



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

FACULDADE DE MEDICINA

**A EFICÁCIA DA TERAPÊUTICA ANTIRRETROVÍRICA
NA CONSULTA DE IMUNODEFICIÊNCIA**

Maria Teresa Cardoso dos Santos

2011

RESUMO

A combinação tripla de fármacos antirretrovíricos, contendo um inibidor da protease associado com dois inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa, também designada na literatura como terapêutica HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy), resultou numa diminuição marcada da morbidade e da mortalidade associada à imunodeficiência adquirida. Sendo actualmente o padrão para o tratamento inicial dos doentes infectados por HIV1 (Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1).

Nos ensaios clínicos, a terapêutica antirretrovírica reduz os níveis de virémia no plasma (ARN do HIV-1) para menos de 50 cópias/mL em 60 a 90% dos doentes portadores de infecção HIV-1. Os medicamentos antirretrovíricos pertencem a três classes principais:

1. - Inibidores da transcriptase inversa (ITI) que por sua vez se dividem em três grupos:
 - 1.1 - Inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTIs);
 - 1.2. - Inibidores não-nucleosídicos da transcriptase inversa (INNTIs);
 - 1.3. - Inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa (INtIs)
2. - Inibidores da protease (IP).
3. - Inibidores da fusão (IF).

Objectivos – O principal objectivo deste estudo é a avaliação da eficácia da terapêutica antirretrovírica na consulta de Imunodeficiência a curto prazo (24 semanas) e a longo prazo (48 semanas).

Material e Métodos – Estudo retrospectivo, inclui o conjunto de doentes infectados pelo vírus da Imunodeficiência humana tipo 1 que iniciaram terapêutica antirretrovírica tripla pela primeira vez e que se encontrem inscritos na consulta de Imunodeficiência do Departamento de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Serão analisados os processos dos doentes no período compreendido entre de 1 de Janeiro de 2005 e 31 de Dezembro de 2007, utilizando-se como suporte informático o Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (S. G. I. C. M). É neste sistema que recolhemos os dados demográficos e o perfil farmacoterapêutico dos doentes com terapêutica antirretrovírica prescrita na consulta de imunodeficiência e cedida pelo sector de Ambulatório dos Serviços Farmacêuticos. Incluem-se todos os doentes que apresentem valores da quantificação das virémias plasmáticas HIV-1 e da contagem de células CD4+,

CD8+ e CD4+/CD8+ de forma regular de acordo com as linhas de orientação em vigor, bem como os valores pelas 4-8 semanas, 24 semanas e 48 semanas.

Excluídos todos os doentes, que no passado efectuaram monoterapia ou biterapia ou que tenham apresentado resistência primária a qualquer um dos fármacos utilizados na primeira associação terapêutica, grávidas, doentes com menos de 18 anos de idade, doentes que abandonaram a terapêutica prescrita, e / ou não levantaram correctamente a medicação no sector de Ambulatório.

Na recolha de dados desta população recorrer-se-á aos elementos que constam do seu processo clínico de forma a obter a idade, género, origem geográfica, o tipo de infecção, ano de diagnóstico, categoria de transmissão e estágio da infecção.

A análise estatística será realizada utilizando o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

A análise descritiva vai ser apresentada na forma de valores médios e desvios padrão no caso das variáveis contínuas e como frequências e percentagens no caso das variáveis categóricas.

Resultado a esperar

Esperamos conhecer quais as associações terapêuticas mais frequentemente utilizadas no tratamento dos doentes infectados por HIV-1, assim como a sua eficácia e durabilidade, na consulta de imunodeficiência dos H.U.C.

ABSTRACT

The triple combination of antiretroviral drugs containing a protease inhibitor associated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, also known in literature as HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy), resulted in a marked decrease in morbidity and mortality associated with acquired immunodeficiency, and is currently the standard for initial treatment of patients infected with HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus type 1).

In clinical trials, antiretroviral therapy reduces levels of plasma viremia (RNA of HIV-1) to less than 500 copies/ml in 60 to 90% of patients with HIV-1. Antiretroviral drugs fall into three main classes: 1. Reverse Transcriptase Inhibitors (RTIs), which in turn are divided into three groups: 1.1 – Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs); 1.2 – Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs); 1.3 - Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NtRTIs). 2. - Protease Inhibitors (PI's). 3. – Fusion Inhibitors (FI's).

Objective: The main objective of this study is to evaluate the effectiveness of antiretroviral therapy in Immunodeficiency Consultation at short term (24 weeks) and long term (48 weeks).

Methods: Retrospective study, which included a number of patients infected with human immunodeficiency virus type 1, who started triple antiretroviral therapy for the first time, registered in Immunodeficiency Consultation on the Department of Infectious Diseases at Coimbra's University Hospitals (C.U.Hs).

We analyzed the records of patients from January 1st 2005 to December 31st 2007, using Integrated Circuit Product Management System (I.C.P.M.S.) as informatic support. In this System we collect demographic and pharmacotherapeutic data of patients, that go to the Outpatient Sector of Pharmaceutical Services in order to fulfill their prescriptions. We included all patients with regular values of quantification of plasma HIV-1 viremia and CD4+, CD8+, CD4+/CD8+ cell count according to the current guidelines at 0, 4-8, 24 and 48 weeks.

Excluded were all patients who had mono and/or bitherapy, or have had primary resistance to any drug used in the first therapeutic combination, pregnant women, patients under 18

years of age, patients who dropped therapy, and/or did not collect the medication correctly in the Outpatient Pharmacy.

In the collection of this population's data, we used the information contained in their medical file in order to obtain the age, gender, geographic origin, type of infection, year of diagnosis, transmission category and stage of infection.

Statistical analysis was performed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences).

The descriptive analysis is presented in the form of mean values and standard deviations in the case of continuous variables and as frequencies and percentages in the case of categorical variables.

Results to expect: We expect to know what's the combination therapy most often used in the treatment of patients infected with HIV-1, as well as their efficiency and durability, in Immunodeficiency Consultation at C.U.Hs.

AGRADECIMENTOS

À minha directora dos Serviços Farmacêuticos dos Hospitais da Universidade de Coimbra Dra. Odete Isabel, por me ter proporcionado a realização deste mestrado.

Ao meu orientador, o Prof. Dr. Vítor Duque, por ter aceitado o meu convite, pela disponibilidade, pelas palavras de encorajamento, pela amabilidade com que sempre me recebeu e pelos seus conselhos sábios.

À Prof. Dr.^a Marília Rocha, minha co-orientadora por me ter encorajado e apoiado na realização deste mestrado, pelas palavras amigas e sábias e pelo incentivo desde a primeira hora.

Ao meu marido, ao meu filho, pela paciência e pelos momentos que privaram da minha convivência para que fosse possível dedicar-me a este projecto.

Ao Laboratório de Virologia e ao Laboratório de Hematologia, dos Hospitais da Universidade de Coimbra pela recolha de dados.

Ao pessoal do arquivo dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

A todos e a cada um que em algum momento me sorriu com uma palavra de ânimo na realização desta tese.

Muito Obrigada!

Índice

Introdução	21
1 Síndrome de Imunodeficiência Adquirida - Perspectiva Epidemiológica	22
Os primeiros casos	22
Transmissão do HIV	23
1.1 A disseminação	22
1.2 A síndrome de Imunodeficiência Adquirida	23
1.3 As Causas da SIDA	24
2. Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV-1) - a Infecção	25
2.1 Etiologia	25
2.1.1 HIV-1 – Origem, tipos, grupos, subtipos e formas recombinantes	25
2.1.2 HIV-1 – Estrutura	27
2.1.3 HIV-1 – Sistema imunológico	28
2.1.4 HIV-1 – Ciclo de replicação	29
2.2 A infecção e os seus estados. História natural	30
2.2.1 Síndrome Retroviral Agudo ou Infecção Primária	30
2.2.2 Recuperação Imunológica e Seroconversão	31
2.2.3 Infecção Crónica Assintomática	31
2.2.4 Infecção Crónica Sintomática Pré- SIDA	32
2.2.5 SIDA	32
2.3 Perspectiva nacional	33
2.4 Perspectiva mundial	34
3 A terapêutica antirretrovírica	35
3.1 Evolução da terapêutica antirretrovírica	35
3.2 Início da terapêutica antirretrovírica (TAR)	41
3.3 Adesão à HAART	42

3.4	Interacções entre fármacos, nutrientes e estado nutricional do doente	43
3.5	Resistência à terapêutica antirretrovírica	47
36	Novos fármacos antirretrovíricos	48
3.7	Prevenção e futuro	48
	Objectivos	50
	Material e Métodos	52
1	Doentes	53
1.1	Recolha de informação	53
1.1.1	Informação obtida	53
1.1.2	Seleccção de doentes	53
2	Metodologia de análise da terapêutica antirretrovírica / HAART	54
2.1	Objectivo da análise da terapêutica efectuada	54
2.2	Análise estatística	54
	Resultados	56
1	Análise demográfica da população	57
1.1	Sexo	58
1.2	Idade	58
1.3	Ano de infecção	59
1.4	Local de residência (por distrito)	60
1.5	Categorias de Transmissão	60
2	Avaliação de algumas características da população em estudo	61
3	Análise dos diferentes tratamentos de antirretrovíricos ao longo do tempo e da eficácia terapêutica	64
3.1	Avaliação do regime terapêutico com INt TIs+INNTIs	64
3.2	Avaliação do regime terapêutico com INTIs+INNTIs	69
3.3	Avaliação do regime terapêutico com INTIs+IP	74
3.4	Avaliação do regime terapêutico com INTIs+IP	79

4	Caracterização da amostra em termos de eficácia terapêutica	84
	Discussão	104
1	Análise demográfica da população	105
2	Análise dos diferentes tratamentos de antirretrovíricos ao longo do tempo e da eficácia terapêutica	106
2.1	Realizou-se uma análise mais pormenorizada por grupos de terapêutica antirretrovírica	107
3	Análise entre os resultados obtidos com os diferentes tratamentos da terapêutica antirretrovírica	108
4	Caracterização da amostra em termos de eficácia terapêutica	109
	Limitações deste estudo	111
	Conclusão	112
	Bibliografia	115

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figuras

Introdução

Figura I 1 –	Estrutura do HIV-1	27
Figura I 2 –	Evolução dos níveis de CD4+ ao longo da infecção por HIV-1 não tratados	28

Resultados

Figura R 1 –	Gráfico de distribuição de frequências do início da terapêutica com antirretrovíricos	57
Figura R 2 –	Gráfico de distribuição de frequências da população por sexo	58
Figura R 3 –	Gráfico de distribuição de frequências da população por diferentes grupos etários	59
Figura R 4 –	Gráfico de distribuição do sexo por anos	59
Figura R 5 –	Gráfico da distribuição por distrito	60
Figura R 6 –	Gráfico de distribuição das diferentes formas de transmissão do HIV-1 nesta população	60
Figura R 7 –	Gráfico de distribuição de frequências do sexo da população em função do ano em estudo	61
Figura R 8 –	Gráfico de distribuição de frequências das categorias de transmissão de acordo com o sexo do doente	61
Figura R 9 –	Gráfico de distribuição de frequências do estágio da infecção dos doentes	62
Figura R 10 –	Gráfico de distribuição de frequências do valor CD4+ no início do tratamento	62
Figura R 11 –	Gráfico do número de cópias no início do tratamento	63

Figura R 12 –	Gráfico da evolução do valor \log_{10} cópias ao longo do tempo	63
Figura R 13 –	Gráfico da evolução da média do \log_{10} cópias ao longo do tempo, em associação com grupos de antirretrovíricos INTIs com INNTIs.	64
Figura R 14 –	Gráfico da evolução da média dos CD4+ ao longo do tempo, em associação com grupos de antirretrovíricos INTIs com INNTIs.	65
Figura R 15 –	Gráfico da evolução da média de linfócitos CD8+ ao longo do tempo, em associação com grupos de antirretrovíricos INTIs com INNTIs.	66
Figura R 16 –	Gráfico da evolução da percentagem dos CD4+/CD8+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos INTIs com INNTIs.	67
Figura R 17 –	Gráfico da evolução dos linfócitos totais ao longo do tempo, em associação com grupos de antirretrovíricos INTIs com INNTIs	68
Figura R 18 –	Gráfico da evolução da média do \log_{10} cópias ao longo do tempo, resultante da associação com grupos de antirretrovíricos INTIs com INNTIs	69
Figura R 19 –	Gráfico da evolução da média de linfócitos CD4+ ao longo do tempo, resultante da associação com grupos de antirretrovíricos INTIs com INNTIs.	70
Figura R 20 –	Gráfico da evolução da média dos CD8+ ao longo do tempo, resultante da associação de antirretrovíricos INTIs com INNTIs.	71
Figura R 21 –	Gráfico da evolução da percentagem dos CD4+/CD8+ ao longo do tempo, resultante da associação com grupos de antirretrovíricos INTIs com INNTIs.	72
Figura R 22 –	Gráfico da evolução dos linfócitos totais ao longo do tempo, resultante da associação com dois grupos de antirretrovíricos um INTIs com INNTIs.	73
Figura R 23 –	Gráfico da evolução da média do \log_{10} cópias ao longo do tempo, resultante da associação de grupos de antirretrovíricos INTI com	74

	IP	
Figura R 24 –	Gráfico da evolução da média dos linfócitos TCD4+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa (INtTI) com inibidores da protease (IP)	75
Figura R 25 –	Gráfico da evolução da média dos CD8+ ao longo do tempo, em associação de grupos de antirretrovíricos inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa (INTIs) com inibidores da protease (IP)	76
Figura R 26 –	Gráfico da evolução da percentagem dos CD4+/CD8+ ao longo do tempo, em associação com grupos de antirretrovíricos inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa (INtTIs), com inibidores da protease (IP).	77
Figura R 27 –	Gráfico da evolução dos linfócitos ao longo do tempo, em associação com antirretrovíricos inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa (INtTIs) e com inibidores da protease (IP).	78
Figura R 28 –	Gráfico da evolução dos linfócitos ao longo do tempo, em associação com grupos de antirretrovíricos inibidores INTIs com IP.	79
Figura R 29 –	Gráfico da evolução dos CD4+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos inibidores nucleosídicos da INTIs com IP.	80
Figura R 30 –	Gráfico da evolução de linfócitos CD8+ ao longo do tempo resultantes da associação de antirretrovíricos INTIs com IP.	81
Figura R 31 –	Gráfico da evolução dos CD4+/CD8+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos INTIs com IP.	82
Figura R 32 –	Gráfico da evolução dos linfócitos totais ao longo do tempo, em associação com de grupos de antirretrovíricos INTIs com IP.	83
Figura R 33 –	Gráfico da evolução do log ₁₀ cópias ao longo do tempo, em associação com grupos de antirretrovíricos inibidores INTIs com IP, tendo em conta o sexo dos doentes.	84

Figura R 34 –	Gráfico da evolução de linfócitos CD4+ ao longo do tempo, em associação com grupos de antirretrovíricos INTIs com IP, em relação ao sexo dos doentes.	85
Figura R 35 –	Gráfico da evolução de linfócitos CD8+ ao longo do tempo, em associação com grupos de antirretrovíricos de inibidores INTIs com inibidores da protease IP), em relação ao sexo dos doentes.	85
Figura R 36 –	Gáficos da evolução de linfócitos CD4+/CD8+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos um inibidor INTIs com IP, tendo em conta o sexo dos doentes	86
Figura R 37 –	Gáfico da evolução de linfócitos totais ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos INTIs com IP, tendo em conta o sexo dos doentes.	86
Figura R 38 –	Gráfico do log ₁₀ cópias ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos INTIs com INNTIs, tendo em conta o sexo dos doentes.	87
Figura R 39 –	Gráfico da evolução de linfócitos CD4+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos, INTIs com um INNTIs, tendo em conta o sexo dos doentes.	87
Figura R 40 –	Gráfico da evolução de linfócitos CD8+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos INTIs com um INNTIs, tendo em conta o sexo dos doentes.	88
Figura R 41 –	Gráfico da evolução de linfócitos CD4+/CD8+% ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos, INTIs com INNTIs, tendo em conta o sexo dos doentes.	88
Figura R 42 –	Gráfico da evolução de linfócitos totais ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos um inibidor nucleotídico da transcriptase inversa (INTIs) com um inibidor não-nucleosídico da transcriptase inversa (INNTIs), tendo em conta o sexo dos doentes.	89
Figura R 43 –	Gráfico do log ₁₀ cópias ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos um inibidor nucleotídico da transcriptase inversa (INTIs) com um inibidor não-nucleosídicos da transcriptase inversa (INNTIs), tendo em conta o sexos dos	89

doentes.

Figura R 44 –	Gráfico de linfócitos CD4+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos um inibidor nucleotídico da INTIs com INNTIs, tendo em conta o sexo dos doentes.	90
Figura R 45 –	Gráfico de linfócitos CD8+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos INtTIs com INNTIs tendo em conta o sexo dos doentes.	90
Figura R 46 –	Gráfico de linfócitos CD4+/CD8+ % ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos INtTI com INNTIs, tendo em conta o sexo dos doentes.	91
Figura R 47 –	Gráfico de linfócitos totais ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos um inibidor nucleotídico da INtTI com INNTIs, tendo em conta o sexo dos doentes.	91
Figura R 48 –	Gráfico do log ₁₀ cópias ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos INtTI com IP.	92
Figura R 49 –	Gráfico da evolução dos CD4+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos INtTI com IP.	92
Figura R 50 –	Gráfico dos CD8+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos INtTI com IP.	93
Figura R 51 –	Gráfico da razão da percentagem entre os CD4+/CD8+ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos um INtTI com IP.	93
Figura R 52 –	Gráfico de linfócitos totais ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos INtTIcom IP.	94
Figura R 53 –	Gráfico do log ₁₀ cópias ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos INTI com IP.	94
Figura R 54 –	Gráfico dos CD4+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos INTI com IP.	95
Figura R 55 –	Gráfico dos CD8+ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos INTI com IP.	95
Figura R 56 –	Gráfico da razão da percentagem entre os CD4+/CD8+ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos INTI com IP.	96

Figura R 57 –	Gráfico de linfócitos totais ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos INTI com IP.	96
Figura R 58 –	Gráfico da evolução do log ₁₀ cópias com os diferentes tratamentos preconizados, ao longo do tempo.	97
Figura R 59 –	Gráfico da evolução de linfócitos CD4+ ao longo do tempo, com os diferentes tratamentos preconizados.	100
Figura R 60 –	Gráfico da evolução de linfócitos CD8+ ao longo do tempo, com os diferentes tratamentos.	101
Figura R 61 –	Gráfico da evolução de linfócitos CD4+ / CD8+% ao longo do tempo, com os diferentes tratamentos preconizados.	102
Figura R 62 –	Gráfico da evolução de linfócitos totais ao longo do tempo, com os diferentes tratamentos preconizados.	103

Introdução

Tabela I 1 –	Antirretrovíricos prescritos na consulta de imunodeficiência	37
Tabela I 2 –	Interacções farmacológicas dos antirretrovíricos	40
Tabela I 3 –	Interacções entre fármacos e nutrientes	44

Resultados

Tabela R 1 –	Número de doentes do estudo	57
Tabela R 2 –	Idades e médias da população em estudo	58
Tabela R 3 –	Determinação do valor de p de INTIs +INNTIs, log ₁₀ cópias	65
Tabela R 4 –	Determinação do valor de p INTIs +INNTIs, CD4+	66
Tabela R 5 –	Determinação do valor de p INTIs +INNTIs, CD8+	67
Tabela R 6 –	Determinação do valor de p INTIs +INNTIs, CD4+ /CD8+	68
Tabela R 7 –	Determinação do valor de p INTIs +INNTIs, linfócitos totais	69

Tabela R 8 –	Determinação do valor de p de INtTIs +INNTIs, log ₁₀ cópias	70
Tabela R 9 –	Determinação do valor de p INtTIs +INNTIs, CD4+	71
Tabela R 10 -	Determinação do valor de p INtTIs +INNTIs, CD8+	72
Tabela R 11 -	Determinação do valor de p INtTIs +INNTIs, CD4+ /CD8+	73
Tabela R 12 -	Determinação do valor de p INtTIs +INNTIs, linfócitos totais	74
Tabela R 13	Determinação do valor de p de INtTIs +IP, log ₁₀ cópias	75
Tabela R 14	Determinação do valor de p de INtTIs +IP, CD4+	76
Tabela R 15 –	Determinação do valor de p de INtTIs +IP, CD8+	77
Tabela R 16	Determinação do valor de p de INtTIs +IP, CD4+ /CD8+	78
Tabela R 17	Determinação do valor de p de INtTIs +IP, linfócitos totais	79
Tabela R 18	Determinação do valor de p de INTIs +IP, log ₁₀ cópias	80
Tabela R 19	Determinação do valor de p de INTIs +IP, CD4+	81
Tabela R 20	Determinação do valor de p de INTIs +IP, CD8+	82
Tabela R 21	Determinação do valor de p de INTIs +IP, CD4+ /CD8+	83
Tabela R 22	Determinação do valor de p de INTIs +IP, linfócitos totais	84
Tabela R 23	Associação INTI+IP determinação do valor de p, log ₁₀ cópias	97
Tabela R 24	Frequências de linfócitos TCD4+ às 24 semanas	98
Tabela R 25	Cópias às 24 semanas de tratamento	98
Tabela R 26	Frequências de linfócitos TCD4+ às 48 semanas	99
Tabela R 27	Número de cópias às 48 semanas de tratamento	99
Tabela R 28	Teste de Kruskal-Wallis para os CD4+	100

Tabela R 29	Teste de Kruskal-Wallis para os CD8+	101
Tabela R 30	Teste de Kruskal-Wallis para os CD4+/CD8+	102
Tabela R 31	Teste de Kruskal-Wallis para os linfócitos totais	103

Listagem dos principais acrónimos e abreviaturas

ARV – antirretrovíricos

3TC – lamivudina

ABC – abacavir

ACTG – *Aids Clinical Trials Group*

ADN – ácido desoxirribonucleico

ARN – ácido ribonucleico

ATV – atazanavir

AZT – zidovudina

CV – carga vírica

d4T – estavudina

ddI – didanosina

EFV – Efavirenz

FPV – fosamprenavir

FTC – emtricitabina

HAART – *highly active antirretroviral therapy* (terapêutica antirretrovirica de alta eficácia)

HIV-1 – human immunodeficiency vírus (virus da imunodeficiencia humana tipo1)

IDV – indinavir

IO – infecção oportunistas

IP – inibidor da protease

IP/r – inibidor da protease potenciado com ritonavir

LPV – lopinavir

NFV – nelfinavir

INTIs – inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa

INNTIs – inibidores não nucleosídicos da transcriptase inversa

NVP – nevirapina

RTV – ritonavir

SIDA – síndrome de imunodeficiência humana adquirida

SQV – saquinavir

TAR – tratamento antirretrovírico

TDF – tenofovir

TOD – toma observada directa

INTRODUÇÃO

1.Síndrome de Imunodeficiência Adquirida – Perspectiva Epidemiológica

As características epidemiológicas da pandemia HIV/SIDA resultam das transformações que a sociedade atravessa na era da globalização. Estas transformações condicionaram a magnitude e o perfil socio-epidemiológico do HIV/SIDA com influência na decisão das estratégias e políticas desenhadas por organismos nacionais e internacionais para controlar o impacto económico e sócio-demográfico.

Os primeiros casos

O início da epidemia associado à infecção de imunodeficiência adquirida (com o seu acrónimo SIDA) não é conhecido com exactidão. Na década de oitenta surge nos Estados Unidos da América do Norte, com a publicação dos primeiros casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* hoje, pneumonia *jiroveci*) no boletim do Centers for Disease Control (CDC). Este primeiro, constituído por cinco doentes, com pneumonia por *Pneumocystis carinii* foi observado na Universidade de Califórnia em Los Angeles, tendo sido efectuado o diagnóstico entre Janeiro e Junho de 1981^(1,2).

As pessoas apresentavam em comum um deficit profundo do sistema imunitário, em particular dos linfócitos TCD4+, acabando todos os indivíduos afectados por morrer.

1.1. A disseminação

A epidemia foi alastrando por outras áreas geográficas. A 11 de Junho de 1982 (um ano após as primeiras notificações), no boletim do CDC foram publicados os resultados das notificações provenientes de vinte estados americanos^(1,2).

Na sua fase inicial, esta doença manifestou-se sobretudo em homens jovens homossexuais, nos Estados Unidos. A disseminação da doença foi alastrando, em proporções tais, que se transformou na maior epidemia do século XX⁽¹⁾. Nos últimos 25 anos da história da infecção, quase todas as sociedades têm sentido o impacto negativo, tanto a nível económico e político como demográfico, com mais de 20 milhões de mortes em todo o mundo, independentemente da idade, sexo e estado de saúde das pessoas.

Transmissão do HIV

No decorrer dos anos o vírus foi isolado em diferentes líquidos orgânicos, como sangue, leite materno, secreções vaginais, urina e líquidos cefalorraquidiano, bronco-alveolar e amniótico. De acordo com alguns estudos baseados na evidência clínica actual, a transmissão do vírus, pode ser:

- Transmissão mãe filho (TMF);
- Entrada directa do vírus na corrente sanguínea, através de injeções com seringas contaminadas (como por exemplo, no caso de doentes toxicodependentes que consomem drogas por via endovenosa), e de transfusões sanguíneas;
- Pela mucosa genital ou mucosa rectal, devido ao contacto de líquidos orgânicos, como no caso das relações homo ou heterossexuais. As células dendríticas, parecem ter aqui, um papel preponderante e serem as responsáveis pela captação dos viriões no local de exposição ao vírus. Esses viriões seguem então para os gânglios linfáticos de drenagem, onde o vírus passa a ter contacto directo com os linfócitos TCD4+ activados.

Em resumo, pode-se afirmar que as formas privilegiadas de transmissão são da mãe para filho, sanguínea e sexual. A história natural da doença foi contudo afectada pelo modo como ela se transmitiu ao longo do tempo.

1.2. A síndrome de imunodeficiência adquirida

A 24 de Setembro de 1982, o CDC publicava e utilizava pela primeira vez a designação da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), em substituição da designação de “Sarcoma de Kaposi e infecções em pessoas previamente saudáveis”⁽²⁾.

A SIDA era então definida como uma doença, que predizia de uma forma moderada um defeito da imunidade celular, sem causa conhecida e que ocorria em pessoas que lhe apresentavam uma baixa resistência. A pneumonia por *Pneumocystis Carinii*, o *Sarcoma de Kaposi* e outras infecções oportunistas, exigiam um diagnóstico com metodologia fidedigna (cultura ou histologia)⁽²²⁾. A SIDA foi a designação utilizada, para denominar o quadro clínico de deficiência imunitária provocada pelo vírus de imunodeficiência humana (HIV). Só com a descoberta em 1983 do vírus de HIV, caiu por terra uma série de teorias que tentavam explicar a doença.

O HIV provoca uma infecção viral e zoonótica que não tem cura, e até à data não há nenhuma vacina disponível. Sem tratamento adequado, a infecção HIV progride em poucos anos para uma imunodeficiência grave e morte do doente. O aparecimento dos antirretrovíricos (ARV), na década de 1990, transformou a evolução clínica da infecção HIV, nos países que podem suportar os custos destes tratamentos. Em termos globais o impacto do HIV/SIDA é todavia terrível, devido às desigualdades económicas e sociais, particularmente para mulheres e crianças que vivem nos países menos desenvolvidos.

A infecção por HIV segue um percurso mais benigno sempre que os ARV são mantidos. No entanto, o HIV continua a constituir um dos maiores problemas de saúde pública da história recente da humanidade. Uma grande parte das pessoas portadoras do vírus desconhece que vive com a infecção⁽⁶⁻⁸⁾. A maior efectividade no controlo da doença e das suas consequências, passa pelo diagnóstico atempado. Nas mulheres em idade fértil, a infecção não desconhecida pode ser grave para a sua saúde e para o seu filho⁽⁷⁻⁸⁾. Além do mais, os doentes com HIV/SIDA sofrem de estigmatização, que se reflecte em grandes transtornos biológicos, com importantes prejuízos psicológicos e sociais tanto para o doente como para quem o rodeia.

1.3. As causas da SIDA

Desde o início da epidemia da SIDA que se tenta explicar a sua etiologia.

Primeiro com base em substâncias como o nitrito de amilo, um fármaco de prescrição obrigatória e o nitrito isobutílico, substância química semelhante e comercializada como desodorizante do ambiente, que foram implicadas na causa da imunodeficiência^(3,4).

Estas substâncias eram utilizadas como estimulantes sexuais, nas comunidades de homossexuais, pensava-se que poderiam conduzir à disfunção dos linfócitos T. Contudo não foi demonstrada uma relação causal entre a depleção dos linfócitos e a utilização destas substâncias. Uma vez que muitos dos homossexuais portadores desta imunodeficiência não utilizavam estes compostos⁽⁵⁾.

A causa vírica para a SIDA foi uma das hipóteses colocadas desde as fases iniciais da epidemia. O primeiro vírus a ser equacionado foi o citomegalovírus. Os primeiros doentes com SIDA tinham taxas elevadas de infecção activa, com eliminação a nível da urina de

citomegalovírus^(6,7). A suposição feita para a causa da doença foi que o resultado se deve a um aumento da virulência do citomegalovírus.

A infecção activa por citomegalovírus causa imunossupressão, mas é diferente da observada na SIDA, em que há uma perda selectiva e irreversível da função das células T. Para além disso, vários outros vírus estavam mais ou menos associados a um efeito imunossupressivo e o citomegalovírus era apenas um deles^(38,39).

2. *Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV-1) – a Infecção*

2.1. Etiologia

2.1.1. HIV-1 – Origem, tipos, grupos, subtipos e formas recombinantes

O vírus HIV-1 pertence à família dos *Retroviridae* do género *Lentivirus*, sendo pois um Retrovírus. A transcrição do ARN genómico, numa molécula de ADN, é efectuada através da enzima transcriptase inversa. Essa molécula está na forma de DNA pró-vírico, no genoma da célula hospedeira⁽⁵⁾.

O HIV-2 foi identificado em 1986 em doentes da África Ocidental, possui o mesmo modo de transmissão que o HIV-1 e está associado a infecções oportunistas. As pessoas infectadas com HIV-2 desenvolvem a imunodeficiência mais lentamente e a sua vida é mais longa do que no HIV-1⁽⁶⁾.

O HIV-1 e o HIV-2 são pois dois tipos de vírus distintos associados à síndrome de imunodeficiência adquirida, distinguindo-se pela relação filogenética (evolucionária) e estrutura genética molecular, tal como outros lentivirus. Ao efectuarem-se estudos e reconstruções filogenéticas das estirpes de HIV-1 e HIV-2, chega-se à hipótese do vírus da SIDA ter tido origem em retrovírus semelhantes aos dos símios.

Estes dois tipos principais de vírus (HIV-1 e HIV-2), do ponto de vista genético e epidemiológico, são do tipo zoonose (infecção que tem origem no animal e que atinge o homem) por transmissão do vírus SIV_{cpz} e SIV_{sm}, respectivamente do chimpanzé comum (*Pan troglodytes troglodytes*) e do macaco (*Cercocebus atys*)⁽⁶⁾.

A infecção predominante no homem, é a causada pelo HIV-1. O vírus HIV-2 é mais raro, e tem com o intervalo de tempo entre a doença e a infecção muito maior.

A variabilidade genética do HIV-1 é uma característica fundamental, que determina a velocidade com que estes vírus evoluem devido à formação de variantes víricas.

Numa tentativa, de classificar as linhagens mais importantes do HIV-1 foram definidas quatro categorias, denominadas por: ^(4,5,6)

- 1- **Grupos:** M, N e O. Esta designação prende-se com o facto de originalmente os grupos serem designados por Main (M), Outlier (O) e Non-M/Non-O (N). A nível mundial o grupo M é o mais prevalente.
- 2- **Subtipos:** designa os subgrupos mais importantes. Dentro do grupo M são considerados os seguintes subtipos: A-D, F-H, J e K.
- 3- **Sub-subtipos:** designam uma linhagem distinta, embora muito perto da linhagem do subtipo. Contudo apresentando uma distância genética suficiente, para justificar que um novo subtipo lhe seja atribuído.
- 4- **Circulating Recombinant Forms (CRFs):** desempenham um papel importante na pandemia do HIV-1.

Assim, a linhagem do HIV-1 do **grupo M** disseminou-se por todo o mundo, causando a epidemia global de SIDA. Já as infecções do **grupo N e O** são menos comuns e endémicas, localizando-se, sobretudo em África, no seu centro-oeste. ⁽⁵⁻⁷⁾

No **grupo M** as estirpes víricas têm sofrido fenómenos progressivos de recombinação, existindo actualmente novas formas recombinantes circulantes (CRFs), responsáveis por novos focos epidémicos. Uma dessas formas é a designada por CRF01_AE, com elevada prevalência, seguida da CRF02_AG, que ainda apresenta os subtipos A-E e A-G. No futuro, prevê-se que as estirpes puras possam vir a diminuir devido ao aparecimento de novas formas recombinantes circulantes. ^(15,16,19,27)

Do ponto de vista de diagnóstico, patogenicidade e terapêutica é muito importante o conhecimento dos subtipos e das CRFs. Podendo estes não serem detectados por métodos directos ou indirectos, mas apresentando uma sensibilidade limitada a certos fármacos antirretrovíricos ⁽¹⁶⁾. Na prática clínica, a identificação de um subtipo genético que tenha sido responsável pela infecção não é tarefa de rotina, mas sim reservada à investigação, servindo assim para a caracterização epidemiológica da doença. A **terapêutica empírica**, por seu lado, terá que se basear em conhecimentos epidemiológicos actualizados.

2.1.2. HIV-1 – Estrutura

O vírus HIV-1 é constituído por um invólucro com 110 nm de diâmetro, de forma esférica. O invólucro possui uma bicamada lipídica, envolvendo a nucleocapside, que possui a forma cónica, protegendo o ARN vírico.

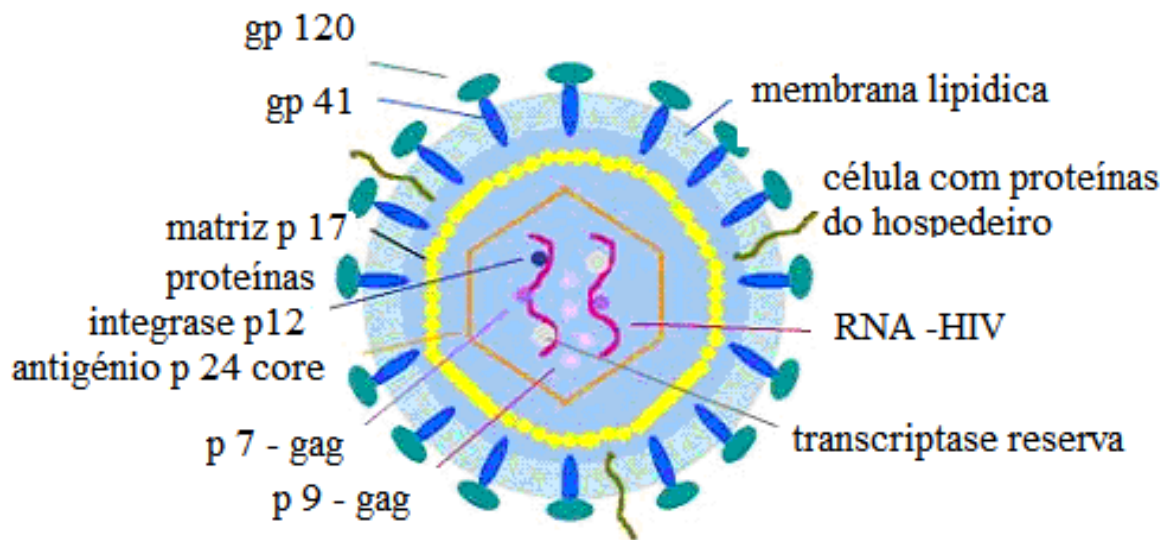


Figura I-1 – Estrutura do HIV-1

As duas moléculas de ARN possuem na sua constituição, dois genes reguladores (Tat e Ver), três genes estruturais (Env, Gag e Pol) e quatro acessórios (Nef, Vif, Vpr e Vpu). No ADN pró-vírico, as sequências repetitivas longas (LTR) estão localizadas nas extremidades 5' e 3' ^(16,17).

A nucleocapside é constituída por diferentes estruturas e proteínas. Assim, temos a capsídeo com a proteína p24 que constitui o core vírico, a matriz formada pela proteína p17, localizada entre o invólucro vírico, e a nucleocapside propriamente dita. Esta última é constituída pelas proteínas p7 e p9 intimamente ligada ao RNA.

A capsídeo está inserida no processo de descapsidação (fase inicial do ciclo de replicação dos viriões) e no processo de inserção do RNA dentro da nova partícula vírica (fase final dessa replicação) ^(16,18,19). No interior do capsídeo encontram-se as enzimas da transcriptase inversa (IT), também as moléculas de RNA, as enzimas da protease e integrase (codificadas pelo gene *Pol*).

No invólucro encontra-se as espículas, que se caracterizam por serem heterodímeros, constituídos por uma molécula de superfície (SUgp120) e outra transmembranar (TM-gp41). Possui ainda duas regiões helicoidais e na zona N terminal um péptido de fusão (codificadas pelo *Env*). No entanto existem outras proteínas inseridas no invólucro, como por exemplo as HLA (classe I) e HLADR (classe III), com importantes propriedades na interacção do vírus com o sistema imunitário do hospedeiro. Para a fusão vírus/célula, célula/célula e infecciosidade do HIV, existem ainda outras proteínas capazes de influenciar estas ligações^(16,19).

2.1.3. HIV-1 – Sistema imunológico

No decorrer da infecção o vírus da imunodeficiência humano tipo 1 (HIV-1) transmite alterações efectivas e complexas ao sistema imunológico, com uma progressiva depleção de células TCD4+, acompanhadas por um aumento progressivo dos níveis plasmáticos da carga vírica.

Na tentativa de conter a multiplicação do vírus no organismo, o sistema imunológico desencadeia a produção de anticorpos e o aparecimento de linfócitos TCD8+ citotóxicos. No entanto a resposta imunológica não consegue controlar o vírus na grande maioria das pessoas. O vírus passa então a destruir cada vez mais linfócitos TCD4+. Podendo atingir-se níveis tão baixos de células TCD4+ (<200 células/mm³), que predispõe a pessoa a doenças oportunistas, por fragilidade do seu sistema imunológico, como indica a Figura I 2.

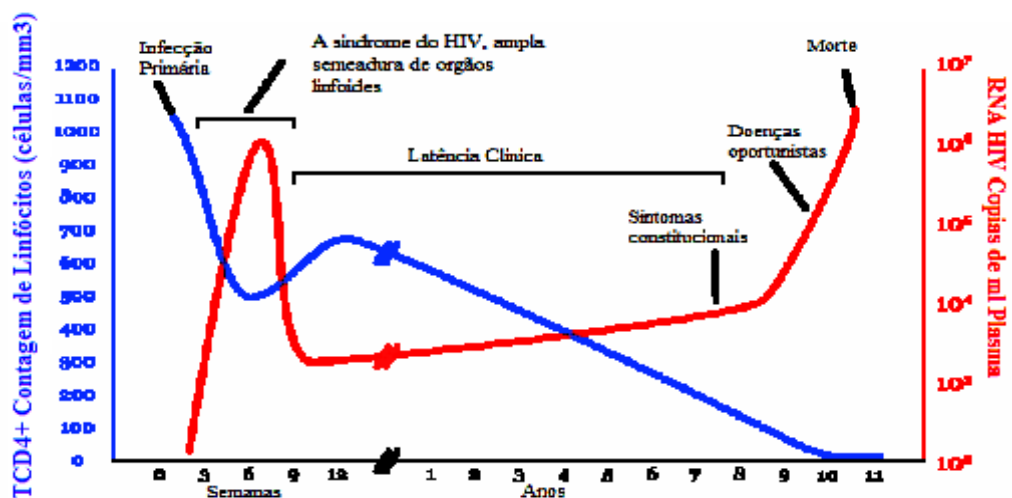


Figura I-2 – Evolução dos níveis de TCD4+ ao longo da infecção por HIV não tratada adaptado de “Kahn JO, Walker BD. Acute Human Immunodeficiency Virus type 1 infection. N Engl J Med 1998;331:33-9”

A infecção inicia-se com uma *virémia aguda*, isto é o vírus nesta primeira fase replica-se rapidamente, posteriormente o organismo começa a desenvolver uma resposta ao invasor. Após a virémia aguda, inicia-se um período de *latência clínica*. Mesmo na ausência de tratamento com antirretrovíricos o período de latência pode durar oito a dez anos. No entanto, o termo “período de latência” pode ser enganador, dada a replicação extremamente elevada do vírus e a destruição diária severa de células TCD4+.

2.1.4. HIV-1 – Ciclo de replicação

Numa tentativa de compreender onde actuam os fármacos antirretrovíricos, é importante conhecermos o ciclo de vida do HIV. E este engloba:

- **Adsorção** – na adsorção, o HIV liga-se à célula hospedeira, através da interacção entre a proteína SU (gp120) e a molécula de CD4+ que se localiza na membrana plasmática dos linfócitos T ^(16,19,20).
- **Fusão** – após esta ligação se estabelecer, ocorre uma alteração conformacional da estrutura da proteína SU, ficando exposto o sítio da ligação ao receptor das quimiocinas, conhecidas por co-receptores CCR5 (estirpes com tropismo para as células M) e CXCR4 (estirpes com tropismo para as células T), fundamentais para que ocorra a fusão das duas membranas e o vírus entra na célula ⁽¹⁹⁻²²⁾.

A interacção com estes co-receptores promove uma maior aproximação das glicoproteínas do invólucro à membrana plasmática. A dissociação da subunidade gp120 e gp4, expõe o péptido de fusão. Este péptido insere-se na membrana citoplasmática e promove a sua fusão com o invólucro do vírus, o que permite a entrada do core vírico nessa célula. O tropismo do vírus para o co-receptores está relacionado com a infecciosidade do tipo de vírus transmitido. Existem, certas proteínas que promovem a entrada do vírus, com a lecitina do tipo C (DC-SIGN) que está expressa em grande quantidade nas células dendríticas e que se liga à proteína SU do HIV ^(7,18-20,22).

- **Descapsidação e síntese do ADN** – sem invólucro, o vírus é então descapsidado. Há a formação de um complexo proteico, que por um processo de

retrotranscrição, se transforma o ARN em ADN vírico, pela acção da transcriptase inversa (IT) ⁽¹⁹⁻²²⁾.

- ***Integração do ADN vírico no núcleo celular*** – este ADN vírico vai ser transportado para o núcleo da célula, sendo aí integrado, através da mediação da enzima integrase ^(7,18-20).

Na fase tardia da replicação podem ser incluídos os seguintes passos:

- A expressão genética das proteínas víricas que se irão formar a partir do ADN próvívico ⁽⁷⁻¹⁹⁾.
- Formação da partícula vírica – a morfogenese, libertação e sua maturação, irá ocorrer ao nível da membrana plasmática. Na sua formação, o ARN genómico, conjuntamente com as poliproteínas precursoras das proteínas estruturais, controla de forma autónoma o recrutamento das partículas ou proteínas víricas. A bicamada lípidica tem origem na membrana citoplasmática e aí vão ser inseridas as espículas, constituídas pelas proteínas do invólucro. No final, as partículas víricas imaturas saem por gemulação para o espaço extracelular. Durante a maturação do virião que envolve a clivagem proteolítica (PR160_{GagPol} e Pr55Gag), existe um rearranjo a nível estrutural e de localização dos componentes, dando origem ao virião maduro e infeccioso ^(7, 19).

2.2. A infecção e os seus estados. História natural

O processo infeccioso só é efectivo se o número de partículas víricas for suficiente. A infecção designada por primária ocorre com a transmissão efectiva do vírus. No entanto, são vários os estados de infecção que se podem encontrar numa pessoa portadora de HIV.

2.2.1 - Síndrome Retroviral Agudo ou Infecção Primária

Esta fase manifesta-se em cerca de metade dos infectados, duas a seis semanas após o período de contágio, com algumas manifestações pouco específicas e auto-limitadas, tendo a duração de uma a três semanas sendo muito parecida com uma mononucleose infecciosa. Em laboratório, está associada a uma virémia muito elevada, a uma diminuição muito

significativa dos linfócitos TCD4+, podendo nesta fase ocorrer infecções oportunistas (IO).

Além da descida dos linfócitos TCD4+, existe também uma descida nos valores dos linfócitos TCD8+ e linfócitos B^(25, 26).

2.2.2 - Recuperação Imunológica e Seroconversão

Com o decorrer do tempo e cerca de duas a três semanas após o início do anterior quadro clínico, dá-se o desenvolvimento da resposta imunitária do hospedeiro (imunidade celular linfócitos T citotóxicos, células Natural Killer e anticorpos neutralizantes), com a retoma à normalidade, para valores iguais ou superiores aos anteriores à infecção⁽²⁷⁾. A recuperação dos linfócitos TCD4+ é apenas parcial⁽²⁸⁾.

Nesta fase, a virémia é detectável apresentando-se normalmente muito baixa. Para um bom prognóstico da evolução da doença, é necessário ter em conta os valores de TCD4+ e os da virémia. Foi demonstrado em alguns estudos, que a virémia é um factor de risco na transmissão da infecção^(29, 30). Nesta fase, não há detecção de anticorpos, pelo que o diagnóstico terá de ser realizado pela quantificação de cópias de ARN do HIV, ou por detecção do antigénio p24. É sempre recomendado a confirmação da infecção pelos testes serológicos de ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) e depois Western blot (Wb). No entanto é necessário repetir estes testes duas a quatro semanas depois⁽³⁰⁾.

No organismo ficam sempre reservatórios do vírus (macrófagos com ADN provírico, que não formam as proteínas víricas e células T) que muitas vezes escapam ao sistema imunitário.

2.2.3 - Infecção Crónica Assintomática

Após a recuperação e seroconversão inicia-se um período que dura em média oito a dez anos. Este período pode não apresentar manifestações clínicas (por isso designado por latência clínica) e, é virologicamente muito activo. O tecido linfoide é o local onde a replicação vírica é mais intensa, com níveis de replicação constante no sangue, traduzindo-se numa produção de poucas partículas víricas por dia (10^{10} /dia). Contudo a consequente destruição do sistema imunitário ocorre de forma progressiva, com uma taxa de aniquilação de TCD4+/dia na ordem de 10^9 /dia, sendo renovados diariamente em cerca de

6-7% da massa total, calculando-se um decréscimo de cerca de mais ou menos 50 células de linfócitos TCD4+/mm³/ano. ^(31, 32).

Assim, a infecção por HIV associado à imunodeficiência, caracteriza-se pela diminuição dos linfócitos TCD4+ circulantes, representando assim o número de linfócitos TCD4+ absoluto um marcador importante. No sangue periférico, existe então um aumento do número de cópias de ARN do vírus e uma diminuição dos linfócitos TCD4+. A virémia e linfócitos TCD4+ constituem marcadores de progressão independentes, apesar de apresentarem correlação entre eles. Actualmente o início da terapêutica antirretrovírica é baseado nestes dois factores.

2.2.4- Infecção Crónica Sintomática Pré- SIDA

Na ausência de tumores ou infecções oportunistas, este período pode ser designada por infecção sintomática em fase de não SIDA, algumas vezes referida como complexo relacionado com a SIDA (CRS) ⁽³²⁾.

Os critérios de SIDA que actualmente seguidos são a classificação dos CDC de 1993, que classifica os doentes segundo os dados clínicos (categoria clínica), número de linfócitos TCD4+ (categoria imunológica) e carga vírica.

2.2.5 - SIDA

A SIDA pode definir-se como: síndrome que se caracteriza por intensa destruição dos linfócitos TCD4+ e o aparecimento de infecções oportunistas. Laboratorialmente, consideramos um doente com SIDA quando este apresenta contagem de TCD4+ inferior a 200 células/mm³. Nesta fase podemos encontrar doentes com neurotoxoplasmose, neurocriptocose, tuberculose, extrapulmonar, pneumocistose, diarreia crónica, caquexia, retinite por citomegalovírus (CMV), linfomas, Sarcoma de Kaposi, histoplasmose disseminada, entre outros. O início de terapêutica com antirretrovíricos e o tratamento das infecções oportunistas deve ser o mais precoce possível, devido à alta taxa de mortalidade. ⁽³²⁾.

Os factores genéticos, imunológicos e virológicos são determinantes na evolução da doença ⁽³³⁾.

2.3. Perspectiva nacional

Em Portugal, os primeiros casos de doentes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida associados à infecção pelo HIV foram observados no Hospital Egas Moniz em Lisboa, na enfermaria de Doenças Infecciosas, Parasitárias e Medicina Tropical em 1979 ⁽⁴¹⁾.

A notificação de casos de infecção HIV no nosso país foi voluntária até Janeiro de 2005. No entanto a partir desta data a obrigatoriedade de notificação, passou a ser uma exigência legal, para os casos de infecção pelo HIV ou de SIDA (Portaria nº 103/2005 de 25 de Janeiro do Ministério da Saúde). Esta notificação é realizada pelo médico assistente do doente. A análise e o registo dos casos declarados são da responsabilidade do Centro de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis (CVEDT), do Instituto Nacional de Saúde ⁽⁴²⁾.

Em Portugal, existem duas epidemias com características distintas, consoante o agente responsável pela infecção: HIV-1 ou HIV-2.

No período de 1983 a 2007 foram notificados 32.491 casos de infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana, nos vários estadios de infecção (P.A. - Portador Assintomático, Sintomático Pré-SIDA e SIDA). Apenas cerca de 44%, do total acumulado de notificações de infecção pelo HIV, eram casos associados à toxicodependência, constatando-se nos últimos anos uma diminuição percentual destes casos ⁽⁴²⁾.

Tem-se observado uma tendência crescente na transmissão da infecção por via heterossexual (36,3% em 2005 e 57,2% em 2007) e um decréscimo dos casos associados ao consumo de drogas endovenosas (46,1% em 2005 e 43,9% em 2007) ⁽⁴²⁾. Relativamente ao grupo etário, verifica-se que a maioria dos casos se situam na faixa etária dos 20 aos 44 anos, com picos nos intervalos dos 25-29 e dos 30-34 anos de idade.

2.4 Perspectiva mundial

O vírus de imunodeficiência humana tipo 1, desde do seu reconhecimento em 1981 até ao seu isolamento, emergiu rapidamente, tornando-se em todo o mundo o agente patogénico com maior importância.

A epidemia varia em escala e no seu impacto, apresentando-se mais afectados alguns países que outros. No entanto podem existir diferentes níveis, dentro do próprio país^(3,8,42). Nos últimos anos, o número de pessoas infectadas com HIV tem vindo a crescer: 35 milhões em 2001, 36,9 milhões em 2004, 39,5 milhões em 2006. A estimativa mundial foi revista e reduzida em 16% em comparação com 2006, estando 33,2 milhões de pessoas infectadas no ano de 2007^(34,42). Esta descida deve-se à redução dos comportamentos de risco no Zimbabué e Quénia, e à revisão dos números estimados na Índia e em algumas zonas de África Subsariana^(43,40). Esta última, é a área onde se localiza a maior parte das portadoras do vírus, tratando-se de países em via de desenvolvimento. Existe também um relevante número de casos na Ásia, na Europa do Leste e na Ásia Central, do Sudoeste e no Sul. Este facto condiciona a incidência da infecção nestas regiões.

Numa estimativa de divisão dos infectados por sexo, pode afirmar-se que quase metade dos doentes com infecção HIV são mulheres. De 2001 a 2007 o número de mulheres com infecção tem aumentado em todo o mundo (13,8 milhões para 15,4 milhões), tendo-se verificado um crescimento mais rápido na África Subsariana, Europa do Leste e Ásia Central, enquanto na Europa Ocidental, América Latina e restante Ásia o incremento é moderado^(42,40). No ano de 2006, na África Subsariana estimou-se a existência de 24,7 milhões de portadores, dos quais 59% eram mulheres na faixa etária entre 15 e os 49 anos (13,3 milhões)⁽⁴²⁾. Em 2007, a percentagem de mulheres adultas com infecção subiu cerca de 61%⁽⁴⁰⁾. Na Europa (Central e Ocidental) e nos EUA, em 2006, o número de pessoas portadoras do vírus estava estimado em 2,1 milhões dos quais 65.000 eram novos casos. O número de mortes tem vindo a diminuir devido à acessibilidade à HAART, nos países que constituem estes continentes^(7,8,42). Na Europa Ocidental e Central, o aumento do número de infecções nas mulheres, de 2004 para 2006, foi de 410.000 para 510.000, corresponde a 28% dos adultos com infecção⁽⁴²⁾. Na maioria dos países coexistem todas as formas de transmissão. Na mulher, devido à transmissão por via heterossexual, o impacto desta infecção está a tomar um lugar de destaque em detrimento de outras vias de transmissão (transfusão sanguínea e partilha de material injectável)^(42,45). Verifica-se que a

implementação de medidas preventivas, em relação à utilização de materiais por via endovenosa, permitiu reduzir a transmissão por esta via.

3. A terapêutica antirretrovírica

3.1. Evolução da terapêutica antirretrovírica

Antes da utilização generalizada da actual potente combinação terapêutica antirretrovírica (Highly Active Antiretroviral Therapy - HAART), as infecções oportunistas eram muito frequentes e graves, devido à imunossupressão presente nas pessoas infectadas, sendo a sua principal causa de morbilidade e mortalidade. No início da década de 90, o uso de quimioprofilaxia, e de melhores estratégias para a gestão de doenças oportunistas agudas, contribuiu para a melhoria da qualidade de vida e aumento da sobrevivência. O uso de HAART foi generalizado em determinados países, o que contribuiu decisivamente para a redução do índice de mortalidade nestes doentes.

Apesar da disponibilidade destes medicamentos nos países industrializados, a erradicação das doenças oportunistas está longe de ter sido atingida, continuando a causar elevada morbilidade e mortalidade, sobretudo por três razões:

1) Muitos doentes não tem conhecimento da sua infecção por HIV, só procuram assistência médica quando aparece uma infecção oportunista, tornando-se esta o indicador inicial da doença.

2) Alguns doentes estão conscientes da sua infecção pelo HIV, mas não tomam antirretrovirais devido a factores económicos e psicossociais.

3) A HAART é prescrita a alguns doentes, mas não é suficiente para atingir resposta virológica e imunológica, devido a factores relacionados com a aderência, a farmacocinética e/ou factores biológicos.

Assim, apesar dos internamentos e mortes terem diminuído desde a implementação da HAART, as infecções oportunistas permanecem como as principais causas da morbilidade e mortalidade em pessoas infectadas pelo vírus do HIV.

Os médicos devem estar informados sobre as melhores estratégias para a prevenção e gestão de infecções oportunistas, para assim prestarem uma elevada qualidade de

atendimento aos doentes. Reconhecendo desta forma que a relação entre a infecção pelo HIV e as infecções oportunistas (IOs) é bidireccional. O HIV leva à imunossupressão, o que permite aos organismos patogénicos oportunistas causarem doença em pessoas infectadas pelo vírus HIV. As infecções oportunistas podem ser comuns em pessoas infectadas pelo HIV, assim como as infecções sexualmente transmissíveis e podem ter efeitos adversos sobre a história natural da infecção pelo HIV. Algumas infecções oportunistas estão associadas a aumentos reversíveis da carga vírica, estes aumentos poderão conduzir à progressão acelerada do HIV, ou a um aumento acelerado da transmissão do HIV. Assim, a quimioprofilaxia e a vacinação podem impedir a patogenezidade específica e conseqüentemente diminuir a morbidade e mortalidade, ao mesmo tempo que contribuem para redução da taxa de progressão do HIV. Por exemplo, ensaios randomizados de profilaxia com trimetoprim-sulfametoxazol têm mostrado que a quimioprofilaxia diminui a IO ao mesmo tempo que melhora a morbidade e a sobrevivência dos doentes. O mecanismo mais provável é que a sobrevivência seja parcialmente atribuída à redução da progressão da infecção pelo HIV. A reduzida progressão da infecção pelo HIV também indirectamente atrasa ou reduz a ocorrência de posteriores IOs ⁽⁴⁶⁾.

Por outro lado, a rápida evolução do conhecimento e a possibilidade de dispor de numerosos fármacos antirretrovíricos, tornaram o tratamento da infecção por HIV cada vez mais complexo. Simultaneamente, ocorreu a transformação da infecção HIV em doença crónica, com necessidade de cuidados médicos a longo prazo, devido exactamente à elevada eficácia demonstrada por estas associações.

Existem, dois grandes grupos de antirretrovíricos (ver Tabela 1):

1. Os inibidores da transcriptase inversa (ITI), que por sua vez se dividem em três sub-grupos:
 - a. Inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTIs);
 - b. Inibidores não-nucleosídicos da transcriptase inversa (INNTIs);
 - c. Inibidores nucleótidos da transcriptase inversa (INtTIs)
2. Inibidores da protease (PIs)

Tabela 1-Antirretrovíricos mais prescritos na consulta de imunodeficiência.

1 – ITI:	Mecanismo de acção	Dose diária recomendada	Absorção	Tempo semi-vida
a) INtTIs				
Efavirenz (EFV)	O EFV é um INNTI do HIV-1. O EFV é um inibidor não competitivo da transcriptase inversa (INTIs) do HIV-1 e não inibe a TR do HIV-2 nem as polimerases do ADN (celular (α , β , γ ou δ)).	600 mg po id.	42% (aumenta com refeições ricas em gorduras)	40-55h
Nevirapina (NVP)	A NVP é um inibidor não-nucleosídico da transcriptase inversa (INNTIs) do HIV-1. A NVP liga-se directamente à transcriptase inversa e bloqueia-a.	200 mg po id durante 14 dias. Se a terapêutica for interrompida por período superior a 7 dias, reiniciar com escalonamento de dose.		25-30 h
b)INTIs e INNTIs				
Abacavir (ABC)	Inibidor selectivo e potente do HIV-1 e HIV-2. É metabolizado intracelularmente com formação da fracção activa, carbovir 5-trifosfato (TP).	600 mg po id	Rápida e extensa	1,5 h
Emtricitabina (FTC)	É um nucleosídico sintético análogo da citidina, é fosforilada por enzimas celulares para formar a FTC 5'-trifosfato, a qual inibe a TI do HIV-1, resultando na terminação da cadeia de ADN.	Caps 200 mg po id Sol.oral: 240 mg/24 ml po id	Rápida e extensa	10 h
Estavudina (d4T)	Um análogo da timidina. É fosforilado pelas quinases celulares em trifosfato de estavudina, o qual inibe a transcriptase reversa do HIV, competindo com o trifosfato de timidina.	Adulto: ≥ 60 Kg : 40 mg PO ; < 60 kg : 30 mg po	Extensa	1,0 h
Lamivudina(3TC)	É um análogo de nucleósido com actividade HIV e HVB. A 3TC é metabolizada intracelularmente com formação da fracção activa, 3TC 5'-trifosfato. O seu principal mecanismo de acção é como terminador de cadeia. A forma trifosfatada tem uma actividade inibidora selectiva da replicação <i>in vitro</i> do HIV-1 e do HIV-2, sendo também activa contra estirpes de HIV de isolados clínicos resistentes à zidovudina. A 3TC em combinação com a ZDV mostra actividade de	300 mg po id ou 150 mg po; Se < 50 Kg : 2 mg/ Kg po	5,6% a metabolito transsulfoxido	5-7 h

	sinergismo anti-HIV contra estirpes de isolados clínicos em cultura celular.			
Tenofovir (TDF)	O TDF, têm actividade que é específica para os vírus HIV-1 e HIV-2. O TDF é fosforilado por enzimas celulares para formar TDF difosfato.	300 mg po id		17 h
Zidovudina (ZDV)	A ZDV é fosforilada por acção da timidina cinase com formação do derivado monofosfato (MP). A fosforilação da ZDV-MP a difosfato (DP) e depois a trifosfato (TP) é catalisada, respectivamente pela timidilatoquinase celular e por cinases celulares não específicas. A ZDV-TP actua como inibidor e como um substracto da transcriptase inversa vírica.	300 mg po id ou 200 mg		1,1 h
c) Inibidores da fusão				
Enfuvirtida (ENF)	Inibe a fusão viral e entrada nas células por ligação a uma estrutura intermédia (HR1) da subunidade gp 41 do envelope viral, impedindo as alterações conformacionais à fusão das membranas viral e celular.	90 mg SC 12/12 h		3,8 h
2 - PIs				
Atazanavir (ATV)	O ATV é um azapeptido inibidor da protease do HIV-1 (IP). O composto inibe selectivamente o processamento específico pelo vírus das proteínas víricas Gag-Pol nas células infectadas pelo HIV-1, impedindo, consequentemente, a formação de viriões maduros e a infecção de outros.	300 mg po id	Boa	7 h
Indinavir(IDV)	O IDV inibe a protease do HIV-1 e do HIV-2, com selectividade para HIV-1. O IDV liga-se reversivelmente ao local de acção da protease inibindo de forma competitiva a enzima. Esta inibição impede a clivagem das poliproteínas precursoras víricas que ocorre durante a maturação da partícula vírica recentemente formada.	800 mg po de 8/8 horas	Diminui com refeição rica em gorduras	1,5- 2 h
Nelfinavir (NFV)	O NFV liga-se reversivelmente ao sítio activo da protease do HIV e impede a clivagem das poliproteínas, resultando na formação de partículas víricas imaturas, não infecciosas.	1250 mg ou 750 mg po	Aumenta com os alimentos	3,5- 5h
Ritonavir (RTV)	O RTV é um inibidor peptidomimético das aspartil proteases do HIV-1 e HIV-2, activo por via oral. A inibição da protease do HIV torna a enzima incapaz de processar o precursor da poliproteína <i>gag-pol</i> , o que conduz à	100mg com potenciador de outros IPs	Variável	3- 5 h

	produção de partículas HIV com morfologia imatura, incapazes de iniciar novos ciclos de infecção.			
Saquinavir (SQV)	O SQV inibe a protease do HIV, impedindo consequentemente a formação de partículas víricas infecciosas maduras.	2h após a refeição 1000 mg po+ RTV 100 mg	Fraca: aumenta com alimentos ricos em gordura	1- 2 h
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	O LPV/r proporciona a actividade antivírica de Kaletra. Lopinavir é um inibidor das proteases do HIV-1 e HIV-2. A inibição da protease HIV evita a clivagem da poliproteínas <i>gag-pol</i> produzindo vírus imaturos, não infecciosos.	400 mg LPV/+ 100 mg RTV po	70 % com alimentos e 35% em jejum.	10h
Darunavir(DRV)	O DRV é um inibidor da dimerização e da actividade catalítica da protease do HIV-1. Inibe selectivamente a clivagem das poliproteínas do HIV, codificadas pelos genes Gag e Pol, em células infectadas pelo vírus, prevenindo assim a formação de partículas víricas infecciosas maduras.	600 mg DRV+ 100mg RTV po	Com alimentos	15 h
Tipranavir (TPV)	O vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) codifica uma aspartil protease essencial para a clivagem e a maturação de precursores proteicos virais. O TPV é um inibidor não peptídico da protease do HIV-1, que inibe a replicação vírica ao evitar a maturação das partículas víricas.	500 mg+200 mg po	Administrar com alimentos	6 h

Existem diferenças significativas em relação à acção antirretrovírica das diferentes associações de medicamentos preconizadas para esta patologia, principalmente no que diz respeito à sua tolerabilidade e complexidade no início de tratamento. Isto vai condicionar a resposta e durabilidade do tratamento proposto ao doente, uma vez que a eficácia vai depender não só da potência de uma determinada associação, mas também da capacidade de um doente aderir ao regime escolhido.

As interacções com outros medicamentos que o doente esteja a fazer podem ocorrer, mas nem todas são indesejáveis e perigosas. No entanto, algumas delas devem ser evitadas (Tabela 2) ⁽⁴⁹⁾. O conhecimento destas interacções contra-indicadas, permite ao médico ajustar a medicação do doente, de forma adequada ao seu perfil fisiopatológico, uma vez que se trata em muitos casos, de doentes polimedicados.

Tabela 2. Interações Farmacológicas de alguns Antirretrovíricos

Grupo Farmacológico	Associação Contra-indicada	Observação/Alternativas
Antiarrítmicos	- Lopinavir/ritonavir com flecainida, propafenona e quinidina e amiodarona - Indinavir com amiodarona - Tipranavir com flecainida, quinidina e amiodarona.	
Antibióticos	-Efavirenz com claritromicina	Alternativa: azitromicina
Anticoncepcionais orais	- INNTI ou IP com etinilestradiol	Recomenda-se métodos de barreira
Antidepressivos	- Lopinavir/ritonavir, tipranavir, Efavirenz - Inibidores da protease, nevirapina, Efavirenz	
Antiepilépticos	- Saquinavir com carbamazepina, fenitoína e fenobarbital - Indinavir com carbamazepina - Efavirenz com carbamazepina	Monitorizar níveis de antiepilépticos
Antifúngicos	- Nevirapina com cetoconazol - Efavirenz com itraconazol	Alternativa: fluconazol
Antihistamínicos	- Inibidores da protease, Efavirenz com terfenadina	Alternativa: loratadina
Antipsicóticos	- Inibidores da protease, Efavirenz com pimozide	
Alcool	- Lopinavir/ Ritonavir, tipranavir com dissulfiram	
Benzodiazepinas	- IP, Efavirenz com midazolam e triazolam - Indinavir com alprazolam	Alternativa: lorazepam,temazepam
Hipolipemiantes	- IP com sinvastatina, lovastatina	Alternativa: pravastatina
Protectores gástricos	- Atazanavir/Ritonavir com inibidores da bomba prótons	Alternativa: famotidina, separar a administração de atazanavir

3.2. Início da terapêutica antirretrovírica (TAR)

A altura para o início de uma TAR, depende da decisão do médico assistente do doente.

Um ponto importante para a adesão e consequentemente aumento da eficácia da terapêutica, é o esclarecimento do doente sobre o que vai tomar, quais são os seus potenciais riscos e benefícios, incluindo a curto e a longo prazo ⁽⁴⁷⁾. As expectativas iniciais para erradicar o HIV e também com uma inadequada compreensão da dinâmica do reservatório vírico, levaram a que em 1995-1996 se estabelecerem a doutrina “Hit hard, hit early,” segundo a qual se deve iniciar o tratamento antirretrovírico independentemente da carga vírica e dos níveis de CD4+. Em 1998, estava claro que a infecção por HIV, não podia ser erradicada com os medicamentos disponíveis, pelo contrário, os doentes experimentavam um forte aumento na toxicidade metabólica, intolerância aos tratamentos, abandonos terapêuticos e aumento da resistência antirretrovírica ⁽⁴⁸⁾.

Assim, há necessidade de planear as opções terapêuticas, desde o momento da decisão de iniciar a TAR, tendo sempre presente que poderá ter que se manter estas terapêuticas, por um período de tempo que se prolonga por várias décadas.

Antes da instituição do primeiro esquema terapêutico, é extremamente importante considerar a necessidade de corrigir co-morbilidades existentes, entre elas a depressão, a toxicod dependência activa e os factores de risco cardiovasculares.

A presença de co-infecções nomeadamente a tuberculose, hepatite B e hepatite C, condiciona a selecção dos fármacos, estando associado a um aumento dos riscos de reacções adversas medicamentosas. Destes tratamentos concomitante com a infecção HIV, também decorrem interacções farmacológicas potencialmente importantes.

Em doentes com idade superior a 50 anos, o HIV parece progredir de modo mais rápido e os doentes têm por vezes maiores dificuldades de tolerância à TAR. Neste grupo etário, estes factos devem ser considerados a quando da instituição da terapêutica, tal como, a possível presença de um compromisso da função renal, o que consequentemente aumenta o risco de potenciais interacções medicamentosas e de toxicidade dos antirretrovíricos, bem como pode contribuir para deteriorar da função renal.

As mulheres em idade fértil devem ser perfeitamente elucidadas, quanto aos problemas relacionados com estes tratamento, como no caso da gestão do risco teratogénico ao Efavirenz ⁽⁴⁷⁾.

As “guidelines” para a TAR, de Dezembro de 2007, ⁽⁴⁾ sugerem o começo desta terapêutica sempre que se trate de doentes com uma história definidora de SIDA ou com uma contagem de linfócitos CD4+ <350 células/mm³. Os estudos que apoiam a presente recomendação, apresentam resultados mais consistentes, quando os doentes têm uma contagem de linfócitos CD4+ <200 células/mm³ e com uma história de SIDA, do que para aqueles cuja a contagem se situa entre as 200 e 350 células/mm³.

As recomendações mandam iniciar a TAR, independentemente da contagem de linfócitos CD4+, nos seguintes grupos de doentes: 1) grávidas; 2) doentes com infecções HIV associado a nefropatia; 3) doentes co-infectados com o vírus da hepatite B (VHB) quando o tratamento é indicado.

3.3. Adesão à HAART

A adesão significa que um doente cumpre a pauta posológica prescrita. A sua avaliação realiza-se através da observância do cumprimento terapêutico.

Se uma parte importante dos cuidados primários dos doentes infectados com HIV, reside na sua disponibilidade para consultas médicas que minimizem o risco de transmissão do vírus a outras pessoas, a adesão à terapêutica é a outra face da mesma moeda para que se atinja este objectivo.

Na adesão à terapêutica, o doente deixou de ter um papel passivo no cumprimento das *guidelines* do seu médico, passando no contexto sócio-comportamental actual, a ter um papel activo

O sucesso terapêutico está, por isso, dependente de um factor essencial – **a adesão ao tratamento** desde o início da instituição da terapêutica o que pode condicionar a **durabilidade** da sua eficácia. Daí que o primeiro esquema de tratamento antirretrovírico, deve ter o sucesso imunológico, virológico e também uma excelente adesão à terapêutica, para que apresente a melhor relação custo -benefício.

É necessário, cada vez mais reunir esforços no sentido de aumentar a motivação e adesão à terapêutica, por parte do doente, cujo período de tratamento é indefinido. Para isso, tenta-se adoptar os esquemas terapêuticos ao estilo de vida do doente, informando-o em relação ao esquema proposto, dos benefícios e dos potenciais efeitos adversos. De uma forma simples e clara, que o doente compreenda e seja ele próprio um participante activo do seu

tratamento. Os profissionais durante o aconselhamento devem efectuar uma avaliação sistemática da adesão, com registo da informação. Em todos os locais da rede de saúde (Centros de saúde, Hospitais, Farmácias, etc.) que cuidam destes doentes, deve existir uma clara estratégia de aconselhamento e de ajuda, com vista à adesão quer das consultas quer da terapêutica. Todos os profissionais devem estar envolvidos e estarem preparados para detectar precocemente casos de adesão deficiente e prestarem uma intervenção individualizada com suporte adequado ⁽⁵³⁾. Sendo esta intervenção prestada directamente ao doente, quer por partilha de informação, dos resultados de adesão, quer pelos profissionais de saúde. A necessidade de adesão, de longa duração por parte de um doente, deverá ser discutida em profundidade entre o doente e o médico. No entanto, os principais obstáculos à adesão devem ser identificados e tratados antes do início da terapêutica antirretrovírica ⁽⁵³⁾.

Os estudos recentes, demonstram uma adesão maior nos doentes que tomam IPs e INNTI, e sugerem que os IPs e o Efavirenz apresentam a vantagem de possuírem uma maior semi-vida, o que cobre mais facilmente qualquer lapso de uma toma por parte do indivíduo.

Quanto aos possíveis modelos de avaliação da adesão à terapêutica, verifica-se que não existe nenhum modelo padrão para efectuar esta avaliação, embora se possa utilizar diferentes ferramentas e estratégias validadas à escolha.

Métodos para esta avaliação incluem o uso de dispositivos electrónicos de medição (como exemplo: sistemas de dispensa, tampas). Estes métodos, no entanto podem não ser viáveis em algumas situações clínicas, nas quais o doente não tenha efectuado a adesão prévia à terapêutica recomendada. ⁽⁴⁹⁾

3.4. Interações entre fármacos, nutrientes e estado nutricional do doente

A adesão à terapêutica pode ser optimizada, pela associação entre fármacos e nutrientes de uma forma cuidada.

As associações de Abacavir /Lamivudina (ABC/3TC) e de Emtricitabina /Tenofovir (FTC/TDF), podem ser administradas com ou sem alimentos, ou seja não têm restrições alimentares.

Tabela 3. Interacções entre Fármacos e Nutrientes

Tipos de associações	Fármacos	Interacções fármaco/nutriente	Recomendações de administração
	INNTI		
	Abacavir	Biodisponibilidade não alterada pela administração simultânea com alimento.	Com ou sem alimentos. A irritação GI pode ser diminuída com alimentos. Evitar o consumo de álcool.
Abacavir/Zidovudina Lamivudina (ABC/3TC/ZDV)			Sem alimentos.
	Estavudina (d4T)	Biodisponibilidade não alterada pelos alimentos	Com ou sem alimentos. Evita o consumo de álcool.
	Lamivudina (3TC)	Sem interacção com os alimentos. Administrado com alimentos a absorção é atrasada mas sem modificação na quantidade absorvida.	Com ou sem alimentos. Quando administrado com alimentos diminui os efeitos secundários a nível GI. Evitar o consumo de álcool.
	Zidovudina (ZDV)	Diminuem e atrasam a absorção, os alimentos ricos em gorduras.	Administrar sem alimentos. Problemas GI, administrar alimentos pobres em gorduras. Evitar o consumo de álcool. Efectua suplementos de zinco e cobre, se necessário.

	INTI		
	Tenofovir(TDF)	Alimentos ricos em gorduras, aumentam os níveis plasmáticos em 40%.	Com alimentos.
	INTI/INtTI		
	INNTI		
Efavirenz (EFV)	Os alimentos ricos em gorduras aumentam a biodisponibilidade em 40-50%.		Com ou sem alimentos, mas deve-se evitar o consumo de álcool e os alimentos ricos em gorduras.
Nevirapina (NVP)	A biodisponibilidade não é alterada pelos alimentos.		Com ou sem alimentos, mas deve-se evitar o consumo de álcool.
	PI		
Atazanavir (ATV)	Se administrado com alimentos a biodisponibilidade é aumentada em 70%.		Com alimentos.
Fosamprenavir (fAPV)	Não tem interacções com os alimentos.		Com ou sem alimentos.
Indinavir (IDV)	Existe diminuição dos níveis plasmáticos em 77% se administrado com alimentos.		Deve tomar 1 hora antes ou 2 horas após as refeições. A administração pode ser efectuada após uma refeição ligeira com conteúdo proteico e calórico baixo. Se associado ao ritonavir são necessárias restrições dietéticas. Os efeitos a nível renal deve ingerir 1,5 a 2

			litros de água.
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	A biodisponibilidade não é afectada pela presença de alimentos.		A redução dos efeitos secundários pode ser diminuída pela administração com alimentos.
Nelfinavir (NFV)	Os níveis plasmáticos podem ser aumentados em cerca de 2 a 3 vezes em conjunto com a administração de alimentos		Administrar com alimentos. Minimizam a diarreia alimentos isentos de lactose.
Ritonavir (RTV)	Os níveis plasmáticos são em 15% aumentados na presença de alimentos.		Administrar com alimentos. Não ingerir álcool. O chocolate e outros alimentos doces contribuem para a diminuição da intolerância devido aos efeitos secundários a nível GI.
Saquinavir (SQV)	A absorção aumenta com os alimentos ricos em gordura. Quando administrado com o ritonavir, não tem interferência com os alimentos. O sumo de toranja aumenta a absorção.		Administrar com alimentos.

3.5 Resistência à terapêutica antirretrovírica

O insucesso da terapêutica antirretrovírica ocorre quando os ARV, não estão a controlar adequadamente a infecção. As causas para o insucesso destes regimes terapêuticos são várias, podendo enumerar-se quatro como sendo os principais factores:

- 1 - O estado de saúde do doente antes do tratamento;**
- 2 - A falta de adesão ao tratamento (o doente não toma os medicamento segundo o esquema terapêutico proposto inicialmente);**
- 3 - Existência de um tratamento prévio, com resistência ao medicamento;**
- 4 – O conjunto dos três factores anteriores.**

Actualmente, a disponibilidade de testes capazes de avaliar as resistências do HIV aos ARV melhora de um modo muito significativo as estratégias terapêuticas e optimiza de uma forma muito mais rápida o tratamento antirretrovírico. Os ensaios em doentes com tratamentos orientados por esses estudos demonstram um benefício significativo ⁽³⁴⁾.

Assim, no doente com infecção HIV, os testes de resistência devem ser realizados para auxiliar na selecção dos fármacos, para alterar esquemas antirretrovíricos sempre que haja falência virológica e as cópias de HIV-RNA sejam superiores a 1000/ mL. Note-se que nos doentes com mais de 500 cópias, mas com menos de 1000 cópias/mL, este teste pode não ser bem sucedido, mas ainda assim deve ser considerado. Este testes virológicos, no cenário de avaliação à resposta terapêutica, devem ser realizados enquanto o doente está a tomar os seus medicamentos antirretrovíricos, ou nas primeiras 4 semanas após a suspensão da terapêutica. Os testes de resistência genotípica são recomendados para todas as mulheres grávidas antes do início da terapêutica, ou que iniciam a gravidez com níveis RNA-HIV detectáveis ⁽⁵¹⁾.

Por tudo o que acabou de ser referido, tornou-se evidente que os testes de resistência aos fármacos no doente HIV devem fazer parte dos exames recomendados, a partir do momento que entra na unidade de cuidados de saúde, independentemente da terapêutica que pode vir a ser prescrita de imediato.

Assim, estas prescrições devem ter sempre presente que as combinações de terapêutica antirretrovíricas indicadas para o tratamento do HIV multirresistente devem ser definidas de acordo com a história do tratamento, os acontecimentos adversos e o perfil da resistência vírica.

3.6 Novos fármacos antirretrovíricos

Actualmente, estão disponíveis três novas opções terapêuticas para o tratamento desta doença. A maioria dos doentes podem começar com um inibidor da protease (PI) de nova geração, o **Darunavir** (DRV/r), combinado com um inibidor da transcriptase inversa não nucleósido (INNTI) de nova geração, como **Raltegravir** (inibidor da integrase (ININ)), ou a **Etravirina**, (um potente INNTI de nova geração, com uma estrutura molecular flexível e compacta) ou ainda o **Maraviroc**. Em alternativa, os doentes com testes positivos de resistência aos antirretrovíricos, poderiam ser tratados com duplos PI potenciados.

O mecanismo de acção do Darunavir está descrito como sendo um inibidor da dimerização e da actividade catalítica da protease do HIV-1, que inibe selectivamente a clivagem das suas poliproteínas, codificadas pelos genes Gag e Pol, em células infectadas pelo vírus, prevenindo a formação de partículas víricas infecciosas maduras.

Já o mecanismo de acção do Raltegravir passa pela inibição da transferência de cadeia da integrase, ao mesmo tempo que inibe a actividade catalítica da integrase, que é uma enzima codificada pelo HIV necessária para a replicação viral. A inibição da integrase impede a inserção covalente, ou integração do genoma de HIV, no genoma da célula hospedeira. Sem esta integração, não há produção de novas partículas víricas infecciosas.

A Etravirina apresenta-se como um inibidor não nucleósídicos da transcriptase inversa do HIV-1, ligando-se directamente à TI e bloqueando as actividades ARN-dependentes e ADN-dependentes da ADN polimerase, provocando uma ruptura no local catalítico da enzima.

O mecanismo de acção do Maraviroc, centra-se na sua acção como antagonista dos co-receptores CCR5, ligando-se selectivamente ao receptor humano da quimiocina CCR5, impedindo desta forma o HIV-1 com tropismo para o receptor CCR5 de entrar na célula.
(50).

3.7 Prevenção e futuro

A prevenção da infecção pelo HIV baseia-se actualmente no controlo da exposição ao vírus, não existindo ainda nenhuma vacina preventiva. O desenvolvimento de uma vacina eficaz na protecção contra o HIV, apresenta grandes dificuldades científicas, sociais e éticas, que a indicam num benefício para a saúde pública futura. (50)

A “Imunização” ao HIV, no sentido mais amplo, também é aplicável à prevenção da infecção a nível celular. Neste campo, algumas das estratégias de terapia génica, actualmente em investigação, poderiam formar parte do futuro da prevenção e do tratamento da infecção HIV.

O tratamento com fármacos que inibam a replicação do HIV, actuando sobre as suas diferentes fases, é a base do tratamento antirretrovírico instituído. Com isto, na maior parte dos casos, pode transformar-se a infecção por HIV numa doença crónica com aceitável qualidade de vida. Apesar de tudo, necessitamos de novos fármacos que melhorem a actividade antirretrovírica a toxicidade, a conveniência da sua administração, e sobretudo que permitam superar as resistências geradas pelo HIV em doentes com fracasso virológico.

O futuro do tratamento antirretrovírico passará pela inibição de novos pontos-chave do ciclo de HIV, numa tentativa de melhorar os antirretrovíricos disponíveis. Muitas podem ser as estratégias que nos permitam optimizar a eficácia e a tolerância destes fármacos, como por exemplo os programas de adesão à terapêutica, a valorização das interacções entre fármacos antirretrovíricos e entre estes e outros medicamentos de uso mais ou menos frequente em pacientes com HIV, a selecção da terapêutica de acordo com os estudos de sensibilidade do HIV. A monitorização da concentração plasmática de antirretrovíricos poderia ajudar nalguns casos a uma optimização da eficácia da terapêutica. Os inibidores da protease e os inibidores não-nucleosídicos da transcriptase inversa têm umas características adequadas para o controlo das suas concentrações plasmáticas, podendo ser de utilidade clínica para o futuro. O futuro da prevenção e tratamento da infecção por HIV também dependerá do futuro da investigação científica. ⁽⁵⁰⁾

No imediato constata-se que nos últimos anos com a terapêutica cada vez mais eficaz, a esperança de vida dos indivíduos infectados tem aumentado.

OBJECTIVOS

O principal objectivo deste estudo é a avaliação da eficácia da terapêutica antirretrovírica na consulta de Imunodeficiência a curto prazo (24 semanas) e a longo prazo (48 semanas).

Pretende-se, também analisar a adesão à terapêutica antirretrovírica através dos levantamentos da medicação no sector de ambulatório dos Serviços Farmacêuticos.

No sentido de atingir o objectivo primordial que conduziu à execução deste trabalho, foram estabelecidas algumas etapas fundamentais:

1. Análise das associações terapêuticas prescritas
2. Análise da terapêutica antirretrovírica prescrita e posteriormente cedida no sector de Ambulatório.

**MATERIAL E
MÉTODOS**

1. Doentes

Estudo retrospectivo, que inclui 91 de doentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1, inscritos na consulta de Imunodeficiência do Departamento de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra, que iniciaram pela primeira vez terapêutica antirretrovírica tripla.

1.1. Recolha de informação

As análises dos doentes, presentes no estudo foram efectuadas no Laboratório de Virologia e no Laboratório de Hematologia, a cedência dos medicamentos foi realizada no sector de Ambulatório dos Serviços Farmacêuticos.

Para a avaliação dos dados deste estudo recorreu-se ao processo único dos doentes e ao suporte informático.

Na recolha de dados desta população recorreu-se aos elementos que constam do seu processo clínico de forma a obter a idade, género, origem geográfica, o tipo de infecção, ano de diagnóstico, categoria de transmissão e estadio da infecção.

1.1.1. Informação obtida

Foram analisados os processos dos doentes no período compreendido entre de 1 de Janeiro de 2005 e 31 de Dezembro de 2007, utilizando-se como suporte informático o Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (S. G. I. C. M.) e o levantamento do processo único do doente.

1.1.2. Selecção de doentes

Apenas foram incluídos os doentes que fazem terapêutica tripla (HAART), e que efectuaram todos os levantamentos da medicação correctamente. Assim, em 2005 foram analisados 30 doentes que iniciaram terapêutica tripla pela primeira vez, em que 22 eram do sexo masculino e 8 doentes do sexo feminino. No ano de 2006, analisados 44 doentes em que 33 eram do sexo masculino e 11 do sexo feminino. E por último no ano de 2007, 17 doentes em que 12 doentes eram do sexo masculino e 5 do sexo feminino.

Foram excluídos os doentes, que no passado tivessem efectuado monoterapia ou biterapia ou que tivessem apresentado resistência primária a qualquer um dos fármacos utilizados

na primeira associação terapêutica, as grávidas, os doentes com menos de 18 anos de idade, os doentes que abandonaram a terapêutica prescrita, e/ou não levantaram correctamente a medicação no sector de ambulatório.

Para efeitos de análise considerar-se-ão apenas os valores obtidos numa data imediatamente anterior ao início da terapêutica antirretrovírica bem como os valores obtidos pelas 4 a 8 semanas, 24 semanas e 48 semanas.

Deste modo, consideraram-se como pontos de referência primários: a proporção de doentes com virémias plasmáticas inferiores a 50 cópias de RNA HIV-1. Como pontos de referência secundários, consideraram-se a variação na contagem de células CD4+ e a variação no valor das virémias plasmáticas (RNA HIV-1) em relação à linha de base.

2. Metodologia de análise da terapêutica antirretrovírica / HAART

Utilizando o sistema informático de gestão integrada do circuito do medicamento usado no hospital, foi possível recolher os dados demográficos e o perfil farmacoterapêutico dos doentes com terapêutica antirretrovírica, prescrita na consulta de imunodeficiência e cedida pelo sector de ambulatório dos Serviços Farmacêuticos. Este sistema permite-nos em qualquer momento uma informação actualizada sobre todos os doentes, medicamentos dispensados, as suas patologias e os consumos totais de medicamentos.

São também critérios de inclusão, todos os doentes que apresentarem valores da quantificação das virémias plasmáticas HIV-1, da contagem de células CD4+, CD8+, CD4+/CD8+ e linfócitos totais, de forma regular e de acordo com as linhas de orientação em vigor.

2.1. Objectivo da análise da terapêutica efectuada

Com esta análise, pretende-se conhecer o tipo de associações terapêuticas que mais frequentemente utilizadas na consulta de imunodeficiência dos H.U.C., para o tratamento dos doentes infectados por HIV-1, assim como a sua eficácia e durabilidade.

2.2. Análise estatística

A análise de dados foi efectuada através da aplicação do programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

A análise descritiva vai ser apresentada utilizando a média e desvio padrão, no caso das variáveis contínuas, na forma de frequência e percentagem para as variáveis categóricas.

RESULTADOS

1. Análise demográfica da população

No estudo foram admitidos 91 doentes que efectuaram em associação a seguinte terapêutica antirretrovírica:

- 1 ou 2 inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTIs), com 1 inibidor não-nucleosídico da transcriptase inversa (INNTIs).
- 1 inibidor nucleotídico da transcriptase inversa (INtTIs), com um inibidor não-nucleosídico da transcriptase inversa (INNTIs)
- 1 ou 2 inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa (INtTIs), com um inibidor da protease (IP).
- 1 ou 2 inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTIs), com 1 inibidor da protease (IP)

Tendo esta terapêutica sido iniciada quer no ano de 2005 (30%), 2006 (44%) ou 2007 (17%), conforme a Figura R 1.



Figura R 1 – Gráfico da distribuição de frequências do início da terapêutica com antirretrovíricos (n= 91)

O número de doentes novos que iniciaram terapêutica antirretrovírica de 2005 a 2007 e as respectivas médias como está representado na tabela R 1.

Tabela R 1 – Número de doentes e a média

Ano	Número	Média
2005	30	42,67
2006	44	42,25
2007	17	44,76
Total	91	42,86

As características da população utilizada para o estudo podem ser observadas nos pontos que a seguir se desenvolvem.

1.1 Sexo

A distribuição dos doentes de acordo com o sexo pode ver-se na Figura R 2, podendo constatar-se que os doentes do sexo masculino (74%) apresentam-se em maior percentagem.

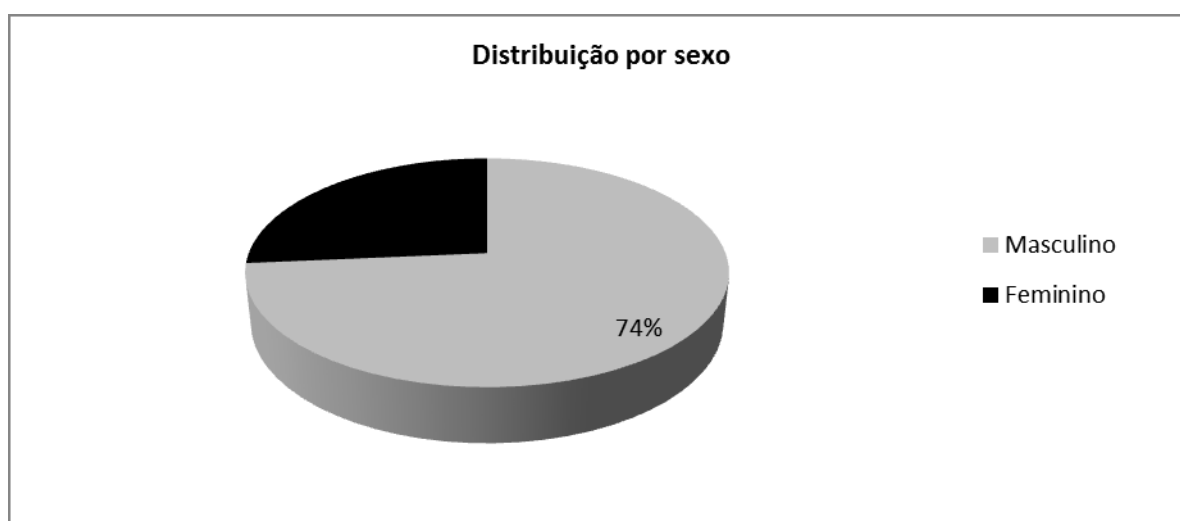


Figura R 2 – Gráfico de distribuição de frequências da população por sexo (n= 91)

1.2 Idade

Relativamente à faixa etária, dos doentes que efectuaram terapêutica antirretrovírica, a sua distribuição, está de acordo com a Tabela R 1. Verificando-se um pico entre a faixa etária dos 30-39 anos (35,2%) e dos 40-49 (26,4%).

Tabela R 2 – Idades e médias da população em estudo

Idades	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	>69
Médias (%)	13,2	35,2	26,4	12,1	11	2,2

Ao analisarmos a percentagem dos doentes entre os 20 e os 49 anos, constatamos que temos até 74,8% da nossa população, como se pode observar na Tabela R 1.

Na distribuição por grupo etário é dos 30-49 anos que existe um maior número de doentes, de acordo com a Figura R 3.

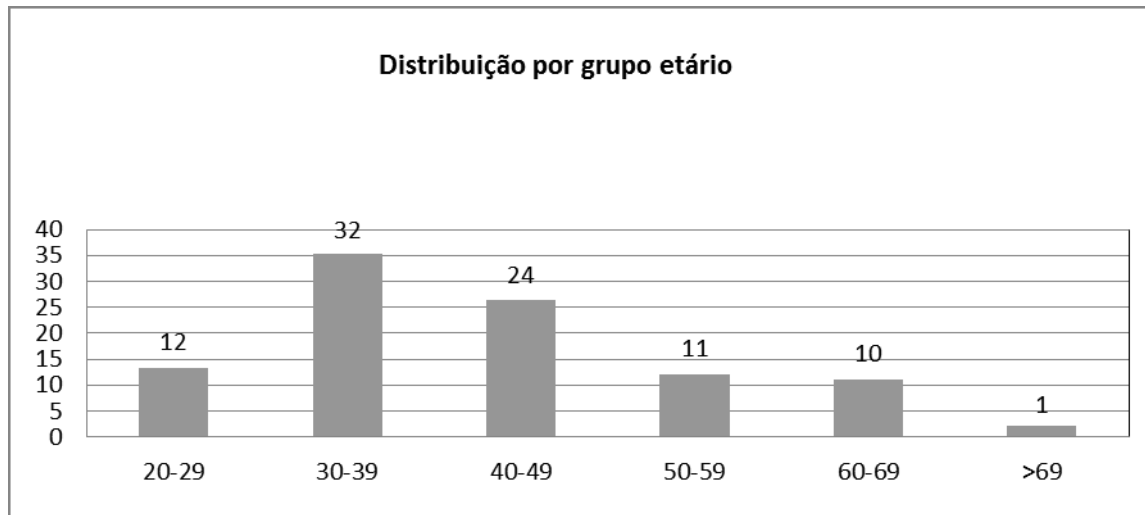


Figura R3 – Gráfico de distribuição de frequências da população por diferentes grupos etários (n=91)

1.3 Ano de infecção

O ano de 2006 (n=44) foi o ano do estudo em que mais doentes novos efectuaram medicação antirretrovírica, seguido de 2005 (n=30) e por fim o ano de 2007 (n=17), como mostra a Figura R 4.

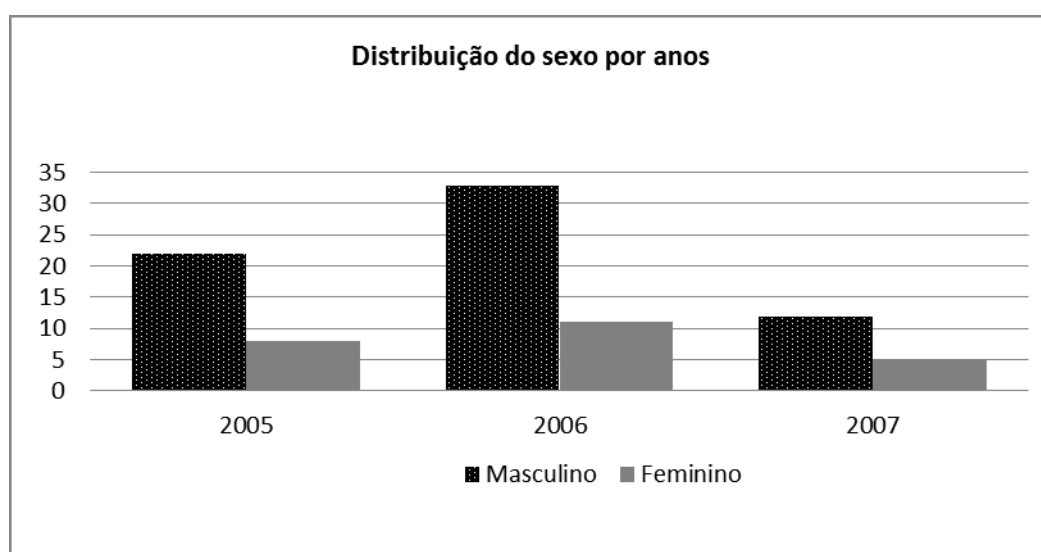


Figura R 4 – Gráfico de distribuição do sexo por anos

1.4 Local de residência (por distrito)

O distrito de Coimbra é o que apresenta maior percentagem de doentes novos no decorrer do estudo (46,1%), seguido do distrito de Aveiro (12,4%) e do distrito de Castelo Branco, (11,2%) de acordo com a Figura R 5.

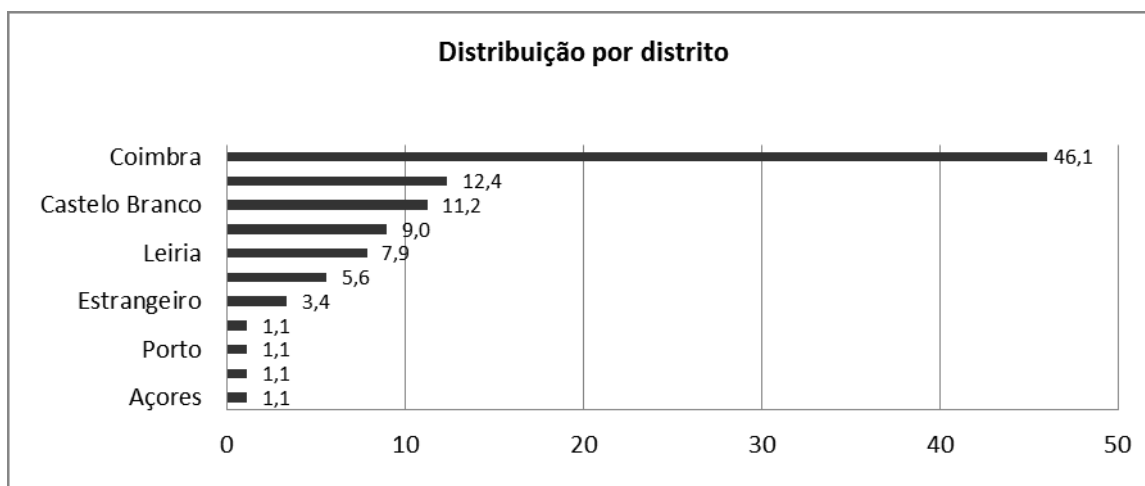


Figura R 5 – Gráfico da distribuição por distrito

1.5 Categorias de Transmissão

Neste estudo, verificou-se que a categoria de transmissão heterossexual apresenta maior frequência de transmissão (n=55), seguida da toxicod dependência (n=20) e pela categoria de transmissão homossexual (n=9). Para sete doentes a categoria de transmissão era de origem desconhecida (n=7), como se pode ver na Figura R 6

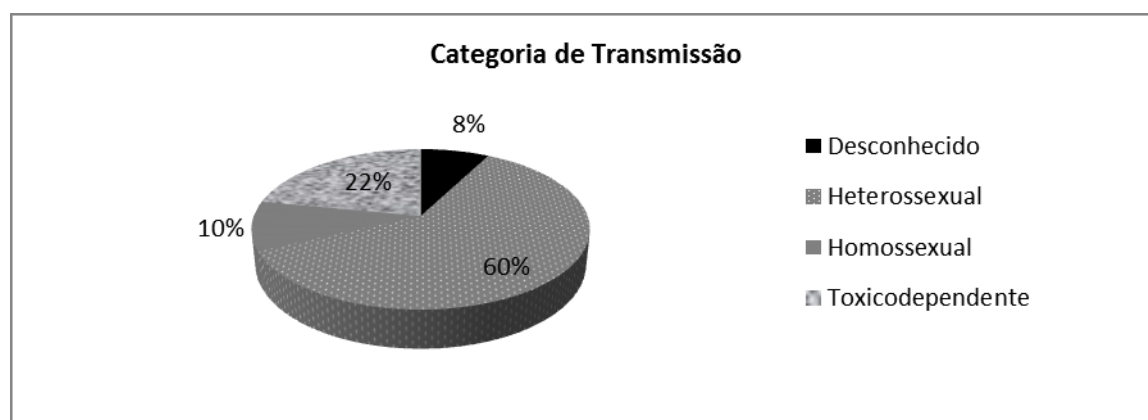


Figura R 6 – Gráfico de distribuição das diferentes formas de transmissão do HIV-1 nesta população (n= 91)

2– Avaliação de algumas características da população em estudo

O presente trabalho incluiu 91 doentes, seguidos na consulta de imunodeficiência do departamento de doenças infecciosas, com diagnóstico de HIV-1, cujos dados foram obtidos de acordo com os seus registos clínicos e analíticos. Todos os doentes foram sujeitos aos critérios de selecção, já mencionados e que conduziram à exclusão de 9 doentes, dos 100 doentes inicialmente envolvidos no estudo.

A distribuição da população de acordo com o sexo, nos três anos em estudo, pode ser analisada na Figura R 7.

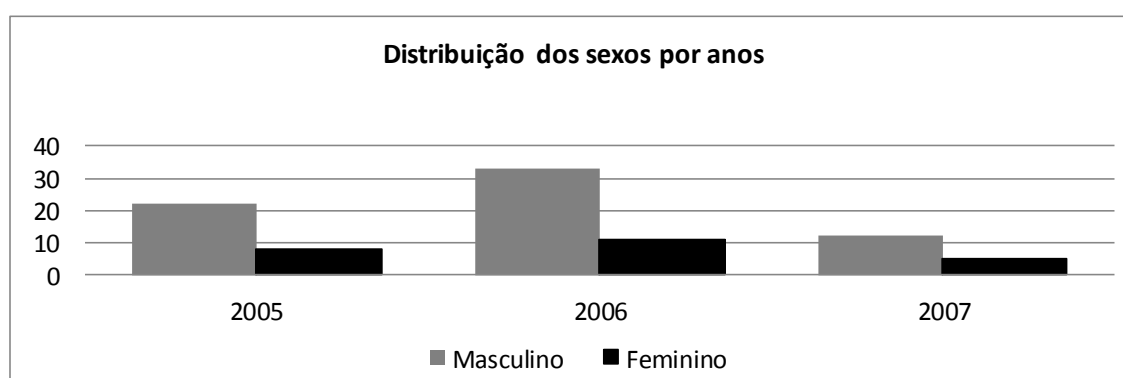


Figura R 7 – Figura de distribuição de frequências do sexo da população em função do ano em estudo (n= 91)

Já a relação do sexo com a categoria de transmissão pode observar-se Figura R 8.

No ano de 2005, 22 doentes eram do sexo masculino e 8 doentes do sexo feminino. Em 2006, 33 doentes eram do sexo masculino e 11 doentes do sexo feminino. No ano de 2007, 12 doentes do sexo masculino e 5 doentes do sexo feminino.

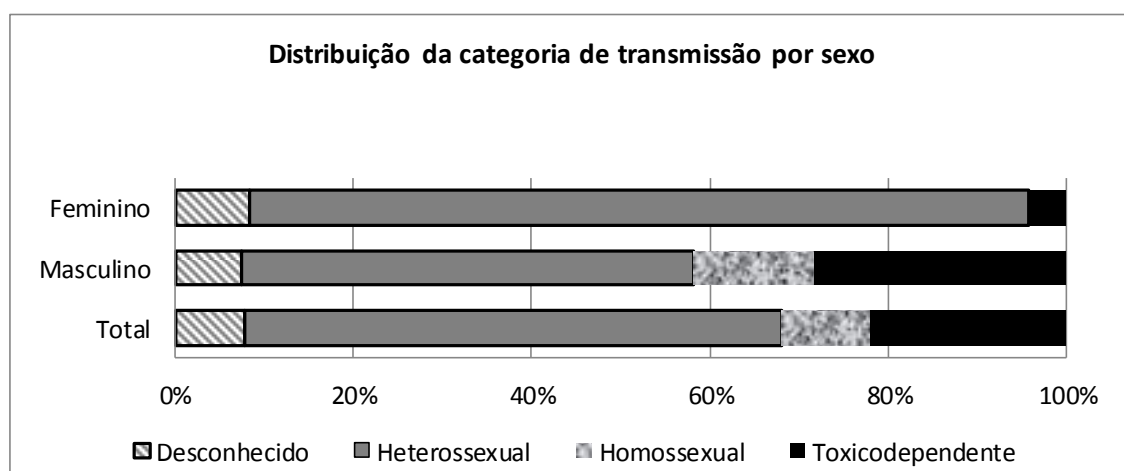


Figura R 8 – Gráfico de distribuição de frequências das categorias de transmissão de acordo com o sexo do doente (n= 91).

No sexo feminino a categoria de transmissão heterossexual (n=21) é a mais representativa, enquanto por causa desconhecida (n=2) representa uma parte muito pequena, tal como pela toxicodpendência (n=1).

No sexo masculino a categoria de transmissão heterossexual continua a ser a categoria mais representativa, com 34 doentes, a toxicodpendência com 19, a homossexual com 9 e por causa desconhecida apenas com 5.

Na Figura R 9, é possível analisar as percentagens de doentes em cada estadio de infecção, de acordo com a classificação da CDC.

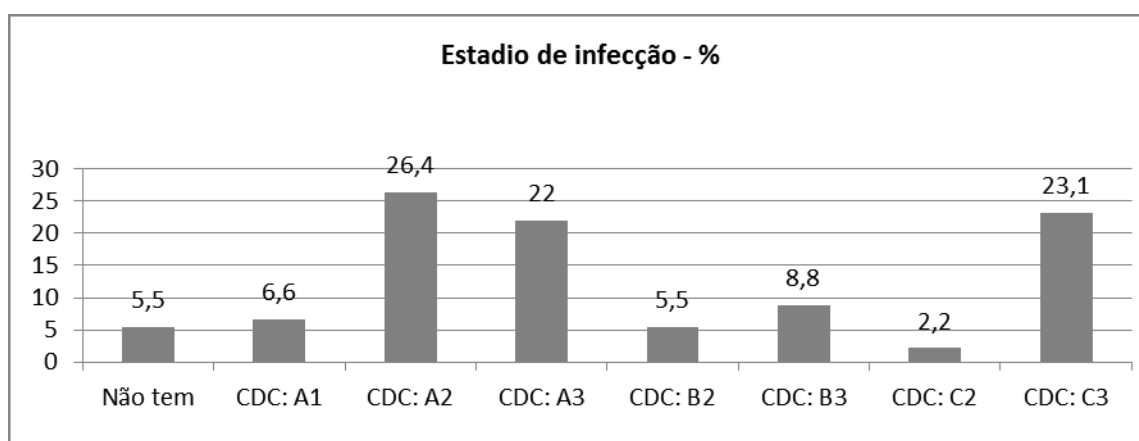


Figura R 9 – Gráfico da distribuição de frequências do estadio da infecção dos doentes (n= 91).

Quando existe o risco de infecções graves, a contagem de linfócitos CD4+ (defesas) no organismo humano, está compreendido entre 200-250 CD4+células/mm³. Se o sistema imunológico está debilitado os linfócitos TCD4+ encontram-se à volta de 350 CD4+células/mm³. Pode ver-se no gráfico R10, a divisão da nossa população quanto à contagem dos linfócitos TCD4+ no início do tratamento antirretrovírico com HAART.

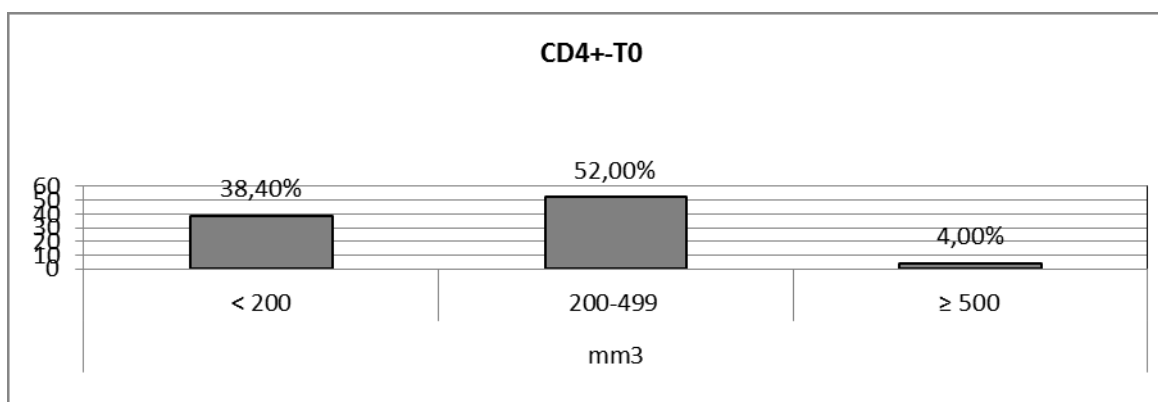


Figura R 10 – Gráfico de distribuição de frequências do valor de CD4+ no início do tratamento com antirretrovíricos (n= 91)

A carga vírica é a quantidade de HIV presente no sangue, o resultado é expresso em número de “cópias” de ARN/mm³, ou do log₁₀ cópias (forma convertida do número de cópias).

Assim a avaliação da carga vírica antes no início do tratamento, conduz o médico a decidir por um ou por outro tratamento em conjunto com o estado clínico do doente. Da análise deste ponto na população em estudo resultou a Figura R11, em que se analisa o número de cópias apresentado pelos doentes no início de cada tipo de tratamento.

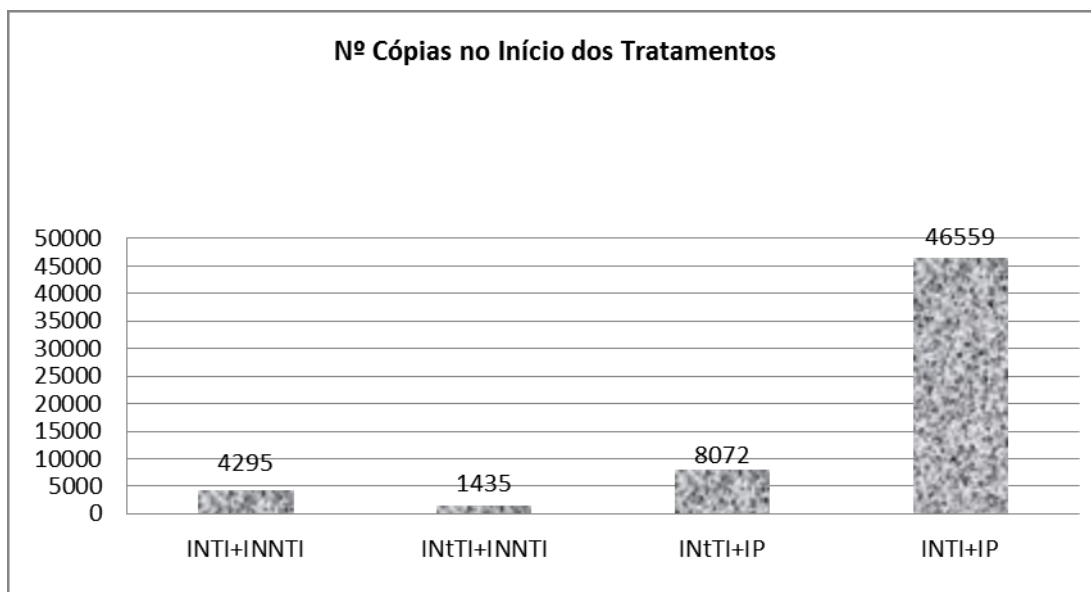


Figura R 11 – Gráfico do número de cópias no início dos tratamentos

A avaliação do logaritmo de base 10 do número de cópias ao longo do tempo dos doentes, sobretudo nos tempos de follow-up pré definidos (no tempo inicial, às 4 a 8 semanas, 24 e 48 semanas), permite-nos avaliar a resposta ao tratamento instituído, como se observa na Figura R 12.

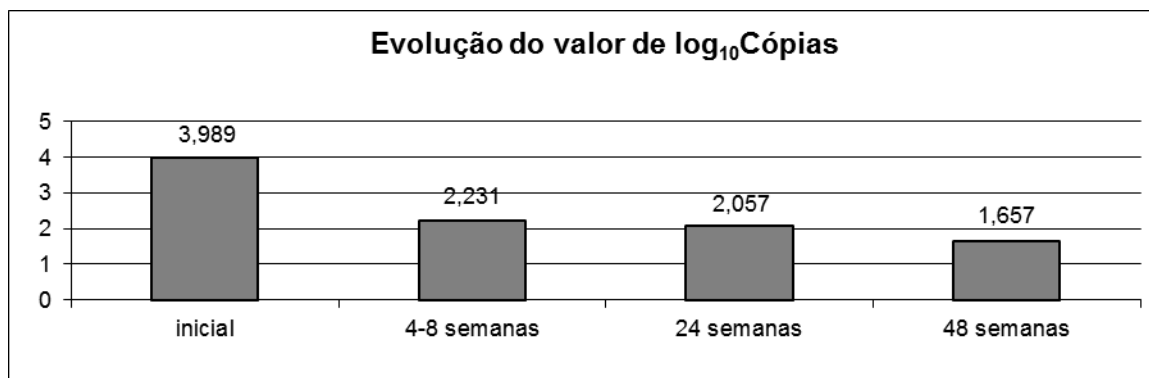


Figura R 12 – Gráfico com a evolução da média dos log₁₀ das cópias (forma convertida do número de cópias) ao longo do tempo

3- Análise dos diferentes tratamentos de antirretrovíricos ao longo do tempo e da eficácia terapêutica

O estudo de avaliação da eficácia aos regimes terapêuticos instituídos foi efectuado comparando os diferentes tratamentos de antirretrovíricos preconizados com os valores dos log de base 10 das cópias linfócitos CD4+, CD8+, a razão percentual entre os linfócitos CD4+/ CD8+ e linfócitos totais, apresentados pelos doentes nos tempos de follow-up instituídos.

Na realização desta análise, foi utilizado o teste não paramétrico de Friedman, uma vez que se trata de uma amostra emparelhada com quatro medições temporais: às 0 semanas, entre as 4 e 8 semanas, às 24 e às 48 semanas.

3.1 – Avaliação do regime terapêutico com INTIs+INNTIs

Os doentes que aderiram a este regime terapêutico inicialmente apresentavam 3,63 log₁₀ cópias (4295 cópias), entre as 4 a 8 semanas diminuiu para 2,28 (190 cópias), às 24 semanas para 1,79 (61 cópias), e finalmente às 48 semanas o valor era 1,61 (40 cópias), como mostra a Figura R13.

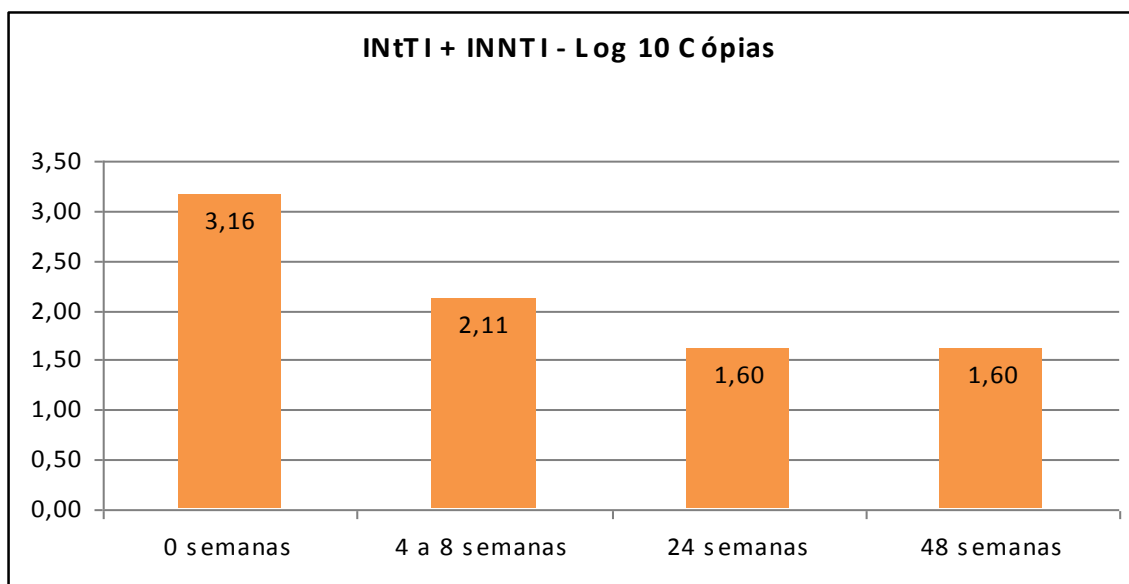


Figura R 13 – Gráfico da evolução da média do log₁₀ cópias ao longo do tempo, em associação com grupos de antirretrovíricos inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTIs) com inibidores não-nucleosídicos da transcriptase inversa (INNTIs).

Tabela R3 – Determinação do valor de p

Semanas	N	Média	Desvio-padrão	Estatística de teste (Friedman)	p
0 semanas	15	3,633	1,6046	15,331	,002
4 a 8 semanas	15	2,278	1,1003		
24 semanas	15	1,785	,5840		
48 semanas	15	1,607	,0253		

Para este tratamento verifica-se que há diminuição da média do \log_{10} cópias ao longo do tempo é estatisticamente significativa ($p < 0.05$), $p = 0,02$, de acordo com a Tabela R3.

A recuperação imunológica, de linfócitos de fenótipo TCD4+ com esta associação de inibidores nucleosídicos e com não-nucleosídicos da transcriptase inversa, depois de efectuada a comparação, entre o tempo zero às 24 semanas de linfócitos de fenótipo CD4+ é de 68 células enquanto às 48 semanas, aumenta para 104 células, como mostra a Figura R14.

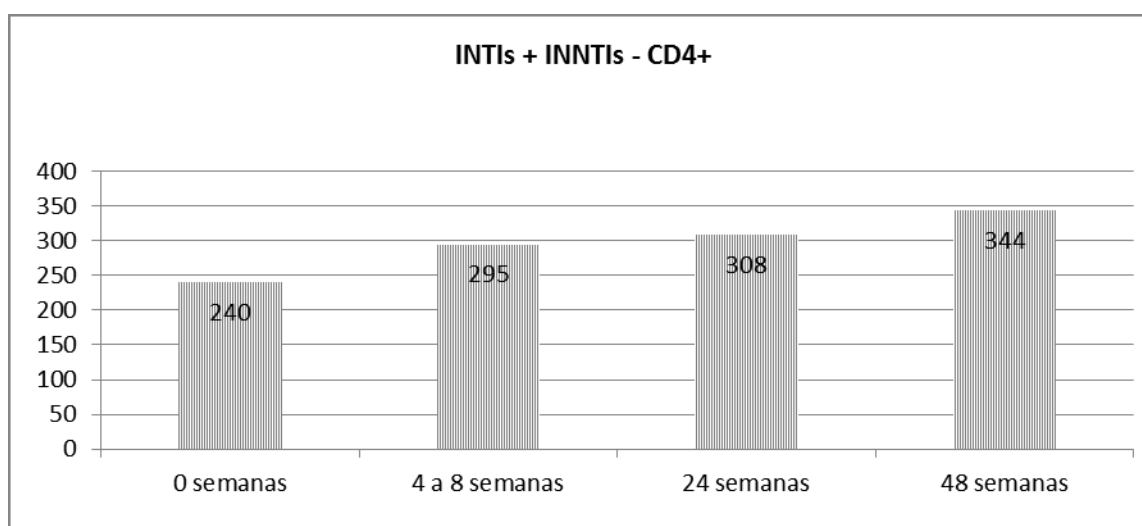


Figura R 14 – Gráfico da evolução da média dos CD4+ ao longo do tempo, em associação com grupos de antirretroviricos e inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTIs) com inibidores não-nucleosídicos da transcriptase inversa (INNTIs).

Tabela R4 – Determinação do valor de P

Semanas	N	Média	Desvio-padrão	Estatística de teste (Friedman)	p
0 semanas	28	239,75	173,708	26,528	,000
4 a 8 semanas	28	294,64	177,325		
24 semanas	28	308,21	200,358		
48 semanas	28	343,50	202,794		

Também neste caso, se verifica diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os valores das médias do CD4+ ao longo do tempo aumenta, como mostra a Tabela R4.

O estudo da recuperação imunológica para os linfócitos de fenótipo CD8+, no mesmo período, demonstra uma diminuição de 190 e 97 células respectivamente. Isto, pode ser observado na Figura R 15, com uma diminuição muito acentuada, entre o tempo zero, 24 e as 48 semanas.

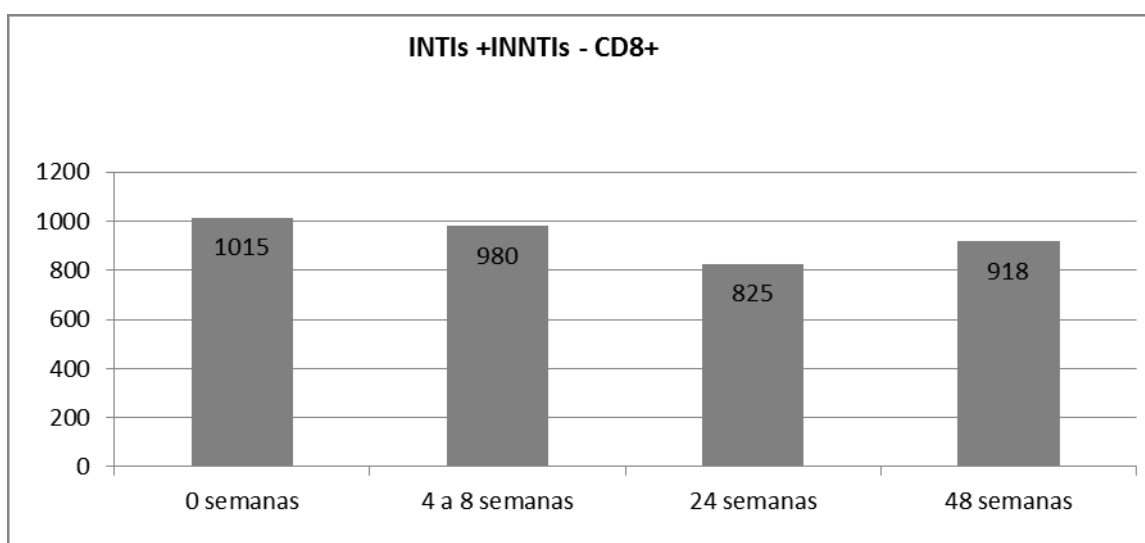


Figura R 15 – Gráfico da evolução da média de linfócitos CD8+ ao longo do tempo, em associação com grupos de antirretrovíricos inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTIs) e com inibidores não-nucleosídicos da transcriptase inversa (INNTIs).

Tabela R5 – Determinação do valor de p

Semanas	N	Média	Desvio-padrão	Estatística de teste (Friedman)	p
0 semanas	27	1015,26	561,035	5,168	,160
4 a 8 semanas	27	980,15	423,680		
24 semanas	27	825,07	357,544		
48 semanas	27	918,44	511,777		

No entanto neste caso, não se verifica diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$), de acordo com a Tabela R5.

A análise da razão da percentagem de linfócitos CD4+/CD8+ apresenta um aumento ao longo do tempo, apresentando um valor maior às 48 semanas após os doentes terem efectuado esta terapêutica, como indica a Figura R16.

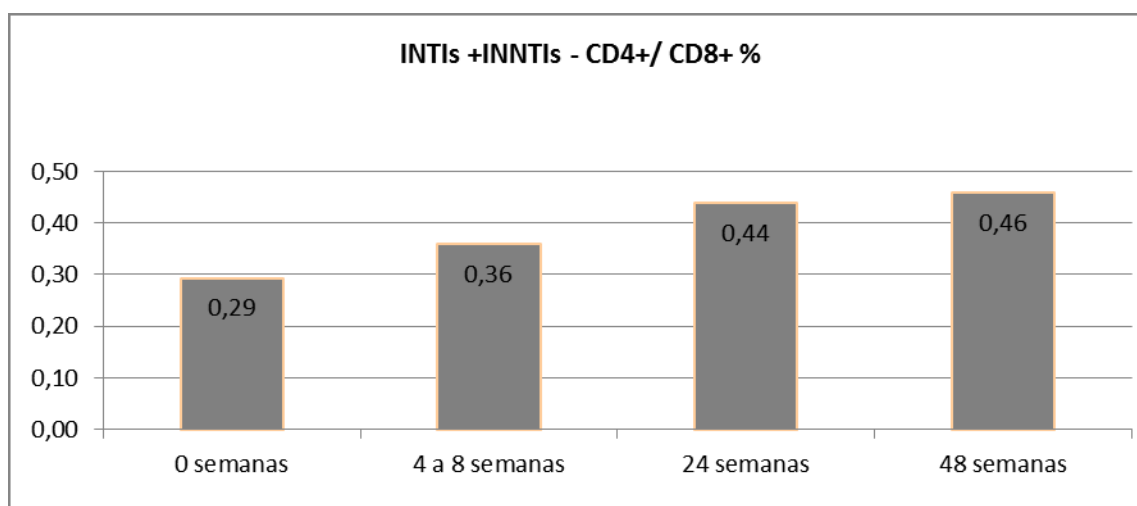


Figura R 16 – Gráfico da evolução da percentagem dos CD4+/CD8+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTIs) com inibidores não-nucleosídicos da transcriptase inversa (INNTIs).

Tabela R6 – Determinação do valor de p

Semanas	N	Média	Desvio-padrão	Estatística de teste (Friedman)	p
0 semanas	26	,2931	,27553	31,168	,000
4 a 8 semanas	26	,3592	,26333		
24 semanas	26	,4388	,30478		
48 semanas	26	,458	,2861		

Este aumento ao longo do tempo é estatisticamente significativo como mostra a Tabela R6

O balanço da contagem dos linfócitos totais ao longo do tempo, mostra uma diminuição de 89 células, enquanto às 48 semanas existe recuperação imunológica de 59 linfócitos totais, isto é, existe um aumento, o que não é muito benéfico para os doentes, como se observa na Figura R.17.

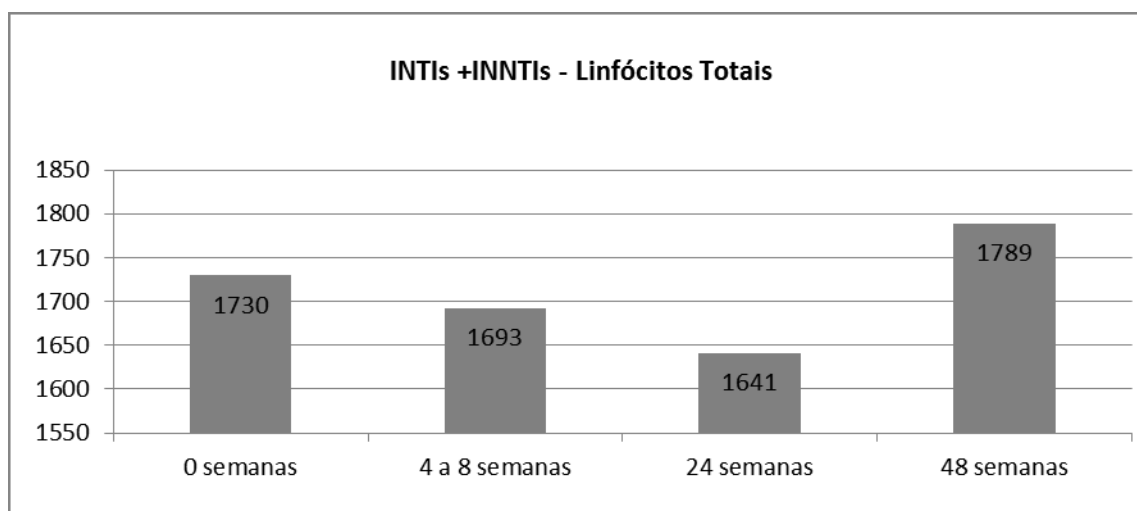


Figura R 17 – Gráfico da evolução dos linfócitos totais ao longo do tempo, em associação com grupos de antirretrovíricos de inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTIs) com inibidores não-nucleosídicos da transcriptase inversa (INNTIs).

Tabela R7 – Determinação do valor de p

Semanas	N	Média	Desvio-padrão	Estatística de teste (Friedman)	p
0 semanas	27	1729,63	751,826	,073	,995
4 a 8 semanas	27	1692,59	618,264		
24 semanas	27	1640,74	603,362		
48 semanas	27	1788,89	877,643		

Estas diferenças, no entanto não são estatisticamente significativas, como indica a Tabela R 7.

3.2 – Avaliação do regime terapêutico com INtTIs+INNTIs

Com esta associação os doentes apresentavam uma média de 1435 cópias (3,16 log₁₀ cópias) ao iniciarem a terapêutica, enquanto às 24 e 48 semanas tinham uma média de 40 cópias (1,6 log₁₀ cópias) apresentado diferenças estatisticamente significativas como mostra o gráfico apresentado na Figura R18 e a Tabela R8.

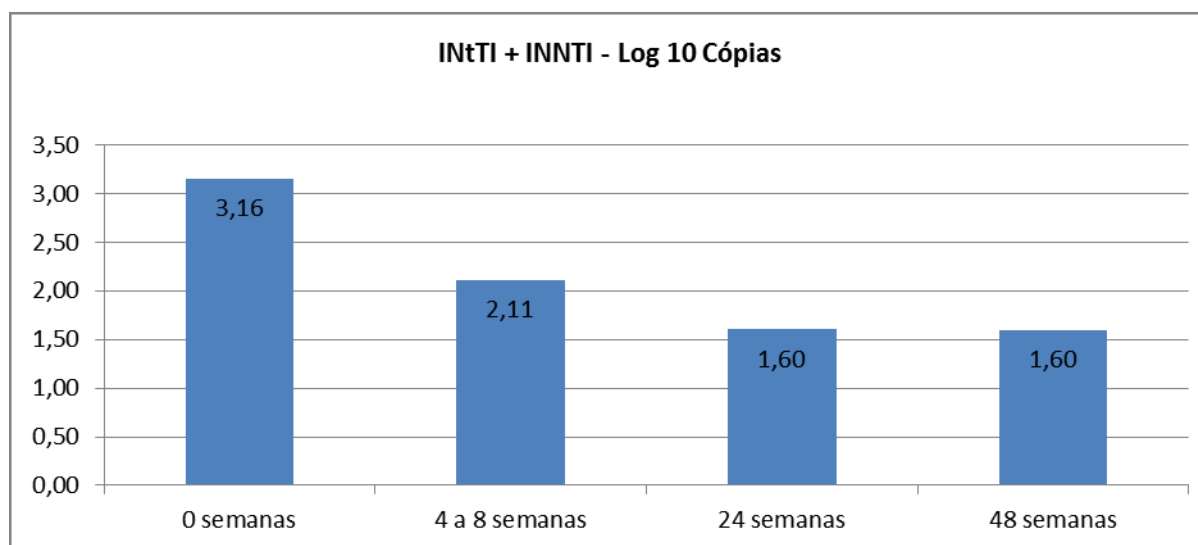


Figura R18 – Gráfico da evolução da média do log₁₀ cópias ao longo do tempo, resultante da associação com grupos de antirretrovíricos inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa (INtTIs) com inibidores não-nucleosídicos da transcriptase inversa (INNTIs)

Tabela R8 – Determinação do valor de p

Semanas	N	Média	Desvio-padrão	Estatística de teste (Friedman)	p
0 semanas	8	3,157	1,4413	11,278	,010
4 a 8 semanas	8	2,109	,9307		
24 semanas	8	1,603	,0071		
48 semanas	8	1,601	,0011		

Estes resultados apresentam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) como se demonstra na Tabela R8.

A recuperação imunológica de linfócitos TCD4+ às 24 semanas é de 79 células, enquanto às 48 semanas aumenta para 124 células. A terapêutica preconizada por esta associação produz uma recuperação imunológica, bastante acentuada com diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo, como está representado na Figura R 19.

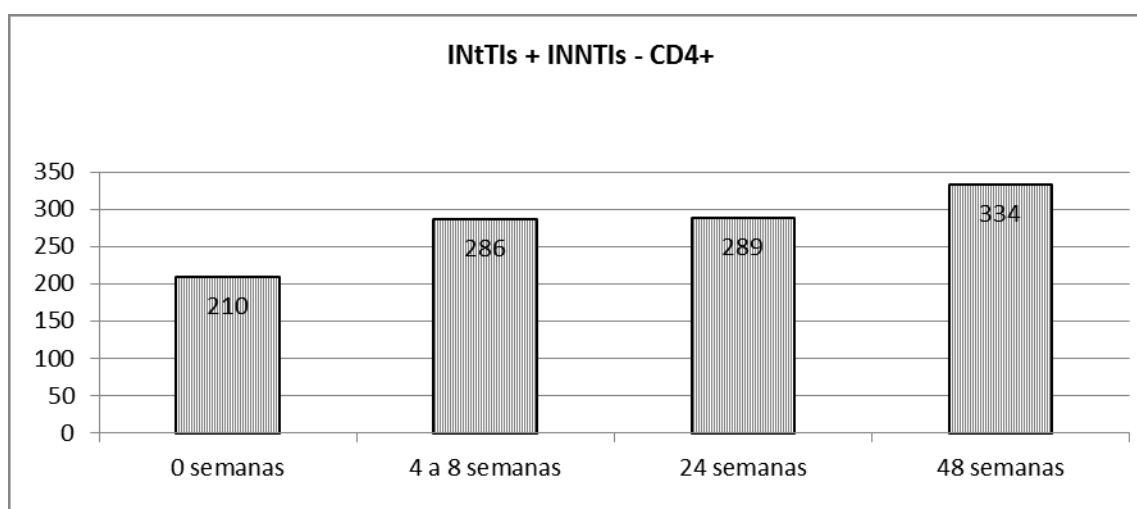


Figura R 19 – Gráfico da evolução da média de linfócitos CD4+ ao longo do tempo, resultante da associação com grupos de antirretrovíricos inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa (INtIs) com inibidores não-nucleosídicos da transcriptase inversa (INNTIs).

Tabela R9 – Determinação do valor de p

Semanas	N	Média	Desvio-padrão	Estatística de teste (Friedman)	p
0 semanas	14	209,64	121,578	11,478	,009
4 a 8 semanas	14	286,43	128,386		
24 semanas	14	288,86	140,622		
48 semanas	14	333,64	139,613		

Nos resultados apresentados há diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$), de acordo com a Tabela R9.

Já a recuperação imunológica de linfócitos CD8+, como indica a Figura R20, às 24 semanas foi de 155 células e às 48 semanas menos 176 células, ou seja houve recuperação imunológica com esta associação, mas sem significado estatístico, como indica a Tabela R10.

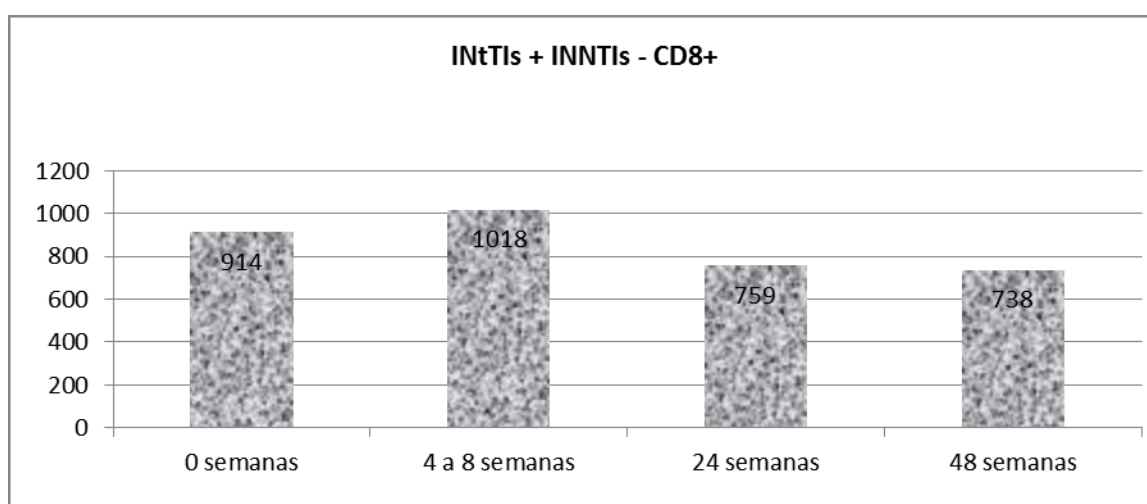


Figura R 20 – Gráfico da evolução da média dos CD8+ ao longo do tempo, resultante da associação de antirretroviricos com inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa (INtTIs) e com inibidores não-nucleosídicos da transcriptase inversa (INNTIs).

Tabela R 10 – Determinação do valor de p

Semanas	N	Média	Desvio-padrão	Estatística de teste (Friedman)	p
0 semanas	14	913,79	488,841	3,565	,312
4 a 8 semanas	14	1017,79	516,859		
24 semanas	14	758,86	405,281		
48 semanas	14	737,71	363,316		

Os resultados apresentados não apresentam, significado estatístico, como indica a Tabela R 10.

A percentagem da razão de linfócitos CD4+/ CD8+ vai aumentando ao longo do tempo, isto é às 24 tem uma recuperação imunológica de 0,13% enquanto às 48 semanas 0,2 % das células são recuperadas. (Figura R 21). Apresentando estes resultados diferenças estatisticamente significativas, de acordo com a Tabela R11.

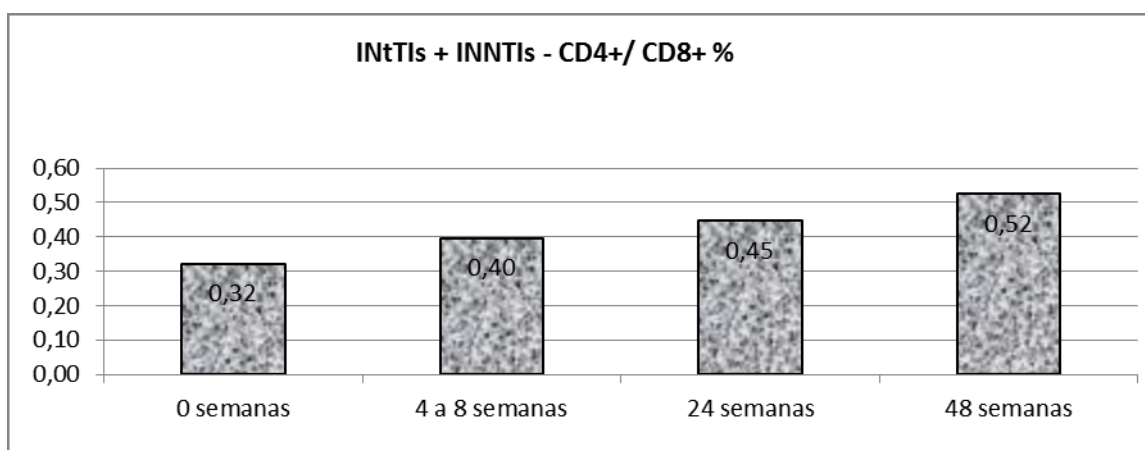


Figura R 21 – Gráfico da evolução da percentagem dos CD4+/CD8+ ao longo do tempo, resultante da associação com grupos de antirretrovíricos inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa (INtTIs), com inibidores não-nucleosídicos da transcriptase inversa (INNTIs)

Tabela R.11 – Determinação do valor de p

Semanas	N	Média	Desvio-padrão	Estatística de teste (Friedman)	p
0 semanas	14	,3221	,26574	27,569	,000
4 a 8 semanas	14	,3964	,28289		
24 semanas	14	,4464	,26949		
48 semanas	14	,524	,3027		

Nos linfócitos totais a recuperação imunológica, às 24 semanas foi 15 células, enquanto às 48 já atinge 43 células, como se pode ver no Figura R22, embora, não haja diferenças estatisticamente significativas nestes resultados, como indica a Tabela R12.

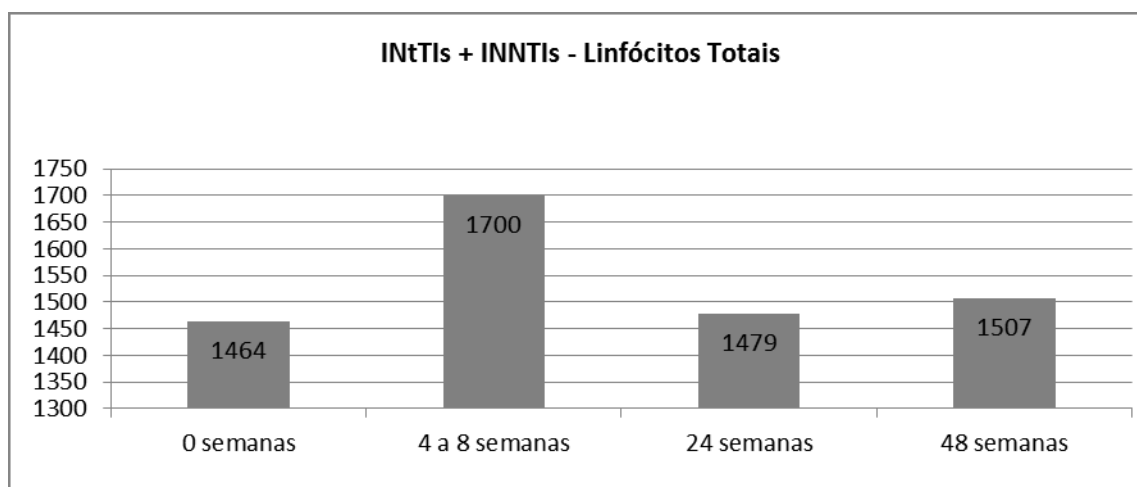


Figura R 22 – Gráfico da evolução dos linfócitos totais ao longo do tempo, resultante da associação com dois grupos de antirretrovíricos um inibidor nucleotídico da transcriptase inversa (INTIs) com um inibidor não-nucleosídico da transcriptase inversa (INNTIs).

Tabela R 12 – Determinação do valor de p

Semanas	N	Média	Desvio-padrão	Estatística de teste (Friedman)	p
0 semanas	14	1464,29	541,518	1,765	,623
4 a 8 semanas	14	1700,00	671,393		
24 semanas	14	1478,57	574,026		
48 semanas	14	1507,14	535,601		

3.3 – Avaliação do regime terapêutico com INtTIs+IP

Às 24 semanas e após tratamento com esta associação de antirretrovíricos INtTI + IP o número de cópias RNA é menor que 50 cópias, às 48 semanas é de 60 cópias, apresentado diferenças estatisticamente significativas como mostra o gráfico apresentado na Figura R 23 e a Tabela R13.

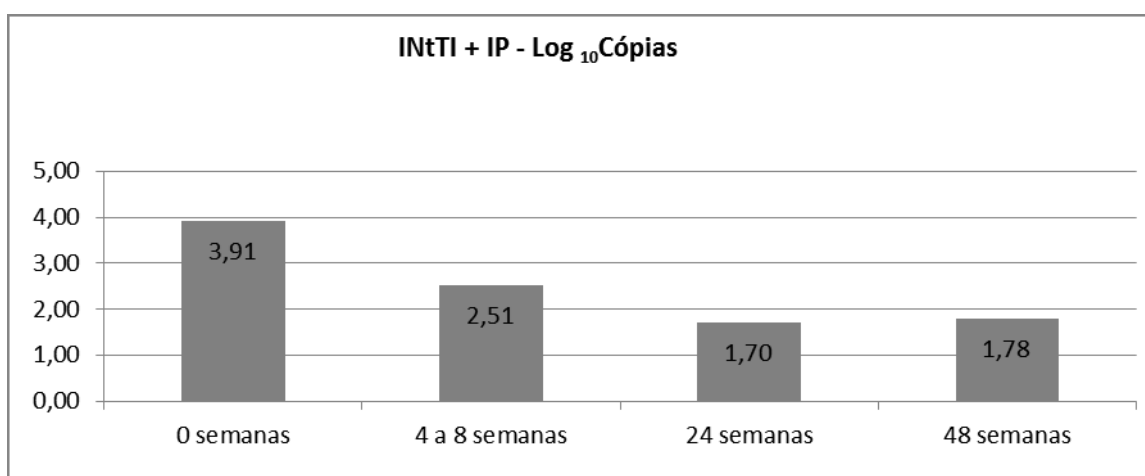


Figura R23 – Gráfico da evolução da média do log₁₀cópias ao longo do tempo, resultante da associação de grupos de antirretrovíricos inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa (INtTI) com inibidores da protease (IP)

Tabela R 13 – Determinação do valor de p

Semanas	N	Média	Desvio-padrão	Estatística de teste (Friedman)	p
0 semanas	15	3,907	1,7264	26,055	,000
4 a 8 semanas	15	2,509	1,3382		
24 semanas	15	1,703	,1594		
48 semanas	15	1,779	,4718		

A recuperação imunológica com este tratamento é estatisticamente significativo, sendo às 24 semanas de 129 células TCD4+ e às 48 semanas de 155 células, como mostra a Figura R24 e a Tabela R14.

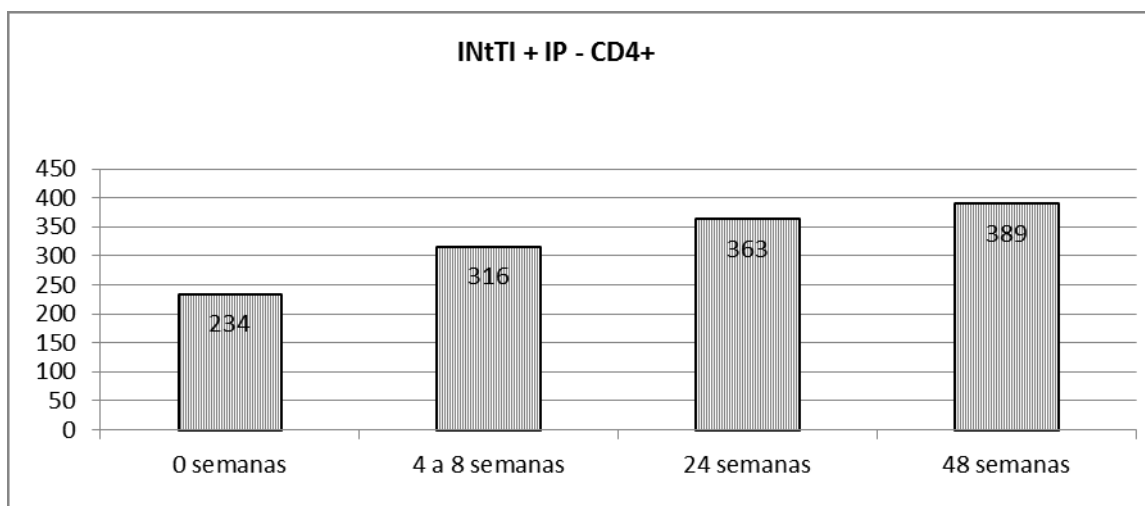


Figura R 24 – Gráfico da evolução da média dos linfócitos TCD4+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa (INtTI) com inibidores da protease (IP)

Tabela R.14 – Determinação do valor de p

Semanas	N	Média	Desvio-padrão	Estatística de teste (Friedman)	p
0 semanas	23	234,24	158,742	25,213	,000
4 a 8 semanas	23	315,52	156,982		
24 semanas	23	363,24	186,496		
48 semanas	23	389,28	209,053		

Quando analisamos o número de células de linfócitos CD8+, verificamos que às 24 semanas diminuí 88 células e às 48 semanas 94 células com esta associação, como se observa Figura R25, mas também sem diferenças estatisticamente significativas, de acordo com a Tabela R15.

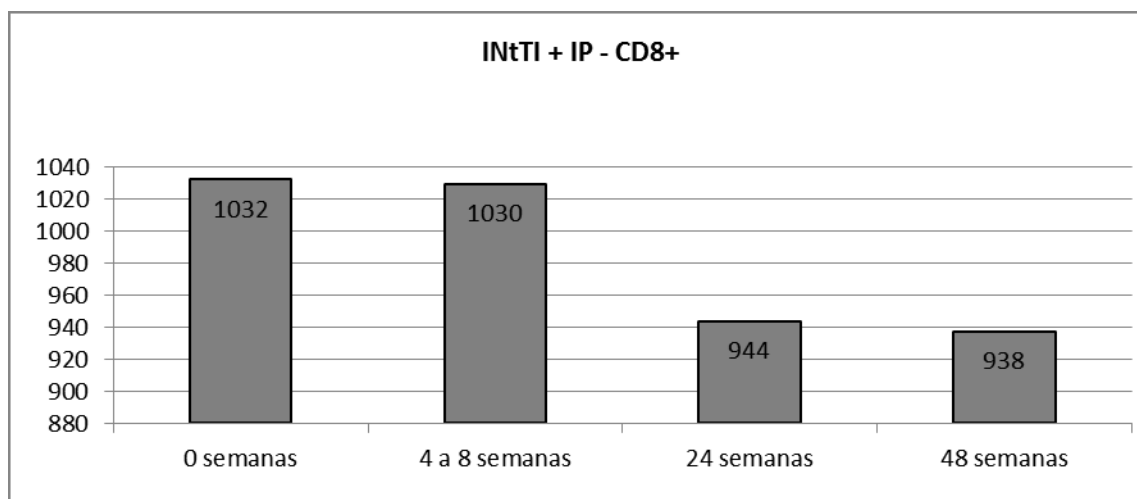


Figura R 25 – Gráfico da evolução da média dos CD8+ ao longo do tempo, em associação de grupos de antirretrovíricos inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa (INTIs) com inibidores da protease (IP)

Tabela R15 – Determinação do valor de p

Semanas	N	Média	Desvio-padrão	Estatística de teste (Friedman)	p
0 semanas	21	1032,43	644,584	1,311	,727
4 a 8 semanas	21	1029,81	546,383		
24 semanas	21	944,10	273,228		
48 semanas	21	937,67	521,383		

A percentagem da razão de linfócitos CD4+/ CD8+ mostra um aumento ao longo do tempo, isto é, às 24 semanas tem uma recuperação imunológica de 0,16%, enquanto às 48 semanas é 0,26%, como indica Figura R26. Sendo estas diferenças estatisticamente significativas, como está representado na Tabela R16.

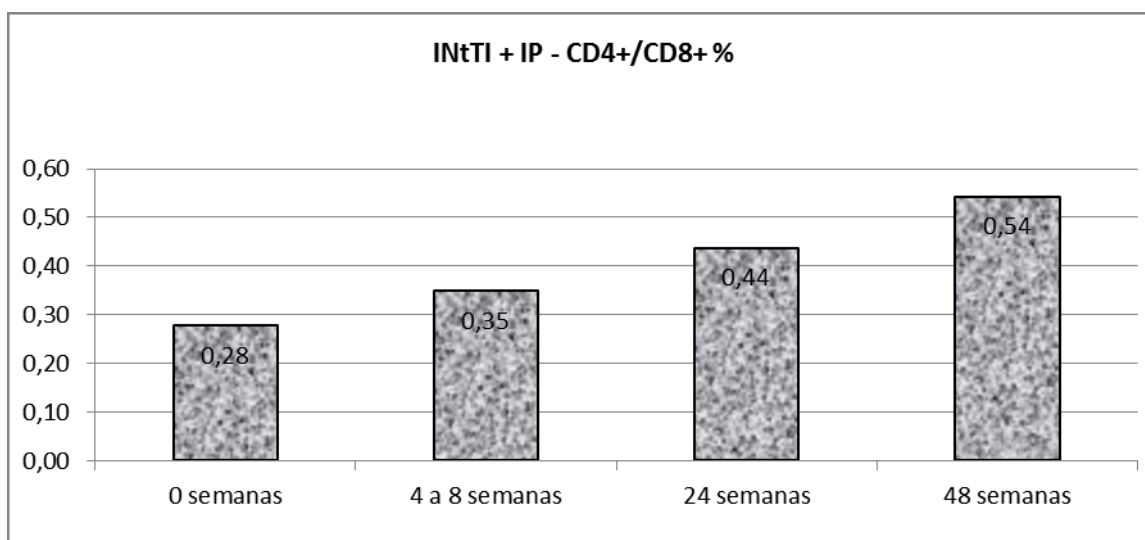


Figura R 26 – Gráfico da evolução da percentagem dos CD4+/ CD8+ ao longo do tempo, em associação com grupos de antirretrovíricos inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa (INtTIs), com inibidores da protease (IP).

Tabela R 16 – Determinação do valor de p

Semanas	N	Média	Desvio-padrão	Estatística de teste (Friedman)	p
0 semanas	22	,2773	,20965	54,867	,000
4 a 8 semanas	22	,3486	,23060		
24 semanas	22	,4373	,30311		
48 semanas	22	,542	,3594		

Analisando os linfócitos totais, a recuperação imunológica, às 24 semanas diminui 181 células, enquanto às 48 diminui 207 células, como se mostra Figura R27 as diferenças estatísticas são significativas, como se apresenta na Tabela R17.

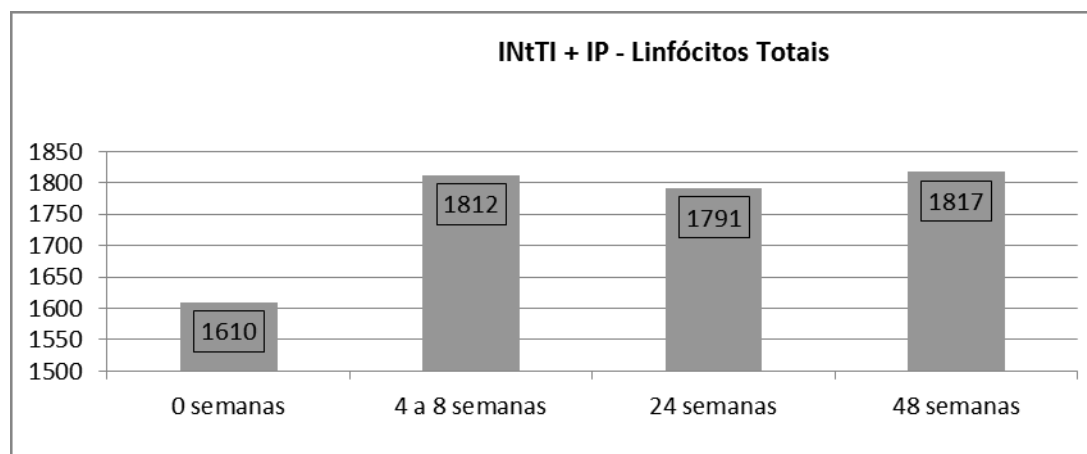


Figura R 27 – Gráfico da evolução dos linfócitos ao longo do tempo, em associação com antirretrovíricos inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa (INtTIs) e com inibidores da protease (IP).

Tabela R17 – Determinação do valor de p

Semanas	N	Média	Desvio-padrão	Estatística de teste (Friedman)	p
0 semanas	23	1609,72	761,529	4,005	,261
4 a 8 semanas	23	1812,05	648,326		
24 semanas	23	1791,30	418,779		
48 semanas	23	1817,39	663,772		

3.4 – Avaliação do regime terapêutico com INTIs+IP

O número de cópias às 24 semanas, após tratamento com esta associação de antirretrovíricos inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTI + IP) é de 98 cópias e às 48 semanas baixa para 40 cópias (logcópias 1,61) como está representado na Figura R28.

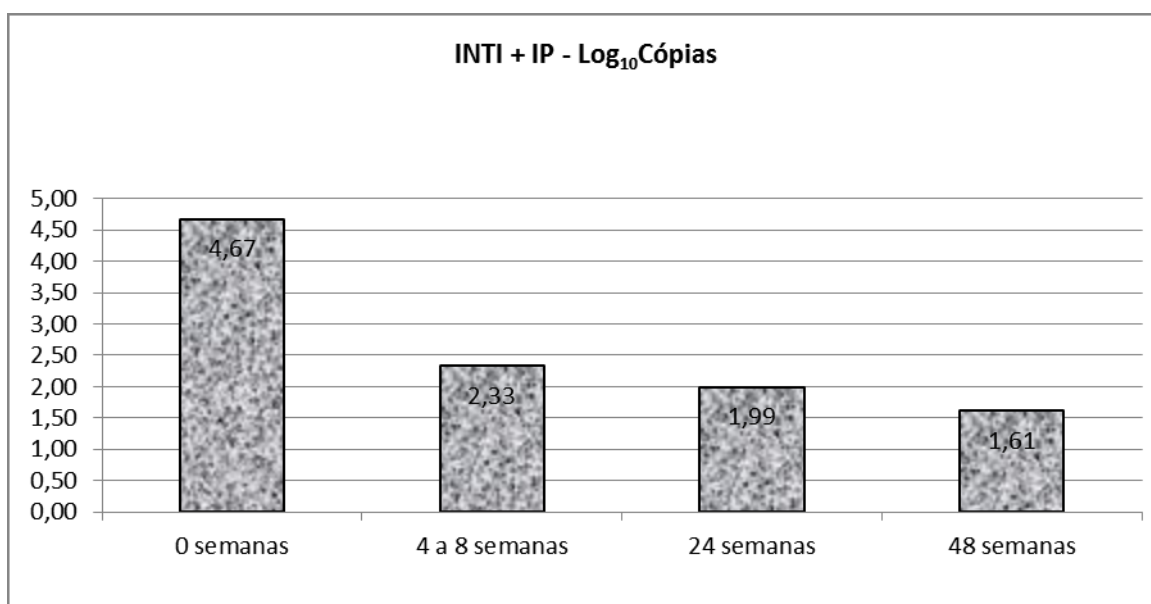


Figura R 28 – Gráfico da evolução dos linfócitos ao longo do tempo, em associação com grupos de antirretrovíricos inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTIs) com inibidores da protease (IP)

Tabela R 18 – Determinação do valor de p

Semanas	N	Média	Desvio-padrão	Estatística de teste (Friedman)	p
0 semanas	8	4,668	1,5227	16,167	,001
4 a 8 semanas	8	2,331	1,0911		
24 semanas	8	1,991	1,0668		
48 semanas	8	1,613	,0348		

A recuperação imunológica com esta associação com inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa e inibidores da protease (INTI+IP) às 24 semanas é de 146 células de linfócitos CD4+ e às 48 semanas de 175 células, como mostra a Figura R 29.

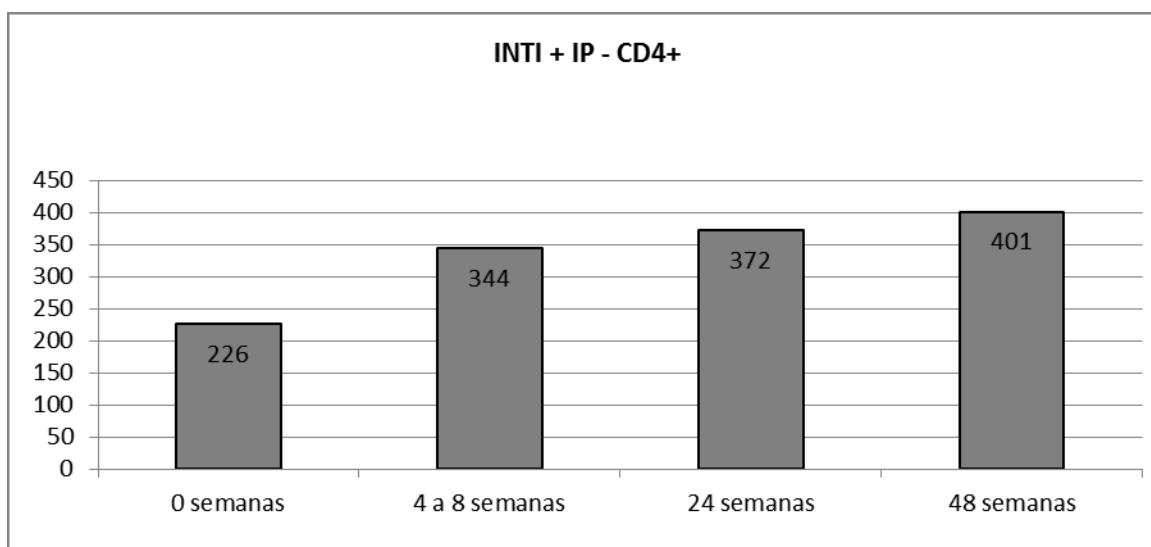


Figura R 29 – Gráfico da evolução dos CD4+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTIs) e inibidores da protease (IP).

Tabela R 19 – Determinação do valor de p

Semanas	N	Média	Desvio-padrão	Estatística de teste (Friedman)	p
0 semanas	13	226,00	94,270	15,661	,001
4 a 8 semanas	13	344,15	214,186		
24 semanas	13	371,85	198,571		
48 semanas	13	401,46	159,281		

A recuperação imunológica de linfócitos TCD8+ às 24 semanas diminui 109 células, enquanto às 48 diminui 238 células. A terapêutica preconizada por esta associação produz uma recuperação imunológica, bastante acentuada com diferença estatística significativa ao longo do tempo, como indica na Figura R30e na Tabela R20.

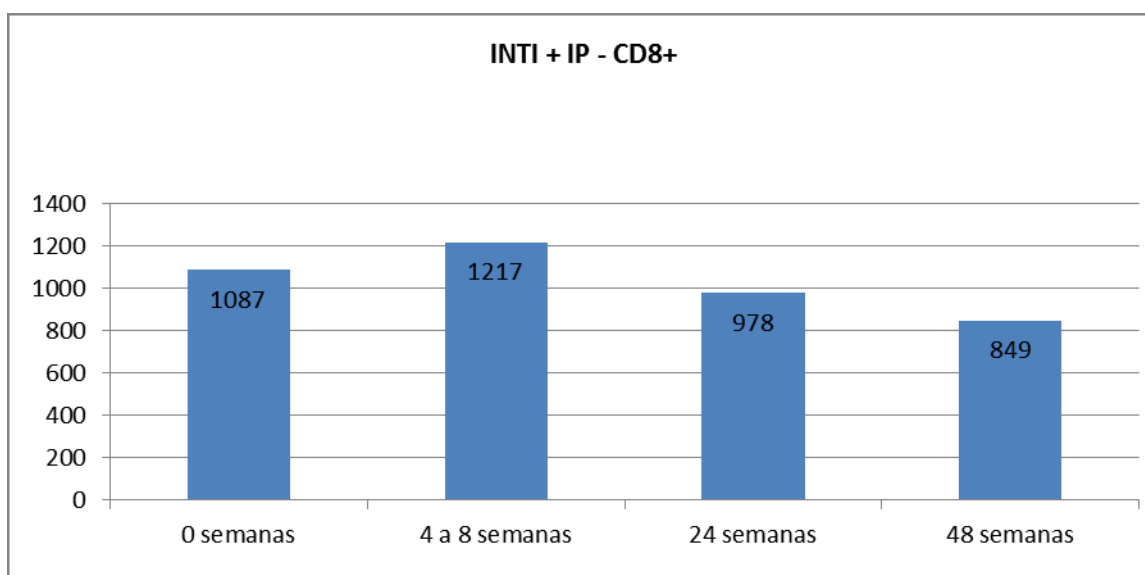


Figura R 30 – Gráfico da evolução de linfócitos CD8+ ao longo do tempo resultantes da associação de antirretrovíricos inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTIs) e inibidores da protease (IP).

Tabela R20 – Determinação do valor de p

Semanas	N	Média	Desvio-padrão	Estatística de teste (Friedman)	p
0 semanas	13	1086,69	628,887	8,244	,041
4 a 8 semanas	13	1217,00	602,078		
24 semanas	13	978,15	552,939		
48 semanas	13	848,77	383,301		

A percentagem da razão de linfócitos CD4+/ CD8+ no decorrer do tempo aumenta, isto é às 24 semanas tem uma recuperação imunológica de 0,20 %, enquanto às 48 semanas de 0,44%, como indica a Figura R31. Em termos de estatística estas diferenças são estatisticamente significativas, como se demonstra na Tabela R21.

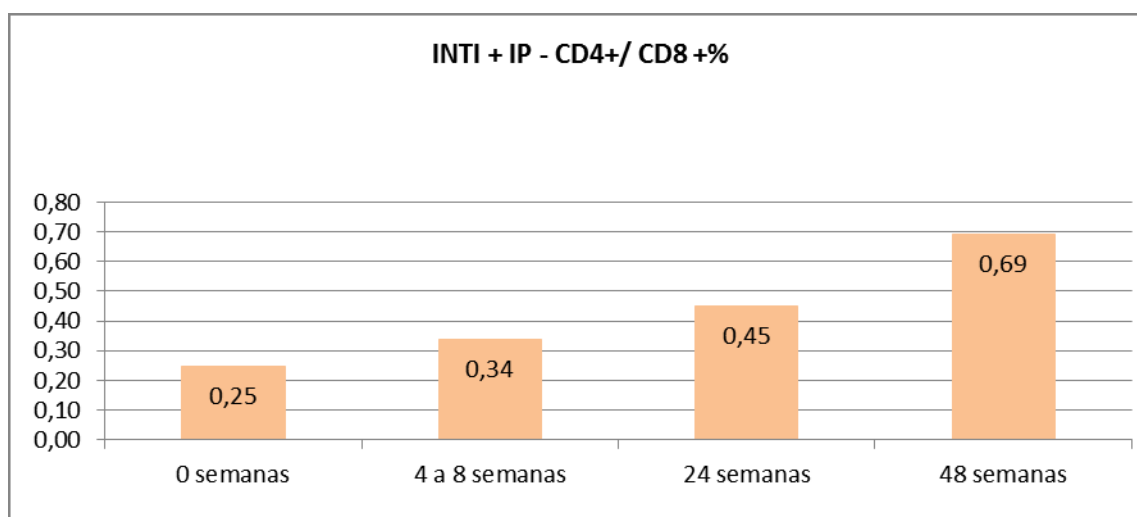


Figura R 31 – Gráfico da evolução dos CD4+/CD8+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTIs) e inibidores da protease (IP)

Tabela R21 – Determinação do valor de p

Semanas	N	Média	Desvio-padrão	Estatística de teste (Friedman)	p
0 semanas	13	,2462	,15031	28,911	,000
4 a 8 semanas	13	,3369	,23743		
24 semanas	13	,4885	,49276		
48 semanas	13	,690	,7684		

Analisando os linfócitos totais, a recuperação imunológica, às 24 semanas é de 177 células, enquanto às 48 diminui 207 células, como está representado na Figura R32, sem diferenças estatisticamente significativas, como indica na Tabela R22.

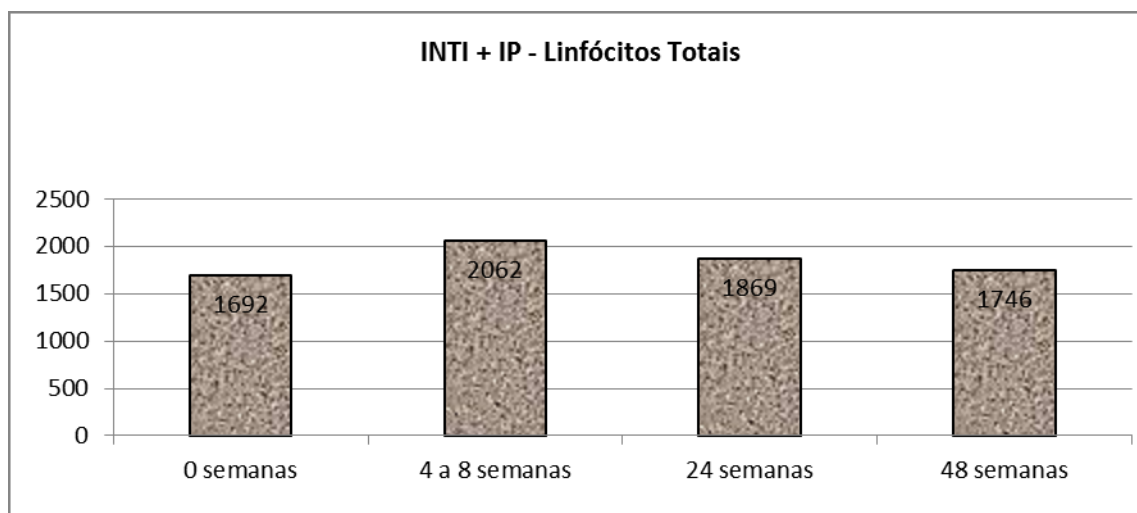


Figura R 32 – Gráfico da evolução dos linfócitos totais ao longo do tempo, em associação com de grupos de antirretrovíricos inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTIs) e inibidores da protease (IP)

Tabela R22 – Determinação do valor de p

Semanas	N	Média	Desvio-padrão	Estatística de teste (Friedman)	p
0 semanas	13	1692,31	759,892	1,925	,588
4 a 8 semanas	13	2061,54	678,894		
24 semanas	13	1869,23	718,081		
48 semanas	13	1746,15	581,113		

4. Caracterização da amostra em termos de eficácia terapêutica

Ao realizar uma análise por sexo verificamos, que com o tratamento de INTI+IP relativamente ao valor em \log_{10} cópias, tendo em conta o sexo do doente que efectuaram as terapêuticas preconizadas na consulta de imunodeficiência, o valor em \log_{10} cópias diminuiu ao longo do tempo.

O número de cópias é um dos parâmetros mais sensíveis no tratamento de doentes com HIV.

Nos doentes do sexo feminino, às 24 semanas e às 48 semanas o número de cópias é igual a 45 cópias. No sexo masculino, às 24 semanas é 127 cópias e às 48 semanas de 40 cópias, como indica a Figura R33.

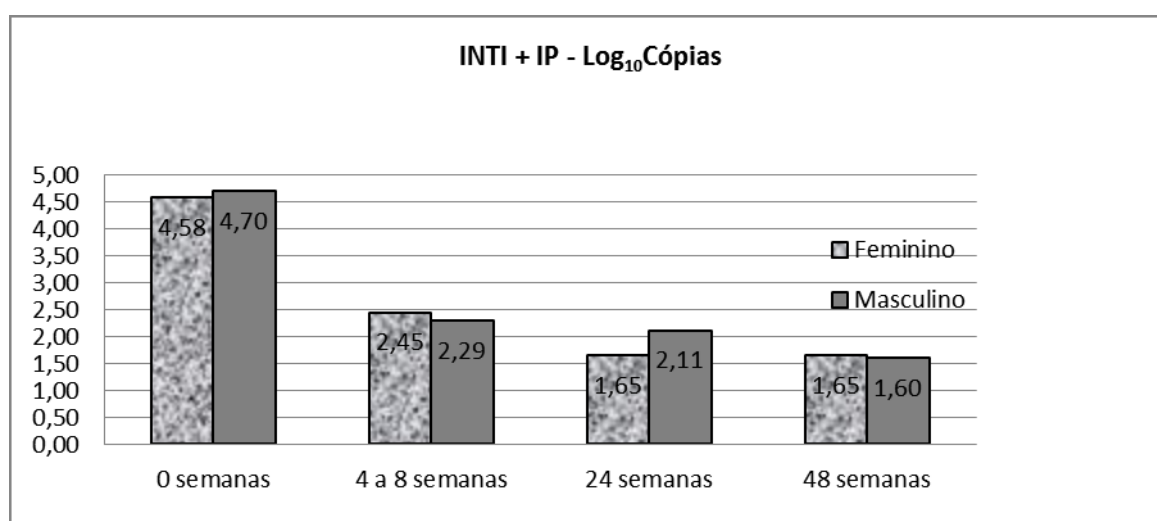


Figura R 33 – Gráfico da evolução do \log_{10} cópias ao longo do tempo, em associação com grupos de antirretrovíricos inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTIs) e inibidores da protease (IP), tendo em conta o sexo do doente.

No sexo feminino, existe uma recuperação imunológica às 24 semanas de 108 células e às 48 semanas de 235, com esta associação de antirretrovíricos. Em relação ao sexo masculino, às 24 semanas a recuperação imunológica é de 153 células e às 48 semanas de 165 células. A recuperação imunológica com a associação INTI+IP é mais lenta para o sexo masculino entre as 24 semanas e as 48 semanas, como indica a Figura R34.

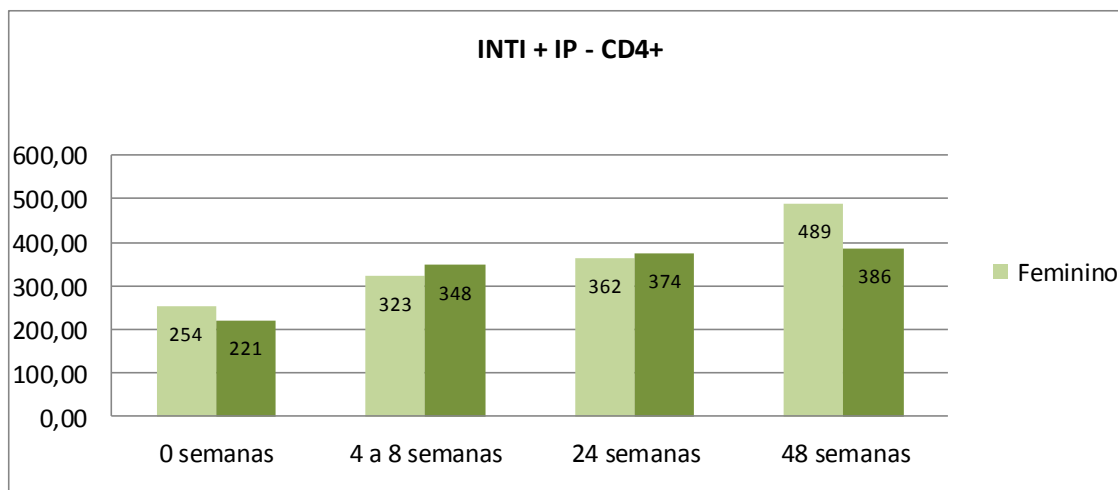


Figura R 34 –Gráfico da evolução de linfócitos CD4+ao longo do tempo, em associação com grupos de antirretrovíricos inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTIs) e inibidores da protease (IP), em relação ao sexo dos doentes

O número de linfócitos CD8+ para o sexo feminino, às 24 semanas há uma diminuição de 442 células e às 48 semanas 429 células. Nos doentes do sexo masculino, às 24 semanas há uma diminuição de 48 células e às 48 semanas de 203 células, como mostra a Figura R35.

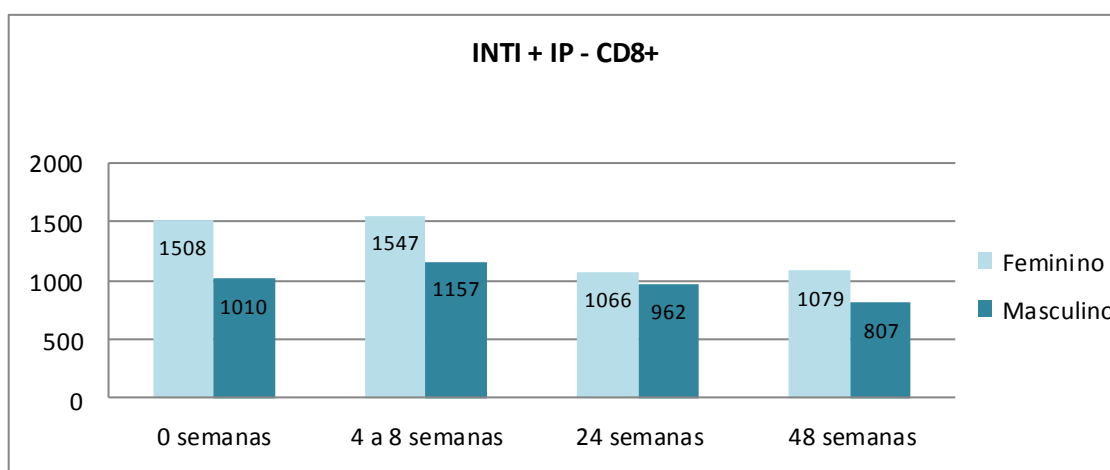


Figura R 35 – Gráfico da evolução de linfócitos CD8+ao longo do tempo, em associação com grupos de antirretrovíricos de inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTIs) e inibidores da protease (IP), em relação ao sexo dos doentes

A percentagem da razão de linfócitos CD4+/CD8+ para o sexo masculino e feminino vai aumentar ao longo do tempo, como está representado na Figura R36.

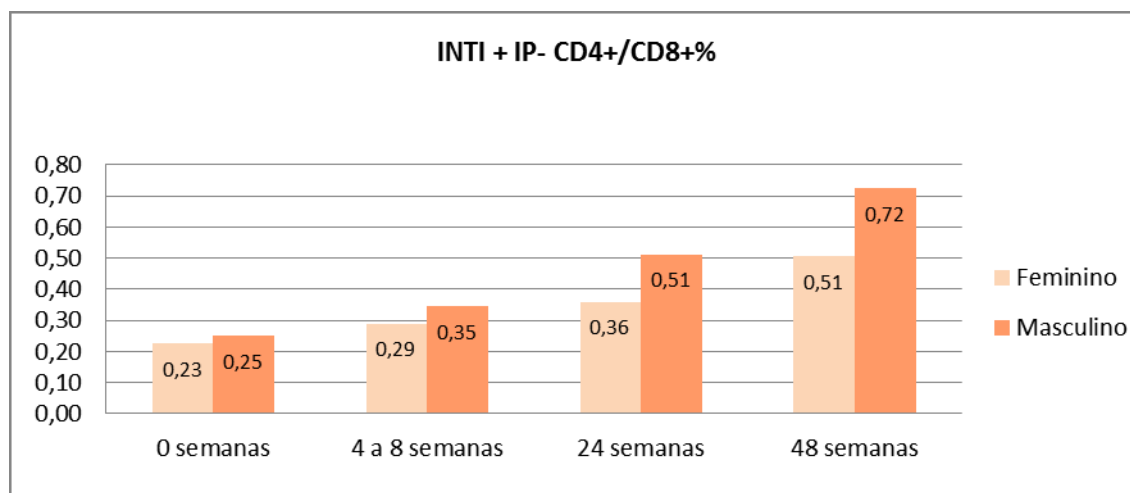


Figura R 36 – Gáficos da evolução de linfócitos CD4+/CD8+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos um inibidor nucleosídico da transcriptase inversa (INTIs) e um inibidor da protease (IP), tendo em conta o sexo do doente.

Nos linfócitos totais a recuperação imunológica para o sexo feminino, às 24 semanas é de 177 células, enquanto às 48 semanas existe recuperação imunológica de 54 linfócitos totais, como mostra o Figura R37.

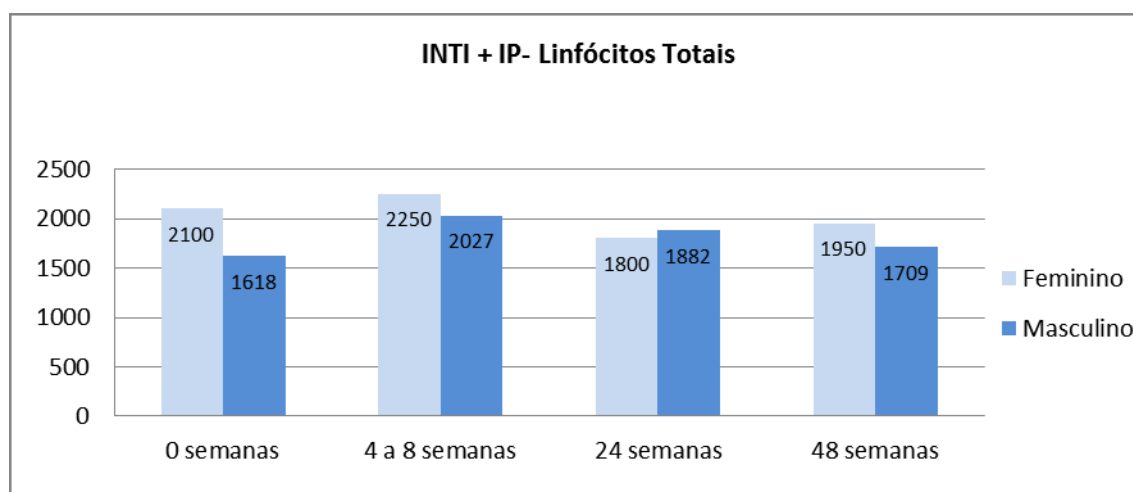


Figura R 37– Gráfico da evolução de linfócitos totais ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos um inibidor nucleosídico da transcriptase inversa (INTIs) e um inibidor da protease (IP), tendo em conta o sexo do doente.

O número de cópias para o sexo feminino, às 24 semanas e às 48 semanas é de 50 cópias. No sexo masculino, o número de cópias às 24 semanas é de 62 cópias e às 48 semanas é de 40 cópias, como indica a Figura R38.

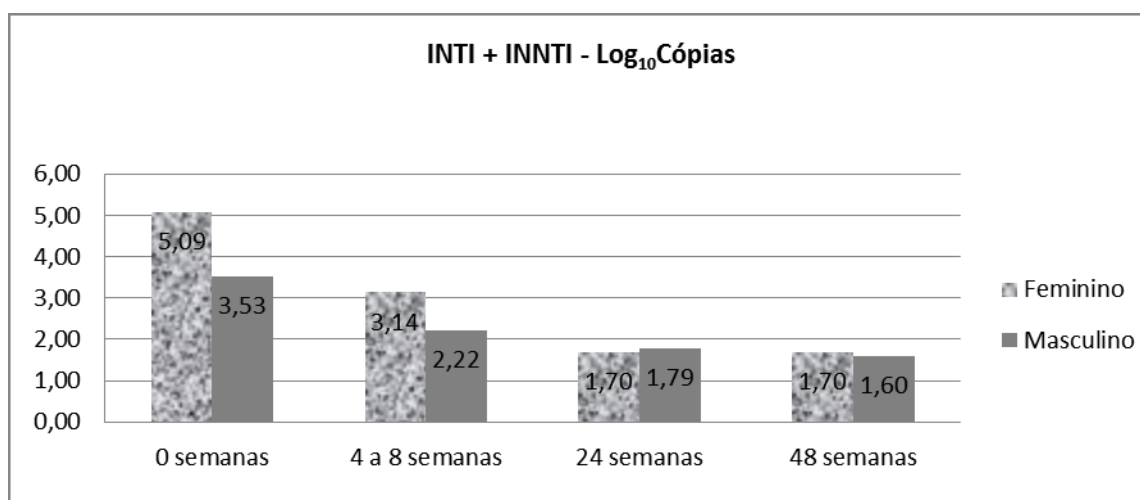


Figura R 38 – Gráfico do log₁₀ cópias ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos um inibidor nucleotídico da transcriptase inversa (INTIs) com um inibidor não-nucleosídico da transcriptase inversa (INNTIs), tendo em conta o sexo dos doentes.

A recuperação imunológica de linfócitos TCD4+ para o sexo feminino, às 24 semanas é de 63 células e às 48 semanas de 105 células. Os doentes do sexo masculino, às 24 semanas apresentam 70 células de recuperação e às 48 semanas de 103 células. O número de doentes do sexo masculino também é maior em relação aos doentes do sexo feminino, como indica a Figura R39.

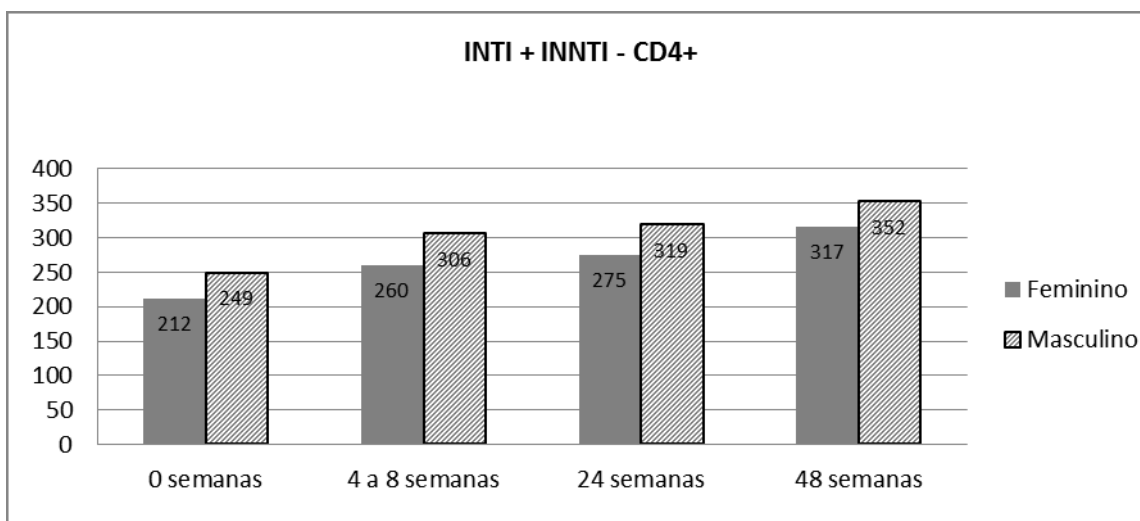


Figura R 39 – Gráfico da evolução de linfócitos CD4+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos, um inibidor nucleotídico da transcriptase inversa (INTIs) com um inibidor não-nucleosídico da transcriptase inversa (INNTIs), tendo em conta o sexo dos doentes.

O número de linfócitos CD8+ para o sexo feminino, às 24 semanas há uma diminuição de 157 células e às 48 semanas 130 células. Nos doentes do sexo masculino, às 24 semanas

há uma diminuição de 202 células e às 48 semanas de 85 células como indica a Figura R40.

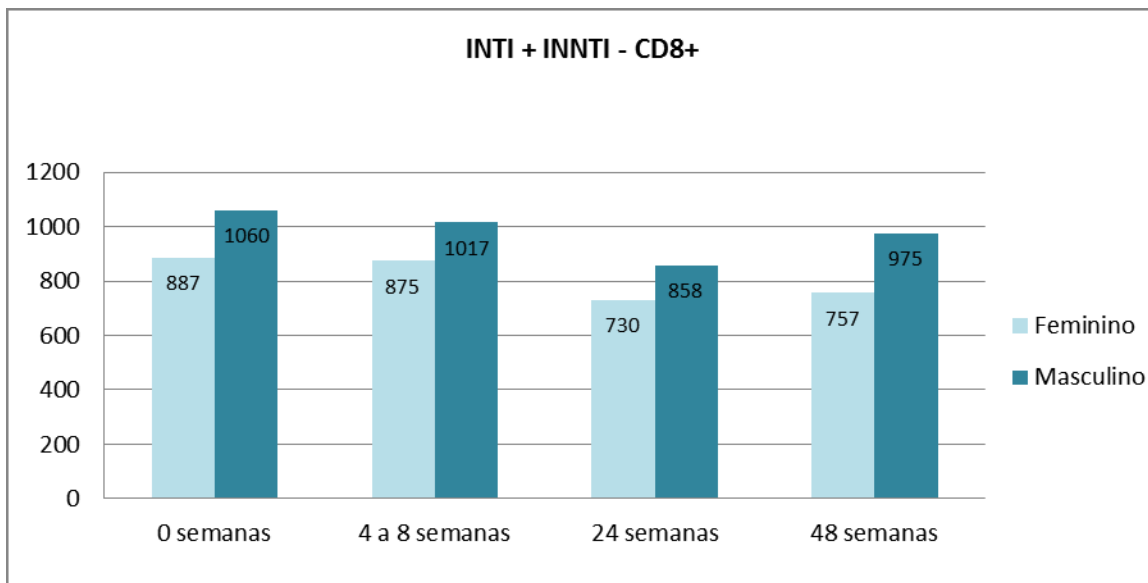


Figura R 40 – Gráfico da evolução de linfócitos CD8+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos, um inibidor nucleotídico da transcriptase inversa (INTIs) com um inibidor não-nucleosídico da transcriptase inversa (INNTIs), tendo em conta o sexo dos doentes.

A percentagem da razão de linfócitos CD4+/CD8+ para o sexo feminino, vai aumentando ao longo do tempo, como está representado na Figura R41.

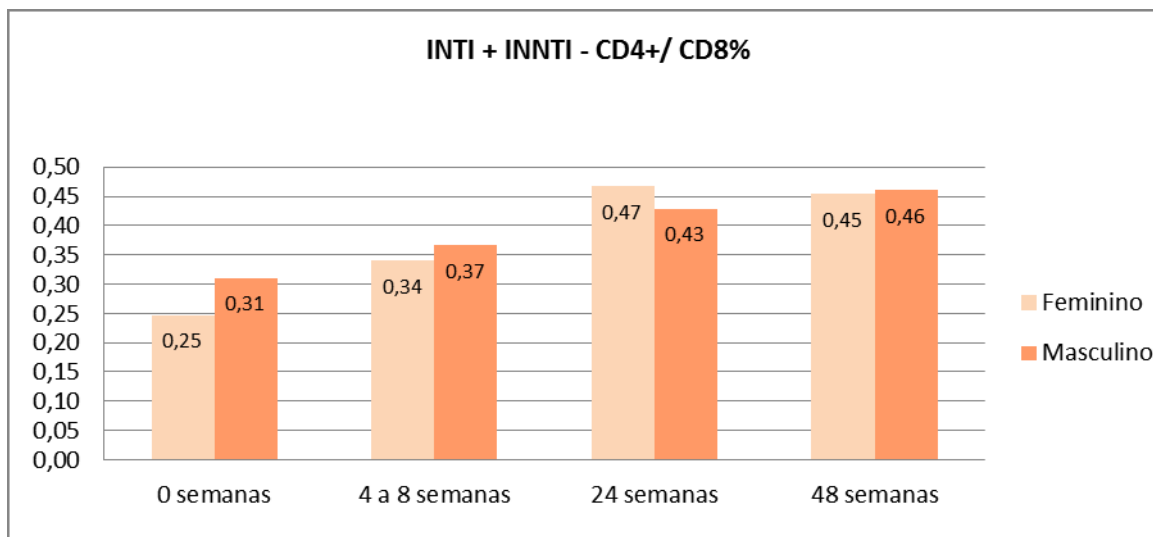


Figura R 41 – Gráfico da evolução de linfócitos CD4+/CD8% ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos, um inibidor nucleotídico da transcriptase inversa (INTIs) com um inibidor não-nucleosídico da transcriptase inversa (INNTIs), tendo em conta o sexo dos doentes.

Nos linfócitos totais a recuperação imunológica para o sexo feminino, às 24 semanas é de 0 células, enquanto às 48 semanas diminui 28 células. No sexo masculino, às 24 semanas recuperação imunológica de 120 células e às 48 semanas de 50 células, como mostra a Figura R42.

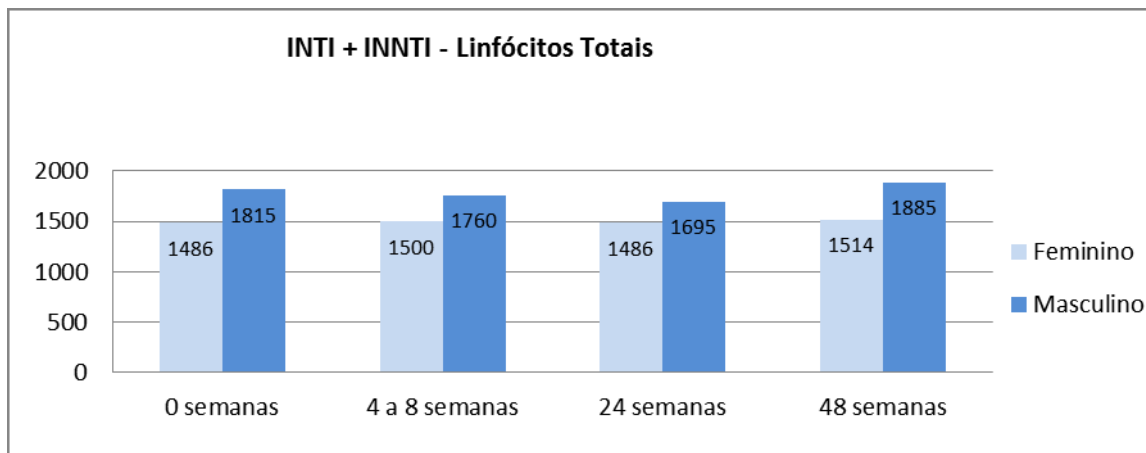


Figura R 42 – Gráfico da evolução de linfócitos totais ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos um inibidor nucleotídico da transcriptase inversa (INTIs) com um inibidor não-nucleosídico da transcriptase inversa (INNTIs), tendo em conta o sexo dos doentes.

A recuperação imunológica da carga vírica, com este tratamento de antirretrovíricos (INTI+INNTI) às 24 e às 48 semanas é de 40 cópias, ainda inferior ao pretendido que era o RNA menor que 50 cópias, como se observa na Figura R43.

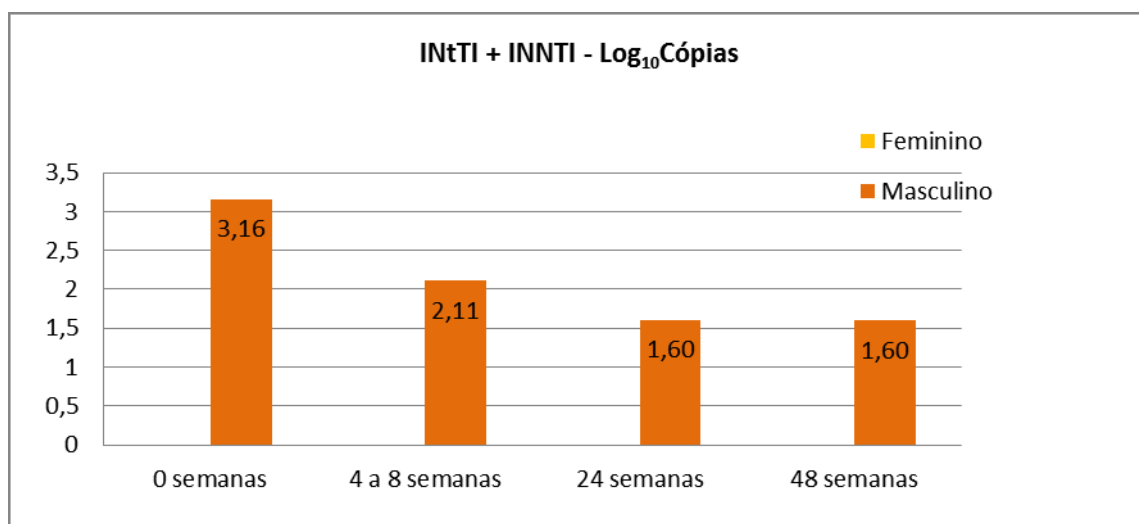


Figura R 43 – Gráfico do log 10 cópias ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos um inibidor nucleotídico da transcriptase inversa (INTIs) com um inibidor não-nucleosídico da transcriptase inversa (INNTIs), tendo em conta o sexo dos doentes.

Não há casos femininos nesta situação.

A recuperação imunológica de linfócitos CD4+ do sexo feminino, às 24 semanas é de 4 células e às 48 semanas é de 48 células. No sexo masculino, às 24 semanas é de 92 células e às 48 semanas é de 137 células, como indica a Figura R44.

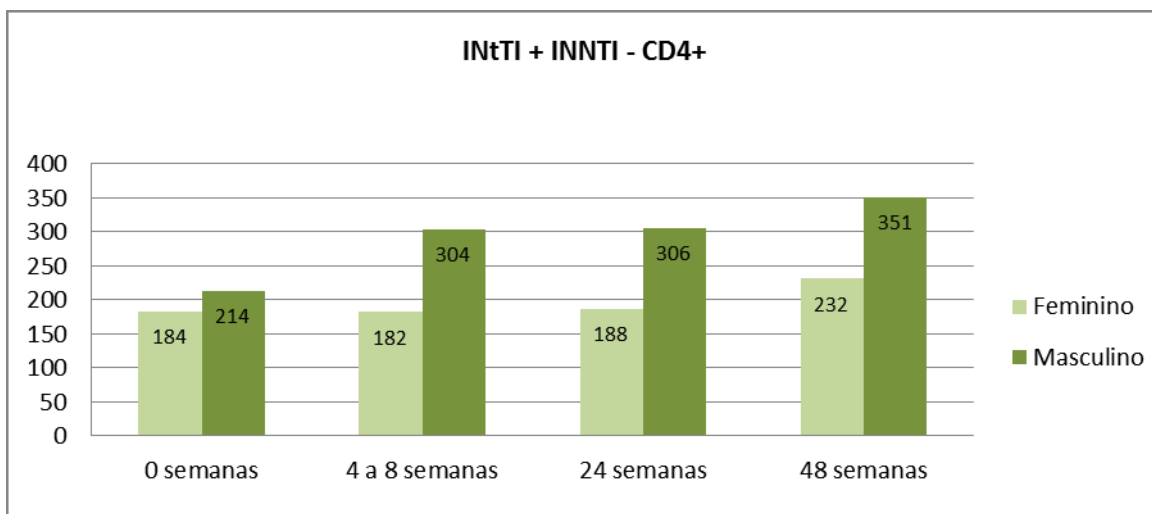


Figura R 44 – Gráfico de linfócitos CD4+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos um inibidor nucleotídico da transcriptase inversa (INTIs) com um inibidor não-nucleosídico da transcriptase inversa (INNTIs), tendo em conta o sexo dos doentes.

O número de linfócitos CD8+ para o sexo feminino, às 24 semanas há uma diminuição de 512 células e às 48 semanas 450 células. Nos doentes do sexo masculino, às 24 semanas são de 96 células e às 48 semanas de 131 células, como mostra a Figura R45.

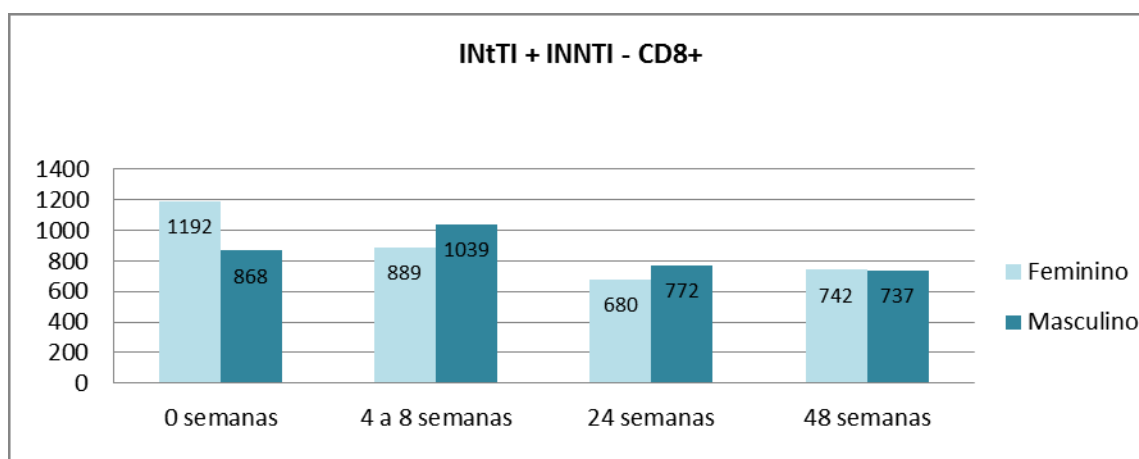


Figura R 45 – Gráfico de linfócitos CD8+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos um inibidor nucleotídico da transcriptase inversa (INTIs) e um inibidor não-nucleosídico da transcriptase inversa (INNTIs), tendo em conta o sexo dos doentes.

A percentagem da razão de linfócitos CD4+/CD8+ para o sexo feminino vai aumentando ao longo do tempo, como está representado na Figura R46.

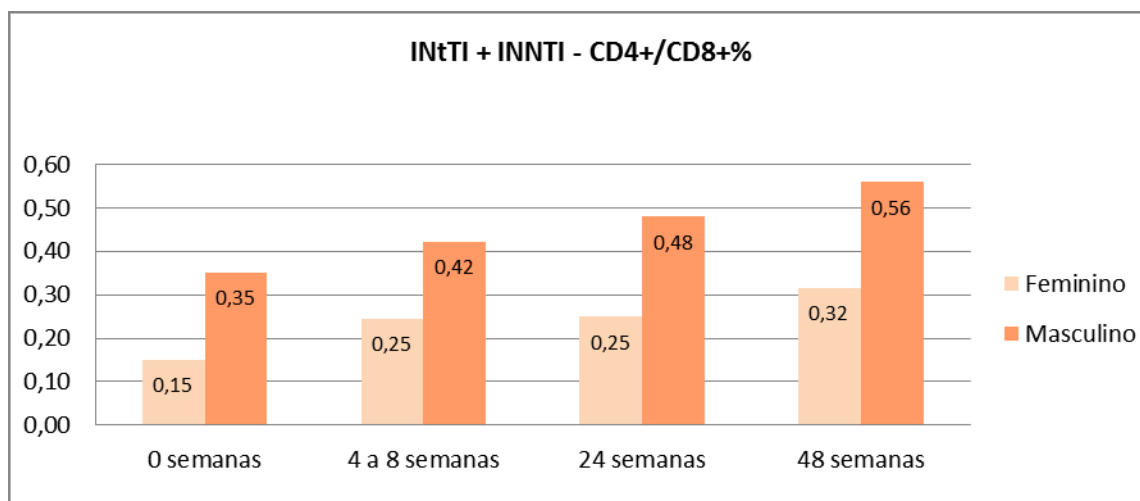


Figura R 46 – Gráfico de linfócitos CD4+/CD8+ % ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos um inibidor nucleotídico da transcriptase inversa (INtTI) e um inibidor não-nucleosídico da transcriptase inversa (INNTIs), tendo em conta o sexo dos doentes.

Nos linfócitos totais a recuperação imunológica para o sexo feminino, às 24 semanas é de 250 células, enquanto às 48 semanas diminui 58 células. No sexo masculino, às 24 semanas recuperação imunológica diminui 58 células e às 48 semanas de 92 células, como mostra a Figura R47.

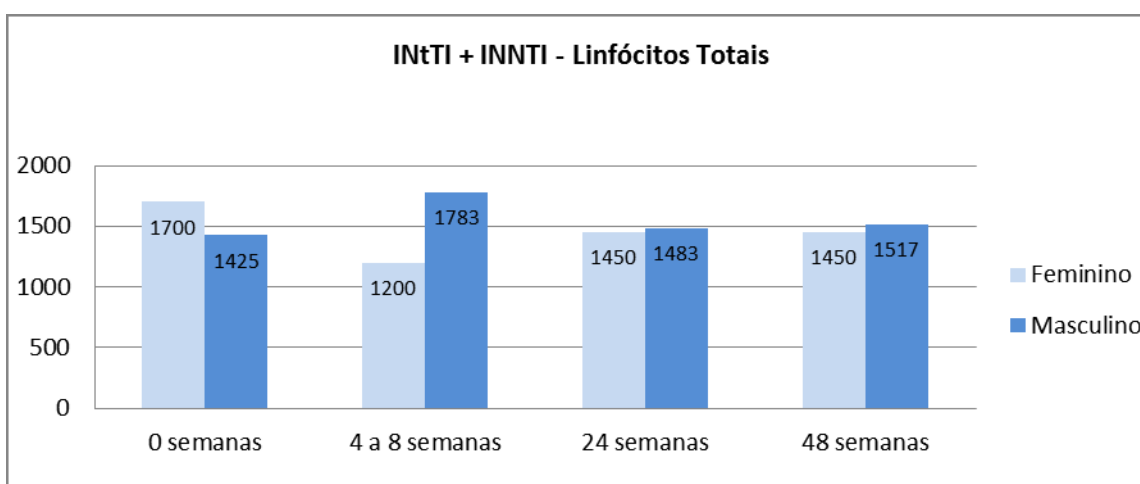


Figura R 47 – Gráfico de linfócitos totais ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos um inibidor nucleotídico da transcriptase inversa (INtTI) e um inibidor não-nucleosídico da transcriptase inversa (INNTIs), tendo em conta o sexo dos doentes.

A média do valor da virémia plasmática HIV-1 para os doentes, com este tipo de associação do sexo feminino, às 24 semanas é de 46 cópias e às 48 semanas é de 40 cópias. Para os doentes do sexo masculino, às 24 semanas é de 53 cópias e às 48 semanas é de 74 cópias. Com esta associação a carga vírica dos doentes do sexo masculino não chegaram ao limite pretendido de 50 cópias, como indica a Figura R48.

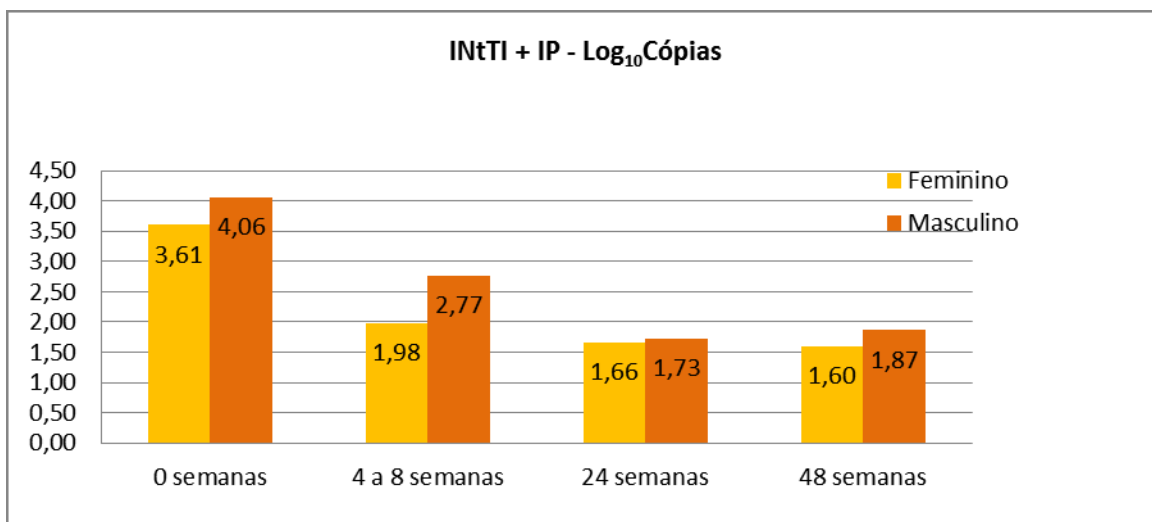


Figura R 48 – Gráfico do log₁₀ cópias ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa (INtTI) e inibidores da protease (IP).

A recuperação imunológica de linfócitos CD4⁺ do sexo feminino, às 24 semanas é de 91 células e às 48 semanas 159 células. No sexo masculino, às 24 semanas é de 146 células e às 48 semanas é de 153 células, como indica a Figura R49.

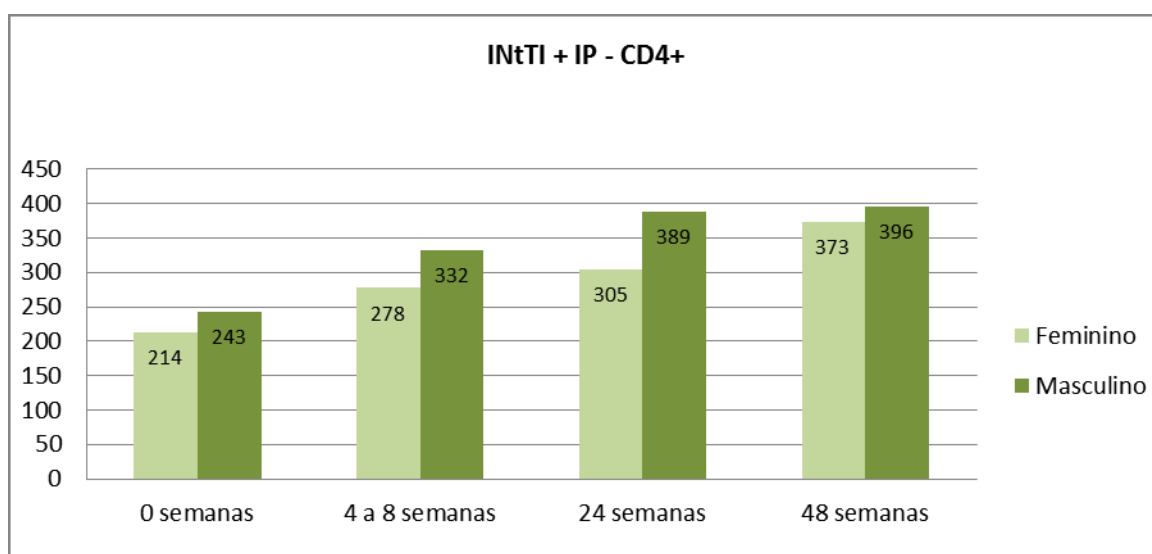


Figura R 49 – Gráfico da evolução dos CD4⁺ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa (INtTI) e inibidores da protease (IP).

O número de linfócitos CD8+ para o sexo feminino, às 24 semanas há uma diminuição de 412 células e às 48 semanas diminui 258 células. Nos doentes do sexo masculino, às 24 semanas o aumento é de 41 células e às 48 semanas diminui 30 células, como mostra a Figura R50.

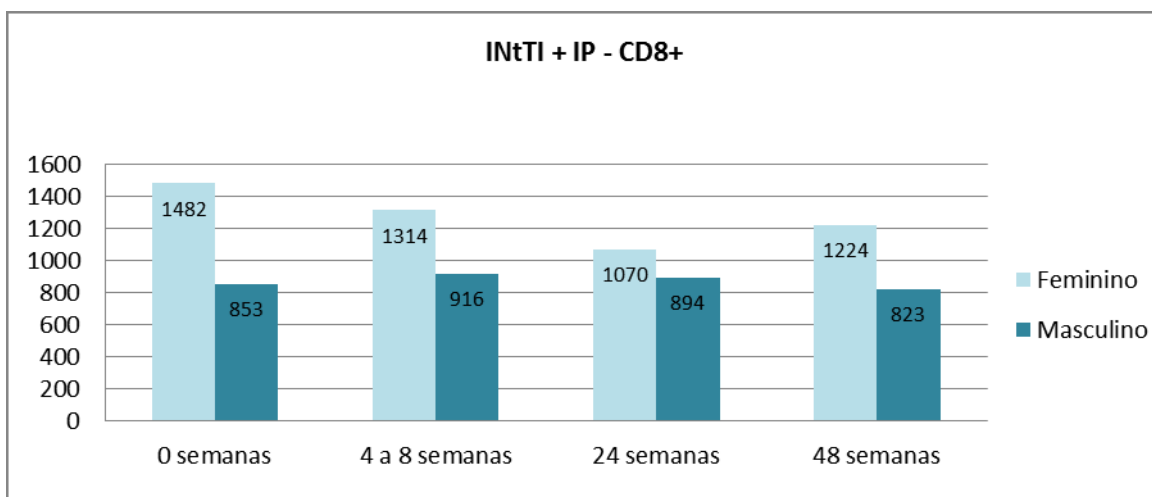


Figura R 50 – Gráfico dos CD8+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa (INtTI) e inibidores da protease (IP)

A percentagem da razão de linfócitos CD4+/CD8+ para o sexo feminino, vai aumentando ao longo do tempo, como está representado na Figura R51.

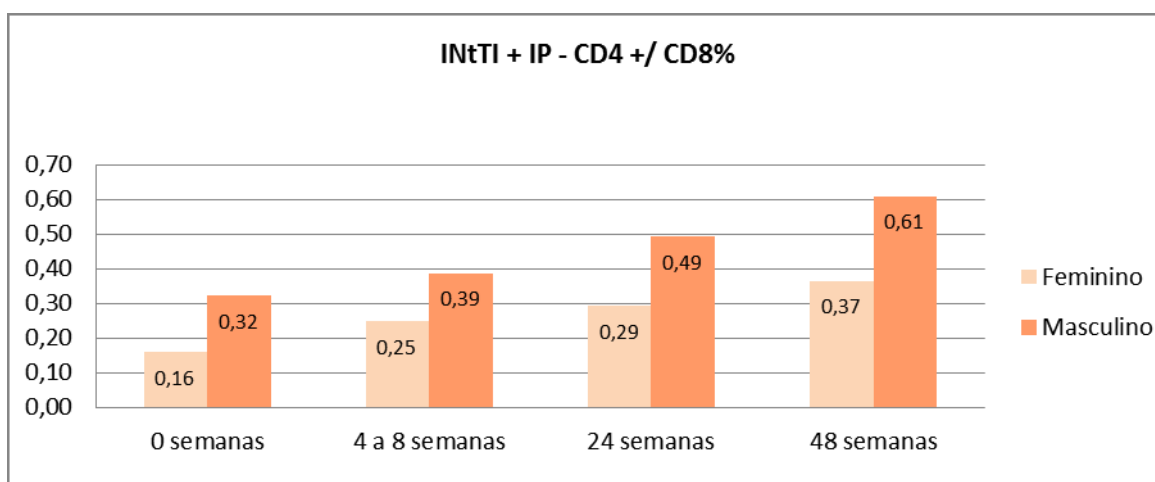


Figura R 51 – Gráfico da razão da percentagem entre os CD4+/CD8+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos um inibidor nucleotídico da transcriptase inversa (INtTI) e um inibidor da protease (IP).

Nos linfócitos totais a recuperação imunológica para o sexo feminino, às 24 semanas é de 303 células, enquanto às 48 semanas diminui 103 células. No sexo masculino, às 24 semanas recuperação imunológica aumenta 393 células e às 48 semanas aumenta 343 células, como mostra a Figura R52.

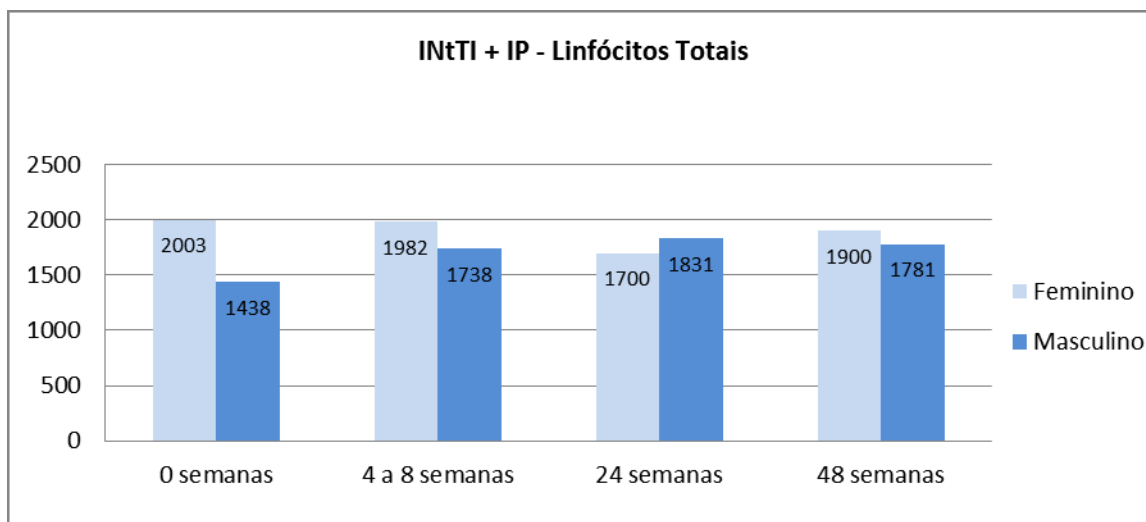


Figura R 52 – Gráfico de linfócitos totais ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos um inibidor nucleotídico da transcriptase inversa (INtTI) e um inibidor da protease (IP).

A recuperação da carga vírica do sexo feminino, às 24 semanas e às 48 semanas é de 45 cópias. Os doentes do sexo masculino, conseguem uma recuperação da carga vírica mais lenta 127 cópias, mas no final das 48 semanas conseguem atingir as 40 cópias, ligeiramente inferior ainda ao sexo feminino como se mostra na Figura R53.

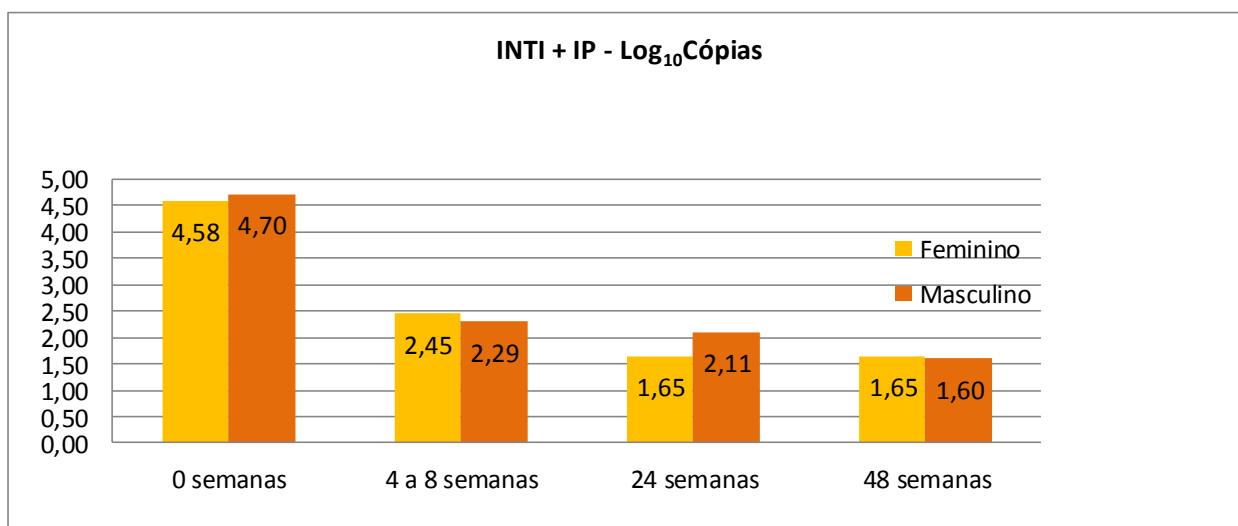


Figura R 53 – Gráfico do log₁₀ cópias ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos um inibidor nucleosídico da transcriptase inversa (INTI) e um inibidor da protease (IP).

A recuperação imunológica de linfócitos CD4+ do sexo feminino, às 24 semanas é de 108 células e às 48 semanas 235 células. No sexo masculino, às 24 semanas é de 153 células e às 48 semanas é de 165 células, como indica a Figura R54.

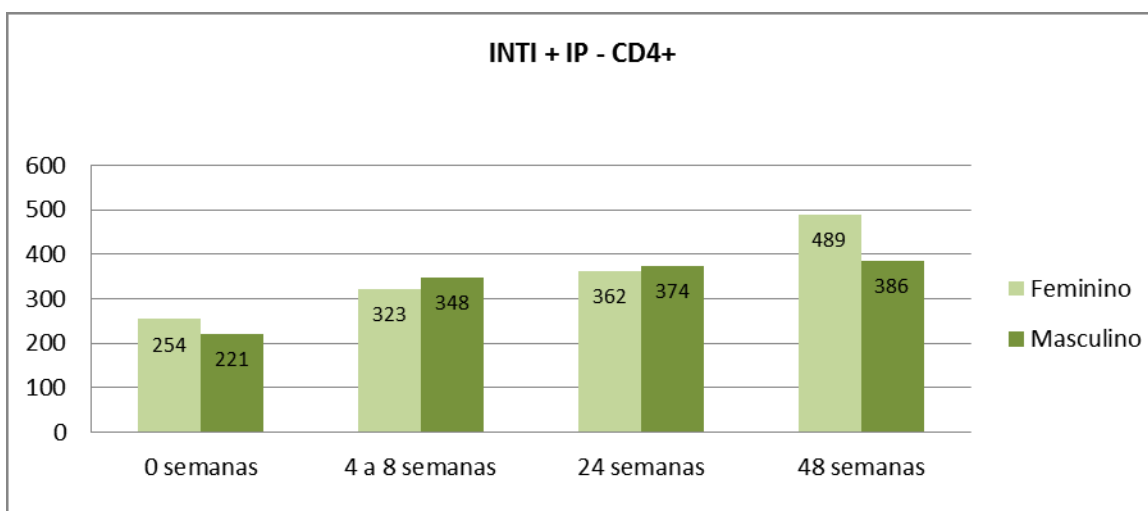


Figura R 54 – Gráfico dos CD4+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos um inibidor nucleosídico da transcriptase inversa (INTI) e um inibidor da protease (IP).

O número de linfócitos CD8+ para o sexo feminino, às 24 semanas há uma diminuição de 442 células e às 48 semanas diminui 429 células. Nos doentes do sexo masculino, às 24 semanas diminui para 56 células e às 48 semanas diminuem 203 células como mostra a Figura R55.

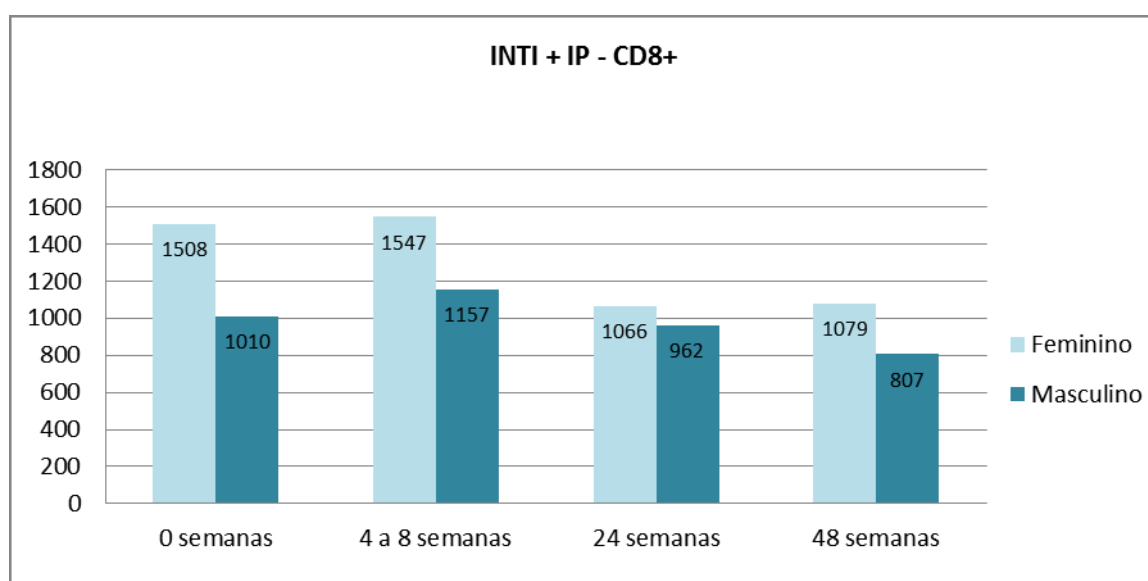


Figura R 55 – Gráfico dos CD8+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTI) e inibidores da protease (IP).

A percentagem da razão de linfócitos CD4+/ CD8+ para o sexo feminino e para o sexo masculino vai aumentando ao longo do tempo, como está representado na Figura R56.

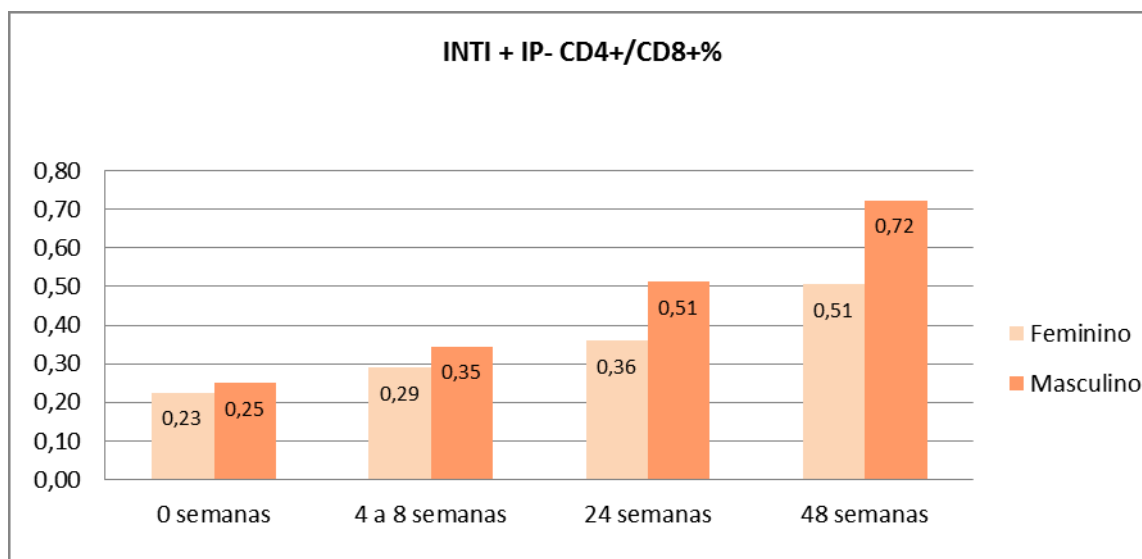


Figura R 56 – Gráfico da razão da percentagem entre os CD4+/CD8+ ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos: um inibidor nucleosídico da transcriptase inversa (INTI) e um inibidor da protease (IP).

Os linfócitos totais a recuperação imunológica para o sexo feminino, às 24 semanas diminuem 300 células, enquanto às 48 semanas diminuí 150 células. No sexo masculino, às 24 semanas recuperação imunológica aumenta 264 células e às 48 semanas diminuí 91 células, como mostra a Figura R57.

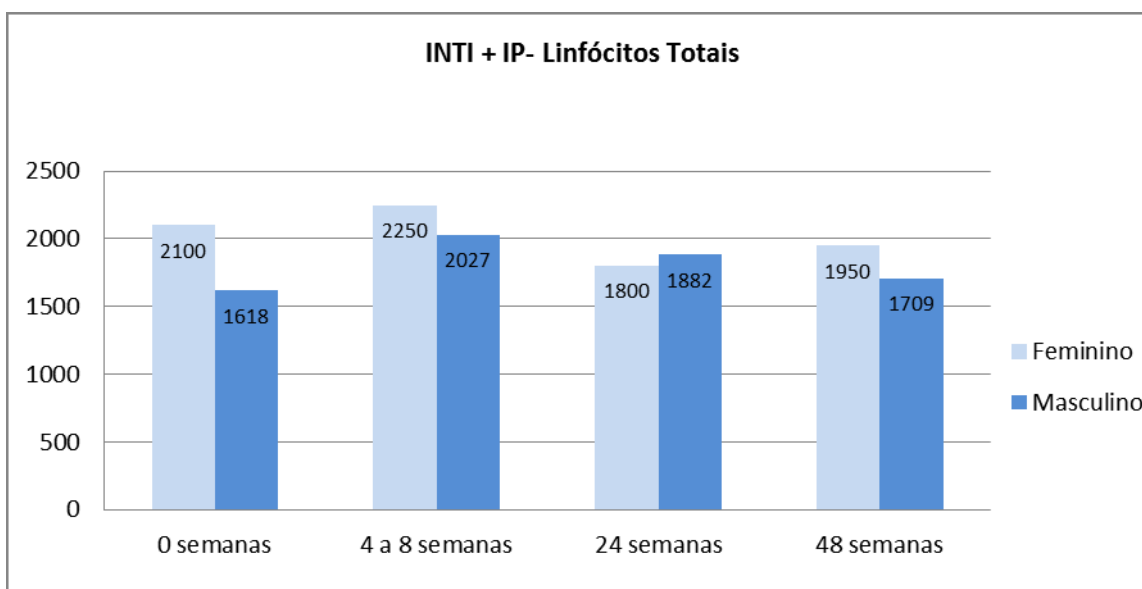


Figura R 57 – Gráfico de linfócitos totais ao longo do tempo, em associação com dois grupos de antirretrovíricos inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTI) e inibidores da protease (IP).

Em resumo, está representado a evolução do logaritmo de base dez das cópias (forma convertida do número de cópias), linfócitos CD4+, linfócitos CD8+, linfócitos CD4+/CD8+ % e de linfócitos totais preconizado pelas diferentes terapêuticas, com o nosso estudo pretendemos verificar se há diferenças ou não estatisticamente significativas.

O log₁₀ cópias ao longo do tempo depois de seleccionadas as terapêuticas mais preconizadas aos doentes da amostra, diminuem rapidamente entre as 24 semanas e as 48 semanas o número de log₁₀ cópias, como indica a Figura R 58.

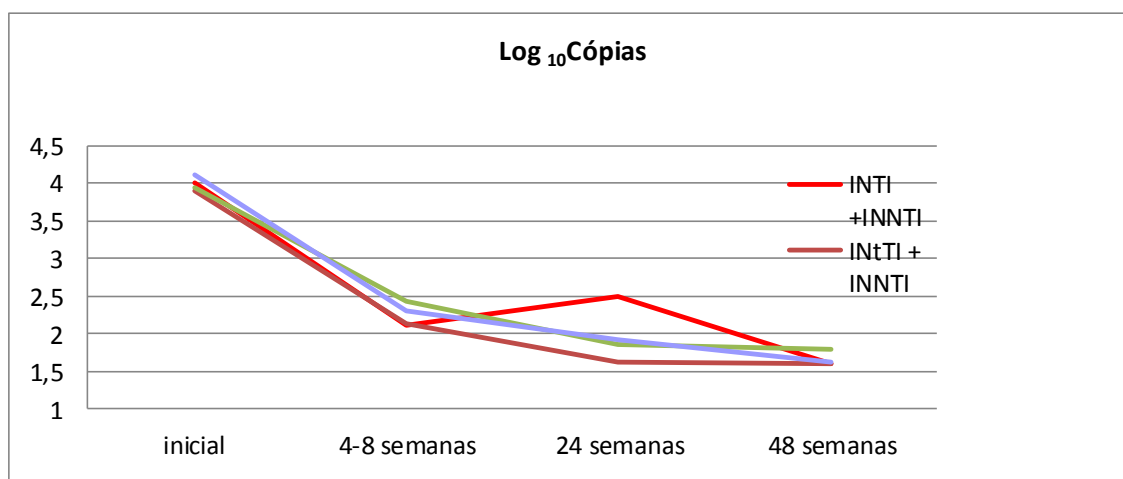


Figura R 58 – Gráfico da evolução do log₁₀ cópias com os diferentes tratamentos preconizados, ao longo do tempo

Efectuou-se o teste estatístico Kruskal-Wallis, para verificar se o logaritmo de base 10 das cópias, ou seja a carga vírica era estatisticamente significativa, como mostra a Tabela R23

Tabela R 23 - Teste de Kruskal-Wallis

	CópiasLog ₁₀ T0	Cópias Log ₁₀ T4a8	Cópias Log ₁₀ T24	CópiasLog ₁₀ T48
Qui - quadrado	,421	1,248	,311	1,187
df	3	3	3	3
P	,936	,741	,958	,756

Não há diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) da média do log₁₀ cópias nos vários tratamentos e nos vários tempos, ou seja no início do tratamento (tempo zero), às 4-8 semanas, às 24 semanas e às 48 semanas.

O número de linfócitos TCD4+ às 24 semanas dos doentes, que efectuaram a terapêutica antirretrovírica só 86% destes obteve um número de cópias inferior a 50 cópias/mm³, tal como está representado na Tabela R24.

Tabela R 24 – Frequências de linfócitos TCD4+ às 24 semanas

TCD4+	Frequência	Percentagem Valid.	Percentagem Cumulativa
<=50	86	86	86
>50	14	14	100
Total	100	100	

Efectuando o tratamento estatístico, para os diferentes tratamentos preconizados às 24 semanas obtivemos uma percentagem de 89,8% para o tratamento de INTI/INtTI+INNTI com um número inferior a 50 cópias.

Tabela R 25 – Cópias às 24 semanas Tratamento

			Tratamentos		Total
			INTI / INtTI + INNTI	INTI / INtTI + IP	
Cópias24 semanas <=50	n		44	31	75
	% por tratamento		89,8%	81,6%	86,2%
Cópias24 semanas >50	n		5	7	12
	% por tratamento		10,2%	18,4%	13,8%
Total	n		49	38	87
	% por tratamento		100,0%	100,0%	100,0%

Neste estudo a percentagem do número de cópias inferior ou igual a 50 às 48 semanas é de 95,1% de apenas 61 doentes, de acordo com a Tabela R26.

Tabela R 26 – Frequências de linfócitos TCD4+ às 48 semanas

TCD4+	Frequência	Percentagem Valid.	Percentagem Cumulativa
<=50	58	95,1	95,1
>50	3	4,9	4,9
Total	61	100	

Nos diferentes tratamentos preconizados o número de cópias igual ou inferior a 50 cópias às 48 semanas apresentou uma percentagem de 100% para os tratamentos com INTI/INTI+INNTI e de 91,7% para INTI/INTI+IP, de acordo com a Tabela R.27.

Tabela R 27. - Número de cópias às 48 semanas Tratamento

			Trat2		Total
			INTI / INTI + INNTI	INTI / INTI + IP	
Cópias 48 semanas	<=50	n	27	22	49
		% por tratamento	100,0%	91,7%	96,1%
Cópias 24 semanas	>50	n	0	2	2
		% por tratamento	,0%	8,3%	3,9%
Total		n	27	24	51
		% por tratamento	100,0%	100,0%	100,0%

Os linfócitos TCD4+ ao longo do tempo, depois dos doentes terem efectuado as terapêuticas preconizadas, aumentam gradualmente, como indica a Figura R59.

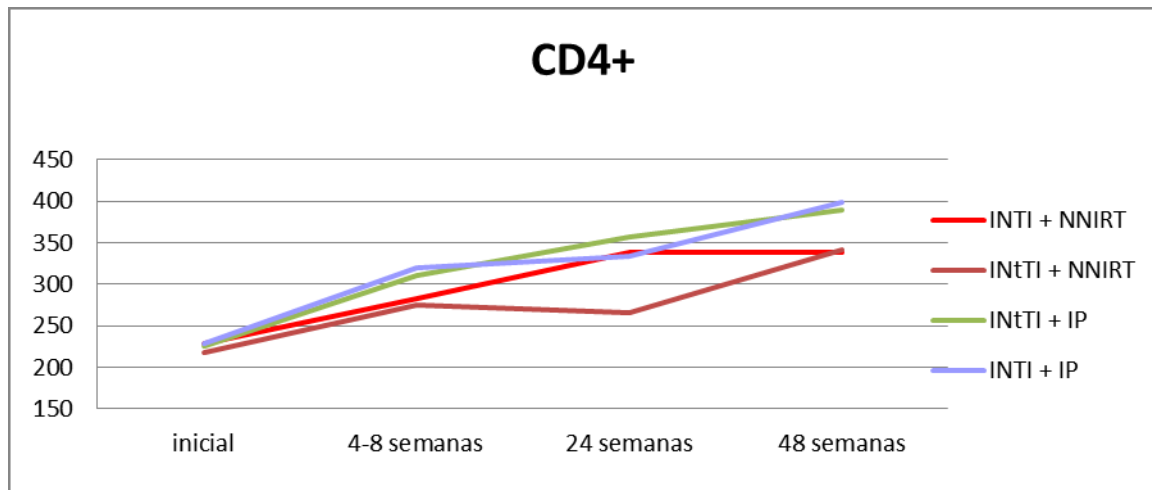


Figura R 59 – Gráfico da evolução de linfócitos CD4+ ao longo do tempo, com os diferentes tratamentos preconizados

Efectuou-se o teste estatístico Kruskal-Wallis, para verificar se o número de linfócitos CD4+, ou seja as células de defesa do organismo, se existe diferença estatisticamente significativa, como mostra a Tabela R28.

Tabela R 28 - Teste de Kruskal-Wallis

	CD4-T0	CD4-T4-8	CD4-T24	CD4-T48
Chi-Square	,802	1,302	2,235	2,394
df	3	3	3	3
P	,849	,729	,525	,495

Não há diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) da média do CD4+ nos vários tratamentos.

Os linfócitos CD8+ ao longo do tempo, depois de seleccionadas as terapêuticas preconizadas aos doentes da amostra, diminuem gradualmente de uma forma semelhante, como indica a Figura R60.

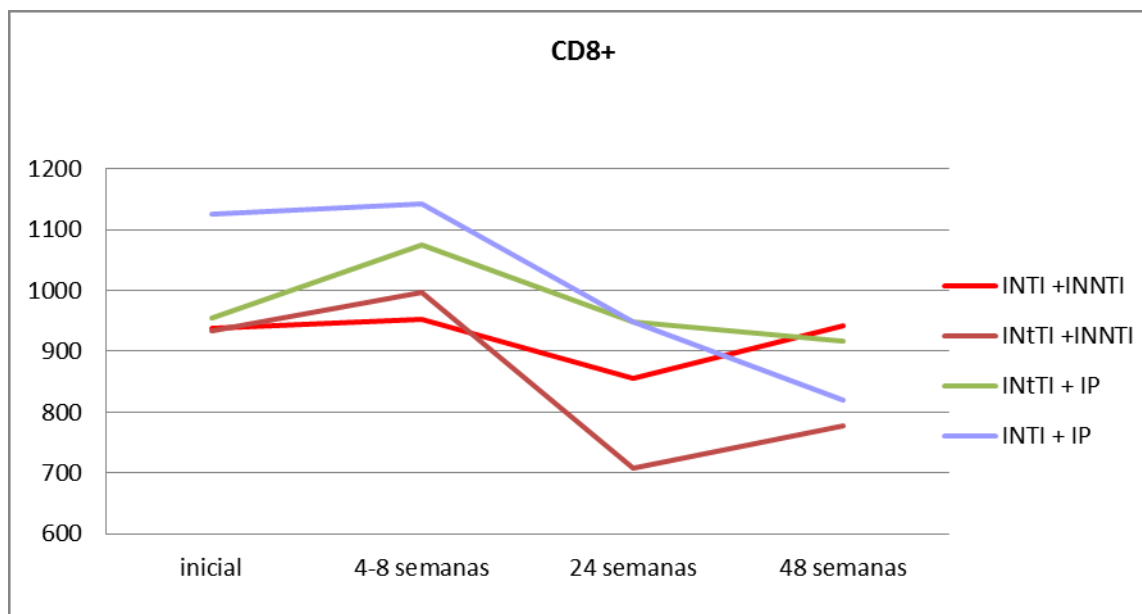


Figura R 60 – Gráfico da evolução de linfócitos CD8+ ao longo do tempo, com os diferentes tratamentos.

Tabela R 29 – Teste de Kruskal-Wallis

	CD8-T0	CD8-T4-8	CD8-T24	CD8-T48
Qui-quadrado	1,011	1,380	6,951	,832
df	3	3	3	3
Assimetria Sig.	,799	,710	,073	,842

Não há diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) da média do CD8+ nos vários tratamentos de acordo com a Tabela R.29.

A percentagem da razão de linfócitos CD4+/CD8+ ao longo do tempo, depois de seleccionadas as terapêuticas preconizadas aos doentes da amostra, aumentam gradualmente, como indica a Figura R61.

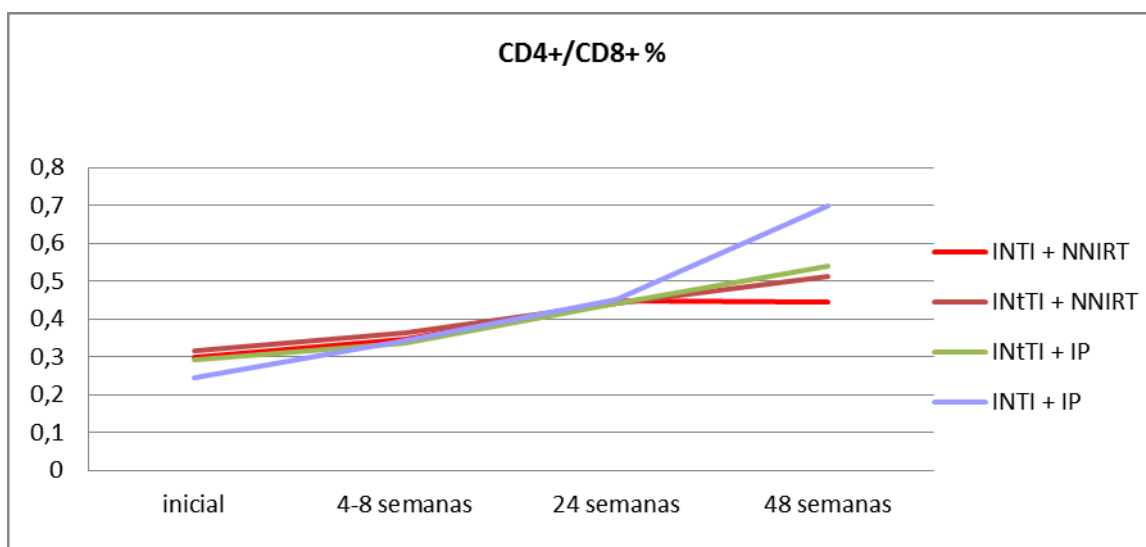


Figura R 61 – Gráfico da evolução de linfócitos CD4+/ CD8+% ao longo do tempo, com os diferentes tratamentos preconizados

Tabela R 30 – Teste de Kruskal-Wallis Test

	CD8%-T0	CD8%-T4-8	CD8%-T24	CD8%-T48
Qui-quadrado	1,592	,497	2,333	,941
df	3	3	3	3
Assimetia. Sig.	,661	,920	,506	,816

Não há diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) da média do CD8% nos vários tratamentos, como está representado na Tabela R30.

Os linfócitos totais ao longo do tempo, depois de seleccionadas as terapêuticas mais preconizadas, aos doentes da amostra aumentam gradualmente, como indicam a Figura R62.

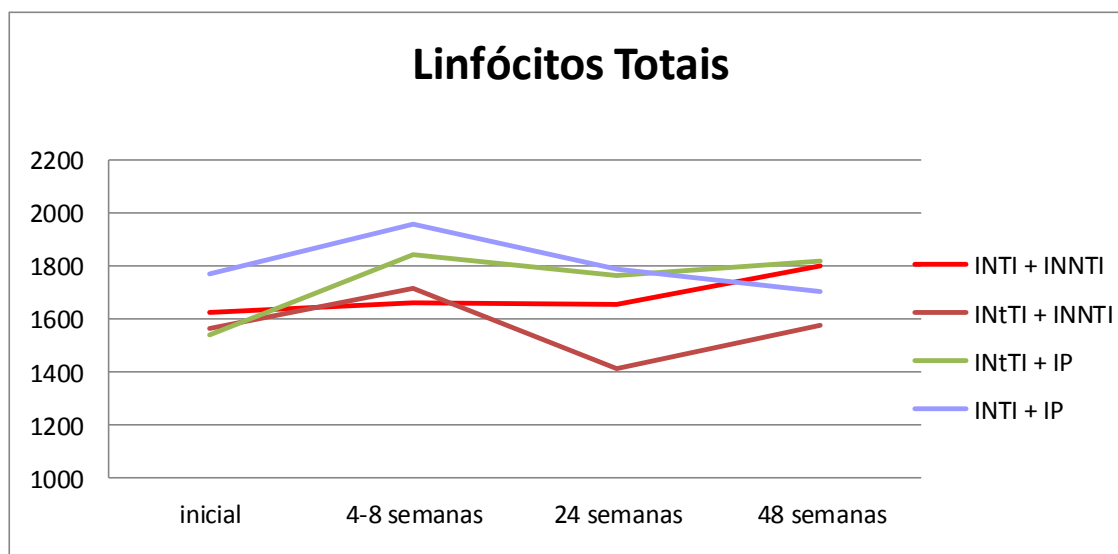


Figura R 62 – Gráfico da evolução de linfócitos totais ao longo do tempo, com os diferentes tratamentos preconizados

Tabela R 31 – Teste de Kruskal-Wallis

	Linf_0	Linf_4_8	Linf_24	Linf_48
Qui-quadrado	,621	3,542	6,996	1,412
df	3	3	3	3
Assimetria. Sig.	,892	,315	,072	,703

Não há diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) da média dos linfócitos nos vários tratamentos, de acordo com a Tabela R31.

1- Análise demográfica da população

Foram analisados os processos clínicos de 100 doentes novos, que iniciaram o levantamento da medicação no sector de ambulatório dos Serviços Farmacêuticos dos Hospitais da Universidade de Coimbra entre Janeiro de 2005 e 31 de Dezembro de 2007.

Ao analisarmos os respectivos processos clínicos, nove doentes foram excluídos:

- Uma doente ficou grávida;
- Seis doentes encontravam-se no estabelecimento prisional de Coimbra e eram oriundos de outros estabelecimentos prisionais, onde já tinham efectuado terapêutica antirretrovírica em anos anteriores;
- Um doente tinha efectuado monoterapia no passado;
- Um doente entrou em falência terapêutica;

Este grupo de doentes foi acompanhado na consulta de imunodeficiência, do Departamento de Doenças Infecciosas dos H.U.C.

Após os critérios de exclusão, foram incluídos no estudo 91 doentes, todos eles de raça caucasiana com infecção HIV-1. Neste grupo o sexo masculino (81,7%) era predominante, comparando, com as notificações de Dezembro de 2008 ⁽⁵¹⁾

No nosso estudo, o ano de 2006 foi aquele que apresentou um número mais elevado de novos doentes 48% (n=44). Ao compararmos com as notificações em Dezembro de 2008, ⁽⁵¹⁾ verificamos que também a nível nacional foi este o ano com maior número de diagnósticos (n=956).

Trata-se de um grupo com a idade média de 43 anos e residentes preferencialmente no distrito de Coimbra (46,1%), seguindo-se o distrito de Aveiro, Castelo Branco e Guarda, entre outros.

Verificamos que a maior parte dos doentes, adquiriram a infecção através do comportamento de risco, associado à via heterossexual (60%), quer para o sexo feminino quer para o masculino. A situação em Portugal, a 31 de Dezembro de 2008, ⁽⁵¹⁾ tendo por base a informação recebida por notificação, referia em termos cumulativos um predomínio de doentes infectados por comportamento de risco por via heterossexual de 57,6%. No nosso estudo, o maior predomínio desta via pode dever-se ao pequeno número de doentes incluídos (n=91), quando comparado com 1201 casos diagnosticados em 2008 ⁽⁵¹⁾. No entanto, a tendência crescente do aumento da infecção por via heterossexual pode ser explicada pela ineficácia das medidas preventivas entre este grupo.

No grupo etário dos 30-39 anos de idade, a média de novos doentes, no nosso estudo foi de 35,2%. Este valor é mais baixo que o encontrado nas notificações de 2008 ⁽⁵¹⁾, cuja média foi 61,6%. A explicação para este facto prende-se com a diferença entre as dimensões das respectivas amostras.

A categoria de transmissão por toxicodependência, que no nosso estudo atinge só cerca de 20%, também apresenta uma grande diminuição nos últimos anos a nível nacional.

Segundo as Guidelines de Dezembro de 2007, ⁽⁴⁹⁾ há risco de infecção grave quando o sistema imunitário apresenta uma contagem de linfócitos TCD4+ entre 200-250 células/mm³, estando apenas enfraquecidos se o seu valor estiver à volta das 350 células/mm³. Este estudo apresenta mais de 50% dos doentes, no intervalo das 200-250 células/mm³, no início da terapêutica antirretrovírica.

A carga vírica e a contagem dos linfócitos TCD4+ são dos parâmetros mais fiáveis, usados pelo clínico quando pondera a prescrição de antirretrovíricos. Esta terapêutica permite a redução dos níveis de virémia no plasma ARN HIV-1 para menos de 50 cópias/mm³, o que se verificou no nosso trabalho.

De facto, verificamos que no início do tratamento, o valor da carga vírica é de 3,98 logaritmo de base dez das cópias (log₁₀ cópias), enquanto no follow-up das 24 semanas já era de 2,05 log₁₀ cópias e às 48 semanas 1,65 log₁₀ cópias, ou seja, cerca de 40 cópias.

2- Análise dos diferentes tratamentos de antirretrovíricos ao longo do tempo e da eficácia terapêutica

Ao efectuar-se a análise dos tratamentos antirretrovíricos, mais utilizados na consulta de imunodeficiência, verificou-se que os esquemas mais utilizados foram os seguintes:

- 1 ou 2 inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTIs), com 1 inibidor não-nucleosídico da transcriptase inversa (INNTIs) - prescritos 38 vezes.
- 1 inibidor nucleotídico da transcriptase inversa (INtTIs), com um inibidor não-nucleosídico da transcriptase inversa (INNTIs) - prescritos 23 vezes.
- 1 ou 2 inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa (INtTIs) e com 1 inibidor da protease (IP) - prescritos 28 vezes.
- 1 ou 2 inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTIs), com 1 inibidor da protease (IP) - prescritos 22 vezes.

Para a análise dos valores, da quantificação das virémias plasmáticas HIV-1, da contagem de células CD4+, CD8+, CD4+/CD8+ e linfócitos totais foram considerados apenas os valores obtidos numa data imediatamente anterior ao início da terapêutica antirretrovírica, bem como os valores às 4 a 8, 24 e 48 semanas de tratamento.

Ao analisar-se a evolução do log₁₀ cópias ao longo do tempo, para os tratamentos com INTI+INNTI, INtTI+INNTI, INTI+IP e INtTI+IP, verifica-se que há diminuição estatisticamente significativa ($p < 0,05$) da média do log₁₀ cópias ao longo do tempo. Esta diminuição ainda é mais acentuada às 24 semanas, atingindo uma carga vírica inferior a 50 cópias. A recuperação virológica em todos os tratamentos foi conseguida.

No estudo de Pandel (Nepal 2009) também se verificou às 24 semanas de tratamento uma contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 50 cópias, tal como, no nosso estudo⁽⁵³⁾.

2.1 – Realizou-se uma análise mais pormenorizada por grupos de terapêutica antirretrovírica

A recuperação imunológica, de linfócitos TCD4+, quando foi usado o tratamento com INTI+INNTI, foi de 68 células às 24 semanas, enquanto às 48 semanas aumentou para 104 células. Já a recuperação virológica às 24 semanas foi de 61 cópias, e às 48 semanas de 40 células.

No nosso segundo tratamento, (INtTI+INNTI) a análise da recuperação imunológica, às 24 semanas foi de 79 células, e às 48 semanas aumenta para 124 células. Às 24 e às 48 semanas a recuperação virológica foi em ambos os casos de 40 cópias.

A recuperação imunológica, com a terceira associação de inibidores nucleósídeos da transcriptase inversa e inibidores da protease (INTI+IP) às 24 semanas foi de 146 células de linfócitos CD4+ e às 48 semanas de 175 células. Em relação à recuperação virológica, às 24 semanas foi de 98 cópias e às 24 semanas de 41 cópias.

Por fim, a recuperação de linfócitos TCD4+, com o tratamento preconizado com INtTI+IP foi de 129 e 155 células às 24 e 48 semanas, respectivamente. Em relação à recuperação virológica nestas semanas de follow-up foi de 50 cópias e de 60 cópias.

Ao compararmos estes resultados, com os obtidos no trabalho de Landman Roland,⁽⁵³⁾ verificamos que eles atingiram a recuperação virológica às 16 semanas para valores

inferiores. A 50 cópias já a média de linfócitos TCD4+ (recuperação imunológica) neste estudo é de 271 células (197-740 células). Se compararmos com os resultados do no nosso estudo, constatamos que às 24 semanas obtivemos apenas 129 células.

Em relação, à análise de linfócitos CD8+ para os diferentes tratamentos preconizados, constata-se que os resultados são inconclusivos, embora quer às 24 ou às 48 semanas se verifique uma ligeira diminuição no valor destas células.

A percentagem da relação dos linfócitos CD4+/CD8+, com os diferentes tratamentos de antirretrovíricos usados (INTI+INNTI, INtTI+INNTI, INTI+IP e INtTI+IP) mostra um aumento no decorrer do tempo para todos os tratamentos. No caso, concreto do tratamento com INTI+IP atinge-se o valor mais alto com 69%, às 48 semanas.

Finalmente, a análise efectuada aos linfócitos totais, também foi inconclusiva, já que umas vezes diminuiu e outras vezes aumentou. No entanto às 48 semanas, o número de linfócitos é sempre superior ao apresentado no início do tratamento.

As guidelines das recomendações da Gesida, plano nacional para a SIDA em Espanha, refere num estudo que há uma relação progressiva entre a imunodeficiência alcançada e o risco de morte e a progressão de SIDA. Ao compararem os doentes, que utilizam TAR entre os 200-350 TCD4+, o risco de progressão está claramente aumentado se a TAR é utilizada com menos de 200 TCD4+. A progressão da SIDA e o risco de morte poderiam ser menores se a TAR tivesse sido iniciada com mais de 350 TCD4+ ⁽⁵⁴⁾.

3. Análise entre os resultados obtidos com os diferentes tratamentos da terapêutica antirretrovírica

Para estudar a eficácia de cada tratamento ao longo do tempo, foi utilizado como ferramenta estatística o teste Kruskal-Wallis e verificou-se que para as categorias de transmissão heterossexual e toxicodependência há diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação à média de idades (46 anos e 34 anos). Ainda, dentro da categoria de transmissão por via sexual, concluiu-se que não há diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$), entre a idade do grupo dos heterossexuais (46 anos) e da dos homossexuais (41

anos). Quanto à normalidade das idades por sexo, aplicando o teste T-Student, verificou-se que também não há diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Da comparação das médias das idades entre os indivíduos com e sem infecção oportunista, foi utilizando o teste T-Student, concluiu-se que não há diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Ao estudar-se a relação do sexo com a infecção oportunista, utilizando o teste do Qui-quadrado, observou-se que os homens têm uma probabilidade 1,5 vezes maior de ter infecção oportunista do que as mulheres ($p < 0,05$ e $OR = 5,02$).

4. Caracterização da amostra em termos de eficácia terapêutica

A terapêutica antirretrovírica nos dias de hoje, baseia-se na utilização de pelo menos três fármacos em associação, para conseguir de forma eficaz atrasar a progressão clínica da doença, aumentando a sobrevivência do doente ⁽⁵⁵⁾.

Efectuou-se também o estudo do \log_{10} cópias, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+ e aos linfócitos totais nas semanas de follow-up estipuladas, ou seja, às 0, 4 a 8, 24 e 48 semanas relativamente ao sexo e aos tratamentos mais preconizados

Para o tratamento INTI+IP os doentes do sexo feminino, às 24 e às 48 semanas, apresentaram um número de cópias igual a 45. No sexo masculino, o número de cópias às 24 semanas foi de 127 cópias e às 48 semanas de 40 cópias. No tratamento INTI+INNTI, o número de cópias para o sexo feminino, às 24 e 48 semanas foram de 50 cópias, enquanto no sexo masculino, este número sofreu flutuações, apresentando 62 cópias às 24 semanas, e 40 cópias às 48 semanas. Para o terceiro tratamento em estudo (INtTI+INNTI), a recuperação virológica às 24 e 48 semanas foi de 40 cópias para o sexo masculino, não existe casos para o sexo feminino. A última associação (INtTI+IP) apresentou na recuperação virológica, das doentes do sexo feminino, 46 cópias às 24 semanas e 40 às 48 semanas. Os doentes do sexo masculino, mostraram uma recuperação de 53 e 74 cópias às 24 e 48 semanas, respectivamente. As cópias para o sexo masculino estão acima do pretendido que era de 50 cópias.

Com a associação (INTI+IP) no sexo feminino, existe uma recuperação imunológica de linfócitos CD4+ às 24 semanas de 108 células e às 48 semanas de 235 células. Com a associação (INTI+INNTI), em relação ao sexo masculino, às 24 semanas a recuperação

imunológica foi de 153 células e às 48 semanas 165 células. A recuperação é mais lenta para o sexo masculino entre as 24 semanas e as 48 semanas.

A recuperação imunológica da associação (INTI+INNTI) de linfócitos TCD4+ para o sexo feminino, às 24 semanas foi de 63 células, e às 48 semanas de 105 células. No sexo masculino, obteve-se 70 e 103 células respectivamente. O número de doentes do sexo masculino também é maior em relação aos doentes do sexo feminino.

Para a associação (INtTI+INNTI), a recuperação imunológica de linfócitos CD4+ do sexo feminino às 24 semanas foi de 4 células e às 48 semanas 48 células. Já no sexo masculino obtiveram-se 92 e 137 células, às 24 e 48 semanas.

A recuperação imunológica no tratamento (INtTI+IP) de linfócitos CD4+ do sexo feminino às 24 semanas foi de 91 e às 48 semanas 159 células. No sexo masculino verificou-se nas duas semanas uma recuperação de 146 e 153 células, respectivamente.

Entre os tratamentos preconizados, o que apresenta maior recuperação imunológica para o sexo masculino e feminino é a associação INTI+IP.

A análise do número de linfócitos CD8+, para os tratamentos em curso (INTI+IP, INTI+INNTI, INtTI+INNTI, INtTI+IP) foi inconclusivo para o sexo masculino e feminino, pois aumenta e diminui ao longo do tempo, talvez devido ao número reduzido da amostra.

Em relação, à análise da percentagem de linfócitos CD4+/CD8+ e linfócitos totais nestes tratamentos, para ambos os sexos também não é conclusivo pelas razões anteriormente já mencionadas.

A análise efectuada, sobre a influência de variáveis como, a idade, a categoria de transmissão, o sexo, sobre o comportamento nos diferentes grupos de antirretrovíricos, não permitiu tirar qualquer conclusão, devido ao tamanho da amostra em cada grupo.

Quando se aplicou o teste estatístico Kruskal-Wallis, aos tratamentos INTI+IP, INTI+INNTI, INtTI+INNTI, INtTI+IP, para se analisar a recuperação vírica obtida, verificou-se que havia diferenças estatisticamente significativas no log₁₀ cópias, ou seja, na carga vírica apresentada por cada um deles.

O número de linfócitos CD4+, ou seja as células de defesa do organismo, também apresentaram diferença estatisticamente significativa, para os diferentes tratamentos utilizados (INTI+IP, INTI+INNTI, INtTI+INNTI, INtTI+IP).

Em contrapartida, não há diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) da média dos CD8+, CD4+/CD8+%, e linfócitos totais para os diferentes tratamentos preconizados.

O estudo de Torpes et al, de 2009 refere que o início de TAR com valores mais elevados de TCD4+, pode levar a longo prazo a melhorias significativas da doença e à diminuição do risco de progressão para a morte, SIDA e co-morbilidades, tornando ainda mais atraente os programas que combinam parâmetros clínicos e imunológicos, na tomada de decisão do plano terapêutico a instituir nos doentes com HIV-1 ⁽⁵⁵⁾.

Outro trabalho, desenvolvido por Whisky, et al; de 2009 recomenda que o início da TAR comece quando a contagem de linfócitos TCD4+ seja inferior a 350 células/mm³, pois rentabiliza e aumenta a eficácia do plano terapêutico ⁽⁵⁶⁾.

Limitações deste estudo

Existiam casos no processo clínico que não constava os dados relacionados com a categoria de transmissão e o ano do início da infecção HIV-1.

Estes são exemplos de restrições na recolha de informação de estudos retrospectivos, como este, que impossibilitam a pesquisa completa e diminuem o poder da análise. Além disso, existem metodologias que se vão modificando ao longo do tempo. Como exemplo, temos a quantificação da carga vírica, juntamente com o aperfeiçoamento dos testes de diagnóstico, com maior sensibilidade, a evolução dos protocolos e das orientações a adoptar, com a descoberta de novas moléculas activas contra o HIV. Salienta-se, também que não houve o controlo de variáveis como a escolaridade, a profissão, o estilo de vida, o tipo de alimentação, aspectos genéticos, aspectos farmacológicos e de farmacocinética, a adesão à terapêutica, e os efeitos adversos dos antirretrovíricos.

CONCLUSÃO

Com a terapêutica antirretrovírica (TAR) actualmente disponível é possível restabelecer o sistema imunológico quantitativa e qualitativamente, independentemente da imunodeficiência inicial.

No nosso estudo, podemos concluir que a decisão para iniciar a TAR cabe ao médico, devendo avaliar individualmente cada doente, para depois estabelecer a combinação de fármacos a utilizar, contabilizando as vantagens e os inconvenientes de cada opção, tendo em conta que a aderência ao tratamento por parte do doente à terapêutica antirretrovírica é fundamental⁽⁵²⁾.

1- As associações terapêuticas mais prescritas pelos clínicos na consulta de imunodeficiência no tratamento dos doentes infectados por HIV-1, foram:

- a- inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTIs) em associação com inibidores não-nucleosídicos da transcriptase inversa (INNTIs);
- b- inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa (INtTIs) em associação com um inibidor não-nucleosídico da transcriptase inversa (INNTIs);
- c- inibidores nucleotídicos da transcriptase inversa (INtTIs) em associação com inibidores da protease (IP),
- d- inibidores nucleosídicos da transcriptase inversa (INTIs) em associação com inibidores da protease (IP).;

2- Relativamente à sua eficácia, em termos de recuperação imunológica e virológica, a associação em que obtivemos níveis superiores foi com INTI / INtTI + INNTI. A durabilidade, atingiu as 48 semanas, na consulta de imunodeficiência dos H.U.C.

3- Verifica-se que o uso da HAART é suficientemente eficaz, a retardar a progressão da infecção pelo HIV à SIDA, e aumenta a taxa de sobrevivência de doentes com uma grande aderência à terapêutica antirretrovírica.

4- Na prática clínica, o uso de testes de resistência genotípica e a possibilidade do médico modificar a terapêutica numa fase precoce da falência terapêutica poderá contribuir para uma utilização racional, mais segura e eficaz da terapêutica antirretrovírica.

5- O tratamento antirretrovírico, evolui com grande rapidez o que exige uma frequente actualização por parte de todos os profissionais de saúde envolvidos.

BIBLIOGRAFIA

1. Duque V. N.2005. Subtipos Genéticos e Resistência do HIV-1.pp.10-12. Minerva Coimbra
2. Gottlied MS, Schanker H, Fan P, e tal. Pneumocystis pneumonia- Los Angeles . MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981;30:250-2.
3. Bartlett J.G.; Gallant J.E. 2005. Natural History and classification.pp.1-4. In:2005-2006 Medical Management of HIV Infection (John G. Bartlett and Joel E. Gallant, Editors), Johns Hopkins Medicine Health Publishing Business Group, Baltimore, Maryland
4. Sepkowitz KA. AIDS – The first 20 years. N Engl J Med 2001; 344:1764-72.
5. Taveira. N.2004. Etiologia da infecção VIH/SIDA pp.39-52 In infecção VIH/SIDA 2º Curso de Pós – Graduação colectânia de textos (Henri Lecour e Rui Samento e Castro)
6. Charneau P, Borman AM, Quillent C, Guetard D, Chamaret S, Cochen J,et al Isolation and envelope sequence of a highly divergent HIV-1 isolate: definition of a new HIV-1 group. Virology 1994;205(1):247-53
7. Unaid , Joint Unated Nations Programme on World Health Organization. 2004.Women and HIV/AIDS : Confronting the Crisis. Geneva. pp. 7-18 Disponível:http://genderandaids.org/downloads/conference/308_filename_women_aids.pdf [visitado em: 03/ 03/2009]
8. Unaid , Joint Unated Nations Programme on World Health Organization. 2005 AIDS epidemic uptade: Decembre 2005. Geneva. pp. 98. Disponível:http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub_06/epi_uptade_2005_en.pdf preview=true [visitado em: 06/ 03/2009]
9. Peeters M, Gueye A, Mboup S,Bilbollet-Ruche F,Ekaza E,Mulanga C,et al.Geographical distribution of HIV-1 group O viruses in Africa.AIDS1997;11(4):493-8
10. Taveira N. 2004. Etiologia da infecção VIH/SIDA. pp. 39-52. In: Infecção VIH/SIDA 2º Curso de Pós Graduação – Colectânea de textos (Henrique Lecour e Rui Sarmento e Castro, Editores
11. Gallant J.G., Bartlett J.E. 2005. Laboratory Tests. pp. 5-47. In: 2005-2006 Medical Management of HIV Infection (John G. Bartlett and Joel E. Gallant, Editors), Johns Hopkins Medicine Health Publishing Business Group, Baltimore, Maryland
12. Tabeke Y., Kusagawa S., Motomura K. 2004. Molecular epidemiology of HIV: Tracking AIDS pandemic. Pediatrics Internacional 46:236-244.

13. Robertson D.L., Anderson J.P., Bradac J.A., et al. 2000. HIV-1 Nomenclature Proposal: A Reference Guide to HIV-1 Classification. pp. 492-505. In: Human Retroviruses and AIDS: A Compilation and Analysis of Nucleic and Amino Acid Sequences HIV Sequence Compendium 2005
14. Taveira N. 2004. Etiologia da infecção VIH/SIDA. pp. 39-52. In: Infecção VIH/SIDA 2º Curso de Pós Graduação – Colectânea de textos (Henrique Lecour e Rui Sarmento e Castro, Editores)
15. Gallant J.G., Bartlett J.E. 2005. Laboratory Tests. pp. 5-47. In: 2005-2006 Medical Management of HIV Infection (John G. Bartlett and Joel E. Gallant, Editors), Johns Hopkins Medicine Health Publishing Business Group, Baltimore, Maryland
16. Azevedo-Perreira J.M., Lourenco H. 2004. Ciclo Biológico de VIH. pp. 13-22. In: Manual sobre SIDA (Francisco Antunes, Editores), Permanyer Portugal, Lisboa
17. Hahn B.H., Shaw G.M., De Cock K.M., Sharp P.M. 2000. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 287(5453):607-614.
18. Tabeke Y., Kusagawa S., Motomura K. 2004. Molecular epidemiology of HIV: Tracking AIDS pandemic. *Pediatrics Internacional* 46:236-244.
19. Taveira N. 2004. Etiologia da infecção VIH/SIDA. pp. 39-52. In: Infecção VIH/SIDA 2º Curso de PósGraduação – Colectânea de textos (Henrique Lecour e Rui Sarmento e Castro, Editores)
20. Foley B., Leitner T., Hahn B., et al. 2005. HIV Sequence Compendium 2005 – Introduction. In: HIVSequence Compendium 2005; pp.III-VIII. Disponível: <http://www.hiv.lanl.gov/content/hivdb/HTML/2005compendium.html>. [visitado em: 03/03/2009]
21. Gomez C., Hope T.J. 2005. The ins and outs of HIV replication. *Cell Microbiol* 7 (5): 621
22. Azevedo-Perreira J.M., Lourenco H. 2004. Ciclo Biológico de VIH. pp. 13-22. In: Manual sobre SIDA (Francisco Antunes, Editores), Permanyer Portugal, Lisboa
23. Chen Liang, M.A. Wainberg. 2004. Cap 121, The immunopathogenesis of HIV-1 infection. pp.1251-1261. In: *Infectious Diseases*, 2nd edition (Jonathan Cohen and William G. Powderly, Editors), Mosby

24. Philpott S.M. 2003. HIV-1 coreceptor usage, transmission, and disease progression. *Curr HIV Res*1(2):217-27.
25. Berger E.A., Murphy P.M., Farber J.M. 1999. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease. *Annu Rev Immunol* 17:657-700.
26. Joel da Cunha¹; Giovana L. Baggio¹; Odilon S. Júnior¹; Júlio C. Verdi³ ; Arício Treitinger² & Celso Spada², 2006. Efficacy of the Antiretroviral Therapy and Evaluation of Apoptosis in Patient Treated Different Periods of the Infection for HIV, *RBAC*, vol. 38(1): 61-66, Brasil
27. Bartlett J.G., Gallant J.E. 2005. Natural History and Classification. pp. 1-4. In: 2005-2006 Medical Management of HIV Infection (John G. Bartlett and Joel E. Gallant, Editors), Johns Hopkins Medicine Health Publishing Business Group, Baltimore, Maryland
28. Foley B., Leitner T., Hahn B., et al. 2005. HIV Sequence Compendium 2005 - Introduction. In: HIV Sequence Compendium 2005; pp.III- VIII. Disponível: <http://www.hiv.lanl.gov/content/hivdb/>, HTML/2005compendium.html. [visitado em: 23/03/2009]
29. Oliveira J. 2004. História natural da infecção VIH. pp. 115-124. In: Infecção VIH/SIDA 2º Curso de Pós Graduação – Colectânea de textos (Henrique Lecour e Rui Sarmiento e Castro, Editor
30. Daar E.S., Moudgil T., Meyer R.D., et al. 1991. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 324(14):961-4.
31. Preiser W., Korsman S. 2006. HIV Testing. pp. 41-58. In: HIV Medicine 2006 [online] (Christian Hoffmann, Jurgen K. Rockstroh, and Bernd Sebastian Kamps, Editors), Flying Publisher, Cologne. Disponível: www.HIVMedicine.com [visitado em: 03/03/2009]
32. Quinn T.C., Wawer M.J., Sewankambo N., et al. 2000. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 342:921-929.
33. Frenkel L. M., Wagner L. E., Demeter L. M., et al. 1995. Effects of zidovudine use during pregnancy on resistance and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 20(5):1321-6.

34. Savès M, Vandentorren S, Daucourt V et al. Sever hepatic cytolysis : incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations . Aquitaine cohort, F,1996-1998. AIDS 1999;13:F115-21.
35. Rosado-Rodriguez R, Nácher-Jimenez I, Soriano V, Anton P, González-Lahoz J. Virological failure and adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. AIDS 1998;12; 1112-3.
36. UNAIDS, Joint Unated Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization. 2004.2004 Report on the Global AIDS Epidemic. Geneva. pp.18. Disponivel:<http://www.unaids.org/bangkok2004>UNAIDS, Joint Unated Nations Programme on HIV/AIDS and World
- 37 .Rinaldo CR, Carney WP;Richter BS, Hirsch Ms,Mechanisms of immunossupresion in cytomegalovirus mononucleosis. J Infect Dis 1980; 141 (4):488-95.
38. Carney WP, Rubin RH,Hoffman RA; Hansen WP; Healey K, Hirsch, MS . Analysis of T lymphocyte subsets in cytomegalovirus mononucleosis. J Immunol 1981; 126 (6): 2114-6.
39. Health Organization. 2006.AIDS epidemic update: December 2006. Geneva. pp. 96. Disponivel: http://data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/2006_EpiUpdate_en.pdf [visitado em: 08/04/2009]
40. UNAIDS, Joint Unated Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization. 2007.AIDS epidemic update: December 2007. Geneva. pp. 50. Disponivel: http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007_epiupdate_en.pdf [visitado em: 15/04/2009]
41. Vitor Duque, A. Meliço-Silvestre e J.G. Saraiva da Cunha. 2002 Temas de infecciologia: Síndrome de Imunodeficiência Adquirida prespectiva epidemiológica. Minerva Coimbra p.43
42. Centro de Vigilancia Epidemiologica das Doencas Transmissiveis CVEDT. 2007. InfecçãoVIH/SIDA - A situação em Portugal até 31 de Março de 2008. pp. 1-54. Disponivel:[http://www.insarj.pt/site/resources/docs/SIDA-135 Situacao em. Portugal 31de.Março de.2008.pdf](http://www.insarj.pt/site/resources/docs/SIDA-135_Situacao_em_Portugal_31de.Março_de.2008.pdf) [visitado em: 03/05/2009]
43. UNAIDS, Joint Unated Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization. 2006.AIDS epidemic update: December 2006. Geneva. pp. 96. Disponivel: http://data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/2006_EpiUpdate_en.pdf [visitado em: 08/05/2009]

44. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. January 29, 2008. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. pp.1128. Disponível: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. [visitado em: Março 15, 2009]
45. UNAIDS, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization. 2007. AIDS epidemic update: December 2007. Geneva. pp. 50. Disponível: http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007_epiupdate_en.pdf [visitado em: 15/03/2009]
46. Global situation of the AIDS pandemic, end 2002: part I. Wkly Epidemiol Rec 2002;77(49):417-24.
47. David Warnke, PharmD, Jason Barreto, PharmD, and Zelalem Temesgen, MD, AAHIVS, 2007;471570-1579, Antiretroviral Drugs, Journal of Clinical Pharmacology the American College of Clinical Pharmacology
48. Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents Novembro 3, 2008. pp.20-28-30
49. Patricia Echeverría, Bonaventura Clotet, Roger Paredes, Presente Y futuro del tratamiento para el VIH, Hospital Universitario German Trias i Pujol. Unidad de VIH. Fundació “Lluita contra la sida” El FARMACÊUTICO nº 400, 15 de Setembro 2008.
50. Infac, Eskualdeko FarmaKoterapia Informazioa, Información Farmacoterapêutica De La Comarca, Abril 2007, Volume 15 nº 4. Disponível : Intranet OsaKidetza. <http://www.osakidetza.net> [visitado em: 15/04/2009]
51. Instituto Nacional Drº Ricardo Jorge, 2008, Departamento de doenças Infecciosas Unidade referência e Vigilância Epidemiológica.
52. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2009, 64, 118-125 doi 10.1093/jac/dkp 146, Advance Access publication 6 May 2009.
53. Paudel BN, Chaudhary SR, Sharma S, Dhungana GP, Paudel P, J nepal Med Assoc 2009; 48 (173):24-7.
54. Enferm Infecc Microbiol., Recomendaciones de Gesida, Fevereiro de 2009, 27(4): 222-235.
55. K Torpey, M Lartey, R Amenyah, N A Addo, J Obeng- Baah, Intenational Journal of STD & AIDS 2009; 20: 395-398.

56.Rochelle P. Walensky,MD, MPH; Lindsey L. Wolf, SB; Robin Wood, FCP, MMed,
Ann Intern Med.2009; 151:157-166.