

Maria Eduarda Ferreira

**AVALIAÇÃO DE VARIÁVEIS INTERFERENTES NO TRATAMENTO DE
PACIENTES PORTADORES DE HIV/AIDS.**

Projeto de pesquisa a ser apresentado à disciplina de Trabalho de Curso II, do Curso de Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Jane Dagmar Pollo Renner

Co-orientadora: Prof^ª. Danielly Joani Bullé

Santa Cruz do Sul

2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me dar essa fé imensa e me fortalecer nessa jornada e que mesmo com tantos percalços me trouxe hoje até aqui.

A minha Mãe, ser iluminado, de sorriso largo, quem me ensinou o poder da fé, da oração e benevolência. Tu és minha professora da vida, teus ensinamentos me acompanharão pela eternidade, a herança mais preciosa que alguém pode doar a um filho, e que um dia serão ensinadas aos meus, por mim e por ti, como avó. Não há palavras para descrever meu amor e gratidão, novamente apenas agradeço a Deus.

A meu irmão de sangue, e pai de coração, Heraclides Ferreira, que em um momento de grandes questionamentos e uma vontade enorme de desistir, me incentivou e renovou minhas forças, como muitas e muitas vezes.

A meu sobrinho amado, Matheus, que chegou trazendo alegrias e motivos para continuar minha jornada, minha luz e providência divina.

A minha querida vó, Leni, que em muitos momentos de angustia, me acalentou com suas orações, suas mãos abençoadas, que muitas vezes tiraram a dor de meu corpo.

As minhas Tias, e mães de coração, Cristiane, Luciani e Suzi, que me ajudaram, apoiaram e vibraram desde o primeiro dia dessa jornada, a presença de vocês, foi essencial para o dia de hoje.

A minha prima, Maria Gabriela, que sempre foi como irmã para mim, e que despertou em mim a paixão pela farmácia.

A todos meus amigos, em especial, aos que me acompanham na mesma jornada, Flávia, Eliza, Bianca, Gabriella, Maria Eduarda, Carolina, Daniela, sabemos como é sacrificante porem gratificante a vida acadêmica.

Agradeço imensamente a minha orientadora Jane Renner, que me auxiliou, motivou, e acreditou em mim. És um espírito evoluído, que me inspira todos os dias a ser um ser humano melhor, a minha co-orientadora Danielly Bullé que foi quem inspirou esse projeto e me auxiliou em todas as etapas.

**“Direi do SENHOR ele é o meu refúgio e a minha
fortaleza o meu deus em quem confiarei”**

SALMOS 91:2

RESUMO

Descoberto no final do século XX, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), acomete cerca de 36,7 milhões de pessoas em todo mundo (UNAIDS), sendo considerada a ameaça global dos últimos tempos. O HIV compromete o funcionamento do sistema imunológico do paciente, tornando-o mais fraco e propenso a diversas doenças, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é caracterizada por diversas manifestações clínicas, entre elas o baixo nível de linfócitos CD4 $200/\text{mm}^3$, o que caracteriza o início da infecção, o tratamento com antirretrovirais diminui significativamente o tempo de progressão da infecção, reduzindo a taxa de mortalidade, sendo o maior aliado no controle da progressão da infecção. Para que qualquer terapia seja bem-sucedida, é necessário que os indivíduos estejam conscientes da importância da adesão ao tratamento, existem outros fatores que podem influenciar a resposta ao tratamento, como uso de drogas lícitas/ilícitas. O objetivo deste estudo foi analisar a situação do tratamento e as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com diagnóstico de HIV no período de 2015 a 2016 no município de Santa Cruz do Sul. Os dados epidemiológicos, clínicos e comportamentais dos indivíduos foram coletados em prontuários, as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), para Windows versão 21.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Foram analisados 106 pacientes, 58,5% correspondem ao sexo masculino, 91,5% heterossexual, 29,2% tinham o diagnóstico de AIDS e 23,6% eram usuários de drogas. O tratamento mais utilizado foi a terapia tripla (tenofovir + lamivudina + efavirenz), com adesão de 69,8%. O uso crônico de medicamentos para outras patologias foi de 22,6%, com predomínio de antidepressivos (60,7%). Dentre as doenças associadas, a mais prevalente foi a sífilis (9,4%). A média de proporção de células LT CD4/CD8, em relação aos pacientes que faziam uso de drogas lícitas/ilícitas, e os que não faziam foi de em 26,6% e 41,13% em 2015, respectivamente. No ano de 2016, a proporção de células LT CD4/CD8 obteve aumentou considerável no grupo de usuários de drogas, de 42,71% e 55,8% em indivíduos não usuários. A carga viral dos pacientes usuários de drogas e não usuários, tiveram uma quantificação média de 203.412,41 cópias/mL, e de 102.545,15 cópias/mL, respectivamente. Obteve-se uma maior incidência no gênero masculino, heterossexuais, com ensino fundamental incompleto, com predominância de idade de 36-49 anos, verificou-se que a adesão está relacionada com o sexo feminino. Estimando a relação entre carga viral elevada, e razão CD4/CD8 diminuída com a população de usuários de drogas lícitas e ilícitas.

Palavras-chave: HIV; Tratamento Farmacológico; Adesão; Variáveis.

ABSTRAT

Discovered at the end of the 20th century, the Human Immunodeficiency Virus (HIV) affects around 36.7 million people worldwide (UNAIDS), being considered the global threat of recent times. HIV compromises the functioning of the patient's immune system, making it weaker and prone to various diseases, the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) is characterized by several clinical manifestations, among them the low level of CD4 200 / mm³ lymphocytes, which characterizes the onset of infection, treatment with antiretrovirals significantly decreases the time of infection progression, reducing the mortality rate, being the major ally in controlling the progression of infection. For any therapy to be successful, it is necessary for individuals to be aware of the importance of adherence to treatment, there are other factors that can influence the response to treatment, such as the use of legal / illegal drugs. The objective of this study was to analyze the treatment status and the clinical and epidemiological characteristics of patients diagnosed with HIV in the period from 2015 to 2016 in the city of Santa Cruz do Sul. The epidemiological, clinical and behavioral data of the individuals were collected in medical records, statistical analyzes were performed using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) software for Windows version 21.0 (IBM, Armonk, NY, USA). A total of 106 patients were analyzed, 58.5% were male, 91.5% were heterosexual, 29.2% were AIDS patients and 23.6% were drug users. The most commonly used treatment was triple therapy (tenofovir + lamivudine + efavirenz), with adherence of 69.8%. The chronic use of drugs for other diseases was 22.6%, with a predominance of antidepressants (60.7%). Among the associated diseases, the most prevalent was syphilis (9.4%). The mean proportion of CD4 / CD8 LT cells, compared to patients who used plain or illicit drugs, and those who did not, was 26.6% and 41.13% in 2015, respectively. In the year 2016, the proportion of CD4 / CD8 LT cells obtained increased considerably in the group of drug users, of 42.71% and 55.8% in non-users. The viral load of drug users and nonusers had an average of 203,412.41 copies / mL, and 102,545.15 copies / mL, respectively. There was a higher incidence in males, heterosexuals, with incomplete elementary education, predominantly age 36-49 years, it was verified that the adherence is related to the female sex. Estimating the relationship between high viral load, and CD4 / CD8 ratio decreased with the population of users of licit and illicit drugs.

Keywords: HIV; Pharmacological Treatment; Accession; Variables.

SÚMARIO

1 INTRODUÇÃO.....	7
2 OBJETIVOS.....	9
2.1 OBJETIVO GERAL.....	9
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
4. JUSTIFICATIVA.....	10
5. REFERENCIAL TEÓRICO.....	11
HIV.....	11
5.2 PATOGÊNESE.....	14
5.3 DIAGNÓSTICO.....	16
5.3.1 PACIENTE SOROLOGIA POSITIVA.....	17
5.4 TRATAMENTO.....	20
5.4.1 INIBIDORES NUCLEOSÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA.....	20
5.4.2 INIBIDORES NÃO NUCLEOSÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA.....	21
5.4.3 INIBIDORES DE FUSÃO/ENTRADA.....	22
5.4.4 INIBIDORES DA PROTEASE.....	22
5.5 PROTOCOLO DA TERAPIA INICIAL.....	23
5.6 SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS E ANTIRRETROVIRAIS.....	24
6. ARTIGO.....	28
7. CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS.....	36
ANEXOS.....	50
ANEXO A – QUESTIONÁRIO.....	51
ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	52
ANEXO C – NORMAS DE PUBLICAÇÃO: REVISTA BRASILEIRA DE EPIDEMIOLOGIA.....	55

1 INTRODUÇÃO

Descoberto no final do século XX, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), pertencente à família Retrovírus e subfamília Lentivírus, acomete cerca de 36,7 milhões de pessoas em todo mundo (UNAIDS 2016), sendo considerada a ameaça global dos últimos tempos. Sua transmissão se dá por meio de relações sexuais, congênita (mãe para filho), compartilhamento de objetos infectados (agulhas) e transfusão sanguínea. O HIV compromete o funcionamento do sistema imunológico do paciente, tornando-o mais fraco e propenso a diversas doenças. A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é caracterizada por diversas manifestações clínicas, entre elas o baixo nível de linfócitos CD4 $200/\text{mm}^3$, o que caracteriza o início da infecção. Até o momento não existe cura ou vacina para HIV/AIDS, sendo o tratamento antirretroviral o maior aliado no controle da progressão da infecção (CUNICO et al., 2008; REQUEJO et al., 2014; ZULFIQAR et al., 2017).

O tratamento com antirretrovirais diminui significativamente o tempo de progressão da infecção (AIDS), reduzindo a taxa de mortalidade entre os adultos infectados pelo HIV, proporcionando ao paciente uma melhor qualidade de vida (VELOZZI et al., 2008). O tratamento com fármacos antirretrovirais reduz em até 96% o risco de transmissão do vírus, e é imprescindível que o paciente tenha uma correta adesão ao tratamento. A utilização incorreta de fármacos antirretrovirais aumenta o risco do vírus desenvolver a resistência aos fármacos, e o uso de drogas lícitas/ilícitas durante o tratamento leva a inativação farmacologia do medicamento ou até mesmo a intoxicação (FONSECA et al., 2012).

O uso da terapia antirretroviral leva à redução do número de infecções oportunistas, fato estabelecido na relação entre a adesão e não adesão ao tratamento antirretroviral. A ocorrência de infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) e vírus C (HCV) em pacientes infectados com o HIV é frequente, e a literatura revela que estas infecções tem um alto risco de mortalidade e morbidade causadas por hepatite crônica, cirrose, descompensação de doença hepática, e carcinoma hepatocelular (ARAÚJO-MARIZ et al., 2016). No entanto, o advento da HAART (terapia antirretroviral altamente ativa) aumentou as taxas de sobrevivência de pacientes com HIV/AIDS.

A tuberculose ainda representa um problema sério tanto no Brasil quanto no mundo, e a descoberta da soropositividade do HIV no diagnóstico de tuberculose é comum. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que entre os 8,6 milhões de pessoas no mundo que desenvolveram tuberculose em 2012, cerca de 1,1 milhão (13%) eram pessoas com infecção pelo HIV (WORLD HEALTH ORGANIZATION 2013)

No Brasil o paciente diagnosticado com HIV é submetido a testes laboratoriais para avaliação de seu estado clínico e imunológico, sendo que os exames realizados são os níveis de linfócitos T CD4⁺, CD8⁺, CD45⁺ e carga viral. O acompanhamento clínica é feito através de consultas regulares e a distribuição do tratamento antirretroviral é realizada de forma gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS), conforme está estabelecido pela Lei nº 9.313/96 de 1996. No ano de 2015 existiam no Brasil cerca de 827.000 portadores de HIV/AIDS (SOUSA et al.,2016; BRASIL 2010).

Este estudo tem como objetivo avaliar as variáveis que interferem no tratamento de pacientes adultos portadores de HIV/AIDS em um período de dois anos, estimando os níveis de células T CD4⁺, CD8⁺, carga viral, o potencial do tratamento antirretroviral, a redução e aumento de novas infecções.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. *Imunologia celular e molecular*. 6. ed. Rio de Janeiro, 2008.
- ARAUJO-MARIZ, C. et al., Serological markers of hepatitis B and C in patients with HIV/AIDS and active tuberculosis. *Journal of Medical Virology*, v. 88, p. 996-1002, 2016.
- BAUM, M. K. et al., Crack–Cocaine Use Accelerates HIV Disease Progression in a Cohort of HIV-Positive Drug Users. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, v. 50, n. 1, p. 93-99, 2008.
- BELASIO, E. F. et al. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Annali dell' Istituto Superiore di Sanità*, v. 46, n. 1, p. 5-14, 2010.
- BERTONI, N. et al., Knowledge of AIDS and HIV transmission among drug users in Rio de Janeiro, Brazil. *Harm Reduction Journal*, v. 5, n. 8, p. 1-10, 2011.
- BRASIL – Ministério da Saúde: Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos* - Brasília – DF, 2013
- BRASIL – Ministério da Saúde: Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. *Adesão ao Tratamento Antirretroviral no Brasil: Coletânea de estudos do projeto ATAR* - Brasília – DF, 2010
- CASTEJON, M. J. et al. Performance validation of western blot for anti-HIV antibody detection in blood samples collected on filter paper (DBS). *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 53, n. 1, p. 5-12, 2017.
- CLERCQ, E. Molecular Targets for Antiviral Agents. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 297, n. 1, p. 1-10, 2000.
- CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; VELLASCO JUNIOR, W. T. HIV – Recentes avanços na pesquisa de fármacos. *Revista Química Nova*, v. 31, n. 8, p. 2111-2117, 2008.
- EASTERBROOK, P. et al., HIV and Hepatitis Testing: Global Progress, Challenges, and Future Directions. *AIDS Reviews*, v. 18, n. 1, p. 3-14, 2016.
- ERNEST II, C. S; HALL, S.D; JONES, D. R. Mechanism-Based Inactivation of CYP3A by HIV Protease Inhibitors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 312, n. 2, p. 1-9, 2004.
- FAGUNDES, V.H.V., et al. Infecções oportunistas em indivíduos com infecção pelo HIV e relação com uso de terapia antirretroviral. *Acta Scientiarum Health Science*, v. 32, n. 2, p. 141-145, 2010.
- FONSECA, L. C. et al. *Evaluation of inadequate anti-retroviral treatment in patients with HIV/AIDS*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.45, p. 151-155, 2012.

FRIEDRICH, B. et al., Quantitative PCR used to Assess HIV-1 Integration and 2-LTR Circle Formation in Human Macrophages, Peripheral Blood Lymphocytes and a CD4+ Cell Line. *Virology Journal*, v.354, n.7, p. 1-6, 2010.

GELLER, Mario, SCHEINBERG, Morton. Diagnóstico e tratamento das doenças imunológicas. 1. ed. Rio de Janeiro 2005

HENDERSON, H.I; HOPE, T.J. The temperature arrested intermediate of virus-cell fusion is a functional step in HIV infection. *Virology Journal*, v. 36, n. 3, p. 1-7, 2006.

JAMAL, L. F; MOHERDAUI, F. Tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil: magnitude do problema e estratégias para o controle. *Revista Saúde Pública*, v. 41, n. 1, p. 104-110, 2007.

LEAL, P. H. et al. Discovering human immunodeficiency virus mutational pathways using temporal Bayesian networks. *Artificial Intelligence in Medicine*, v. 57, p. 185-195, 2013.

LIMA, V.D., et al. Modeling Scenarios for the End of AIDS. *Clinical Infectious Diseases*, v. 59, n. 1, p. 16–20, 2014.

MALIK, T. et al., “Fusion and binding inhibition” key target for HIV-1 treatment and pre-exposure prophylaxis: targets, drug delivery and nanotechnology approaches. *Drug Delivery*, v. 24, n. 1, p. 608-621, 2017.

MAYER, K. H; HAMILTON, C. D. Synergistic Pandemics: Confronting the Global HIV and Tuberculosis Epidemics. *Clinical Infectious Diseases*, v. 50, n. 3, p. 67-70, 2010.

MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. *Microbiologia Médica*. 5. Ed. São Paulo, 2006.

PLAYFAIR, H.L.; CHAIN, B.M. *Imunologia básica*. 9. ed. São Paulo, 2009.

RAWSON, J.; et al. HIV-1 and HIV-2 exhibit similar mutation frequencies and spectra in the absence of G-to-A hypermutation. *Retrovirology*, 2015.

REQUEJO, D.H.; ÁVILA, J.P.; PÉREZ, A.C. Linfocitos TCD4+ y carga viral en pacientes con debut de sida que reciben tratamiento antirretroviral. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, v. 33, n. 3, p. 304-312, 2014.

ROITT, Ivan; BROSTOFF, Jonathan; MALE, David. *Imunologia*. 6. ed. São Paulo, 2003.

SANTOS, P.C.C., et al. Paraconsistent artificial neural networks applied to the study of mutational patterns of the F subtype of the viral strains of HIV-1 to antiretroviral therapy. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 88, n. 1, p. 323-334, 2016.

SCHOFERNEKER, Maria L.; POHLMANN, Paula R. *Imunologia básica e aplicada*. 1. ed. Porto Alegre, 1998.

SEÑA, A. C. et al., A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: rethinking the significance of serological non-

responsiveness and the serofast state after therapy. *BMC Infectious Diseases*, v. 15, n. 479, p. 1-15, 2015.

SIGNORINI, D. J. H. P. et al., Prevalência da co-infecção HIV-sífilis em um hospital universitário da cidade do Rio de Janeiro no ano de 2005. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 40, n. 3, p. 282-285, 2007. F.I :0,58

SILVA, P. FARMACOLOGIA. 8 ed – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SIMON, V.; HO, D.; KARIM, Q. A. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet; National Institutes of Health*. v. 368: p. 489-504, 2006.

SINGH, M. No vaccine against HIV yet-are we not perfectly. *Virology Journal*, v.60, n. 3, p. 1-7, 2006.

SOBOKA, M. et al., Alcohol use disorders and associated factors among people living with HIV who are attending services in south west Ethiopia. *BMC Infectious Diseases*, v. 7, n. 828, p. 1-9, 2014.

SOUSA, A. I. A, et al. Carga viral comunitária do HIV no Brasil, 2007 – 2011: potencial impacto da terapia antirretroviral (HAART) na redução de novas infecções. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 19, p. 582-593, 2016.

SOUZA, M.V.N; ALMEIDA, M.V. Drogas Anti-VIH: Passado, Presente e Perspectivas Futuras. *Química Nova*, Vol. 26, No. 3, p. 366-372, 2003.

TORRE, J. et al., Socio-demographic determinants of coinfections by HIV, hepatitis B and hepatitis C viruses in central Italian prisoners. *BMC Infectious Diseases*, v. 7, n. 100, p. 1-9, 2007.

UNAIDS (Joint United Nations Program on HIV/AIDS) - Report on the global AIDS epidemic, 2016.

VELOZZI, C., et al. The Study to Understand the Natural History of HIV and AIDS in the Era of Effective Therapy (SUN Study). *American Journal of Epidemiology*, v.169, n. 5, p. 642-652, 2009.

VETTER, B.N et al., Impact of naturally occurring amino acid variations on the detection of HIV-1 p24 in diagnostic antigen tests. *BMC Infectious Diseases*, v. 15, n. 468, p. 1-8, 2015.

World Health Organization 2013. Global tuberculosis report 2013. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

WORMSER, Gary P.; AIDS and Other Manifestations of HIV Infection. 4 ed. Estados Unidos da America: Elsevier, 2004.

ZAMBENEDETT, G; SILVA, R. A. N. Descentralização da atenção em HIV-Aids. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 26, n. 3, p. 785-806, 2016.

ZULFIQAR, H. F. et al., HIV Diagnosis and Treatment through Advanced Technologies. *Frontiers in Public Health*, v.5, Article 32, 2017.

ZOCRATTO, K. B. F. et al Infecções e co-infecções pelos vírus HCV e HIV: uso de drogas injetáveis e comportamento sexual, Projeto AJUDE-Brasil I. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 22, n. 4, p. 839-848, 2006.