecer a progressão da infecção (MARTIN et al., 2002; JENNES et al., 2006). Outras alterações funcionais das NK, como a diminuição do conteúdo de granzima A e perforina, refletem em uma maior infectividade do vírus e progressão da doença, por reduzirem a capacidade citolítica dessas células (PORTALES et al., 2003). A diminuição de receptores NCR também pode comprometer o *clearance* viral destas células durante a fase aguda da infecção (VIEILLARD et al., 2005; TERRA-JÚNIOR et al., 2016).

De modo geral, a resposta imune durante a fase aguda da infecção pelo HIV compreende o reconhecimento do vírus pelas DCs. Esta interação leva a ativação destas células,

e uma vez ativadas secretam IL-12, IL-15, IL-18 e IFN- α que estimulam as células NK, que por sua vez secretam IFN- γ , que atua na maturação de DCs e estimula a resposta T_H1. Contudo, durante a infecção esta resposta pode ser prejudicada (ALTFELD et al., 2011).

Mas estes mecanismos de defesas primários, não são eficientes contra o HIV, o vírus passa a infectar as células T CD4+, apresentando um elevado potencial de replicação nestas células. As células T CD4+ ativadas são altamente passíveis à replicação viral, porém, as células T quiescentes não sustentam retrotranscrição, integração e expressão do genoma viral. Isso se dá a presença de baixos níveis de nucleotídeos, ATP e fatores de transcrição (COIRAS et al., 2009). Uma das principais formas com que o HIV mantém a sua replicação e infectividade viral nas células T CD4+ é a partir de mecanismos que promovem a imunomodulação destas células, principalmente via TCR (NERI et al., 2011). Contudo, ainda que ocorra a manutenção da infectividade viral em células T CD4+ ativadas ou quiescentes, a infecção direta pelo HIV-1, apoptose das células ativadas e a morte das células infectadas pelos linfócitos T CD8+ culminam na elevada depleção das células T CD4+ durante a infecção (HAZENBERG et al., 2000).

Anormalidades funcionais nas células T CD4+, como falha na divisão celular, foram associadas à perda na resposta imunitária a antígenos de memória, aloantígenos e mitógenos (CLEIRICI et al., 1989). Defeitos de proliferação foram associados à expressão diminuída de IL-2 em células T CD4+ de indivíduos infectados (SIEG et al., 2001). Em contraste, a expressão de IFN- γ é frequentemente mantida, sugerindo que os defeitos na resposta não são consequentes da depleção de células reativas ao antígeno, mas sim de um defeito na capacidade destas células responderem após o reconhecimento via TCR (SIEG et al., 2001).

A expansão de células T CD8+ específicos para peptídeos do HIV é uma das formas da imunidade adaptativa responder à infecção pelo vírus, controlando-a na fase inicial, porém torna-se ineficaz com a evolução da infecção devido o surgimento de mutantes virais (variantes com antígenos mutados) (STREECK & NIXON 2010). A ação citotóxica das células T CD8+ é essencial para o controle da infecção pelo HIV, visto que uma maior concentração de granzima B e perforina nos grânulos dessas células foi observada em indivíduos não progressores em comparação aos indivíduos progressores (MIGUELES et al., 2008).

Em modelos murinos de imunodeficiência adquirida com vírus da imunodeficiência símia (SIV), o aumento na frequência de células T_{regs} naturais no sangue periférico foi associado com a progressão da doença (BEILHARZ et al., 2004). Em humanos, estudos demonstram que a resposta imune contra HIV pode ser diminuída pelas T_{regs} naturais (AANDAHL et al., 2004; KINTER et al., 2004) e que a persistência viral induz à expansão de T_{regs}, culminando em uma

tolerância imunológica aos antígenos do vírus (WEISS et al., 2004). Segundo esses estudos, as células T_{reg} durante a infecção pelo HIV podem contribuir para o crescimento da viremia, por diminuírem respostas imunes específicas contra o vírus. A ação das T_{reg} também pode impedir a depleção das células T CD4⁺ e outras respostas inflamatórias (HUNT et al., 2011). Por outro lado, as T_{reg} podem controlar a imunopatogênese durante a infecção aguda pelo HIV, bem como contribuir para a progressão para a fase crônica da doença (NIXON et al., 2005; DAMOISEAUX, 2006; FÉVRIER et al., 2011).

A infecção pelo HIV também é controlada pela ação de anticorpos (imunidade humoral) que respondem a uma variedade de antígenos do vírus. Os primeiros anticorpos são gerados dentre 6 a 9 semanas após a infecção (ABBAS et al., 2016). A produção inicial de anticorpos anti-HIV-1 é principalmente direcionada para epítomos das glicoproteínas do envelope viral, porém não são neutralizantes, logo são fracos inibidores da infecciosidade viral (TOMARAS et al., 2008). Os principais anticorpos são gerados contra as proteínas gp120, gp41 e p24, bem como contra a transcriptase reversa e produtos de *gag* e *pol* (ABBAS et al., 2016).

Acredita-se que a produção de anticorpos anti-gp41 se dá ainda na fase aguda da infecção, entre 5 e 13 dias após o pico de viremia, podendo ser identificados níveis plasmáticos. Esses anticorpos podem ser IgM e IgG, desse modo sugere-se que o *switching* de classe ocorra de forma precoce na infecção pelo HIV (TOMARAS et al., 2008). Anticorpos anti-gp120 surgem aproximadamente 28 dias após o pico de viremia, mas mesmo esses anticorpos não são capazes de conter o vírus, devido o vírus alterar rapidamente os epítomos mais imunodominantes das proteínas do seu envelope (PANTOPHLET & BURTON, 2006).

Os anticorpos capazes de neutralizar o vírus são desenvolvidos tardiamente, meses após a infecção (TOMARAS et al., 2008). Anticorpos amplamente neutralizantes são dirigidos contra o sítio de ligação ao CD4 e co-receptores, região que impede o vírus de sofrer mutações, sendo desta forma, eficazes na eliminação do vírus (LI et al., 2009). O fato desses anticorpos não controlarem a viremia e consequentemente não conferirem proteção contra a infecção afeta de forma direta e negativa a produção de vacinas eficazes baseadas na produção de anticorpos contra o HIV (RERKS-NGARM et al., 2009).

2.3. Alteração da dinâmica da doença com o advento TARV: ativação imune crônica

A epidemiologia da infecção pelo HIV mudou acentuadamente com o acesso à terapia antirretroviral (TARV), com a diminuição da prevalência e a incidência global e uma

significativa redução das taxas de mortalidade associadas à infecção pelo HIV (MAARTENS et al., 2014). Por outro lado, têm-se observado mortalidade atribuída a comorbidades não convencionais, tais como neoplasias, patologias hepáticas, respiratórias e cardiovasculares (MORLAT et al., 2014; SACKOFF et al., 2006; THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION 2011; RODGER et al., 2013).

Morlat et al. (2014) encontraram resultados similares entre as causas de mortalidade na França de 2000 a 2010, mostrando que cada vez mais a morbidade e mortalidade dos pacientes HIV não eram causados pela imunodeficiência adquirida, mas por complicações maiores devido a uma inflamação crônica (MORLAT et al., 2014). Estas complicações foram responsáveis pela mortalidade em mais de 50% dos 1,2 milhões de mortes que ocorreram em 2014 (MAARTENS et al., 2014).

Sabe-se desde o início dos estudos sobre a AIDS, que a inflamação crônica exerce um papel crucial na progressão e patogênese da infecção pelo HIV quando não tratada (DEEKS et al., 2013). Em pacientes HIV os eventos decorrentes da inflamação tendem ser mais graves, visto que, a presença contínua do vírus mantém as células T CD4⁺ e T CD8⁺ em um estado de ativação constante (MUSWE et al., 2017).

Na infecção pelo HIV, o GALT (tecido linfoide associado ao intestino) configura o principal sítio de replicação contínua do vírus, dada a elevada concentração de células T CD4⁺ neste local, tornando-se um alvo ideal para infecção pelo HIV (THOMPSON et al., 2017). Por ser um dos primeiros tecidos a ser infectado após a exposição, ocorre uma maciça depleção de células T CD4⁺ associada à hiperativação generalizada de células T CD8⁺ e T CD4⁺ (HAZENBERG et al., 2003; MAVIGNER et al., 2012; MIEDEMA et al., 2013). Este processo tem sido descrito como um fator chave na indução da inflamação e degradação da mucosa intestinal mediada pelo HIV, levando à translocação de produtos microbianos intestinais para circulação sistêmica. Desse modo, o LPS oriundo da translocação aciona uma série de eventos que culminam na intensa produção de citocinas inflamatórias, estabelecendo assim um ambiente inflamatório constante (Figura 10) (BRENCHLEY et al., 2006; D'ETTORRE et al., 2012; VASSALLO et al., 2012).

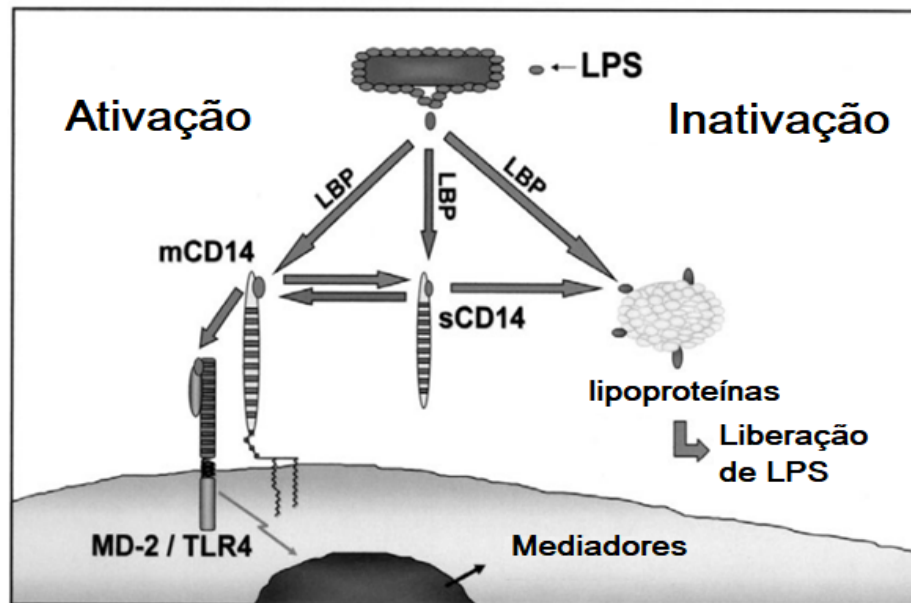


Figura 9: Ativação de LPS. O LPS induz um potente estado de ativação imunitária a partir da sua interação com a proteína de ligação a LPS (LBP), que transfere cataliticamente LPS para a membrana ou CD14 solúvel (sCD14), posteriormente interage com o complexo TLR4-MD2, no qual culmina com a ativação do fator de transcrição NF-κB, produzindo intensamente mediadores inflamatórios como IL-6, IL-1β, TNF e IFN do tipo I (Adaptado de Kitchens & Thompson, 2005).

2.4. Fatores associados à inflamação crônica

A partir da fase aguda da infecção pelo HIV ocorre uma intensa produção e liberação de citocinas, como o IFN-α, IFN-γ, TNF-α, IL-6, IL-10, IL-15 (STACEY et al., 2009) (Figura 11). Em pacientes HIV na fase da imunodeficiência, os eventos decorrentes da inflamação tendem a ser mais graves, visto que, a presença contínua do vírus mantém as células T CD4+ e T CD8+ em um estado de ativação constante (MUSWE et al., 2017).

Tem sido demonstrado que a expressão e secreção de IL-6 por monócitos e macrófagos foram positivamente associados com os níveis de RNA viral e progressão da doença (BORGES et al., 2015; SHIVE et al., 2012; BAKER et al., 2012). Além disso, estudos apontam que níveis elevados desta citocina em indivíduos HIV estão associados ao risco de morte por complicações, principalmente hepáticas e cardiovasculares (FOSTER et al., 2000; BOULWARE et al., 2011; ROSE-JOHN, 2012). Outras implicações clínicas também foram associadas com IL-6 a longo prazo, tais como, anemia e câncer (RAJ, 2009; GRIVENNIKOV et al., 2011; BORGES et al., 2014).

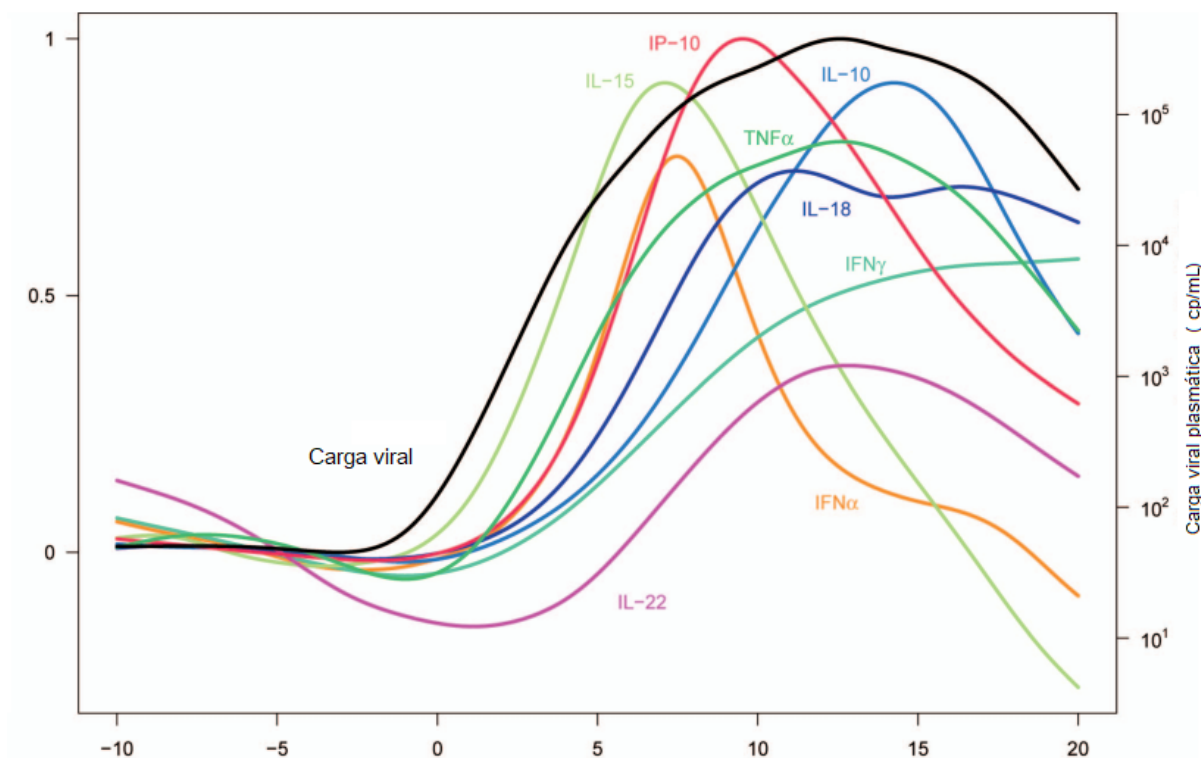


Figura 10: Produção de citocinas na infecção pelo HIV na fase aguda. (Adaptado de Stacey et al. 2009).

Por outro lado, aumento nos níveis plasmáticos elevados de IL-6 também foram vistos em pessoas infectadas com HIV com carga viral suprimida sob tratamento (NEUHAUS et al., 2010; ARMAH et al., 2012; BORGES et al., 2014). A terapia anti-retroviral é capaz de reverter parcialmente a maioria desses estímulos inflamatórios, porém o efeito é incompleto, e a inflamação persiste indefinidamente (DEEKS et al., 2013). Esta teoria é sustentada pelos descritos de Kalayjian et al. (2010), segundo o qual níveis elevados de marcadores inflamatórios como IL-6, sTNFR-1 (receptor de TNF solúvel), sCD27 (CD27 solúvel) e sCD40L (CD40L solúvel) foram observados mesmo semanas após o início da terapia, sugerindo que esta não é capaz de restaurar por completo os níveis homeostáticos inflamatórios do paciente (KALAYJIAN et al., 2010). Além disso, a terapia pode indiretamente desempenhar um papel na inflamação por meio de seus efeitos sobre o metabolismo, aumentando risco de dislipidemia (HATTAB et al., 2014; LIMSRENG et al., 2016).

A melhor caracterização da função imune por biomarcadores na infecção pelo HIV não tratada tem sido feita através da determinação do número absoluto células T CD4⁺ e frequência de células T ativadas, visto que esta população celular é o alvo principal de infecção do vírus. Porém, um número crescente de estudos tem se dedicado à inflamação relacionada a

monócitos e macrófagos, principalmente em abordagens da infecção pelo HIV tratada (DEEKS et al., 2013). Nesse contexto, vários biomarcadores plasmáticos tem sido correlacionados com o desencadeamento do estado inflamatório na infecção pelo HIV, dentre eles o CD14 solúvel (sCD14), marcador de ativação de monócitos e macrófagos (NIXON & LANDAY, 2010). Ele é encontrado como uma proteína de membrana ancorada com glicosilfosfatidilinositolse (GPI) ou na forma solúvel (sCD14) gerada após a estimulação por lipopolissacarídio (LPS) e outros produtos microbianos (SHIVE et al., 2015; UYSAL et al., 2016). Níveis crescentes de sCD14 durante a infecção pelo HIV foram demonstrados como resultantes da translocação microbiana (BRENCHLEY et al., 2006b; SANDLER et al., 2011). Em indivíduos infectados pelo HIV, altos níveis plasmáticos de sCD14 são um potente preditor de morbidade e mortalidade, uma vez que, estão altamente associados com o mau prognóstico desses pacientes (TENORIO et al., 2014; HUNT et al., 2014; UYSAL et al., 2016). Além da associação com a mortalidade, elevadas taxas de sCD14 também podem predispor à rápida progressão à doença e variados eventos clínicos em indivíduos HIV (LIEN et al., 1998; KRASTINOVA et al., 2015).

Outros marcadores inflamatórios também atuam no estabelecimento de um estado imune crônico na infecção pelo HIV (NIXON & LANDAY, 2010). Elevados níveis de TNF- α no plasma e tecidos de pacientes infectados pelo HIV estão estreitamente associados à gravidade dos sintomas de indivíduos com AIDS (LAHDEVIRTA et al., 1988; KUMAR et al., 2016). Também foi visto que a exacerbação deste mediador contribui para uma maior depleção de células T CD4⁺, tanto pela morte direta destas quando infectadas, mas também quando não infectadas (HUANG et al., 2006). Contudo, dados já demonstram que elevados níveis desta citocina podem ser reduzidos frente ao uso da terapia antiretroviral (MUSWE et al., 2017).

O IFN- γ aumenta a replicação viral devido a ativação em células infectadas pelo HIV que, juntamente com outras citocinas inflamatórias, está envolvido no estabelecimento de uma ativação imunológica crônica e exacerbação da clínica associada à AIDS (KEATING et al., 2012). É descrito que esta citocina está consideravelmente elevada já na fase inicial da infecção pelo HIV, fato este decorrente do aumento do número de células produtoras de IFN- γ em decorrência da replicação viral (ROFF et al., 2013). Já o IFN- α atua limitando a replicação viral uma vez estabelecida a infecção sistêmica. Contudo também aumenta a ativação imune por facilitar a produção e o recrutamento de células T CD4⁺ alvo, sendo um preditor de progressão para AIDS (UTAY & DOUEK, 2016).

Outras citocinas pró-inflamatórias podem induzir diretamente a replicação do HIV devido a sua capacidade de ativar o fator de transcrição NF- κ B, como a IL1- β . Diversos mecanismos são ativados pelo próprio vírus visando estimular a expressão destas citocinas e

consequentemente ativar a via do NF- κ B (HAIJ et al., 2013; GANGWANI & KUMAR, 2015; SHAH et al., 2011).

Por fim, as citocinas IL-2 e IL-4 podem aumentar a replicação viral devido seu papel de ativação em células infectadas pelo HIV devido o papel primário no suporte à expansão de células T antivirais e respostas de anticorpos (KEATING et al., 2012). Já IL-17 é capaz de bloquear a imunidade antiviral, permitindo assim a infecção viral sustentada (KORN et al., 2009). Porém, estudos demonstram que menores níveis desta citocina podem estar relacionados ao controle da viremia e à proteção ao HIV em indivíduos expostos não infectados (CHEGE et al., 2012; KHOWAWISETSUT et al., 2013).

2.5. Não adesão ao tratamento na infecção pelo HIV

A terapia antirretroviral (TARV), comprovadamente, melhorou o estado de saúde e qualidade de vida dos pacientes com HIV/AIDS a nível mundial (ACHAPPA et al., 2013). Em todos os países onde há um sistema de ampla distribuição da TARV, é reconhecida uma redução significativa das taxas de progressão da doença e da morbimortalidade relacionadas ao HIV (ACHAPPA et al., 2013; MATSENA ZINGONI et al., 2019; UNAIDS, 2011). Vale ressaltar que o tratamento adequado (>95% de adesão) é crucial para obter os benefícios da TARV, sendo eles, prevenção da transmissão do HIV, supressão da replicação viral, a reconstituição ou manutenção imunológica e o retardamento da progressão da doença (CADTH, 2018; GEBREZGABHER et al., 2017).

Apesar destas evidências, estima-se que 22 milhões, ou três a cada cinco pessoas que vivem com HIV, ainda não possuem acesso à TARV (UNAIDS, 2014). Desse modo, a baixa adesão à TARV é um problema notável de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento (ASMARE et al., 2014; RUDY et al., 2009). A adesão a longo prazo à TARV continua a ser um desafio por uma variedade de razões universalmente descritas (CARVALHO et al., 2019; LANGEBEEK et al., 2014), incluindo reações adversas a medicamentos (LI et al., 2017), sintomas e/ou distúrbios depressivos (SPRINGER; DUSHAJ; AZAR, 2012), falta de habitação adequada (AIDALA et al., 2016), insegurança alimentar (SINGER; WEISER; MCCOY, 2015) e uso de drogas ilícitas e outras substâncias (RUDY et al., 2009).

No Brasil, as taxas de adesão à TARV variam de 20% a 84% (HANIF et al., 2013; MARIA BRITO et al., 2006; MIYADA et al., 2017; SILVA et al., 2015; SILVEIRA et al., 2014). Além disso, o processo de não adesão é multideterminado e tem sido associado frequentemente à fatores como uso de drogas ilícitas (BATISTA et al., 2014; SILVA et al.,

2015), tabagismo (BATISTA et al., 2014; BONOLO et al., 2013), consumo de álcool (BONOLO et al., 2013), sintomas depressivos (TUFANO et al., 2015), baixo nível educacional e econômico (MIYADA et al., 2017; SILVA et al., 2015), reações adversas (LI et al., 2017), sintomas de doenças oportunistas (MIYADA et al., 2017), maior tempo entre a infecção e o diagnóstico e o início do tratamento (SILVA et al., 2015).

A não adesão aos medicamentos antirretrovirais, consequentemente, pode levar ao desenvolvimento de resistência viral, o que resulta no aumento da replicação viral e no desenvolvimento de infecções oportunistas e outras doenças, aumentando assim a morbidade e a mortalidade associadas à infecção pelo HIV (GARDNER et al., 2008). Diversos estudos têm descrito a não adesão à TARV como um fator associado à mortalidade em pessoas que vivem com HIV (BERZOSA SÁNCHEZ et al., 2021; CASTILLO-MANCILLA, 2020; FISH et al., 2014; GLASS et al., 2015; KIM et al., 2013).

Kim et al. 2013, ao avaliar as causas de morte de PVHIV hospitalizadas, observaram menores taxas de adesão à TARV entre os participantes do grupo de mortalidade por AIDS (KIM et al., 2013). Castillo-Mancilla et al. 2021, ao examinar a relação entre a adesão auto-relatada à TARV e eventos cardiovasculares (incluindo morte) e morte não relacionada com doenças cardiovasculares em PVHIV com supressão viral, observaram que a adesão incompleta foi significativamente associada ao aumento do risco de mortalidade não cardiovascular (CASTILLO-MANCILLA, 2020). Resultados similares foram descritos por Glass et al. 2015, ao avaliar se a não adesão à TARV impactava a falha virológica e a mortalidade em indivíduos que iniciavam a TARV pela primeira vez. Dentre os que morreram, 36,6% relataram falta de uma dose, 13,1% falta de duas doses e 10,6% falta de mais de duas doses de TARV (GLASS et al., 2015).

No mais, a não adesão à TARV constitui uma importante causa de falha virológica (ANKRAH et al., 2016; LIAO et al., 2013). A má adesão ao tratamento e/ou mutações virais de resistência aos medicamentos pode ocasionar a falha virológica. A resistência adquirida aos medicamentos é problemática, pois pode levar a maus resultados de saúde no indivíduo que vive com o HIV e também pode ser transmitida a outras pessoas (NACHEGA et al., 2011). A relação entre a fraca adesão à TARV e o desenvolvimento de resistência aos medicamentos é bem documentada na literatura (CADOSCH; BONHOEFFER; KOUYOS, 2012; CHAVES et al., 2021; GARDNER et al., 2010; LI et al., 2011). Além disso, a relação entre a adesão à TARV e a resistência aos medicamentos pode variar, dependendo da classe de antirretrovirais no regime prescrito (CHAVES et al., 2021; GARDNER et al., 2010).

Em consonância com os dados acima, recentemente foi realizado um estudo com pessoas vivendo com HIV em uso de terapia antirretroviral combinada e que apresentaram falha virológica atendidos na Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado no biênio 2018-2019. Os autores observaram que os pacientes com falha na terapia antirretroviral apresentaram altas taxas de mutação de resistência aos medicamentos do HIV, com maior frequência para inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTI), inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTI) e inibidores de protease (CHAVES et al., 2021).

Todas as evidências acima relacionadas nos permitem inferir que, uma melhor adesão à terapia antirretroviral entre os pacientes não só leva à supressão virológica, como também reduz a resistência do HIV aos antirretrovirais. E que, apesar da TARV não ser curativa, o seu uso regular mantém a supressão viral e, consequentemente, evita a progressão da doença do HIV, assim como a morbidade e mortalidade relacionadas ao HIV. Apesar da disponibilidade de vários estudos sobre o impacto da adesão da TARV no prognóstico da infecção pelo HIV, faz-se necessário mais dados, visando sempre monitorar ou ampliar os fatores relacionados à não adesão, e possibilitar a criação de estratégias a longo prazo para melhorar a adesão à terapia no HIV.

2.6. Apresentação tardia da infecção pelo HIV

De acordo o Grupo de Trabalho Europeu de Consenso sobre Apresentadores Tardios, que tratou sobre as definições para diagnóstico tardio do HIV, a apresentação tardia (AT) é definida como a presença de uma condição relacionada com a AIDS, independentemente da contagem de células CD4, ou uma contagem de CD4 <350 células/mm³ na apresentação para atendimento. A doença avançada por HIV (DA) foi definida como a presença de uma doença relacionada à AIDS, independentemente da contagem de células CD4, ou uma contagem de CD4 <200 células/mm³ na apresentação (ANTINORI et al., 2011).

A AT nos cuidados da infecção pelo HIV continua a ser um desafio para prevenção e tratamento do HIV no mundo (DARCIS et al., 2018; SUN et al., 2021) e, apesar de todos os esforços para conter a epidemia do HIV/AIDS, continua a ser um impedimento à reconstituição imunitária individual, estando associada à maior mortalidade e piores desfechos para PVHIV (LOFGREN et al. 2023), bem como um problema de saúde pública mundial que requer atenção (DEGNO et al., 2021; SUN et al., 2021; WONG; WEI; KIM, 2023),

Dados apontam que em 2010, a prevalência global de AT para cuidados de HIV/AIDS na Europa foi de aproximadamente 50%, enquanto atingiu cerca de 72% na Ásia e entre 35 e 65% na África (ABEBE et al., 2014; JEONG et al., 2016; KRENTZ; GILL, 2008).

Recentemente uma pesquisa transeuropeia com 34 países estimou a prevalência de AT em 47,9%, utilizando como parâmetro a contagem de $CD4 < 350$ células/mm³ ou diagnóstico de AIDS em até 6 meses após o diagnóstico do HIV (MOCROFT et al., 2015). A prevalência de diagnóstico tardio da infecção pelo HIV também foi avaliada em países, como os Estados Unidos, Austrália, França, Itália e Canadá, e apresentou uma variação de 8,8% no Canadá até 28,7% nos Estados Unidos, sendo a contagem de $CD4 < 200$ células/mm³ um dos critérios utilizados (HALL et al., 2013).

No Brasil, um estudo que utilizou o critério de início tardio de seguimento clínico para os assintomáticos com contagem de $CD4 < 350$ /mm³, no período de 2003-2006, revelou que a prevalência de início tardio foi de 58,6%, resultando em aumento de mais de um terço das taxas de mortalidade por AIDS. Outra constatação relevante foi que, se todos os pacientes tivessem iniciado oportunamente o tratamento, a diminuição na mortalidade por AIDS poderia ter sido de 62,5%, contra os 43,0% observados, entre os anos de 1995 e 2006, elevando a efetividade do programa de enfrentamento desta epidemia em 45,2%(GRANGEIRO et al., 2011).

Diversos fatores podem contribuir para o aumento dos indicadores epidemiológicos e taxas referentes à AT nos cuidados de HIV/AIDS, dentre eles fatores socioeconômicos e demográficos, como idade avançada, não possuir moradia fixa e baixa escolaridade(ALVAREZ-URIA et al., 2012; LOFGREN et al., 2023; NYIKA et al., 2016). Além disso, fatores comportamentais como consumir álcool, possuir múltiplos parceiros sexuais, ser usuário de drogas e não utilizar preservativos foram significativamente associados à apresentação tardia nos cuidados de HIV/AIDS (GESESEW; TSEHAYNEH; TESFAMICHAEL, 2013; OP DE COUL et al., 2016). Do mesmo modo, o medo do estigma, a presença de sintomas no momento do diagnóstico do HIV, ter uma doença crônica e fazer o teste no centro de testagem e aconselhamento também foram associados à AT(GESESEW; TSEHAYNEH; TESFAMICHAEL, 2013; OP DE COUL et al., 2016).

Um recente estudo nacional com objetivo de identificar determinantes sociodemográficos do desgaste na continuidade da atenção ao HIV, associou maiores chances de AT com menor nível educacional em homens e mulheres. Este mesmo estudo observou que, nos homens as chances de AT foram maiores em municípios com índice de vulnerabilidade social (IVS) mais elevado e localizados em outras regiões além do Sudeste. Para as mulheres, morar na região Norte aumentou em 30% as chances de chegar tarde ao atendimento. Além disso, morar em municípios menores foi protetor para mulheres, enquanto o oposto foi observado para os homens (PACOM; MEIRELES; SCHWARTZ BENZAKEN, 2018).

Fatores associados à maior probabilidade de diagnóstico tardio na população brasileira também foram descritos. Essa probabilidade é maior entre pessoas que têm parceria fixa, quando comparadas aos que não têm; com o aumento da idade, particularmente, acima dos 35 anos; entre os que possuem menor escolaridade; para os que buscam os serviços de saúde para realizar o teste de HIV quando se sentem doentes; para aqueles que fazem o teste de HIV com menor frequência ou nunca o fazem após relação sexual sem preservativo com parceria fixa (RIBEIRO et al., 2020).

A AT no HIV/AIDS está associada a uma série de consequências, tanto a curto como a longo prazo, como resultados insatisfatórios do tratamento, desenvolvimento precoce de infecções oportunistas, aumento dos custos dos cuidados de saúde e resistência aos medicamentos da terapia antiretroviral (GESESEW et al., 2018; KIGOZI et al., 2009; MOCROFT et al., 2013a; NYIKA et al., 2016; SOBRINO-VEGAS et al., 2016). Além disso, os que apresentam a doença tardiamente têm uma maior probabilidade de transmitir o HIV enquanto não têm conhecimento do seu estado sorológico (KOZAK et al., 2013). A AT também está associada ao aumento da mortalidade e morbidade (BROWN et al., 2012; CROXFORD et al., 2017). Dados apontam que a mortalidade relacionada ao HIV é maior entre as PVHIV que apresentam AT do que entre as PVHIV que não apresentam AT (BOYD et al., 2020).

A AT também é uma questão significativa e persistente para o sucesso dos resultados da TARV. Mesmo comprovada a segurança e eficácia inicial da TARV em termos de supressão viral, a literatura descreve que os apresentadores tardios podem não apresentar resposta imunológica completa e que, a eficácia e a segurança do tratamento dependem tanto da classe como do regime específico de TARV (RAVA et al., 2021). Em relação à recuperação imunológica, os pacientes que iniciaram TARV com ≤ 350 células T CD4⁺/mm³ geralmente não recuperam proporções normais de células T CD4⁺ virgens ou de memória (ROBBINS et al., 2009). O estudo START mostrou com clareza que o início imediato da terapia antirretroviral foi superior ao adiamento dessa terapia até que a contagem de células T CD4⁺ diminuísse para 350 células/mm³ (FLEISHMAN et al., 2010; LUNDGREN et al., 2015). Um efeito benéfico da terapêutica antiretroviral imediata foi evidente tanto para acontecimentos graves relacionados à AIDS como para acontecimentos graves não relacionados com a AIDS (LUNDGREN et al., 2015), e a redução do risco relativo foi maior entre os participantes mais velhos, aqueles com elevadas cargas virais plasmáticas de RNA do HIV e com valores basais reduzidos da razão CD4/CD8 (MOLINA et al., 2018).

Apesar da eficácia da TARV, a infecção avançada pelo HIV em pessoas sem tratamento prévio continua a ser uma preocupação. As diretrizes atuais apoiam o início imediato

da terapia para PVHIV, independentemente do estágio da doença (PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS, 2023), apesar dos riscos de síndrome inflamatória de reconstituição imunológica, uma reação inflamatória exagerada que pode ocorrer quando o sistema imunológico começa a se recuperar após o início da TARV, causando o agravamento de uma infecção previamente não diagnosticada ou o agravamento de uma infecção previamente tratada (MAHNKE et al., 2012). As mesmas opções de tratamento são recomendadas para a terapia inicial, quer alguém tenha infecção por HIV precoce ou avançada. No entanto, o uso de alguns medicamentos, como rilpivirina e da combinação de darunavir/ritonavir, é desencorajado entre aqueles com baixas contagens de células CD4 pré-tratamento devido à sua associação com maiores riscos de falha virológica (PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS, 2023).

Por fim, dentre as estratégias utilizadas em grande parte do mundo para controle da apresentação tardia na infecção pelo HIV, o diagnóstico oportuno e a rápida assistência às pessoas diagnosticadas figuram como ações promissoras (RIBEIRO et al., 2020). Ressalta-se que as PVHIV em uso de TARV, que mantêm contagens de T CD4+ acima de 500 células/mm³ e carga viral indetectável, possuem expectativa de vida semelhante à da população geral (BRASIL, 2019). No Brasil, apesar dos esforços para o controle da epidemia de HIV estarem focados no diagnóstico precoce da infecção, no tratamento das PVHIV e na implementação de intervenções de prevenção combinada (BRASIL, 2019) e, mesmo frente os elevados índices de diagnóstico tardio, há escassez de estudos que abordem sua dimensão quantitativa, como a ocorrência da apresentação tardia conforme parâmetros atuais e fatores associados.

3. JUSTIFICATIVA

A busca por respostas na investigação de marcadores imunológicos solúveis em pacientes HIV com apresentação tardia da doença, pode fornecer dados importantes sobre o papel desses biomarcadores na progressão da doença não tratada, principalmente aqueles que evoluem ao óbito, podendo ainda direcionar maiores esforços para pacientes críticos, reduzindo assim a morbidade e mortalidade nessa população, especialmente na população local, onde a infecção pelo HIV atingiu nos últimos anos grandes proporções epidemiológicas, refletidas nas elevadas estimativas de novas infecções e alarmantes índices de mortalidade, justificando a necessidade de despende estudos que gerem perspectivas visando maiores índices de sobrevivência nesta população a partir do estabelecimento de preditores.

O atraso no início do tratamento e a baixa adesão à terapia antiretroviral (TARV) são as principais causas da doença avançada na infecção pelo HIV. Os marcadores imunológicos solúveis têm significado prognóstico para a ocorrência de morte relacionada com a AIDS. No entanto, não é claro se o uso regular de TARV influencia os níveis de citocinas circulantes, ou se, a experiência irregular de TARV poderia favorecer o ganho de células T CD4+ e influenciar os níveis de citocinas circulantes. Assim, os marcadores imunológicos surgem como uma forma conveniente de avaliar a ativação imune e inflamação, figurando também como potenciais preditores de mortalidade em PVHIV não tratadas. Além disso, são necessários mais estudos para avaliar o risco de morte em PVHIV virgens de TARV e não aderentes à TARV que apresentam doença avançada.

4. OBJETIVOS

4.1. Geral

Avaliar o impacto da apresentação tardia no risco de morte de PVHIV virgens de TARV e não-aderentes à TARV hospitalizados com doença avançada e marcadores imunológicos como preditores de mortalidade.

4.2. Específicos

- Avaliar as causas de internação e parâmetros hematológicos/ bioquímicos na admissão em relação aos desfechos clínicos;
- Comparar os níveis de biomarcadores imunológicos na admissão hospitalar relacionados aos desfechos clínicos;
- Determinar o impacto da apresentação tardia ($CD4 < 350$ células/mm³) no óbito durante a hospitalização de PVHIV reagrupadas em naive de tratamento e não-aderentes a TARV (uso irregular);
- Avaliar os níveis de biomarcadores imunológicos *post-mortem* para determinar perfis de resposta associados PVHIV naive de tratamento e não-aderentes a TARV.

5. METODOLOGIA

5.1. Considerações éticas

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT – HVD) sob o número de parecer 3.345.985 e CAAE 89665118.6.0000.0005 (Anexo 1).

5.2. Tipo, população e local do estudo

Trata-se de um estudo observacional longitudinal, onde a população alvo foi constituída de 111 pacientes HIV/AIDS incluídos por conveniência em até 72 horas após admissão de ambos os sexos, com idade de 18-70 anos internados na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD). Aspectos sobre os marcadores solúveis em pacientes virgens de TARV e não aderentes à TARV com infecção pelo HIV que morreram durante a hospitalização foram investigados. Os participantes tiveram seus exames laboratoriais acompanhados da contagem CD4 e carga viral.

5.3. Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes HIV/AIDS internados na FMT-HVD com até 72 horas após admissão, na faixa etária entre 18-70 anos, de ambos os sexos, com sorologia comprovada.

5.4. Critérios de exclusão

Foram excluídos deste estudo, gestantes, puérperas, pacientes com dados clínico-laboratoriais e amostra biológica insuficientes, pacientes com infecção pelo vírus das hepatites B e C. Pacientes com sorologia positiva para o vírus linfotrópico humano (HTLV) também foram excluídos.

5.5. Abordagem dos pacientes

A abordagem foi realizada com o paciente ou com seu acompanhante responsável na enfermaria ou UTI (Figura 12), durante o qual o objetivo da pesquisa foi esclarecido para solicitar o convite a participar do estudo. Em caso positivo, o paciente ou responsável preencheu uma ficha contendo informações pessoais e dados clínicos (Anexo 2), logo após o aceite através do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 3).

5.6. Obtenção dos dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais

No momento da abordagem dos pacientes coletamos dados sociodemográficos (Figura 12). Tais como, nome, idade, sexo, gênero, raça, uso de drogas, TARV. Por meio de acesso ao prontuário médico dos pacientes, foram coletados os seguintes dados clínicos: estado de saúde geral, comorbidades, co-infecções, tratamento, manifestações clínicas e óbito. Este instrumento também forneceu dados laboratoriais: hemograma, sorologia (Citomegalovírus – CMV, Toxoplasmose, Epstein Baar – EBV, Herpes vírus, vírus da hepatite B – HBV), vírus da hepatite C – HCV), marcadores imunológicos (carga viral e contagem de células T CD4+ e T CD8+) e marcadores bioquímicos (bilirrubinas, creatinina, gama glutamiltransferase, albumina, globulina, proteínas totais, ureia, proteína C-reativa, potássio, sódio, fósforo, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, glicose e cálcio).

5.7. Características gerais das comorbidades dos pacientes

As informações sobre coinfeções e comorbidades foram obtidas no banco de dados médicos eletrônicos do FMT-HVD, e os desfechos de interesse foram sobrevivência (alta hospitalar) e óbito. Ambos foram verificados por meio de certidão de óbito ou autorização de alta registrada no prontuário eletrônico. Comorbidades ou distúrbios foram definidos como sinais e/ou sintomas de origem respiratória, neurológica, cardiovascular e digestiva, de causa infecciosa e não infecciosa, com ou sem cronicidade.

5.8. Coleta das amostras biológicas

No mesmo dia da abordagem do paciente, após a entrevista e assinatura do TCLE, foram coletados 10mL de sangue por venopunção periférica à vácuo. A coleta foi realizada na

admissão e os pacientes foram acompanhados até o desfecho (alta ou óbito). Após a coleta as amostras foram acondicionadas em recipiente térmico à temperatura ambiente e transportadas para o Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema (IPCCB) para processamento e armazenamento (Figura 12).

5.9. Obtenção do soro e armazenamento das amostras

As amostras coletadas em tubo contendo gel separador foram centrifugadas a 3.500RPM durante 5 minutos a 25°C para obtenção do soro e aliqotadas para análise de marcadores inflamatórios. Ao final do procedimento foram armazenados em tubos criogênicos a -80 °C (Figura 12).

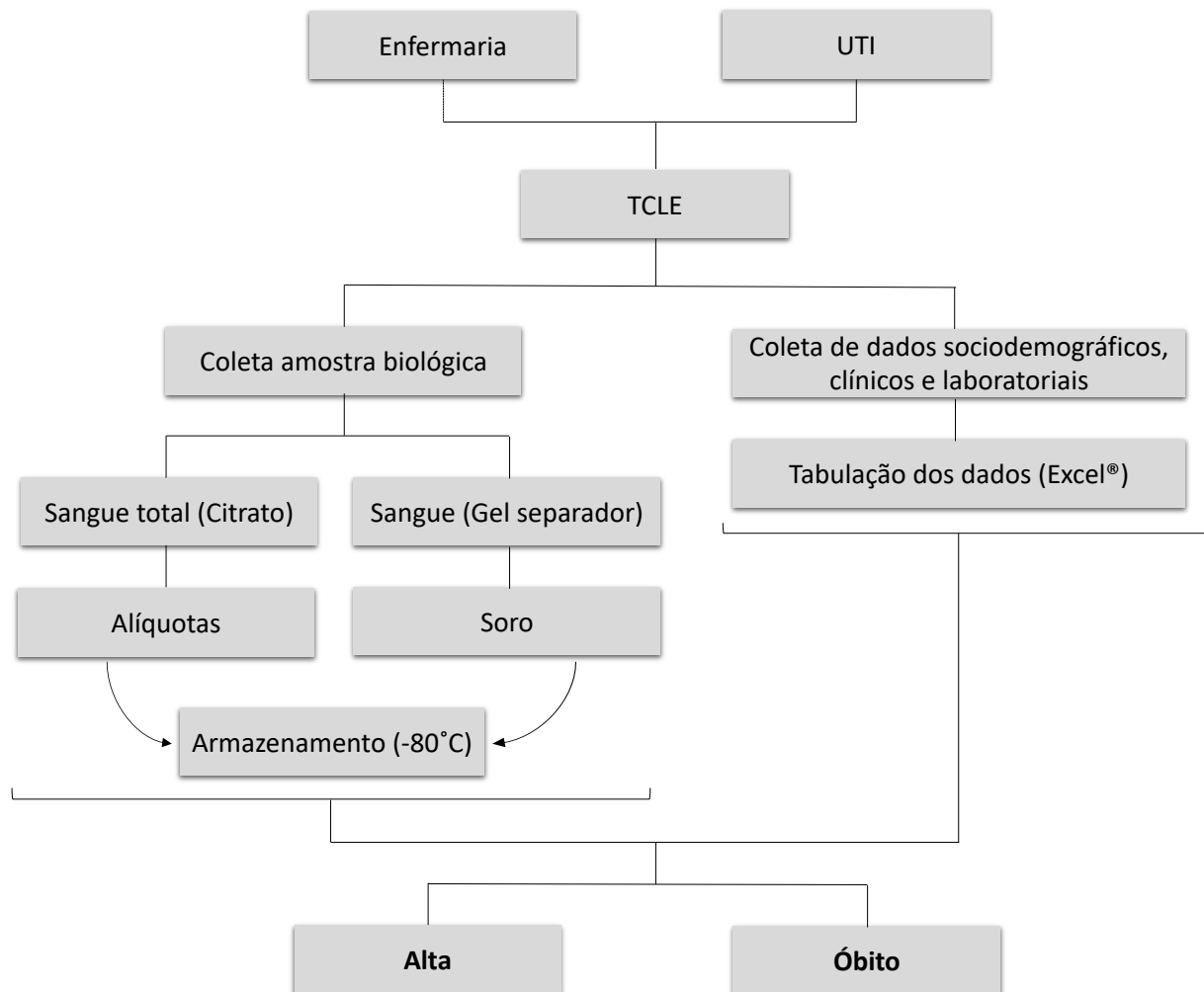


Figura 11: Fluxograma dos processos metodológicos. **UTI:** Unidade de Terapia Intensiva. **TCLE:** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

5.10. Dosagem dos marcadores imunológicos

Amostras de plasma foram preparadas para análise em uma placa de 96 poços usando um painel de microesferas de beads magnéticas de citocinas/quimiocinas Milli plex capaz de testar 27 tipos de citocinas/quimiocinas. Seguindo o protocolo do fabricante (Bio-Rad), as citocinas/quimiocinas contidas na amostra foram quantificadas utilizando o instrumento de teste analítico Luminex XMAP. Assim, as moléculas foram medidas em pg/mL: FGF, Eotaxina, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17, IP-10, MCP-1, MIP -1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α e VEGF. O software BioRad® foi utilizado para quantificar e analisar as citocinas.

5.11. Análise estatística

Os dados foram tabulados em banco de dados Excel e analisados por meio do programa *GraphPad Prism*, versão 7, para análises univariadas e do programa *STATA* para análises multivariadas. O teste χ^2 foi aplicado a variáveis categóricas, incluindo causas de hospitalização, risco relativo de morte entre pacientes virgens de tratamento, com experiência em TARV e com carga viral indetectável e comparação de dados numéricos (marcadores hematológicos, bioquímicos e imunológicos). Quando a comparação foi feita entre dois grupos, foi utilizado o teste T não paramétrico de Mann Whitney. A correlação de Spearman foi utilizada para comparar CD4, carga viral e marcadores imunológicos de PVHIV que morreram agrupadas em virgens e falhadas. Análises multivariadas foram aplicadas para determinar os parâmetros preditivos de óbito ao comparar dados de alta versus óbito na admissão. Utilizamos regressão logística para determinar a associação de marcadores imunológicos que se alteraram ao longo da internação e que foram determinados no post-mortem entre PVHIV agrupadas em pacientes virgens e falidos. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$ e intervalo de confiança de 95%. Quando o grau de significância foi classificado na forma de asterisco, (*) indicou $p < 0,05$; (**) $p < 0,005$ e (***) $p < 0,0005$.

6. RESULTADOS

6.1. Avaliação de resultados preditores

Dos 111 pacientes, 34 pacientes morreram e 77 tiveram alta. A causa mais frequente de internação foi síndrome respiratória (76,47%), seguida pela presença de mais de duas coinfeções (70,59%), tuberculose (35,29%), candidíase gastrointestinal (35,29%) e síndrome neurológica (32,35%) (Tabela 1). As análises univariadas mostram que a síndrome respiratória aumenta o risco relativo (RR) de óbito para 2,05 quando comparada às PVHA que receberam alta, enquanto a neurotoxoplasmose não aumentou o risco (Tabela 1). O RNA-HIV>1.000 cópias diferiu significativamente entre os grupos ($p=0,001$) com maior concentração nos pacientes que morreram, enquanto a contagem de células T CD4 não diferiu (Tabela 1). Ambos os grupos evidenciam doença avançada, devido à quase totalidade das PVHIV com contagens de CD4 abaixo de $200 \times \text{células}/10^3\text{mm}^3$.

Comparamos parâmetros laboratoriais entre aqueles que evoluíram para óbito e receberam alta (Apêndice A). Embora tenha sido observada anemia em ambos os grupos, quem faleceu tem risco relativo de 3,0 e níveis inferiores (Tabela 1). Entre os parâmetros hematológicos e bioquímicos não foram observadas alterações relevantes (Apêndice A). Os valores de cálcio, proteína total e albumina foram estatisticamente diferentes entre os grupos. No geral, os pacientes preservam a função hepática, sem alterações relevantes nos marcadores hepáticos. Os níveis de fosfatase alcalina e transaminase estavam elevados em ambos os grupos. A função renal foi capaz de manter os níveis de creatinina dentro dos limites normais. Os demais parâmetros laboratoriais não apresentaram diferenças significativas entre admissão e óbito (Apêndice A).

Para avaliar se os fatores solúveis da resposta imune (citocinas e quimiocinas) estavam associados ao desfecho morte (Figura 12), mensuramos 27 mediadores. Do total de mediadores avaliados, observou-se que 23 deles estavam aumentados em pacientes internados com HIV/AIDS que evoluíram para óbito quando comparados aos indivíduos que receberam alta. Assim, vários desses marcadores imunológicos mostram-se promissores como preditores de mortalidade.

Tabela 1: Avaliação das causas de internação nos desfechos de pacientes internados com HIV/AIDS.

Causas de hospitalização	Óbito (n=34)	Alta (n=77)	RR	95% IC	p
CD4 (x células/10 ³ mm ³) na admissão	93,000 (40,763-145,236)	149,441 (107,787-191,095)	-	-	0,118
CD4<350	32	70	1,412	0,5347 - 5,085	0,5681
CD4> 350	2	7			
HIV-RNA cópias/mL	894,838 (401,167-1,388,510)	126,368 (73,664-179,071)	-	-	0,001*
Hemoglobina (13.0-18.0 g/dL)	9.266 (8,365-10,166)	10,741 (10,243-11,239)	-	-	0,003*
Anemia	32	61	3,097	1,001 - 11,35	0,0497*
Não	2	16			
Síndrome respiratória	26	42	2,055	1,071 - 4,16	0.035*
Não	8	35			
Síndrome neurológica	11	39	0,5835	0,3134 - 1,051	0.098
Não	23	38			
Outras	10	17	1,296	0,693 - 2,26	0.473
Não	24	60			
Tuberculose	12	22	1,235	0,6818 - 2,139	0.508
Não	22	55			
Histoplasmose	2	7	0,7083	0,1967 - 1,87	0.719
Não	32	70			
Criptococose	1	2	1,091	0,1982 - 2,846	0.999
Não	33	75			
Neurotoxoplasmose	3	20	0,3703	0,125 - 0,9628	0.044*
Não	31	57			
Pneumonia bacteriana	2	6	0,8047	0,2245 - 2,049	0.999
Não	32	71			
Pneumocistose	3	2	2,052	0,7613 - 3,522	0.166
Não	31	75			
Citomegalovírus	1	0	3,333	0,6772 - 17,74	0.306
Não	33	77			
Herpes zoster	0	2	0	0 - 2,217	0.999
Não	34	75			
Infecção disseminada por micobactéria	0	1	0	0 - 2,729	0.999
Não	34	76			
Candidíase gastrointestinal	12	18	1,473	0,8182 - 2,519	0.246
Não	22	59			
Sem coinfeção	11	15	1,564	0,8592 - 2,666	0.152
Não	23	62			
Mais de 2 infecções oportunistas	24	66	0,56	0,3327 - 1,028	0.070
Não	10	11			

Abreviação: N = número; RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; * significância estatística.

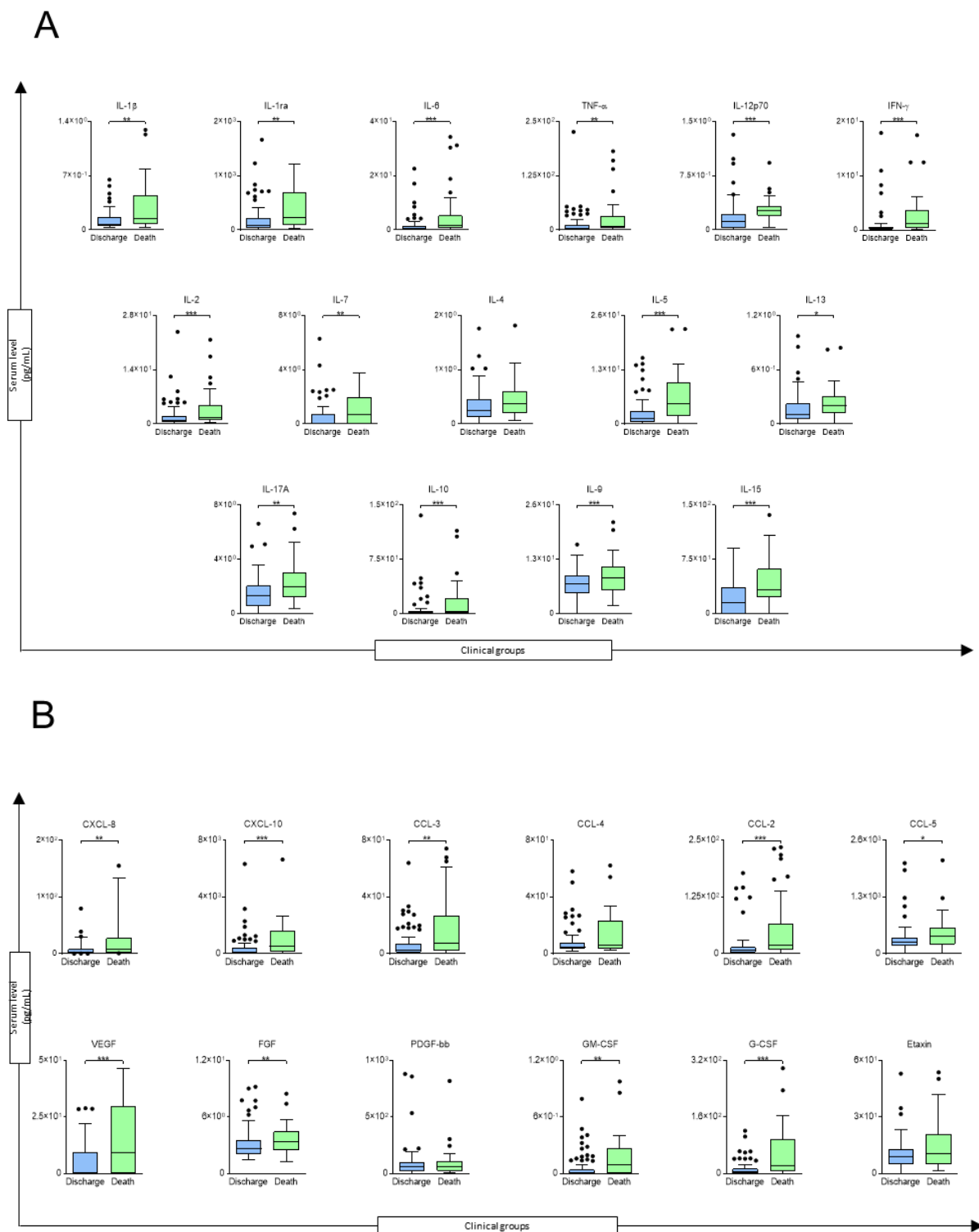


Figura 12: Marcadores imunológicos como preditores de mortalidade. As concentrações foram comparadas entre os grupos óbito e alta pelo teste de Mann Whitney.

Avaliamos a associação de variáveis laboratoriais e marcadores imunológicos com o risco de óbito (Tabela 2). Utilizando modelo de regressão logística, fatores hematológicos, bioquímicos e marcadores de avaliação imunológica foram identificados como fatores preditivos independentes de óbito. A razão de chances indicou maior risco de óbito em pacientes com valores reduzidos de hematócrito, CHCM, leucócitos e níveis elevados de IFN- γ , MCP-1 e MIP-1a.

Tabela 2: Variáveis laboratoriais e marcadores imunológicos associados ao aumento do risco de morte em pacientes com HIV/AIDS.

Preditores	Odds Ratios	IC	p
(Intercept)	0.0001	0.0000 – 0.0001	0.004
Hematócrito	0,8879	0.8064 – 0.9777	0.016
CHCM g/dL	2,1777	1.3302 – 3.5651	0.002
Leucócitos/mm ³	1,0002	1.0000 – 1.0003	0.013
Sódio (mmol/L)	1,0393	0.9549 – 1.1311	0.373
IFN- γ	1,9110	1.0018 – 3.6455	0.049
MCP-1	0,9608	0.9246 – 0.9984	0.041
MIP-1a	1,0656	1.0073 – 1.1273	0.027
RANTES	1,0007	0.9999 – 1.0016	0.098

6.2. Avaliação do aumento do risco de morte em PVHA sem tratamento prévio

Estratificamos as PVHIV hospitalizadas considerando o uso de terapia antirretroviral em, falha virológica (falha), virgens de tratamento (naive) e carga viral suprimida (CV suprimida) (Figura 13). Com base nessa estratificação, comparamos os grupos de óbito e alta por meio da aplicação do Teste X². O RR indicou um risco aumentado de morte em pacientes com falha virológica e virgens de tratamento em comparação com pacientes que receberam alta (RR: 2,62; IC 95%: 1,23 a 5,58; p= 0,013).

Na comparação entre as pessoas que morreram, uma das 33 tinha carga viral suprimida, enquanto 19 eram PVHIV sem tratamento prévio com TARV e 13 relataram não adesão à TARV. Não diferiram quanto à idade, a mediana de PVHIV virgens de TARV é de 34

(IQR²⁵= 25 anos; IQR⁷⁵=41 anos) versus mediana de 31 (IQR²⁵= 29,5; IQR⁷⁵=48,5) entre aqueles que relataram não adesão à TARV. A mediana da carga viral é 185.000 (IQR²⁵= 31.369; IQR⁷⁵=405.697) versus 23.3934 (43.662-959.205), para PVHIV virgens de TARV e aqueles que relataram não adesão à TARV, respectivamente. O tempo de internação também não diferiu entre os grupos, a mediana de dias de internação entre PVHIV virgens de TARV até a morte é de 9 dias (5-24 dias), enquanto a duração das pessoas que relataram não adesão à TARV é de 9 dias (7-15dias). Observam-se diferenças na mediana da contagem de T CD4, entre as PVHIV virgens de TARV a mediana é de 44 (IQR²⁵= 21,5; IQR⁷⁵=277,0) e enquanto a mediana da idade das pessoas que relataram não adesão à TARV é de 18,5 anos (IQR²⁵= 9,25).; IQR⁷⁵=48,5) (p=0,042).

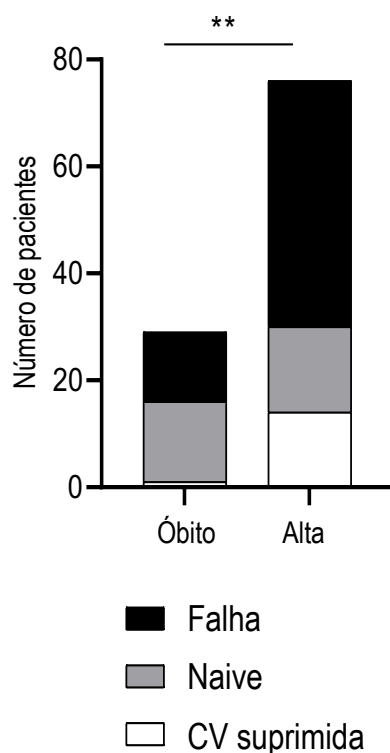


Figura 13: Comparação dos desfechos óbito e alta em PVHIV hospitalizadas com falha virológica (falha), sem tratamento prévio (naive) e com carga viral suprimida (CV suprimida).

No geral, os níveis da maioria dos 27 marcadores imunológicos aumentam no post-mortem em relação à admissão (Figura 14). A Tabela 3 mostra os aumentos ocorridos tanto nas PVHIV virgens de TARV como nas que relataram não adesão à TARV. No entanto, os níveis de IL-7, IL-9 e G-CSF post-mortem estão aumentados em PVHA virgens de TARV, mas não

naqueles que relataram não adesão à TARV. Enquanto isso, o inverso ocorre com IL-5 e IL-12p70, aumento no post-mortem de quem relatou não adesão à TARV e não em PVHA virgens de TARV (Tabela 3). Os níveis de todos os marcadores na admissão ou post mortem não diferem quando comparados entre os grupos.

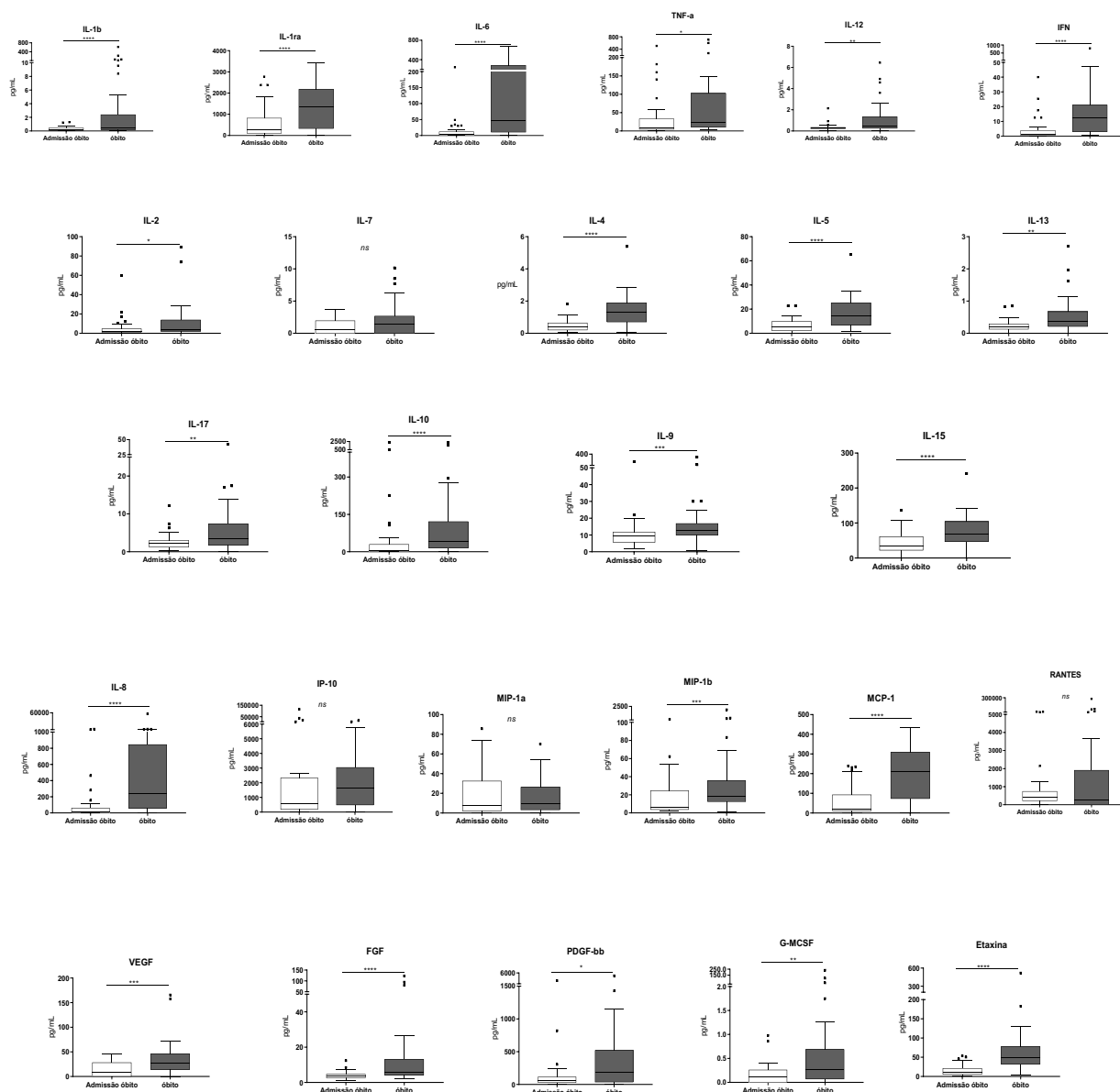


Figura 14: Concentrações de marcadores imunológicos entre admissão e post-mortem em PHVIH pelo teste de Mann Whitney.

Tabela 3: Comparação dos níveis de mediadores inflamatórios em PVHIV virgens de TARV e que reportaram não aderência de TARV na admissão e post-mortem.

	PVHIV virgens de TARV			PVHIV que reportaram não aderência de TARV			Comparação entre os grupos	
	N=19			N=13			Dados na admissão	Dados no post-mortem
	Admissão	Post-mortem	p	Admissão	Post-mortem	p	p	p
IL-1 β	0.14 (0.07 : 0.66)	1.18 (0.32 : 12.40)	0.007 **	0.15 (0.08 : 0.24)	0.72 (0.14 : 5.84)	0.007 **	0.792	0.693
IL-1ra	438.8 (101.40 : 1195)	1806 (721.60 : 2677)	0.008 **	261.3 (194.70 : 490.80)	1488 (555.6 : 2157)	0.004 **	0.867	0.429
IL-2	1.67 (1.04 : 11.15)	5.06 (3.046 : 15.76)	0.135	1.92 (0.85 : 4.23)	2.99 (2.243 : 15.47)	0.059	0.510	0.430
IL-4	0.3 (0.19 : 0.82)	1.52 (0.58 : 1.94)	0.004 **	0.36 (0.12 : 0.51)	1.21 (0.86 : 1.995)	0.001 **	0.856	0.793
IL-5	7.28 (2.66 : 14.09)	13.97 (6.41 : 26.23)	0.078	3.55 (1.94 : 8.29)	21.64 (6.14 : 31.46)	0.002 **	0.169	0.518
IL-6	1.64 (0.84 : 13.22)	86.12 (9.94 : 343)	0.001 **	4.03 (1.19 : 8.55)	49.12 (11.19 : 398.8)	0.001 **	0.659	0.720
IL-7	0.28 (0.00 : 1.61)	2.42 (0.62 : 4.25)	0.012 *	1.07 (0.00 : 2.30)	1.82 (0.00 : 2.82)	0.887	0.135	0.348
IL-9	9.12 (5.03 : 11.99)	13.59 (8.79 : 19.92)	0.010 *	9.39 (7.81 : 13.94)	12.92 (9.76 : 15.78)	0.264	0.325	0.684
IL-10	5.46 (1.22 : 44.73)	21.02 (14.19 : 119.20)	0.049 *	2.20 (0.77 : 35.46)	61.9 (14.15 : 209.2)	0.006 **	0.458	0.518
IL-12p70	0.29 (0.21 : 0.45)	0.80 (0.29 : 1.99)	0.063	0.27 (0.18 : 0.33)	0.62 (0.23 : 2.133)	0.042 *	0.526	0.877
IL-13	0.24 (0.09 : 0.41)	0.43 (0.19 : 0.95)	0.174	0.2 (0.13 : 0.28)	0.37 (0.2 : 0.65)	0.054	0.494	0.747
IL-15	40.06 (25.29 : 65.79)	72.27 (43.58 : 112.90)	0.040 *	32.27 (22.60 : 63.96)	74.62 (48.95 : 118.2)	0.003 **	0.572	0.616
IL-17	1.85 (1.19 : 5.50)	6.27 (1.91 : 12.20)	0.045 *	1.77 (1.26 : 2.92)	4.23 (1.69 : 6.398)	0.003 **	0.915	0.496
IFN- γ	3.37 (0.78 : 12.51)	10.50 (3.99 : 21.61)	0.023 *	1.04 (0.45 : 2.65)	14.56 (2.67 : 23.96)	0.001 **	0.197	0.905
TNF- α	9.59 (3.65 : 82.99)	29.73 (13.67 : 133.60)	0.162	8.93 (4.70 : 30.82)	14.6 (7.08 : 123.2)	0.185	0.606	0.402
FGF	3.40 (2.56 : 6.17)	9.76 (3.94 : 14.72)	0.003 **	3.62 (2.69 : 4.44)	5.945 (4.09 : 9.618)	0.001 **	0.990	0.607
G-CSF	51.76 (9.43 : 182.9)	419.0 (58.12 : 11701)	0.021 *	18.43 (13.22 : 88.19)	451 (11.31 : 8006)	0.153	0.496	0.582
GM-CSF	0.10 (0.00 : 0.35)	0.20 (0.06 : 0.79)	0.168	0.11 (0.00 : 0.27)	0.255 (0.11 : 1.02)	0.061	0.901	0.623
PDGFbb	47.70 (15.83 : 99.28)	138.40 (29.4 : 466.30)	0.137	75.68 (52.68 : 110.6)	145.8 (43.9 : 355.2)	0.242	0.116	0.905
VEGF	11.22 (0.00 : 37.63)	32.15 (13.29 : 55.65)	0.051	10.68 (0.00 : 34.69)	30.78 (15.83 : 43.82)	0.057	0.797	0.840
CCL2	47.56 (12.02 : 180.2)	178.90 (84.79 : 270.10)	0.008 **	15.41 (6.04 : 86.78)	244.5 (80.13 : 317.1)	0.001 **	0.202	0.720
CCL3	13.75 (3.51 : 59.82)	20.57 (6.83 : 31.72)	0.982	8.64 (1.13 : 16.63)	7.12 (1.49 : 19.7)	0.970	0.302	0.096
CCL4	6.0 (3.61 : 34.16)	26.86 (14.63 : 61.60)	0.027 *	5.95 (4.52 : 20.27)	17.01 (10.73 : 48.43)	0.020 *	0.943	0.325
CCL5	397.8 (181.60 : 725.70)	614.9 (0.00 : 1998)	0.981	297.5 (0.00 : 649.30)	34.2 (0.00 : 2272)	0.918	0.640	0.797
CCL11	8.05 (4.74 : 23.31)	52.51 (12.78 : 77.99)	0.008 **	7.36 (3.90 : 16.57)	50.12 (33.8 : 88.89)	0.001 **	0.650	0.518
CXCL8	31.36 (3.93 : 99.69)	563 (129.20 : 2085)	0.002 **	7.145 (2.29 : 23.73)	110 (46.57 : 1006)	0.003 **	0.202	0.185
CXCL10	934.5 (371.70 : 2574)	1407 (477.70 : 2273)	0.945	529.7 (115.80 : 1686)	2058 (451.7 : 3748)	0.203	0.238	0.409

Além do uso de marcadores imunológicos como preditores de mortalidade, avaliamos se o uso irregular de TARV influencia os níveis de citocinas circulantes. Como as PVHIV virgens de TARV não têm experiência com TARV, avaliamos a correlação desses marcadores imunológicos com a contagem de células T CD4. A correlação de Spearman mostra associações inversas entre a contagem de células T CD4⁺ com as concentrações de vários marcadores imunológicos em PVHA virgens de TARV, enquanto apenas a IL-13 está inversamente correlacionada com a contagem de células T CD4 em PVHIV com uso irregular de TARV, corroborando com a ideia de que, mesmo com irregularidades no tratamento de PVHA que experimentaram TARV, a correlação com a contagem de células T CD4 é perdida (Figura 15) (Apêndice B).

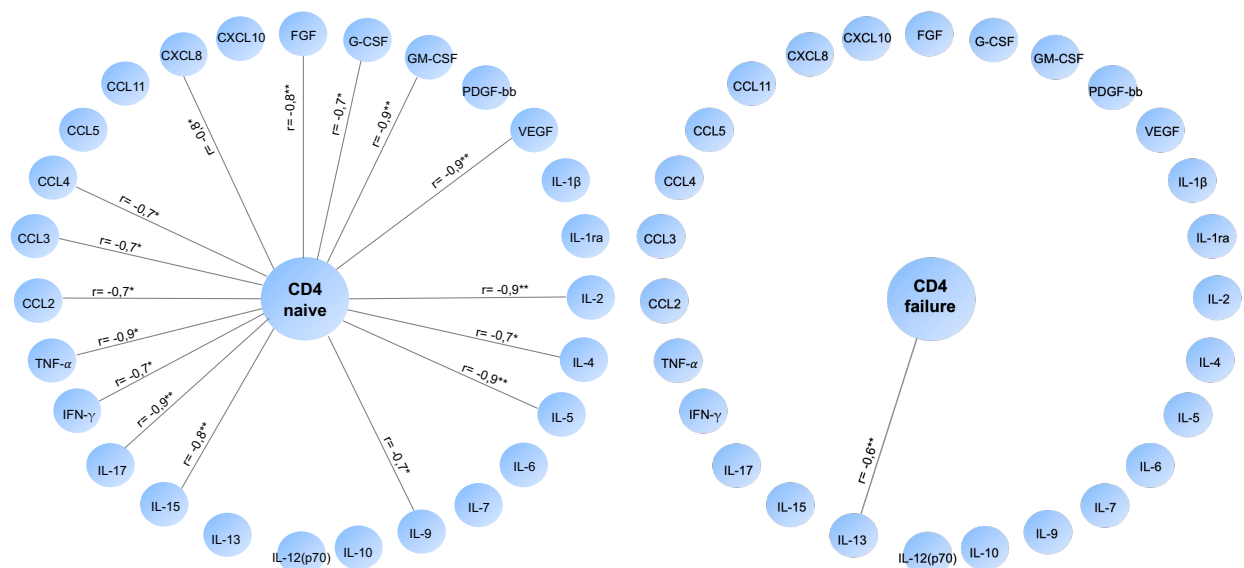


Figura 15: Correlações entre marcadores imunológicos e contagem de células T CD4 na admissão entre PVHA que faleceram. P-valor; diferença estatística significativa: *p<0.05; **p<0.005.

Para avaliar quais marcadores imunológicos estariam associados ao óbito em PVHA virgens de TARV, avaliamos quais deles aumentaram no post-mortem em relação à admissão. (Figura 16). Dos 27 marcadores imunológicos, apenas os níveis de IL-17 post-mortem aumentam em relação à admissão de PVHA virgens de TARV e não com quem relatou não adesão à TARV (Figura 16A-B). Em contrapartida, os níveis de IFN-γ post-mortem aumentam em relação à admissão de quem relatou não adesão à TARV e não com as PVHA virgens de TARV (Figura 16C-D). Para os níveis de IL-5, o aumento do post-mortem ocorre em ambos os

grupos (Figura 16E-F). Para IL-9, o aumento do post-mortem em relação à admissão é semelhante ao da IL-17, apenas em PVHA virgens de TARV (Figura 16G).

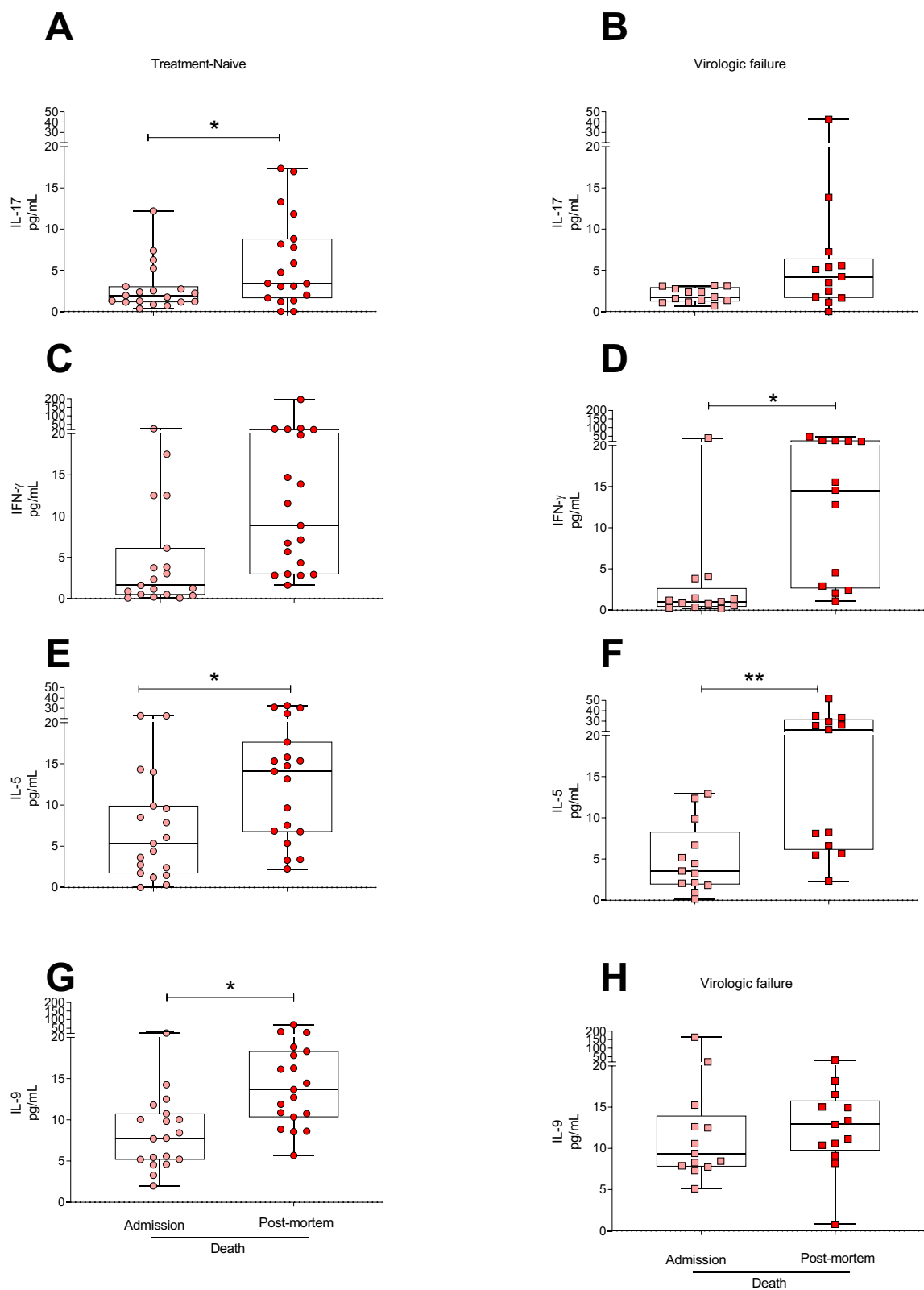


Figura 16: Marcadores imunológicos e sua associação ao óbito em PVHA virgens de TARV e não aderentes a TARV no post-mortem em relação à admissão.

7. DISCUSSÃO

Enquanto em países de alta renda, ou mesmo em regiões do Brasil densamente povoadas e economicamente ricas, se discute o tempo para a cura da Aids após início do tratamento (MANGAL et al., 2019), a epidemia de HIV/AIDS no Amazonas por décadas continua na direção oposta (OLIVEIRA et al., 2015). Estamos entrando na quinta década e a epidemia de HIV/AIDS no Estado do Amazonas está longe de estar estabilizada devido ao aumento na incidência e na mortalidade por AIDS, especialmente entre pacientes coinfectados com tuberculose (TB)/HIV em Unidades de Terapia Intensiva (FERREIRA et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2015), desde o primeiro estudo que relatou que a tuberculose foi a principal causa de morte em PVHIV através de uma série de autópsias de 1996 a 2003 (DE SOUZA et al., 2008).

Em nossos estudos anteriores, relatamos maior risco de morte em PVHIV hospitalizadas com síndrome respiratória associada a doença avançada e agentes oportunistas (GAMA et al., 2020, 2021). Mais uma vez, relatamos maior risco de morte por coinfeção por TB em PVHIV e síndrome respiratória como as principais causas de hospitalização. No entanto, este é o primeiro estudo a relatar um maior risco de morte entre PVHIV sem tratamento prévio com TARV, com níveis mais baixos de hemoglobina e viremia mais elevada. Além disso, nosso estudo relata que a hospitalização permanece alta entre aqueles que tinham doença avançada por HIV, independentemente das PVHIV terem tido experiência com TARV ou não, semelhante a outros locais citados neste estudo sistemático (KITENGE et al., 2023; MOCROFT et al., 2013b). Assim, nosso estudo alerta para a necessidade de atenção especial das autoridades governamentais sobre a vulnerabilidade social das PVHIV no Estado do Amazonas devido à persistência da doença avançada do HIV, levando a um aumento da mortalidade relacionada à AIDS na era da TARV (MANGAL et al., 2019; PACOM; MEIRELES; SCHWARTZ BENZAKEN, 2018).

A marca registrada da infecção pelo HIV-1 é a depleção maciça de células T CD4+, mais dramática nas mucosas do que nas células circulantes devido à predominância de células T CD4+ de memória. Esta depleção causa ativação imunológica e inflamação como consequência da ativação de células T contra a estimulação antigênica direta pelo HIV, ou indiretamente pela reativação de outros vírus, como os herpesvírus, comumente adquiridos com frequência na infância, e que estabelecem uma infecção persistente e latente, bem como como infecções oportunistas (APPAY; SAUCE, 2008). A depleção de células T CD4+ rompe diferentes componentes que constituem a barreira mucosa, permitindo a translocação de

produtos microbianos e, a longo prazo, resulta numa extensa ativação imunológica com efeitos prejudiciais ao sistema imunológico e à saúde humana. Como consequência há a progressão para uma doença avançada (FORD; PURONEN; SERETI, 2009). A ativação de linfócitos e macrófagos pela viremia do HIV induz a produção de citocinas e quimiocinas. A estimulação imunológica contínua cria um ambiente permissivo para replicação viral adicional que limita a capacidade regenerativa de reposição do quantitativo de células T (FORD; PURONEN; SERETI, 2009).

Em um estudo anterior, relatamos doença avançada em PVHIV e um marcador como preditor de mortalidade (FORD; PURONEN; SERETI, 2009; GAMA et al., 2021). Aqui, relatamos o risco de morte a curto prazo pela coinfeção HIV/TB, conforme demonstramos a curta duração da hospitalização. Segundo os autores, a viremia e a depleção da contagem de células T CD4⁺ promovem um aumento nos níveis de várias citocinas/quimiocinas e fatores de crescimento como uma “tempestade de citocinas” (LUJAN; ERAZO, 2017; NACHEGA et al., 2012). Na análise univariada, vários deles podem ser promissores como marcadores de ativação imunológica. Além disso, um modelo de regressão logística identifica altos níveis de INF- γ , CCL2 e CCL3 na admissão como preditores de morte como resultado da ativação de linfócitos e macrófagos pela viremia do HIV (FORD; PURONEN; SERETI, 2009; GAMA et al., 2021; SATTLER et al., 2018).

Apesar da evolução do HIV para uma doença crônica na era da TARV, as PVHIV que não receberam TARV e que tiveram experiência com TARV são as afetadas pela doença avançada do HIV (KITENGE et al., 2023). Um ponto forte deste estudo é ter tido acesso a uma coleta de sangue post-mortem e por isso nos referimos à busca de estudos sobre o tema. Estudos post-mortem em PVHIV que morreram devido à AIDS referem danos nos tecidos, como o cérebro (ACHIM; HEYES; WILEY, 1993; CRESPO et al., 2001; SAYLOR et al., 2019; TYOR et al., 1993; XING et al., 2009). Na patogênese do complexo demencial da AIDS, o dano neurológico tem sido atribuído à liberação de fatores de ativação viral ou imunológica de macrófagos e linfócitos. De acordo com os estudos, acredita-se que citocinas como TNF- α e IL-1 β tenham efeitos tóxicos nas células do SNC, induzindo morte celular neuronal direta ou através de citotoxicidade mediada por linfócitos (ACHIM; HEYES; WILEY, 1993; CRESPO et al., 2001; TYOR et al., 1993; XING et al., 2009). Curiosamente, um desses estudos relatou um papel diferente entre o TNF- α e a IL-1 β no dano cerebral pela avaliação da expressão dessas citocinas em macrófagos co-expressos com o antígeno p24 do HIV. Segundo os autores, o TNF- α é expresso apenas em macrófagos imunocorados com anticorpo anti p24, enquanto a IL-1 β é expressa em ambos (ACHIM; HEYES; WILEY, 1993).

Além disso, outro estudo evidenciou maiores níveis de IL-6 associados à mortalidade por todas as causas em PVHIV com doença avançada (SAYLOR et al., 2019). Tomados em conjunto, o aumento dos vários marcadores imunológicos que já eram elevados aqui observados demonstram a convergência da resposta celular exacerbada ou tempestade de citocinas em PVHIV. O fato da inflamação crônica estar associada ao desenvolvimento de complicações relacionadas e não relacionadas com a AIDS e à hospitalização associada a múltiplos resultados adversos, os nossos resultados podem ajudar a identificar marcadores imunológicos genéricos para prever a mortalidade por todas as causas.

Apesar da doença avançada por HIV permanecer tanto entre as PVHIV que não receberam TARV como nas que já experimentaram TARV, pouco se sabe sobre qual o perfil que apresenta maior risco de morte. Contudo, a identificação e o gerenciamento adequado de quem tem a doença avançada pelo HIV é um componente chave na resposta ao HIV para reduzir ainda mais a mortalidade relacionada com o vírus. Além disso, o risco de morte para PVHIV hospitalizadas pode persistir após a alta e a baixa contagem de células CD4 e a baixa cobertura antirretroviral são os principais contribuintes para este perfil de doença e mortalidade associada (FORD; PURONEN; SERETI, 2009). O presente estudo é o primeiro relato sobre maior risco de morte em PVHIV hospitalizadas sem tratamento prévio com TARV e com doença avançada por HIV, no entanto, a mortalidade é relevante para quem já experimentou TARV. Foi relatado que o risco de morte para PVHIV hospitalizadas pode persistir após a alta. Vários estudos identificaram baixa contagem de células CD4, falta de TARV e alta contra orientação médica como fatores associados a maus resultados pós-alta (FORD; PURONEN; SERETI, 2009).

Outro fator que parece ser relevante é a síndrome inflamatória de reconstituição imune (IRIS), que é definida como um conjunto de distúrbios inflamatórios associados à piora paradoxal de processos infecciosos preexistentes após o início da TARV. Um estudo relatou uma adesão moderadamente baixa em quem teve um evento IRIS associado à TARV (NACHEGA et al., 2012). Embora não tenham sido extraídas informações de readmissão hospitalar, é possível que algumas das PVHIV que vivenciaram a TARV tivessem tido esse perfil. Assim, nossas descobertas abordam a doença avançada pelo HIV e o risco de morte em regiões onde determinantes sociodemográficos como desinformação, pobreza e estigmas sociais contribuem para a não adesão à TARV (MANGAL et al., 2019; PACOM; MEIRELES; SCHWARTZ BENZAKEN, 2018).

Outra originalidade deste estudo é a comparação de 27 marcadores imunológicos entre PVHIV virgens de TARV e que tiveram experiência com TARV. Primeiramente, nossos achados mostram correlações negativas entre contagens de células T CD4+ com vários

marcadores imunológicos apenas entre PVHIV virgens de TARV. Em segundo lugar, as análises univariadas mostram uma dicotomia entre os aumentos nos níveis de IL-17 e IFN- γ post-mortem em relação à admissão. Sabe-se que durante a infecção pelo HIV ocorre uma destruição maciça de células T CD4+, que é dramaticamente maior no tecido linfóide associado ao intestino (GALT) do que na circulação. Além disso, no GALT, a destruição massiva ocorre preferencialmente com os subconjuntos T_H17, que é o principal produtor de IL-17, sendo assim um fator chave de ativação imunológica excessiva (GORI et al., 2008; LUJAN; ERAZO, 2017; WILFLINGSIEDER et al., 2015). Desse modo, o aumento dos níveis de IL-17 post-mortem entre as PVHIV virgens de TARV pode ser resultado da produção de outras células além das T_H17 (MAEK-A-NANTAWAT et al., 2007).

Por outro lado, observa-se aumento dos níveis post-mortem de IFN- γ entre PVHIV que tiveram experiência com TARV. Um estudo clássico demonstrou que a produção de IFN- γ por células mononucleares do sangue periférico de PVHIV é dependente da estimulação, enquanto a produção de IL-4 e IL-10 é espontânea e sob estimulação (FAKOYA et al., 1997). Além disso, a produção de IFN- γ depende da contagem de células T CD4+. De acordo com um estudo, as PVHIV com contagens elevadas de células T CD4+ produzem níveis de 6 a 8 vezes mais elevados de IFN- γ do que aquelas com baixas contagens de células T CD4+ (FAKOYA et al., 1997).

Em nosso estudo, pelo fato das PVHIV terem tido experiência com TARV ao longo da vida, é plausível que durante o uso irregular da TARV possa haver algum ganho de células T CD4+ no tecido linfóide. Ao contrário das PVHIV virgens de TARV, as PVHIV que tiveram experiência com TARV teriam contingentes diferentes de subconjuntos de células T CD4+ auxiliares produtores de IFN- γ , que é alterado na infecção pelo HIV (FAKOYA et al., 1997; PHILLIPS et al., 2007). Nossos dados indicam que mais estudos são necessários para responder a perguntas. Finalmente, a dicotomia entre os aumentos nos níveis de IL-17 e IFN- γ nos leva a acreditar que ambas as citocinas podem ser promissores preditores de mortalidade para a doença avançada pelo HIV, bem como para PVHIV virgens de TARV e que tiveram experiência com TARV.

O não acesso às informações do número de internações anteriores foi uma limitação deste estudo. A ausência dos dados de readmissão hospitalar para PVHIV que experimentaram TARV pode restringir a detecção de outras associações, visto que o risco de morte pode persistir após alta hospitalar, principalmente naquelas com baixa contagem de células CD4 e baixa adesão de TARV. No entanto, tais limitações não impediram este estudo de apresentar potencialidades. Vale ressaltar, que um diferencial deste estudo foi a realização de uma coleta

de sangue post-mortem, além do ineditismo de comparar marcadores imunológicos entre PVHIV virgens de TARV e que tiveram experiência com TARV.

8. CONCLUSÕES

- Pessoa vivendo com HIV (PVHIV) sem tratamento prévio com TARV hospitalizadas com doença avançada apresentam maior risco de morte;
- Individualmente, vários marcadores imunológicos foram descritos para prever a morte na admissão hospitalar. Além disso, os níveis destes marcadores aumentaram post-mortem;
- Nossos achados sugerem uma resposta polarizada para IL-17 e IFN- γ entre PVHIV virgens de TARV e que experimentaram TARV, respectivamente, que merecem atenção especial por mediar diferentes desfechos clínicos em pacientes hospitalizados com HIV/AIDS;
- Nosso estudo alerta para a necessidade de políticas governamentais sobre a vulnerabilidade social das PVHIV no estado do Amazonas devido à persistência da doença avançada do HIV, levando a um aumento da mortalidade relacionada à AIDS na era da TARV.

9. REFERÊNCIAS

- AANDAHL EM, MICHAELSSON J, MORETTO WJ, HECHT FM, NIXON DF. Human CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells control T-cell responses to human immunodeficiency virus and cytomegalovirus antigens. **J. Virol.** 2004; 78: 2454-2459.
- ABBAR, B. et al. **HIV and cancer: Update 2020. Bulletin du Cancer** John Libbey Eurotext, , 1 jan. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31980144/>>. Acesso em: 2 jun. 2021
- ABBAS AK, LICHTMAN AH, PILLAI SHIV. *Imunologia celular e molecular*. 8 ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2016.
- ABEBE, N. et al. Survival status of hiv positive adults on antiretroviral treatment in Debre Markos Referral Hospital, Northwest Ethiopia: retrospective cohort study. **The Pan African Medical Journal**, v. 17, p. 1937–8688, 2014.
- ACHAPPA, B. et al. Adherence to Antiretroviral Therapy Among People Living with HIV. **North American Journal of Medical Sciences**, v. 5, n. 3, p. 220, mar. 2013.
- ACHIM, C. L.; HEYES, M. P.; WILEY, C. A. Quantitation of human immunodeficiency virus, immune activation factors, and quinolinic acid in AIDS brains. **The Journal of clinical investigation**, v. 91, n. 6, p. 2769–2775, 1993.
- AIDALA, A. A. et al. Housing Status, Medical Care, and Health Outcomes Among People Living With HIV/AIDS: A Systematic Review. **American journal of public health**, v. 106, n. 1, p. e1–e23, 1 jan. 2016.
- ALVAREZ-URIA, G. et al. Clinical Study Factors Associated with Late Presentation of HIV and Estimation of Antiretroviral Treatment Need according to CD4 Lymphocyte Count in a Resource-Limited Setting: Data from an HIV Cohort Study in India. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, v. 2012, 2012.
- ALTFELD M, FADDA L, FRLETA D, BHARDWAJ N. DCs and NK cells: critical effectors in the immune response to HIV-1. **Nat.Rev.Immunol.** 2011; 11: 176-186.
- ANKRAH, D. N. A. et al. Facilitators and barriers to antiretroviral therapy adherence among adolescents in Ghana. **Patient preference and adherence**, v. 10, p. 329, 15 mar. 2016.
- ANTINORI, A. et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. **HIV Med**, v. 12(1), p. 61– 4., 2011.
- APPAY, V.; SAUCE, D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. **The Journal of pathology**, v. 214, n. 2, p. 231–241, jan. 2008.

ARAÚJO-PEREIRA, M. et al. Effect of the relationship between anaemia and systemic inflammation on the risk of incident tuberculosis and death in people with advanced HIV: a sub-analysis of the REMEMBER trial. **EClinicalMedicine**, v. 60, 1 jun. 2023.

ARMAH KA, MCGINNIS K, BAKER J, GIBERT C, BUTT AA, BRYANT KJ, GOETZ M, TRACY R, OURSLER KK, RIMLAND D, et al. HIV status, burden of comorbid disease, and biomarkers of inflammation, altered coagulation, and monocyte activation. **Clin Infect Dis**. 2012 Jul;55(1):126-36.

ASMARE, M. et al. Level of ART Adherence and Associated Factors among HIV Sero-Positive Adult on Highly Active Antiretroviral Therapy in Debre Markos Referral Hospital, Northwest Ethiopia. **Journal of Antivirals & Antiretrovirals**, v. 06, n. 03, 2014.

BAGASHEV, A.; SAWAYA, B. Roles and functions of HIV-1 Tat protein in the CNS: an overview. **Virology journal**, v. 10, 21 dez. 2013.

BARRÉ-SINOUSSE, F. HIV as the cause of AIDS. **Lancet (London, England)**, v. 348, n. 9019, p. 31–35, 6 jul. 1996.

BARTLETT, J.; MOORE, R. A comprehensive plan for managed care of patients infected with human immunodeficiency virus. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 29, n. 1, p. 50–55, 1999.

BATISTA, J. D. A. L. et al. ASSOCIATION BETWEEN SMOKING, CRACK COCAINE ABUSE AND THE DISCONTINUATION OF COMBINATION ANTIRETROVIRAL THERAPY IN RECIFE, PERNAMBUCO, BRAZIL. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 56, n. 2, p. 127, 2014.

BAKER, J.V. et al. Changes in Inflammatory and Coagulation Biomarkers: A Randomized Comparison of Immediate Versus Deferred Antiretroviral Therapy in Patients with HIV Infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**. 2012; 56(1), 36–43.

BEILHARZ MW, SAMMELS LM, PAUN A, SHAW K, VAN EEDEN P, WATSON MW, ASHDOWN ML. Timed ablation of regulatory CD4+ T cells can prevent murine AIDS progression. **J. Immunol**. 2004; 172; 4917-4925.

BENZAKEN, A. S. et al. Antiretroviral treatment, government policy and economy of HIV/AIDS in Brazil: Is it time for HIV cure in the country? **AIDS Research and Therapy**, v. 16, n. 1, p. 1–7, 14 ago. 2019.

BERZOSA SÁNCHEZ, A. et al. Mortality in Perinatally HIV-infected Adolescents After Transition to Adult Care in Spain. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 40, n. 4, p. 347–350, 1 abr. 2021.

BONOLO, P. DE F. et al. Gender differences in non-adherence among Brazilian patients initiating antiretroviral therapy. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, v. 68, n. 5, p. 612–620, maio 2013.

BORGES AH, O’CONNOR J, PHILLIPS NA, RÖNSHOLT F, PETT S, VJECHA MJ, FRENCH MA, LUNDGREN JD. Determinants of IL-6 levels during HIV infection. **Journal of the international AIDS society**. 2014; 17(3):19482.

BORGES AH, O’CONNOR JL, PHILLIPS NA, RÖNSHOLT FF, PETT S, VJECHA MJ, FRENCH MA, LUNDGREN JD. Factors associated with plasma IL-6 levels during HIV infection. **JID**. 2015; 212, 585-595.

BOULWARE DR, HULLSIEK KH, PURONEN CE, RUPERT A, BAKER JV, FRENCH MA, BOHJANEN PR, NOVAK RM, NEATON JD, SERETI I. Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death. **J Infect Dis**. 2011; 203:1637–1646.

BOYD, A. T. et al. Addressing advanced HIV disease and mortality in global HIV programming. **AIDS Research and Therapy**, v. 17, n. 1, p. 1–7, 10 jul. 2020.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico de HIV/Aids 2019 | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis**. Disponível em: <<http://antigo.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hiv-aids-2019>>. Acesso em: 18 set. 2023.

BRASIL. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2022. **Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde**. , 2023.

BRECHLEY, J. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. **Nature medicine**, v. 12, n. 12, p. 1365–1371, dez. 2006a.

BRECHLEY, J. M. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. **Nature medicine**, v. 12, n. 12, p. 1365–1371, dez. 2006b.

BRECHLEY, J. M. et al. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections. **Blood**, v. 112, n. 7, p. 2826, 10 out. 2008.

BRECHLEY, J.; PRICE, D.; DOUEK, D. HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe? **Nature immunology**, v. 7, n. 3, p. 235–239, mar. 2006.

BRITES-ALVES, C. et al. Immune activation, proinflammatory cytokines, and conventional risks for cardiovascular disease in HIV patients: A case-control study in Bahia, Brazil. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. JUN, 26 jun. 2018.

BROWN, A. E. et al. Auditing national HIV guidelines and policies: The United Kingdom CD4 Surveillance Scheme. **The open AIDS journal**, v. 6, n. 1, p. 149–155, 18 set. 2012.

CADOSCH, D.; BONHOEFFER, S.; KOUYOS, R. Assessing the impact of adherence to anti-retroviral therapy on treatment failure and resistance evolution in HIV. **Journal of the Royal Society, Interface**, v. 9, n. 74, p. 2309–2320, 7 set. 2012.

CADTH. Service Line: CADTH Common Drug Review Version: Final Clinical Review Report (with redactions) CADTH COMMON DRUG REVIEW Common Drug Review New Combination Product Submission. **CADTH Common Drug Review**, 2018.

CARVALHO, P. et al. Factors associated with antiretroviral therapy adherence in adults: an integrative review of literature. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 7, p. 2543- 2555, 2019.

CASTILLO-MANCILLA, J. R. Adherence to Antiretroviral Therapy and Pre-exposure Prophylaxis: TARGETing the Ideal Measure. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 70, n. 10, p. 2152, 5 maio 2020.

CASTRO, K. G. et al. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. **Clinical Infectious Diseases**, v. 17, n. 4, p. 802–810, 1 out. 1993.

CHAVES, Y. O. et al. High Detection Rate of HIV Drug Resistance Mutations among Patients Who Fail Combined Antiretroviral Therapy in Manaus, Brazil. **BioMed Research International**, v. 2021, 2021.

CHEGE, D. et al. Blunted IL17/IL22 and Pro-Inflammatory Cytokine Responses in the Genital Tract and Blood of HIV-Exposed, Seronegative Female Sex Workers in Kenya. **PLoS One**. 2012; 7 (8):e43670.

CLEIRICI M, STOCKS NI, ZAJAC RA, BOSWELL RN, LUCEY DR, VIA CS, SHEARER GM. Detection of three distinct patterns of T helper cell dysfunction in asymptomatic human immunodeficiency virus-seropositive patients independent of CD4+ cell numbers and clinical staging. **J. Clin. Invest.** 1989; 84: 1892-9.

COIRAS M, LOPEZ-HUERTAS MR, PEREZ-OLMEDA M, ALCAMI J. Understanding HIV-1 latency provides clues for the eradication of long-term reservoirs. **Nat.Rev.Microbiol.** 2009; 7: 798-812.

CRESPO, J. et al. Gene expression of tumor necrosis factor α and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. **Hepatology**, v. 34, n. 6, p. 1158–1163, 2001.

CROXFORD, S. et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. **The Lancet. Public health**, v. 2, n. 1, p. e35–e46, 1 jan. 2017.

CRUVINEL WM, JÚNIORDM, ARAÚJO JAP, CATELAN TTT, SOUZA AWS, SILVA NP, ANDRADE LEC. Sistema imunitário - Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Rev Bras Reumatol** 2010; 50(4): 434-61.

D'ETTORRE G, DOUEK D, PAIARDINI M, CECCARELLI G, VULLO V. Microbial translocation and infectious diseases: What is the link? **Int. J. Microbiol**, 2012, Article ID 356981, 2.

DAMOISEAUX, J. Regulatory T cells: back to the future. **The Netherlands jornal of medicine**. 2006; 64:1-9.

DARCIS, G. et al. Factors associated with late presentation for HIV care in a single Belgian reference center: 2006-2017 OPEN. **Sci Rep**, v. 8, p. 8594, 2018.

DAT, V. Q. et al. Prevalence of Advanced HIV Disease, Cryptococcal Antigenemia, and Suboptimal Clinical Outcomes Among Those Enrolled in Care in Vietnam. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 88, n. 5, p. 487–496, 15 dez. 2021.

DEEKS SG, TRACY R, DOUEK DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. **Immunity**. 2013 Oct 17;39(4):633-45.

DE LUCA, A. et al. Declining Prevalence of HIV-1 Drug Resistance in Antiretroviral Treatment-exposed Individuals in Western Europe. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 207, n. 8, p. 1216–1220, 15 abr. 2013.

DE SOUZA, S. L. S. et al. [Causes of death among patients with acquired immunodeficiency syndrome autopsied at the Tropical Medicine Foundation of Amazonas]. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 3, p. 247–251, maio 2008.

DEGNO, S. et al. Predictors of Late Presentation for HIV/AIDS in West Arsi Zone Public Health Institutions, South Ethiopia: Unmatched Case-Control Study. 2021.

DUBROCQ, G.; RAKHMANINA, N. Antiretroviral therapy interruptions: impact on HIV treatment and transmission. **HIV/AIDS (Auckland, N.Z.)**, v. 10, p. 91, 13 jun. 2018.

DUPREZ, D. A. et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. **PloS one**, v. 7, n. 9, 10 set. 2012.

FAKOYA, A. et al. HIV infection alters the production of both type 1 and 2 cytokines but does not induce a polarized type 1 or 2 state. **AIDS (London, England)**, v. 11, n. 12, p. 1445–1452, 1997.

FAVRE, D. et al. Critical loss of the balance between Th17 and T regulatory cell populations in pathogenic SIV infection. **PLoS pathogens**, v. 5, n. 2, fev. 2009.

FERREIRA, M. D. et al. Predictors of mortality among intensive care unit patients coinfectd with tuberculosis and HIV. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 2, p. 118–124, 1 mar. 2018.

FÉVRIER M, DORGHAM K, REBOLLO A. CD4+ T cell depletion in Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection: Role of apoptosis. **Viruses**. 2011; 3: 586-612.

FLORES-VILLANUEVA PO, YUNIS EJ, DELGADO JC, VITTINGHOFF E, BUCHBINDER S, LEUNG JY. Control of HIV-1 viremia and protection from AIDS are associated with HLA-Bw4 homozygosity. **Proc Natl Acad Sci USA**. 2001; 98:5140–5.

FISH, R. et al. Mortality in perinatally HIV-infected young people in England following transition to adult care: an HIV Young Persons Network (HYPNet) audit. **HIV medicine**, v. 15, n. 4, p. 239–244, 2014.

FLEISHMAN, J. A. et al. The Economic Burden of Late Entry Into Medical Care for Patients With HIV Infection. **Medical care**, v. 48, n. 12, p. 1071, dez. 2010.

FORD, E. S.; PURONEN, C. E.; SERETI, I. Immunopathogenesis of asymptomatic chronic HIV Infection: the calm before the storm. **Current opinion in HIV and AIDS**, v. 4, n. 3, p. 206–214, maio 2009.

FORSMAN, A.; WEISS, R. Why is HIV a pathogen? **Trends in microbiology**, v. 16, n. 12, p. 555–560, dez. 2008.

FOSTER CB, LEHRNBECHER T, SAMUELS S, STEIN S, MOL F, METCALF JA, WYVILL K, STEINBERG SM, KOVACS J, BLAUVELT A, YARCHOAN R, CHANOCK SJ. An IL6 promoter polymorphism is associated with a lifetime risk of development of Kaposi sarcoma in men infected with human immunodeficiency virus. **Blood**. 2000; 96 (7), 2562–7.

FREED, E. HIV-1 gag proteins: diverse functions in the virus life cycle. **Virology**, v. 251, n. 1, p. 1–15, 10 nov. 1998.

FREED, E. HIV-1 replication. **Somatic cell and molecular genetics**, v. 26, n. 1–6, p. 13–33, 1 nov. 2001.

GAMA, W. M. et al. Increased levels of reactive oxygen species in platelets and platelet-derived microparticles and the risk of respiratory failure in HIV/AIDS patients. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 115, p. e200082, 14 set. 2020.

GAMA, W. M. et al. Immunologic biomarkers, morbidity and mortality among HIV patients hospitalised in a Tertiary Care Hospital in the Brazilian Amazon. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021.

GANDHI, R.; WALKER, B. Immunologic control of HIV-1. **Annual review of medicine**, v. 53, p. 149–172, 2002.

GANGWANI, MR; KUMAR, A. Multiple Protein Kinases via Activation of Transcription Factors NF- κ B, AP-1 and C/EBP- δ Regulate the IL-6/IL-8 Production by HIV-1 Vpr in Astrocytes. **PlosOne**. 2015; 10 (8), e0135633.

GARDNER, E. M. et al. The association of adherence to antiretroviral therapy with healthcare utilization and costs for medical care. **Applied health economics and health policy**, v. 6, n. 2–3, p. 145–155, jul. 2008.

GARDNER, E. M. et al. Antiretroviral medication adherence and class- specific resistance in a large prospective clinical trial. **AIDS (London, England)**, v. 24, n. 3, p. 395–403, jan. 2010.

GEBREZGABHER, B. B. et al. Determinants to antiretroviral treatment non-adherence among adult HIV/AIDS patients in northern Ethiopia. **AIDS Research and Therapy**, v. 14, n. 1, p. 1–7, 21 mar. 2017.

GESESEW, H. A. et al. Late presentation for HIV care in Southwest Ethiopia in 2003-2015: prevalence, trend, outcomes and risk factors. **BMC infectious diseases**, v. 18, n. 1, 30 jan. 2018.

GESESEW, H.; TSEHAYNEH, B.; TSEFAMICHAEL, F. A. Factors affecting late presentation for HIV/AIDS care in southwest Ethiopia: A case-control study. **Public Health Research** , v. 3, n. 4, 2013.

GESKUS, R. B. et al. The HIV RNA setpoint theory revisited. **Retrovirology**, v. 4, 21 set. 2007.

GLASS, T. R. et al. Self-reported nonadherence to antiretroviral therapy as a predictor of viral failure and mortality. **AIDS (London, England)**, v. 29, n. 16, p. 2195–2200, 23 out. 2015.

GORI, A. et al. Early impairment of gut function and gut flora supporting a role for alteration of gastrointestinal mucosa in human immunodeficiency virus pathogenesis. **Journal of clinical microbiology**, v. 46, n. 2, p. 757–758, fev. 2008.

GRANGEIRO, A. et al. Late Entry into HIV Care: Estimated Impact on AIDS Mortality Rates in Brazil, 2003–2006. **PLOS ONE**, v. 6, n. 1, p. e14585, 2011.

GRIVENNIKOV, SI; KARIN, M. Inflammatory cytokines in cancer: tumour necrosis factor and interleukin 6 take the stage. **Ann Rheum Dis** 2011; 70:104–8.

GUIMARÃES, M. D. C. et al. **Mortalidade por HIV/Aids no Brasil, 2000-2015: motivos para preocupação?** Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbepid/a/pgSCPk9DBgTpvK7mrTTjH4j/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 2 jun. 2021.

HAASE, A. T. Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts. **Nature Reviews Immunology** 2005 **5:10**, v. 5, n. 10, p. 783–792, out. 2005.

HAIJ NB, LEGHMARI K, PLANÈS R, THIEBLEMONT N, BAHRAOUI E. HIV-1 Tat protein binds to TLR4-MD2 and signals to induce TNF- α and IL-10. **Retrovirology**. 2013; 10, 123.

HALL, H. I. et al. Late diagnosis and entry to care after diagnosis of human immunodeficiency virus infection: a country comparison. **PloS one**, v. 8, n. 11, 5 nov. 2013.

HANIF, H. et al. Individual and contextual factors of influence on adherence to antiretrovirals among people attending public clinics in Rio de Janeiro, Brazil. **BMC Public Health**, v. 13, n. 1, p. 574, 2013.

HATTAB, S. et al. Soluble biomarkers of immune activation and inflammation in HIV infection: impact of 2 years of effective first-line combination antiretroviral therapy. **HIV Medicine**, v. 16, n. 9, p. 553–562, 1 out. 2015.

HATTAB, S. et al. Comparative impact of antiretroviral drugs on markers of inflammation and immune activation during the first two years of effective therapy for HIV-1 infection: An observational study. **BMC Infect. Dis.**, 2014, 14, 122.

HAZENBERG, M.D. et al. Increased cell division but not thymic dysfunction rapidly affects the T-cell receptor excision circle content of the naive T cell population in HIV-1 infection. **Nat.Med.** 2000; 6: 1036-1042.

HAZENBERG MD, OTTO SA, VAN BENTHEM BH, ROOS MT, COUTINHO RA, LANGE JM, HAMANN D, PRINS M, MIEDEMA F. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. **AIDS (London, England)**. 2003; 17(13): 1881– 1888.

HILEMAN, C. O.; FUNDERBURG, N. T. Inflammation, Immune Activation, and Antiretroviral Therapy in HIV HHS Public Access. v. 14, n. 3, p. 93–100, 2017.

HUANG Y, ERDMANN N, PENG H, HEREK S, DAVIS JS, LUO X, IKEZU T, ZHENG J. TRAIL-Mediated Apoptosis in HIV-1-Infected Macrophages Is Dependent on the Inhibition of Akt-1 Phosphorylation. **J Immunol.** 2006 Aug 15; 177(4): 2304–2313.

HUNT PW, LANDAY AL, SINCLAIR E, MARTINSON JA, HATANO H, EMU B, NORRIS PJ. A low T regulatory cell response may contribute to both viral control and generalized immune activation in HIV controllers. **PLoS. One.** 2011; 6(1): e15924.

HUNT, P. W.; LEE, S. A.; SIEDNER, M. J. Immunologic Biomarkers, Morbidity, and Mortality in Treated HIV Infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 214, n. Suppl 2, p. S44, 10 out. 2016.

JENNES W, VERHEYDEN S, DEMANET C, ADJÉ-TOURÉ C, VUYLSTEKE B, NKENGASONG JN, et al. Cutting edge: resistance to HIV-1 infection among African female sex workers is associated with inhibitory KIR in the absence of their HLA ligands. **J Immunol.** 2006; 177:6588–92.

JEONG, S. J. et al. Late Presentation into Care of HIV Disease and Its Associated Factors in Asia: Results of TAHOD. **AIDS research and human retroviruses**, v. 32, n. 3, p. 255–261, 1 mar. 2016.

KALAYJIAN RC, MACHEKANO RN, RIZK N, ROBBINS GK, GANDHI RT, RODRIGUEZ BA, POLLARD RB, LEDERMAN MM, LANDAY A. Pretreatment levels of soluble cellular receptors and interleukin-6 are associated with HIV disease progression in subjects treated with highly active antiretroviral therapy. **J Infect Dis.** 2010;201(12):1796-805.

KEATING SM, JACOBS ES, NORRIS PJ. Soluble mediators of inflammation in HIV and their implications for therapeutics and vaccine development. **Cytokine Growth Factor Rev.** 2012 Aug-Oct;23(4-5):193-206.

KHOWAWISETSUT L, PATTANAPANYASAT K, ONLAMOON N, MAYNE AE, LITTLE DM, VILLINGER F, ANSARI A. Relationships between IL-17(+) subsets, Tregs and pDCs that distinguish among SIV infected elite controllers, low, medium and high viral load rhesus macaques. **PlosOne.** 2013; 8 (4), e61264.

KIGOZI, I. M. et al. Late disease stage at presentation to an HIV clinic in the era of free antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 52, n. 2, p. 280, out. 2009.

KIM, J. H. et al. All-cause mortality in hospitalized HIV-infected patients at an acute tertiary care hospital with a comprehensive outpatient HIV care program in New York City in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). **Infection**, v. 41, n. 2, p. 545–551, abr. 2013.

KINTER AL, HENNESSEY M, BELL A, KERN S, LIN Y, DAUCHER M, et al. CD25+CD4+ regulatory T cells from the peripheral blood of asymptomatic HIV-infected individuals regulate CD4+ and CD8+ HIV-specific T cell immune responses in vitro and are associated with favorable clinical markers of disease status. **J. Exp. Med.** 2004; 200:331-343.

KITCHENS RL, THOMPSON PA. Modulatory effects of sCD14 and LBP on LPS host cells interactions. **J End Res.** 2005; 11(4):225-229.

KORN T, BETTELLI E, OUKKA M, KUCHROO VK. IL-17 and Th17 Cells. **Annual Review of Immunology.** 2009; 27:485–517.

KRASTINOVA E, LECUROUX C, LEROY C, SENG R, CABIE A, RAMI A, VENET A, MEYER L, GOUJARD C. High Soluble CD14 Levels at Primary HIV-1 Infection Predict More Rapid Disease Progression. **JID** 2015;212 (15 September) 909-913.

KITENGE, M. K. et al. Prevalence and trends of advanced HIV disease among antiretroviral therapy-naïve and antiretroviral therapy-experienced patients in South Africa between 2010-2021: a systematic review and meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 23, n. 1, p. 1–16, 1 dez. 2023.

KOZAK, M. et al. Late diagnosis, delayed presentation and late presentation in HIV: proposed definitions, methodological considerations and health implications. **Antiviral therapy**, v. 18, n. 1, p. 17–23, 2013.

KRENTZ, H. B.; GILL, M. J. Cost of medical care for HIV-infected patients within a regional population from 1997 to 2006. **HIV medicine**, v. 9, n. 9, p. 721–730, 2008.

KULLER, L. H. et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. **PLoS medicine**, v. 5, n. 10, p. 1496–1508, out. 2008.

KUMAR V, ABBAS AK, FAUSTO N, ASTER J. Robbins & Cotran: Patologia, bases patológicas das doenças. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

KUMAR, R. Comparison Between CD4 Count, Haematological Manifestations and Respiratory Tract Infections in HIV Seropositive Individuals. **International Journal of Contemporary Medical Research.** 2016; 3(5).

LAHDEVIRTA, J., MAURY, C.P.J., TEPPON, A.M., REPO, H. Elevated levels of circulating cachectin/tumor necrosis factor in patients with acquired immunodeficiency syndrome. **The American Journal of Medicine**, 1988; 85 (3), 289–291.

LANGEBEEK, N. et al. Predictors and correlates of adherence to combination antiretroviral therapy (ART) for chronic HIV infection: A meta-analysis. **BMC Medicine**, v. 12, n. 1, p. 1–14, 21 ago. 2014.

LEAL FE, PREMEAUX TA, ABDEL-MOHSEN M, NDHLOVU LC. Role of Natural Killer Cells in HIV-Associated Malignancies. **Frontiers in Immunology**. 2017;8:315.

LETVIN, N.; WALKER, B. Immunopathogenesis and immunotherapy in AIDS virus infections. **Nature medicine**, v. 9, n. 7, p. 861–866, 1 jul. 2003.

LI, H. et al. The Role of ARV Associated Adverse Drug Reactions in Influencing Adherence Among HIV-Infected Individuals: A Systematic Review and Qualitative Meta-Synthesis. **AIDS and behavior**, v. 21, n. 2, p. 341, 1 fev. 2017.

LI J, CHEN X, HUANG J, JIANG S, CHEN YH. Identification of critical antibodybinding sites in the HIV-1 gp41 six-helix bundle core as potential targets for HIV-1 fusion inhibitors. **Immunobiology**. 2009; 214(1):51-60.

LI, J. Z. et al. Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systematic review and pooled analysis. **JAMA**, v. 305, n. 13, p. 1327–1335, 6 abr. 2011.

LIEN E, AUKRUST P, SUNDAN A, LLER FM, FROLAND SS, ESPEVIK T. Elevated Levels of Serum-Soluble CD14 in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection: Correlation to Disease Progression and Clinical Events. **Blood**. 1998; 92: 2084-2092.

LIMSRENG S, MARCY O, LY S, OUK V, CHANROEURN H, THAVARY S, BOROATH B, CANESTRI A, VIRETTO G, DELFRAISSY JF, SÉGÉRAL O. Dyslipidemias and elevated cardiovascular risk on lopinavir-based antiretroviral therapy in Cambodia. **PLoS One**, 2016.

LIAO, L. et al. Impact of HIV drug resistance on virologic and immunologic failure and mortality in a cohort of patients on antiretroviral therapy in China. **AIDS (London, England)**, v. 27, n. 11, p. 1815, 7 jul. 2013.

LIU, B. et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? **Journal of Autoimmunity**, v. 111, p. 102452, 1 jul. 2020.

LOFGREN, S. M. et al. Differences in Reasons for Late Presentation to HIV Care in Uganda Among Men and Women. v. 27, p. 303–313, 2023.

LUJAN, K.; ERAZO, K. Limitantes diagnosticas de infecciones oportunistas en pacientes con VIH. **Revista Científica de la Escuela Universitaria de las Ciencias de la Salud**, v. 4, n. 2, p. 63–67, 18 jan. 2017.

LUNDGREN, J. et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. **The New England journal of medicine**, v. 373, n. 9, 1 set. 2015.

MAARTENS, G.; CELUM, C.; LEWIN, S. R. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. **The Lancet**, v. 384, n. 9939, p. 258–271, 2014.

MAEK-A-NANTAWAT, W. et al. Increased interleukin-17 production both in helper T cell subset Th17 and CD4-negative T cells in human immunodeficiency virus infection. **Viral immunology**, v. 20, n. 1, p. 66–75, 2007.

MAHNKE, Y. D. et al. Selective expansion of polyfunctional pathogen-specific CD4 T cells in HIV-1-infected patients with immune reconstitution inflammatory syndrome. **Blood**, v. 3105–12, p. 119–13, 2012.

MAILLIARD RB, SON YI, REDLINGER R, COATES PT, GIERMASZ A, MOREL PA, STORKUS WJ, KALINSKI P. Dendritic cells mediate NK cell help for Th1 and CTL responses: twosignal requirement for the induction of NK cell helper function. **J.Immunol.** 2003; 171: 2366-2373.

MANCHES, O. et al. HIV-activated human plasmacytoid DCs induce Tregs through an indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent mechanism. **The Journal of clinical investigation**, v. 118, n. 10, p. 3431–3439, 1 out. 2008.

MANCHES, O.; FRLETA, D.; BHARDWAJ, N. Dendritic cells in progression and pathology of HIV infection. **Trends in immunology**, v. 35, n. 3, p. 114, mar. 2014.

MANGAL, T. D. et al. Determinants of survival of people living with HIV/AIDS on antiretroviral therapy in Brazil 2006-2015. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 1–9, 28 fev. 2019.

MARIA BRITO, A. DE et al. Fatores associados à interrupção de tratamento anti-retroviral em adultos com AIDS: Rio Grande do Norte, Brasil, 1999 - 2002. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 52, n. 2, p. 86–92, 2006.

MARTIN MP, GAO X, LEE JH, NELSON GW, DETELS R, GOEDERT JJ. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. **Nat Genet.** 2002; 31:429.

MARTIN-GAYO, E.; YU, X. Dendritic Cell Immune Responses in HIV-1 Controllers. **Current HIV/AIDS reports**, v. 14, n. 1, 1 fev. 2017.

MATSENA ZINGONI, Z. et al. HIV Disease Progression Among Antiretroviral Therapy Patients in Zimbabwe: A Multistate Markov Model. **Frontiers in Public Health**, v. 7, p. 326, 15 nov. 2019.

MAVIGNER, M. et al. Altered Cd4 T Cell Homing To the Gut Impairs Mucosal Immune Reconstitution in Treated Hiv Infected Individuals. **The Journal of Clinical Investigation**, 2012; 122(1): 62–69.

MCMICHAEL, A. et al. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. **Nature reviews. Immunology**, v. 10, n. 1, p. 11–23, jan. 2010.

MIYADA, S. et al. Treatment adherence in patients living with HIV/AIDS assisted at a specialized facility in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 5, p. 607–612, 1 set. 2017.

MIEDEMA F, HAZENBERG MD, TESSELAAR K, VAN BAARLE D, DE BOER RJ, BORGHANS JA. Immune activation and collateral damage in AIDS pathogenesis. **Frontiers in Immunology**. 2013; 4(SEP): 1–14.

MIGUELES, S.A.; OSBORNE, C.M.; ROYCE, C. et al. Lytic Granule Loading of CD8+ T Cells Is Required for HIV-Infected Cell Elimination Associated with Immune Control. **Immunity**. 2008; 29(6): 1009–1021.

MOCROFT, A. et al. Risk Factors and Outcomes for Late Presentation for HIV-Positive Persons in Europe: Results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). **PLOS Medicine**, v. 10, n. 9, p. e1001510, 3 out. 2013a.

MOCROFT, A. et al. Risk Factors and Outcomes for Late Presentation for HIV-Positive Persons in Europe: Results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). **PLoS Medicine**, v. 10, n. 9, 3 out. 2013b.

MOCROFT, A. et al. Late presentation for HIV care across Europe: update from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study, 2010 to 2013. **Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin**, v. 20, n. 47, 2015.

MOGENSEN, T. et al. Innate immune recognition and activation during HIV infection. **Retrovirology**, v. 7, 22 jun. 2010.

MOLINA, J. M. et al. Which HIV-infected adults with high CD4 T-cell counts benefit most from immediate initiation of antiretroviral therapy? A post-hoc subgroup analysis of the START trial. **The lancet. HIV**, v. 5, n. 4, p. e172–e180, 1 abr. 2018.

MORLAT, P. et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. **Aids**. 2014; 28(8), pp.1181–1191.

MURPHY K. Imunobiologia de Janeway. 8. ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2014.

MUSWE R, OKTEDALEN O, ZHOU DT, ZINYANDO E, SHAWARIRA-BOTE S, STRAY-PEDERSEN B, SIZIBA A, GOMO ZAR. Inflammatory Markers and Plasma Lipids in HIV Patients: A Correlation Analysis Study. **Open Biochem J**. 2017; Dec 28;11:105-118.

MWENGE, L. et al. Costs of facility-based HIV testing in Malawi, Zambia and Zimbabwe. **PloS one**, v. 12, n. 10, 1 out. 2017.

NACHEGA, J. et al. HIV treatment adherence, drug resistance, virologic failure: evolving concepts. **Infectious disorders drug targets**, v. 11, n. 2, p. 167–174, 5 jul. 2011.

NACHEGA, J. B. et al. Impact of immune reconstitution inflammatory syndrome on antiretroviral therapy adherence. **Patient preference and adherence**, v. 6, p. 887–891, 2012.

NAGATA, S. et al. Evolutionary Analysis of HIV-1 Pol Proteins Reveals Representative Residues for Viral Subtype Differentiation. **Frontiers in Microbiology**, v. 0, n. NOV, p. 2151, 2 nov. 2017.

NAIF, H. Pathogenesis of HIV Infection. **Infectious disease reports**, v. 5, n. Suppl 1, p. 26–30, 2013.

NERI F, GIOLO G, POTESA M, PETRINI S, DORIA M. CD4 downregulation by the human immunodeficiency virus type 1 Nef protein is dispensable for optimal output and functionality of viral particles in primary T cells. **J Gen Virol**. 2011; 92:141-150.

NEUHAUS, J; JACOBS, DR; JR BAKER, JV. Os marcadores de inflamação, coagulação, e função renal são elevados em indivíduos com infecção pelo HIV. **J Infect Dis** 2010; 201 : 1788-1795.

NIXON DF, AANDAHL EM, MICHAELSSON J. CD4+CD25+ regulatory T cells in HIV infection. **Microbes and Infection**. 2005; 7: 1063-1065.

NIXON, DE; LANDAY, AL. Biomarkers of immune dysfunction in HIV. **Curr Opin HIV AIDS**. 2010 Nov;5(6):498-503.

NYIKA, H. et al. Factors associated with late presentation for HIV/AIDS care in Harare City, Zimbabwe, 2015. **BMC Public Health**, v. 16, n. 1, p. 1–7, 3 maio 2016.

OLIVEIRA, R. et al. HIV/AIDS epidemic in the State of Amazonas: characteristics and trends from 2001 to 2012. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48 Suppl 1, p. 70–78, 2015.

OLIVEIRA, R. et al. HIV/AIDS epidemic in the Sate of Amazonas: characteristics and trends from 2001 to 2012. **Revsita da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. (Suppl.1), p. 70–78, 2015.

OP DE COUL, E. L. M. et al. Factors associated with presenting late or with advanced HIV disease in the Netherlands, 1996–2014: results from a national observational cohort. **BMJ Open**, v. 6, n. 1, p. e009688, 1 jan. 2016.

PACOM, A. R. P.; MEIRELES, M. V.; SCHWARTZ BENZAKEN, A. Sociodemographic determinants of attrition in the HIV continuum of care in Brazil, in 2016. 2018.

PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIVS. 23 mar. 2023.

PANTOPHLET R, BURTON DR. GP120: target for neutralizing HIV-1 antibodies. **Annu Rev Immunol**. 2006;24:739-69.

PEÇANHA, E. P.; ANTUNES, O. A. C.; TANURI, A. Pharmacological strategies for anti-HIV therapy. **Química Nova**, v. 25, n. 6b, p. 1108–1116, dez. 2002.

PHILLIPS, A. N. et al. Rate of AIDS diseases or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naive individuals with high CD4 cell count. **AIDS (London, England)**, v. 21, n. 13, p. 1717–1721, ago. 2007.

PIATAK, M. et al. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. **Science (New York, N.Y.)**, v. 259, n. 5102, p. 1749–1754, 1993.

PORTALES P, REYNES J, PINET V, ROUZIER-PANIS R, BAILLAT V, CLOT J, CORBEAU P. Interferon-alpha restores HIV-induced alteration of natural killer cell perforin expression in vivo. **AIDS**. 2003; 17: 495-504.

RAJ, DS. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease. **Semin Arthritis Rheum** 2009; 38:382–8.

RAJARAPU G. Citation: Rajarapu G (2014) Genes and Genome of HIV-1. **J Phylogen Evolution Biol**, v. 2, n. 1, p. 126, 2014.

RAVA, M. et al. Late presentation for HIV impairs immunological but not virological response to antiretroviral treatment. **AIDS (London, England)**, v. 35, n. 8, p. 1283–1293, 1 jul. 2021.

RIBEIRO, L. C. S. et al. Late diagnosis of human immunodeficiency virus infection and associated factors. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 28, p. 1–12, 2020.

RERKS-NGARM S, PITISUTTITHUM P, NITAYAPHAN S, KAEWKUNGWAL J, CHIU J, PARIS R, PREMSRI N. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. **N. Engl. J. Med**. 2009; 361(23): 2209-2220.

ROBBINS, G. K. et al. Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 48, n. 3, p. 350–361, 1 fev. 2009.

RODGER AJ, LODWICK R, SCHECHTER M, DEEKS S, AMIN J, GILSON R, et al. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. **AIDS**. 2013 Mar 27; 27(6):973–979.

ROFF, SR; NOO-SONG, E; YAMAMOTO, JK. The Significance of Interferon- γ in HIV-1 Pathogenesis, Therapy, and Prophylaxis. **Front Immunol**. 2013; 4: 498.

ROSE-JOHN, S. Il-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: Importance for the proinflammatory activities of IL-6. **International Journal of Biological Sciences**. 2012; 8 (9), 1237–1247.

RUDY, B. J. et al. Patient-Related Risks for Nonadherence to Antiretroviral Therapy among HIV-Infected Youth in the United States: A Study of Prevalence and Interactions. **AIDS Patient Care and STDs**, v. 23, n. 3, p. 185, 1 mar. 2009.

SABATTÉ, J. et al. Human Seminal Plasma Abrogates the Capture and Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 to CD4⁺ T Cells Mediated by DC-SIGN. **Journal of Virology**, v. 81, n. 24, p. 13723, 15 dez. 2007.

SACKOFF J, HANNA DB, PFEIFFER MR, TORIAN LV. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. **Annals of Internal Medicine**. 2006; 145(6), p.397–406.

SANDLER, N. G.; DOUEK, D. C. Microbial translocation in HIV infection: causes, consequences and treatment opportunities. **Nature Reviews Microbiology** 2012 10:9, v. 10, n. 9, p. 655–666, 13 ago. 2012.

SATTLER, F. R. et al. Biomarkers Associated with Death After Initiating Treatment for Tuberculosis and HIV in Patients with Very Low CD4 Cells. **Pathogens & immunity**, v. 3, n. 1, p. 46–62, 2018.

SAYLOR, D. et al. Interleukin-6 is Associated with Mortality and Neuropsychiatric Outcomes in Antiretroviral-Naïve Adults in Rakai, Uganda. **Journal of neurovirology**, v. 25, n. 6, p. 735, 1 dez. 2019.

SCULLY E, ALTER G. NK Cells in HIV Disease. **Current HIV/AIDS Reports**. 2016;13:85-94.

SHAH, A. et al. A. HIV-1 gp120 induces expression of IL-6 through a nuclear factor-kappa B-dependent mechanism: suppression by gp120 specific small interfering RNA. **PLoS One**. 2011; 6(6):e21261.

SHIVE CL, JIANG W, ANTHONY DD, LEDERMAN MM. Soluble CD14 is a nonspecific marker of monocyte activation. **AIDS**. 2015 June 19; 29(10): 1263–1265.

SIEG SF, BAZDAR DA, HARDING CV, LEDERMAN MM. Differential expression of interleukin-2 and gamma interferon in human immunodeficiency virus disease. **J. Virol**. 2001; 75:9983-5.

SILVA, J. A. G. et al. Factors associated with non-adherence to antiretroviral therapy in adults with AIDS in the first six months of treatment in Salvador, Bahia State, Brazil. **Cadernos de saude publica**, v. 31, n. 6, p. 1–11, 1 jan. 2015.

SILVEIRA, M. P. T. et al. Predictors of non-adherence to clinical follow-up among patients participating in a randomized trial of pharmaceutical care intervention in HIV-positive adults in Southern Brazil. **AIDS and behavior**, v. 18 Suppl 1, n. SUPPL. 1, 2014.

SINGER, A. W.; WEISER, S. D.; MCCOY, S. I. Does Food Insecurity Undermine Adherence to Antiretroviral Therapy? A Systematic Review. **AIDS and behavior**, v. 19, n. 8, p. 1510–1526, 6 ago. 2015.

SOBRINO-VEGAS, P. et al. Impact of late presentation of HIV infection on short-, mid- and long-term mortality and causes of death in a multicenter national cohort: 2004–2013. **Journal of Infection**, v. 72, n. 5, p. 587–596, 1 maio 2016.

SPRINGER, S. A.; DUSHAJ, A.; AZAR, M. M. The impact of DSM-IV mental disorders on adherence to combination antiretroviral therapy among adult persons living with HIV/AIDS: a systematic review. **AIDS and behavior**, v. 16, n. 8, p. 2119–2143, nov. 2012.

STACEY AR, NORRIS PJ, QIN L, HAYGREEN EA, TAYLOR E, HEITMAN J, LEBEDEVA M, DECAMP A, LI D, GROVE D, et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. **J Virol**. 2009; 83:3719–3733.

STAPRANS, S.; FEINBERG, M. The roles of nonhuman primates in the preclinical evaluation of candidate AIDS vaccines. **Expert review of vaccines**, v. 3, n. 4 Suppl, ago. 2004.

STEVENSON, M. HIV-1 pathogenesis. **Nature medicine**, v. 9, n. 7, p. 853–860, 1 jul. 2003.

STREECK, H; NIXON, DF. T cell immunity in acute HIV-1 infection. **J.Infect.Dis**. 2010; 202 Suppl 2:S302-S308.

SUN, C. et al. HIV/AIDS late presentation and its associated factors in China from 2010 to 2020: a systematic review and meta-analysis. **AIDS Research and Therapy**, v. 18, p. 96, 2021.

SUNDQUIST, W.; KRÄUSSLICH, H. HIV-1 assembly, budding, and maturation. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 2, n. 7, 2012.

TEIXEIRA, C. et al. Viral surface glycoproteins, gp120 and gp41, as potential drug targets against HIV-1: brief overview one quarter of a century past the approval of zidovudine, the first anti-retroviral drug. **European journal of medicinal chemistry**, v. 46, n. 4, p. 979–992, abr. 2011.

TENORIO, A. R. et al. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. **The Journal of infectious diseases**, v. 210, n. 8, p. 1248–1259, 15 out. 2014.

THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION. Causes of Death in HIV-1- Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy, 1996-2006: **Collaborative Analysis of 13 HIV Cohort Studies**. 2011; 50(February 2009), pp.1387–1396.

THOMPSON CG, GAY CL, KASHUBA ADM. HIV Persistence in Gut Associated Lymphoid Tissues: Pharmacological Challenges and Opportunities. **AIDS Research and Human Retroviruses**. 2017; 33(6).

TOMARAS GD, YATES NL, LIU P, QIN L, FOU DA GG, CHAVEZ LL, DECAMP AC. Initial B-cell responses to transmitted human immunodeficiency virus type 1: virion-binding immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies followed by plasma anti-gp41 antibodies with ineffective control of initial viremia. **J. Virol.** 2008; 82 (24):12449-12463.

TUFANO, C. S. et al. The influence of depressive symptoms and substance use on adherence to antiretroviral therapy. A cross-sectional prevalence study. **Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina**, v. 133, n. 3, p. 179–186, 1 jan. 2015.

TURVILLE, S. et al. Bitter-sweet symphony: defining the role of dendritic cell gp120 receptors in HIV infection. **Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, v. 22, n. 3, p. 229–239, 2001.

TURVILLE, S. et al. Diversity of receptors binding HIV on dendritic cell subsets. **Nature immunology**, v. 3, n. 10, p. 975–983, 2002.

TYOR, W. R. et al. Cytokine expression of macrophages in HIV-1-associated vacuolar myelopathy. **Neurology**, v. 43, n. 5, p. 1002–1009, 1993.

UNAIDS. **UNAIDS 2011 World AIDS Day report | UNAIDS**. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2011/20111121_JC2216_WorldAIDSday_report_2011>. Acesso em: 20 set. 2023.

UNAIDS. **90–90–90 - An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic | UNAIDS**. Disponível em: <<https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90>>. Acesso em: 20 set. 2023.

UNAIDS. Global HIV statistics - FACT SHEET 2023. **Global HIV statistics - FACT SHEET 2023**, 2023.

UTAY, NS; DOUEK, DC. Interferons and HIV Infection: The Good, the Bad, and the Ugly. **Pathog Immun**. 2016; 1(1): 107–116.

UYSAI HK, SOHRABI P, HABIP Z et al. Neopterin and Soluble CD14 Levels as Indicators of Immune Activation in Cases with Indeterminate Pattern and True Positive HIV-1 Infection. **PLoS One**. 2016; 11(3): e0152258.

VASSALLO M, MERCIÉ P, COTTALORDA J, TICCHIONI M, DELLAMONICA P. The role of lipopolysaccharide as a marker of immune activation in HIV-1 infected patients: a systematic literature review. **Virology Journal**. 2012; 9:174.

VIEILLARD V, STROMINGER JL, DEBRE P. NK cytotoxicity against CD4+ T cells during HIV-1 infection: a gp41 peptide induces the expression of an NKp44 ligand. **Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A**. 2005; 102: 10981-10986.

WILFLINGSIEDER, D. et al. Immediate T-Helper 17 Polarization Upon Triggering CD11b/c on HIV-Exposed Dendritic Cells. **The Journal of infectious diseases**, v. 212, n. 1, p. 44–56, 1 jul. 2015.

WILLIAMSON, J. Really exasperating viral protein from HIV. **eLife**, v. 4, n. 4, 26 jan. 2015.

WONG, C. S.; WEI, L.; KIM, Y.-S. HIV Late Presenters in Asia: Management and Public Health Challenges. **AIDS Research and Treatment**, v. 2023, p. 1–8, 14 jun. 2023.

XING, H. Q. et al. In vivo expression of proinflammatory cytokines in HIV encephalitis: an analysis of 11 autopsy cases. **Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology**, v. 29, n. 4, p. 433–442, ago. 2009.

ZICARI, S. et al. Immune Activation, Inflammation, and Non-AIDS Co-Morbidities in HIV-Infected Patients under Long-Term ART. **Viruses**, v. 11, n. 3, 1 mar. 2019.

APÊNDICES

Apêndice A: Comparação dos parâmetros laboratoriais entre PVHIV entre os desfechos óbito e alta hospitalar.

	AA		AO		Mann Whitney test between AA versus AO		OB		Wilcoxon matched-pairs signed rank test between AO versus OB	
	Mean	SD	Mean	SD	CI 95%	p	Mean	SD	CI 95%	p
Parâmetros hematológicos e bioquímicos										
Hemoglobina (13-0-18,0 g/dL)	10,77	2,215	9,196	2,494	-2,45 to -0,5	0,0030	9,04	1,862	-0,6 to 0,97	0,7572
Hematócrito (men 40-50%; women 35-45%)	33	6,321	27,8	6,735	-8,01 to -2,43	0,0002	27,26	5,542	-1,5 to 3,08	0,8097
VCM (80-100 fL)	84,15	7,801	84,29	5,775	-2,54 to 2,37	0,9911	85,5	7,865	-0,82 to 1,53	0,4438
HCM (24-33pg)	27,58	3,179	28,3	2,448	-0,26 to 1,79	0,1387	28,32	2,516	-0,27 to 0,36	0,9159
CHCM (31-36 g/dL)	32,81	1,291	33,56	1,089	0,37 to 1,28	0,0006	32,72	3,202	-0,54 to 0	0,0287
RDW (11,5-14,5%)	13,96	2,708	14,26	2,312	-0,29 to 1,15	0,2790	15,06	2,679	0 to 1	0,0545
Leucócitos (4500-11.000/mm3)	7107	4578	9572	7755	-229 to 3650	0,0777	10627	9059	-490 to 2380	0,3376
Neutrófilos (45-75%)	75,73	11,14	78,6	12,01	-1 to 8	0,1092	77,1	14,25	-3,3 to 3	0,7854
Linfócitos (25-40 %)	15,72	8,963	14,94	11,05	-5,5 to 1,2	0,2125	14,66	12,29	-4 to 0	0,4020
Eosinófilos (1-5%)	2,251	3,38	1,721	1,329	-0,5 to 0,2	0,7746	1,7	1,675	-1 to 0	0,2990
Monócitos (3-10%)	5,578	2,993	4,335	3,054	-2,4 to 0	0,0238	5,629	5,466	-0,1 to 2	0,3334
Plaquetas (150.000-400.000/mm ³):	268659	133953	239379	145648	-85000 to 45900	0,7060	210401	2E+05	-73000 to 12000	0,3103
Glicose (70-100 mg/dL)	120	49,83	106,2	37,78	-22 to 5	0,2359	104,2	51,57	-34 to 4	0,1879
Cálcio (8,8-10,4 mg/dL)	10,54	15,17	8,231	0,8498	-1 to -0,2	0,0045	7,797	0,968	-0,5 to 0,3	0,4256
Proteínas totais (6,0-8,0 g/dL)	6,606	0,9925	5,504	1,706	-1,7 to -0,4	0,0011	5,428	1,223	-1,1 to 0,1	0,3945
Albumina (3,5-5,0 g/dL)	3,387	0,567	2,754	0,7371	-1 to -0,3	0,0001	2,452	0,541	-0,4 to 0	0,0159
Globulina (1,1-2,5 g/dL)	3,201	0,8114	3,1	0,8264	-0,5 to 0,3	0,6089	3,181	0,646	-0,8 to 0,6	0,8564
Ureia (13,0-43,0 mg/dL)	34,12	31,48	57,84	73,6	-1 to 13	0,1361	100,5	87,08	1 to 51	0,0011
Creatinina (0,6-1,35 mg/dL)	1,195	1,252	2,166	6,218	-0,1 to 0,2	0,6534	2,397	2,946	0 to 0,5	0,0201
Bilirrubina total (0,2-1,20 mg/dL)	0,6256	1,509	1,191	1,674	0,06 to 0,39	0,0021	1,801	2,176	0 to 0,65	0,0008
Bilirrubina direta (<1,0 mg/dL)	0,3537	0,8777	0,8769	1,352	0,06 to 0,34	0,0004	1,351	1,763	0 to 0,45	0,0020
Bilirrubina Indireta (<0,5mg/dL):	0,2951	0,6543	0,3138	0,3512	-0,04 to 0,08	0,5692	0,4504	0,469	0 to 0,09	0,0141
Gama GT (men 10-50U/uL; women 7-32U/uL)	148,1	191,4	153,6	173	-36 to 30	0,6563	167,2	168,1	0 to 32	0,0254
Fosfatase alcalina (65,0-330,0 U/uL):	392,6	382,4	385,9	314,5	-89 to 71	0,8027	654	542,4	0 to 211	0,0100
TGO (2,0-38,0 IU/L)	58,35	92,88	128,8	270,5	-2 to 22	0,1032	184,4	294,4	0 to 47	0,0026
TGP (2,0-44,0 IU/L)	85,19	282,8	53,6	58,52	-12 to 9	0,7799	63,76	57,59	0 to 21	0,0138
Fósforo (2,30-4,70 mg/dL)	3,799	1,04	4,013	2,311	-0,6 to 0,4	0,6895	5,696	3,081	-0,3 to 2,6	0,0610
Sódio (135-145 mmol/L)	141,7	4,93	140,9	8,669	-4 to 1	0,1795	140	10,94	-4 to 1	0,3708

Potássio (3,6-5,2 mmol/L)	3,919	0,5792	4,041	0,9058	-0,3 to 0,3	0,8538	4,736	1,364	0 to 1,1	0,0061
Proteína C-reativa (0,3-1 mg/dL)	63,03	80,43	71,71	57,07	0 to 48	0,2303	103,2	66,02	-72 to 96	0,5000
Marcadores imunológicos										
Etaxina	11,4	11,26	15,28	13,94	-1,115 to 4,975	0,2920	70,62	88,13	20,85 to 58,94	<0,0001
FGF	3,201	1,705	3,941	2,109	0,21 to 1,205	0,0061	14,06	24,87	1,11 to 5,275	<0,0001
G-CSF	12,61	22,4	822	3854	10,82 to 44,07	<0,0001	9952	34395	0,57 to 1712	0,0016
GM-CSF	0,05942	0,1353	0,1665	0,2342	0 to 0,125	0,0015	10,83	43,1	0 to 0,45	0,0023
IFN- γ	0,9257	2,618	4,501	8,364	0,545 to 1,455	<0,0001	35,97	134,6	1,63 to 14,53	<0,0001
IL-1 β	0,1255	0,1187	0,2932	0,333	0,01 to 0,1	0,0045	30,28	111,5	0,085 to 1,81	0,0004
L-1ra	192,2	286,7	564,3	711,1	58,23 to 245,1	0,0001	1430	999	219,2 to 1287	0,0025
IL-2	1,981	3,329	5,651	10,78	0,365 to 2,295	0,0003	11,59	19,06	0,31 to 7,505	0,0061
IL-4	0,3381	0,2963	0,4643	0,3679	-0,005 to 0,2	0,0650	1,456	0,984	0,305 to 1,41	<0,0001
IL-5	2,615	3,506	6,554	5,893	1,43 to 4,685	<0,0001	16,89	13,28	2,17 to 14,08	<0,0001
IL-6	1,564	3,518	14,4	42,52	0,695 to 3,55	<0,0001	166,5	198,4	8,32 to 200,9	<0,0001
L-7	0,7183	2,064	1,014	1,072	0 to 0,76	0,0077	2,164	2,62	0 to 1,63	0,0393
L-8	7,499	12,07	154,1	533,9	1,495 to 12,97	0,0002	2294	9629	52,66 to 525,8	<0,0001
IL-9	7,098	3,105	13,84	26,8	0,57 to 3,57	0,0038	15,23	11,37	0,065 to 6,87	0,0058
IL-10	5,906	18	89,97	398,7	0,705 to 4,24	<0,0001	177,3	437,8	9,66 to 63,69	0,0008
L-12(p70)	0,211	0,3681	0,3465	0,3555	0,105 to 0,2	<0,0001	1,226	1,542	0,07 to 0,935	0,0003
IL-13	0,2281	0,509	0,2403	0,192	0,01 to 0,125	0,0208	0,5565	0,577	0,02 to 0,425	0,0007
L-15	21,79	25,81	41,6	30,09	8,91 to 29,97	0,0005	81,37	44,37	21,66 to 51,53	<0,0001
L-17	1,652	1,83	2,63	2,317	0,265 to 1,165	0,0019	6,322	7,934	0,16 to 3,805	0,0016
IP-10	584,1	1602	6054	20579	115,1 to 585,5	<0,0001	2334	2985	-355,9 to 1512	0,1682
MCP-1(MCAF)	22,52	49,39	57,87	75,4	5,065 to 22,34	0,0004	199,7	125,2	37,48 to 232,2	<0,0001
MIP-1a	7,068	10,51	20,32	25,55	0,775 to 8,51	0,0049	16,52	16,46	-6,56 to 7,4	0,8395
MIP-1b	8,297	10	19,67	36,96	-0,005 to 3,17	0,0537	102,4	332,8	2,4 to 19,55	0,0013
PDGF-bb	93,81	148,5	179,4	479,7	-13 to 32,56	0,5262	437,5	860	2,43 to 305,5	0,0065
RANTES	402,3	646,8	1428	3284	32,24 to 270,8	0,0111	13604	49623	-360 to 832,7	0,4360
TNF- α	13,05	28,33	44,89	93,63	1,57 to 14,61	0,0007	87,8	156,2	0,805 to 62,6	0,0313
VEGF	5,933	13,1	15,74	16,51	0 to 12,32	0,0004	38,82	36,62	5,525 to 29,57	0,0003

Apêndice B: Correlações entre marcadores imunológicos e contagem de células T CD4 na admissão entre PVHA que morreram.

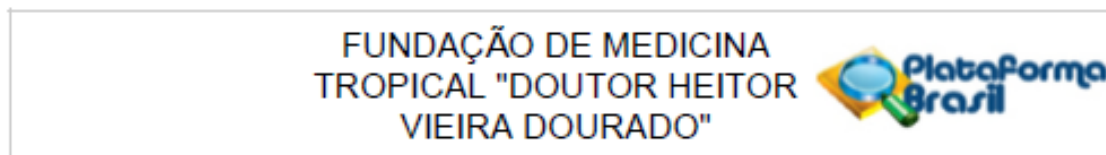
	CD4			
	Naive N=13		Falha N=13	
	R	p	R	p
FGF	-0,8	0,006 **	-0,3	0,272
G-CSF	-0,7	0,042 *	-0,2	0,583
GM-CSF	-0,9	0,001 **	0,1	0,717
PDGF-bb	0,3	0,353	0,2	0,466
VEGF	-0,9	0,003 **	-0,1	0,841
IL-1b	-0,6	0,093	-0,4	0,169
L-1ra	-0,5	0,125	-0,4	0,178
IL-2	-0,9	0,002 **	-0,5	0,071
IL-4	-0,7	0,025 *	-0,5	0,093
IL-5	-0,9	0,003 **	-0,5	0,125
IL-6	-0,4	0,193	-0,1	0,720
IL-7	-0,1	0,890	-0,1	0,832
IL-9	-0,7	0,042 *	-0,2	0,538
IL-10	-0,6	0,071	0,0	0,996
IL-12(p70)	-0,5	0,111	-0,2	0,493
IL-13	-0,1	0,725	-0,6	0,036 *
IL-15	-0,8	0,007 **	-0,4	0,206
IL-17	-0,9	0,002 **	-0,2	0,446
IFN-g	-0,7	0,033 *	-0,2	0,480
TNF-a	-0,9	0,002 *	-0,4	0,178
CCL2	-0,7	0,024 *	-0,4	0,203
CCL3	-0,7	0,031 *	-0,3	0,272
CCL4	-0,7	0,031 *	-0,3	0,304
CCL5	0,2	0,577	0,1	0,837
CCL11	-0,6	0,082	-0,5	0,072
CXCL8	-0,8	0,014 *	-0,3	0,294
CXCL10	-0,4	0,221	-0,4	0,248

P-valor; diferença estatística significante: *p<0.05; **p<0.005.

Apêndice C: Manuscrito

ANEXOS

Anexo 1: Parecer consubstanciado do CEP.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS COMO PREDITORES DE ÓBITO EM PACIENTES HIV/AIDS INTERNADOS

Pesquisador: Monique Freire dos Reis

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 89665118.6.0000.0005

Instituição Proponente: Diretoria de Ensino e Pesquisa - DENPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.345.985

Apresentação do Projeto:

conforme parecer #2.772.107, aprovado em 16 de julho de 2018.

Objetivo da Pesquisa:

conforme parecer #3.083.615, aprovado em 14 de dezembro de 2018 (emenda 1).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

conforme parecer #3.083.615, aprovado em 14 de dezembro de 2018 (emenda 1).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

trata-se da apresentação de nova emenda ao protocolo original, desta vez para a inclusão de novos membros à equipe original, a saber:

1. Taynná Vernalha Rocha Almeida CPF: 04421197980 (UFAM – Pós-doutoranda)
2. Bárbara José Antunes Baptista CPF: 12499795794 (FIOCRUZ - Pós-doutoranda)
3. Wilson Zacarias Aires Neto CPF: 88877914220 (UFAM - Mestrando)
4. Wellington Mota Gama CPF: 01629683299 (UFAM - Mestrando)
5. Rosillynne Ericka Silva Costa CPF: 00389097233 (PAIC - FIOCRUZ)
6. Jaqueline de Sousa Veras Barbosa CPF: 34375716215 (UFAM - Mestrando)
7. Nadia Ketssa Lima Lucas CPF: 52078779253 (UFAM - Mestrando)
8. Rogerio Rudson Passos do Nascimento CPF: 00044447280 (UFAM - Mestrando)

Endereço: Av. Pedro Telxela, 25

Bairro: D. Pedro I

CEP: 69.040-000

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)2127-3572

Fax: (92)2127-3572

E-mail: cep@fmt.am.gov.br

**FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"**



Continuação do Parecer: 3.345.985

9. Denilson da Silva Veras CPF: 00292701209 (UFAM - Mestrando)
10. Maria Gracilene Gomes Diniz CPF: 33626537315 (UFAM - Mestrando)
11. Suzy Cristina França Rodrigues CPF: 00912210214 (UFAM - Mestrando)
12. Thiago de Oliveira Pires CPF: 78975573249 (UFAM - Mestrando)
13. João Viriato Mazolo CPF: 097972511 (UFAM - Mestrando)

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
de acordo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

diante do exposto, considero a presente emenda APROVADA, salvo melhor juízo.

Considerações Finais a critério do CEP:

A presente EMENDA (E2) está APROVADA e os interessados ficam informados de dar continuidade em apresentar a este CEP os relatórios parciais e final do estudo, conforme prevê a Resolução CNS nº 466/2012, utilizando o formulário de Roteiro para Relatório Parcial/Final de estudos clínicos Unicêntricos e Multicêntricos, proposto pela CONEP em nossa home page.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1341457_E2.pdf	07/05/2019 12:22:33		Aceito
Outros	emenda.pdf	07/05/2019 12:21:08	Taynná Vernalha Rocha Almeida	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2.docx	11/12/2018 19:33:06	Monique Freire dos Reis	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_tese_CEP.docx	11/12/2018 19:32:51	Monique Freire dos Reis	Aceito
Outros	carta.pdf	11/12/2018 19:30:23	Monique Freire dos Reis	Aceito
Outros	E_Anexo3_TDCLE_subestudo_2.pdf	11/12/2018 19:13:06	Monique Freire dos Reis	Aceito
Outros	E_Anexo_2b_Emenda_1_clean.docx	11/12/2018 19:12:51	Monique Freire dos Reis	Aceito
Outros	E_Anexo_2a_Emenda_1_com_alteracoes_marcadas.docx	11/12/2018 19:12:29	Monique Freire dos Reis	Aceito
Outros	E_Anexo_1_TCLE_subestudo1_clean.	11/12/2018	Monique Freire dos Reis	Aceito

Endereço: Av. Pedro Telxela, 25
 Bairro: D. Pedro I CEP: 69.040-000
 UF: AM Município: MANAUS
 Telefone: (92)2127-3572 Fax: (92)2127-3572 E-mail: cep@fimt.am.gov.br

**FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"**



Continuação do Parecer: 3.345.985

Outros	docx	19:12:09	Reis	Aceito
Outros	E_anexotclesubestudo.docx	11/12/2018 19:09:45	Monique Freire dos Reis	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	15/05/2018 23:04:41	Monique Freire dos Reis	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 24 de Maio de 2019

Assinado por:

**Marilaine Martins
(Coordenador(a))**

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25

Bairro: D. Pedro I

CEP: 69.040-000

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)2127-3572

Fax: (92)2127-3572

E-mail: cep@fmt.am.gov.br

Anexo 2: Questionário de pesquisa.

Confidential

INProg-HIV Parcial
Page 1

Características gerais

Prontuário:	
Número de recrutamento:	
Data de admissão hospitalar:	
Data de recrutamento:	
Nome completo:	 (Insira o nome completo do paciente)
Origem:	 (Insira o município de origem do paciente)
Contato:	 (Insira o contato telefônico ou e-mail fornecido)
Data de nascimento:	
Idade:	
Raça:	☐ Branca ☐ Negra ☐ Asiática ☐ Indígena ☐ Parda ☐ N/A
Altura (cm):	
Massa corporal (kg):	
IMC	
Sexo:	☐ Feminino ☐ Masculino
Atividade sexual:	☐ Heterossexual ☐ Homossexual ☐ Bissexual ☐ N/A

Causa da admissão hospitalar:	☐ Síndrome respiratória ☐ Síndrome neurológica ☐ Outra
Síndrome respiratória:	☐ Tosse seca ☐ Tosse produtiva ☐ Hemoptise ☐ Dor torácica ☐ Dispneia ☐ Apneia
Síndrome neurológica:	☐ Paresia de MMII (força) ☐ Paresia de MMSS ☐ Parestesia (sensibilidade) ☐ Discinesia (movimento) ☐ Cefaleia ☐ Rebaixamento no nível de consciência (torpor) ☐ Confusão ☐ Desorientação de tempo espaço ☐ Vômitos em jato ☐ Deficit neurológico focal ☐ Coma
Qual (is)?	
Doença pregressa:	☐ Tuberculose ☐ Histoplasmoses ☐ Criptococose ☐ Toxoplasmose ☐ Pneumonia bacteriana ☐ Pneumocistose ☐ CMV ☐ Herpes zoster ☐ Sarcoma de Kaposi ☐ Encefalopatia ☐ Infecção dissiminada por micobactéria ☐ Linfoma não Hodgkin de células B ☐ Monilíase esofágica
Coinfecção:	☐ Tuberculose ☐ Histoplasmoses ☐ Criptococose ☐ Toxoplasmose ☐ Pneumonia bacteriana ☐ Pneumocistose ☐ CMV ☐ Herpes zoster ☐ Sarcoma de Kaposi ☐ Encefalopatia ☐ Infecção dissiminada por micobactéria ☐ Linfoma não Hodgkin de células B ☐ Monilíase esofágica
Sobre o TARV:	☐ Virgem de tratamento ☐ Uso contínuo ☐ Uso descontinuo ☐ Abandono ☐ N/A

Carga Viral (Cópias / Log) :

CD4 (células/ul):

CD8 (células/ul):

Desfecho clínico final:

- ☐ Alta
☐ Óbito

Data do desfecho clínico final:

Desfecho clínico secundário:

- ☐ IOT
☐ Extubação

Data do desfecho clínico secundário:

Anexo 3: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Rubricas:

Responsável pelo sujeito de pesquisa _____

Pesquisador Responsável _____

“Parâmetros clínicos e laboratoriais como preditores de desfecho clínico em pacientes HIV/Aids internados”

Pesquisadora: Monique Freire Santana – Médica Patologista

Nome do Voluntário: _____

O paciente acima referido foi acompanhado e internado em uma enfermaria ou Unidade de Terapia Intensiva (UTI) da Fundação de Medicina Tropical - Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) por ter sofrido complicações da infecção pelo vírus HIV. Você está sendo convidado a autorizar sua participação (ou a participação do paciente em sua responsabilidade) em um estudo chamado **“Parâmetros clínicos e laboratoriais como preditores de desfecho clínico em pacientes HIV/Aids internados”**. Nesta pesquisa estamos estudando quais são as complicações que ocorrem em alguns pacientes internados. Vamos estabelecer uma forma de identificar precocemente os pacientes com risco de piora clínica partir do levantamento de dados clínicos, laboratoriais, exames radiológicos e dados dos prontuários dos pacientes estudados.

Para que você possa decidir se quer participar ou não deste estudo, precisa conhecer seus benefícios, riscos e implicações:

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Se você autorizar a participação neste estudo, neste primeiro dia de internação será coletado sangue para exames. Será coletada, através de punções venosas (retiradas de sangue da veia, geralmente do braço), 4 ml de sangue, o que corresponde a aproximadamente 1 colher de chá. Uma parte será usada para ver a presença de substâncias que fazem a defesa contra infecções no corpo, que serão estudadas nesta pesquisa. Estas coletas serão realizadas durante a internação e as outras informações serão coletadas a partir da sua ficha de internação. Este estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMT-HVD.

RISCOS

Caso você recuse a participação no estudo não terá qualquer mudança no tratamento. O tratamento e o acompanhamento irão ocorrer independente da autorização do estudo. A coleta de sangue será realizada apenas durante a internação. Estas coletas de sangue que são partes da rotina de internação podem causar dor no local da punção e/ou manchas roxas que desaparecem com o tempo.

BENEFÍCIOS

A participação contribuirá para um melhor entendimento das defesas de pessoas vivendo com HIV/Aids, e quais são as causas que levam esses pacientes a morte. Também auxiliará a equipe de assistência aos outros pacientes, pois a partir dos dados gerados com este trabalho, eles poderão identificar de forma mais precoce quem são os pacientes com maior risco de complicações.

ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

O paciente será acompanhado e receberá assistência do quadro de funcionários composto por profissionais que são especialistas da FMT-HVD e terá

Rubricas:
Responsável pelo sujeito de pesquisa _____
Pesquisador Responsável _____

toda a assistência disponível no hospital para seu cuidado. Durante os dias de internação e durante a participação neste estudo, sempre terá como referência os responsáveis pela pesquisa, listados neste Termo de Consentimento. O participante tem a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será assistido, tratado e acompanhado na Fundação de Medicina Tropical, sem qualquer gasto, durante todo o tempo que for necessário. Da mesma forma, o participante tem direito à indenização garantida caso ocorra algum dano permanente devido à participação nesse estudo ou a ressarcimento de qualquer gasto que venha a ter pela sua participação.

CONFIDENCIALIDADE DOS REGISTROS

Além da equipe de saúde da qual o paciente recebe cuidados, os registros médicos referentes ao paciente serão consultados pela equipe de pesquisadores envolvidos, porém o nome não será revelado em nenhum momento ainda que as informações de seu registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que ocorrerão para divulgação dos resultados da pesquisa.

CUSTOS

Não haverá qualquer custo para o paciente ou qualquer forma de pagamento/remuneração ao mesmo por sua participação neste estudo.

EM CASO DE PARTICIPAÇÃO

A participação neste estudo é totalmente voluntária. Você pode se recusar a autorizar essa participação. Se autorizar, mas em qualquer momento desistir, pode interromper a participação a qualquer momento sem penalidade ou perda de benefício. Caso decidir que quer interromper a participação no estudo, a equipe deverá ser informada e as coletas de material referentes à pesquisa serão interrompidas imediatamente. Além disso, o médico responsável por sua internação pode interromper sua participação no estudo a qualquer momento, mesmo sem a sua autorização.

ESCLARECIMENTOS

Você ou seus familiares podem fazer perguntas a qualquer momento do estudo. Neste caso, por favor, entre em contato ligando para a médica patologista Monique Freire Santana no número de telefone (92) 99214-2856. Se você tiver perguntas com relação aos direitos do seu paciente como participante deste estudo, também pode contar com outra forma de esclarecimento, com o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Medicina Tropical, pelo telefone (92) 2127-3572 ou e-mail: cep@fmt.am.gov.br.

Rubricas:

Responsável pelo sujeito de pesquisa _____

Pesquisador Responsável _____

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO E ASSINATURA

- Li as informações acima e entendi o propósito deste estudo assim como os benefícios e riscos potenciais da participação no mesmo.
- Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Eu, por meio deste documento, dou livremente o consentimento para participar do referido neste estudo.
- Entendo que o paciente será submetido a exames laboratoriais necessários para seu tratamento e não receberei de forma alguma qualquer compensação financeira por sua participação neste estudo.
- Eu recebi uma cópia assinada deste formulário de consentimento.

(Assinatura do Paciente ou seu responsável)

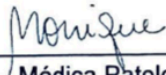
____/____/____
dia mês ano



(Impressão datiloscópica do Paciente ou seu responsável)

____/____/____
dia mês ano

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste estudo ao responsável pelo paciente indicado acima.



Monique Freire - Médica Patologista (CRM-AM 8129)

____/____/____
dia mês ano