

#### SILVANO APARECIDO SILVA

Acadêmico do Curso de Mestrado em Clínica Médica do Centro Universitário Lusíada - UNILUS.

#### MARCOS MONTANI CASEIRO

Doutor em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP. Professor do Curso de Pós-Graduação - Mestrado em Clínica Médica do Centro Universitário Lusíada - UNILUS.

#### LUIZ HENRIQUE GAGLIANI

Mestre em Ciências da Saúde pelo Centro Universitário Lusíada - UNILUS. Doutor em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP. Responsável pelo Núcleo Acadêmico de Estudos e Pesquisas em Ciências Biomédicas e Saúde Pública do Centro Universitário Lusíada - UNILUS. Professor do Curso de Pós-Graduação - Mestrado em Clínica Médica do Centro Universitário Lusíada - UNILUS.

Recebido em março de 2017.  
Aprovado em abril de 2017.

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa  
Rua Dr. Armando de Salles Oliveira, 150  
Boqueirão - Santos - São Paulo  
11050-071

<http://revista.lusilada.br/index.php/ruep>  
[revista.unilus@lusilada.br](mailto:revista.unilus@lusilada.br)

Fone: +55 (13) 3202-4100

## CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS E IMUNOLÓGICAS EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS PELO VÍRUS HIV-1 APÓS DEZ ANOS DE TRATAMENTO DE ANTI-RETROVIRAIS NO MUNICÍPIO DE SANTOS - SP, BRASIL

### RESUMO

O grande avanço no combate à infecção pelo HIV-1 tem sido resultado da inter-relação entre a aquisição de novos conhecimentos na patogênese da doença, a disponibilidade de drogas anti-retrovirais (ARV) potentes e a aplicação de testes mais precisos para monitoramento do tratamento. Diversas coortes vêm demonstrando o comportamento de resistência virológica em pacientes sob tratamento de ARVs ao longo do tempo prospectivo de cada estudo. Gagliani (2009) realizou um estudo em pacientes recém diagnosticados no ano de 2001, no qual se determinou as características imunológicas e virológicas em vários períodos, bem como os aspectos fenotípicos e genotípicos. Este estudo evidenciou a presença de um grupo de pacientes com resistência ao tratamento e outro sem resistência aos anti-retrovirais, caracterizados respectivamente por Grupo 1 e Grupo 2. O objetivo deste estudo é caracterizar o perfil virológico e imunológico dos pacientes portadores do vírus HIV-1 após dez anos de diagnóstico e em tratamento ARVs do estudo de Gagliani. A metodologia utilizada são os mesmos pacientes do estudo de Gagliani (n=80), os quais são matriculados no Centro de Referência em AIDS de Santos (CRAIDS). Foram obtidas as análises de contagens de linfócitos CD4 e CD8 por citometria de fluxo na padronização BD Biosciences e quantificação de cópias virais de vírus HIV-1 pelo princípio de sondas amplificadas pela metodologia de bDNA VERSANT HIV-1 RNA 3.0 Assay. Os resultados mostraram que o Grupo 1 (n=43) que apresentou resistência anti-retroviral no estudo de Gagliani, 11 pacientes permaneceram indetectáveis para a contagem de carga viral, 11 pacientes tornaram-se detectáveis, o que resultou em 22 pacientes com dados de contagens de linfócitos CD4 e CD8. Não foram encontrados 21 pacientes. O Grupo 2 (n=37), 6 pacientes permaneceram detectáveis para a carga viral e 12 se tornaram indetectáveis. As contagens de linfócitos CD4 e CD8 foram possíveis em 17 pacientes. Não foram encontrados 19 pacientes deste grupo. A média de carga viral dos 11 pacientes detectáveis do Grupo 1 foi de 9.020 cópias de vírus e as médias das contagens de linfócitos foram CD4 (731) e CD8 (2182). Com o Grupo 2, a média de carga viral dos pacientes detectáveis foi de 11.355 cópias e as médias de contagens de linfócitos foram CD4 (727) e CD8 (1343). Comparando as médias do estudo de Gagliani com a coorte de 10 anos, observamos que tanto o Grupo 1 melhorou na quantidade de linfócitos, as quais eram CD4 (389) e CD8 (890) e uma diminuição na média da carga viral (9519) que era de 13.633. Com o Grupo 2 houve também uma melhora nas contagens de linfócitos CD4 (514) e CD8 (978) do estudo anterior, entretanto houve uma grande diferença quanto a média da carga viral, passando de 61 para 11.355 cópias virais na coorte de 10 anos. As cargas virais iniciais determinaram o tempo de rebote virológico de cada grupo, bem como as mutações foram determinantes no resultado da eficácia terapêutica. A conclusão desta coorte de 10 anos observou que houve uma melhora nas médias de linfócitos CD4 e CD8, entretanto a virêmia tomou-se elevada no grupo que não apresentava resistência aos ARV. Questões como adesão ao tratamento, doenças concomitantes, aspectos farmacogenéticos ou mesmo resistência para as mutações, podem ter contribuído para o ressurgimento de vírus nos pacientes anteriormente indetectáveis.

Palavras-Chave: Coorte. Falha virológica. Carga Viral. HIV-1. Linfócitos CD4 e CD8. Anti-retrovirais.

### SEROLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS DIAGNOSED BY THE HIV-1 VIRUS AFTER TEN YEARS OF ANTI-RETROVIRAL TREATMENT IN THE MUNICIPALITY OF SANTOS - SP, BRAZIL

### ABSTRACT

The major progress in the fight against HIV-1 has been the result of the interrelationship between the acquisition of new knowledge in the pathogenesis of the disease, the availability of Anti-retroviral (ARV) drugs Power and the application of more accurate tests to monitor treatment. Several cohorts has demonstrated the virologic resistance behavior in patients receiving ARV over time for each prospective study. Gagliani (2009) conducted a study in newly diagnosed patients in 2001, in which it determined the immunological and virological profiles in various periods, as well as phenotypic and genotypic aspects. The study showed the presence of a group of patients with resistance to treatment and another group without resistance to anti-retrovirals, characterized respectively by Group 1 and Group 2. The aim of this study is to characterize the virological and immunological profile of patients with HIV-1 virus after ten years of diagnosis and treatment of ARV Gagliani study. The methodology used is from the same patients of the study Gagliani (n = 80), which are registered in the Reference Center for AIDS Santos (CRAIDS). Lymphocyte counts analyzes were obtained by CD4 and CD8 standardization in flow cytometry BD Biosciences and quantification of viral copies of HIV-1 the principle probes amplified by the methodology VERSANT bDNA HIV-1 RNA 3.0 Assay. The results showed that Group 1 (n = 43) showed anti-retroviral resistance in the study Gagliani, 11 patients remained undetectable for viral load count, 11 patients became detectable, which resulted in 22 patients with counts data lymphocytes CD4 and CD8. There were no 21 patients. Group 2 (n = 37), six patients remained undetectable for the 12 viral load and became undetectable. Lymphocyte counts CD4 and CD8 was possible in 17 patients. There were no 19 patients in this group. The median viral load of the 11 Group 1 patients detectable was 9,020 copies of the virus and mean CD4 lymphocyte counts were (731) and CD8 (2182). In Group 2, the average viral load detectable patients was 11,355 copies and the average CD4 lymphocyte counts were (727) and CD8 (1343). Comparing the average of Gagliani study with a cohort of 10 years, observed that both the Group 1 improved the number of lymphocytes, which were CD4 (389) and CD8 (890) and a decrease in mean viral load (9519) that it was 13,633. In group 2 there was also an improvement in CD4 lymphocyte counts (514) and CD8 (978) in the previous study, however there was a big difference in the mean viral load, from 61 to 11,355 viral copies in the cohort of 10 years. The initial viral loads determined virologic rebound time of each group as well as mutations were determinant in the outcome of therapeutic efficacy. Completion of this 10-year cohort observed that there was an improvement in mean CD4 and CD8 lymphocytes, however viremia became elevated in the group that had no resistance to ARV. Issues such as adherence to treatment, concomitant diseases, pharmacogenetics aspects or even resistance to the changes, may have contributed to the resurgence of the virus in previously undetectable patients.

Keywords: Cohort. Virological failure. Viral load. HIV-1. Lymphocytes CD4 and CD8. Anti-retrovirals.



## INTRODUÇÃO

O monitoramento imunológico pela contagem de Linfócitos TCD4 e virológico pela contagem da carga viral de portadores do vírus HIV-1 ao longo dos anos é uma importante ferramenta na compreensão da patogênese da doença e sua correlação com o tratamento anti-retroviral (ARV).<sup>1,2</sup> Diversos estudos de coorte vêm demonstrando características importantes observadas no acompanhamento dos infectados pelo vírus.<sup>3,6</sup>

Peculiaridades concomitantes como resistências aos ARVs, não adesão ao tratamento, doenças simultâneas, tempo de início do tratamento terapêutico, carga viral detectável por períodos longos,<sup>7</sup> particularidades do vírus como os mecanismos de latência<sup>8</sup> e polimorfismos nos transportadores e metabolizadores dos ARVs cooperam para uma complexidade no quadro da doença.<sup>9</sup>

Recentemente há estudos que observam o acompanhamento dos portadores de HIV-1 ao longo dos anos e ressaltam a preocupação no controle de novas infecções e do sucesso ao tratamento ARV. Op de Coul e colaboradores no estudo de uma coorte de 18 anos na Holanda, em que a distribuição de anti-retrovirais e a testagem de diagnóstico são amplamente disponíveis e acessíveis, ainda é notável o diagnóstico tardio e consequente agravamento de pacientes com Linfócitos TCD4 < 350 células/ml para a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).<sup>10</sup> No estudo de coorte de 4 anos de Kim e colaboradores realizado na Coreia do Sul observou-se a importância da necessidade da genotipagem para correto uso dos ARVs, pois a prevalência de portadores com vírus resistentes e com múltiplas resistências é maior do que estudos anteriores.<sup>11</sup>

No estudo realizado por Gagliani (2009) em 80 pacientes recém diagnosticados com o vírus HIV-1 no ano de 2001 no município de Santos,<sup>12,13</sup> a cidade com altos níveis de resistência primária e subtipos recombinantes B/F no estado de São Paulo-Brasil,<sup>14</sup> foram observadas as características imunológicas e virológicas no início do acompanhamento e nos períodos de 3 meses, 6 meses e 12 meses após o diagnóstico, além das determinações dos fenótipos e genótipos virais do grupo estudado. A análise destas características permitiu separar estes pacientes em dois grupos distintos. Um grupo (n=43) com pacientes em que se detectou uma maior prevalência de resistências aos ARVs por consequente falha virológica após os 12 meses de tratamento, confirmada pela genotipagem e pela presença de cópias virais. O segundo grupo (n=37), observou-se o sucesso da terapêutica determinada pela contagem inferior a 50 cópias/ml e raros com mutações virais<sup>12,13,15</sup>.

No trabalho reportado aqui, estes pacientes (n=80) do estudo de Gagliani foram observados após 10 anos de diagnóstico e verificadas as características imunológicas (TCD4/TCD8), virológicas (carga viral) e o monitoramento ARVs dos pacientes que fizeram acompanhamento no ano de 2011.

## MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo foi realizado tomando como referência o estudo de Gagliani, o qual realizou uma coorte avaliando pacientes matriculados no Centro de Referência em Aids de Santos - CRAIDS, uma unidade de atendimento especializada com nível de atenção secundária, pertencente à Secretaria Municipal de Saúde (SMS) da Prefeitura Municipal de Santos.<sup>12,13</sup>

A Seção Centro de Referência em Aids de Santos - Secraids, ainda destina-se a atender pacientes soro-positivos encaminhados do Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA), hospitais, políclínicas, clínicas particulares de Santos e outros municípios da região do litoral santeista - São Paulo - Brasil.

No estudo de Gagliani selecionou-se 594 pacientes entre os anos de 2000 e 2001. Dentre estes pacientes apenas 315 apresentavam catalogados os resultados de

contagem de Linfócitos TCD4 e TCD8 utilizando-se de Citometria de Fluxo pela metodologia da empresa *Becton Dickinson* (USA) - FACSCount e a contagem de carga viral para HIV-1 utilizando-se da técnica NASBA (NUCLI SENS). Na amplificação baseada na sequência de ácidos nucleicos desenvolvida pela *Organon Teknika* (USA). Apenas 80 pacientes fizeram parte do estudo para a realização de Genotipagem do vírus HIV-1. Estes pacientes eram virgens de tratamento de ARVs no início de seu estudo, e foram divididos em dois grupos. O grupo 1 (n=43) representou os pacientes que após a introdução ao tratamento aos ARVs não conseguiram atingir os níveis de quantificação de carga viral inferior a 50 cópias/ml, ou seja, a carga viral manteve-se detectável após 6 meses de tratamento. O grupo 2 (n=37) representou os pacientes que conseguiram após o tratamento de ARVs atingir a indetectação de cópias virais após 6 meses de tratamento.<sup>12,13</sup>

Com isso, este trabalho utilizou-se dos mesmos 80 pacientes do estudo de Gagliani, dos quais apenas 21 pacientes do grupo 1 e 17 pacientes do grupo 2 fizeram parte deste trabalho por se incluírem no critério de inclusão ao realizarem acompanhamento laboratorial no ano de 2011, ou seja, 10 anos após o diagnóstico da doença.

#### Quantificação dos Linfócitos TCD4 e TCD8

As quantificações dos Linfócitos TCD4 e TCD8, foram realizadas por Citometria de Fluxo pela metodologia disponibilizada pela *Becton Dickinson Biosciences* (USA) por marcadores monoclonais para os receptores CD4, CD8, CD3 e CD45.

#### Quantificação de Cópias Virais

As quantificações das cargas virais do HIV-1 dos pacientes foram realizadas por amplificação de sondas marcadas pela metodologia disponibilizada pela *Siemens VERSANT HIV-1 RNA 3.0* (*Siemens HealthCare Diagnostics Incorporation*).

#### Dados Laboratoriais

O acesso às informações ocorreu pela utilização do software de Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SI SCEL) pela Rede Nacional de Contagem de Linfócitos TCD4+/TCD8+ e Carga Viral do Ministério da Saúde do Brasil. O levantamento dos dados virológicos e imunológicos permitiram o completo histórico dos pacientes de cada realização laboratorial desde sua inscrição no programa de atendimento.

#### RESULTADO

Os resultados permitiram observarmos as correlações entre os dois estudos, início do diagnóstico, 48 semanas e após dez anos do diagnóstico.

No Grupo 1, durante todos os anos as médias das contagens de Linfócitos TCD4 e TCD8 sempre se mantiveram superiores às contagens do início do diagnóstico (331/889) que após dez anos do diagnóstico (731/1403) representou um aumento de 87,9% de TCD4 e 57,6% de TCD8. As médias de carga viral do início do diagnóstico (140.316 cópias/ml), 48 semanas (13.633 cópias/ml) e dez anos após diagnóstico (9.020 cópias/ml) demonstram uma redução de 30,2% neste grupo (Grupo 1). Nos 10 pacientes com cargas virais detectáveis, apenas 5 eram pacientes com resistência viral. Observou-se trocas de ARVs nestes pacientes detectáveis, em que 3 pacientes trocaram da classe de ITRNN para IP (EFZ por RTV e ATV; NVP por RTV e ATV; NVP por RTV e LPV/r), um paciente inseriu a classe de II (RAL).

Dos pacientes indetectáveis do Grupo 1, um paciente inseriu um ARV IP (LVP/r), 3 pacientes trocaram ITRNN por IP (EFZ por LVP/r; AFZ por ATV, RTV e RAL (II); EFZ por RTV e DRV). As melhoras nas médias das cargas virais evidenciam que nem todos com mutações sofreram falha terapêutica ao final de dez anos.



Conforme a tabela 2, no grupo 2 as médias de contagens de Linfócitos TCD4/TCD8 foram se elevando no decorrer dos dez anos, como ocorreu com o Grupo 1, atingindo uma média de 727/1343, que representou um aumento de 41,4% para TCD4 e de 37,3% para TCD8 comparados com os pacientes do início do diagnóstico 514/978. A média da carga viral após dez anos do diagnóstico foi 11.355 cópias/ml sendo que, após 48 semanas era de 61 cópias/ml, representando um aumento de 18,5% num grupo em que dos 37 pacientes, apenas um apresentava carga viral detectável conforme a tabela 1, perfazendo um total de 6 (33,3%) pacientes com cargas virais detectáveis contra 12 (66,7%) indetectáveis. Após dez anos do diagnóstico foram prescritas as mesmas classes de fármacos usados em todos os pacientes no ano de 2001, com exceção de 2 pacientes, um dos quais (3768) trocou a classe de IP (IDV e RTV) para classe de ITRNN (EFZ), e o outro (4052) trocou a classe de ITRNN (NVP) pela classe de IP (ATV e RTV).

## DISCUSSÃO

Com relação ao grupo 1, os valores unitários dos Linfócitos TCD4 e TCD8 e a presença de apenas um paciente com TCD4 < 200 demonstram uma melhora significativa neste grupo quanto às características imunológicas, tendo em vista que este grupo apresentou falha terapêutica há dez anos. Os resultados dos pacientes com TCD4 < 200 foi inconstante, porém nos dois últimos anos os valores reduziram-se para um paciente apenas.

Ainda com o grupo 1 os valores de cargas virais ao longo dos dez anos apresentaram grande variação, com um grande pico no ano de 2007 e com carga viral média de 9.020 cópias/ml (log: 3,95).

Com o grupo 2, os valores unitários dos Linfócitos TCD4 e TCD8 e a presença de apenas um paciente com TCD4 < 200 demonstram uma melhora significativa neste grupo quanto às características imunológicas, tendo em vista que este grupo apresentou falha terapêutica há dez anos.

As cargas virais do Grupo 2 apresentaram valores inconstantes, porém sempre detectáveis em todos os anos desta coorte. O paciente (4052) foi o paciente que mais contribuiu para o aumento das médias das cargas virais com uma quantificação de 114.662 cópias/ml (log: 5,05).

Segundo o estudo de coorte de Kazanjian<sup>16</sup> em 214 pacientes, com uma média de 92 células/μl de TCD4, observaram-se as cargas virais e os valores de TCD4 durante 42,3 meses (3,5 anos) demonstrando que cargas virais acima de 5.000 cópias (log: 3,69) representam um fator de risco significativo, independentemente do valor de TCD4, o que acontece particularmente em maior número no grupo.

No trabalho de 16 coortes que abrangeu 60 regiões da América do Norte, Deeks e colaboradores<sup>17</sup> avaliou em 9 anos as falhas do tratamento anti-retroviral em 42.790 pacientes dos quais 7.159 falharam na terapia. A mortalidade após a segunda falha virológica ocorreu em 26% dos casos em até 5 anos. Neste estudo menciona que um histórico de Aids, baixa quantidade de Linfócitos TCD4 e valores altos de cargas virais foram independentemente associados com a mortalidade. Embora esse estudo não tenha efetuado uma correlação entre a genotipagem nos indivíduos com segunda falha terapêutica, sua conclusão remete a importância observada no Grupo 1, onde encontramos uma segunda falha aos anti-retrovirais.

No estudo de coorte de O'Connor<sup>18</sup> realizado no Reino Unido, verificou-se que dos 13.556 participantes, 15% pararam o tratamento de anti-retrovirais em algum momento do estudo. Destes participantes que pararam os ARTs, 10% pararam no primeiro ano, 14% após 3 anos e 17% em 5 anos do início do estudo e que a presença da carga viral acima de 200 cópias pode ocorrer em pacientes antes indetectáveis. Embora as cargas virais tiverem diminuído ao longo do estudo, a presença de pacientes detectáveis ainda pode

ser detectável depois de 10 anos de início de tratamento ART. Independente do conhecimento dos pacientes com resistência ao tratamento, as falhas na eficácia do tratamento se fizeram presentes. Ocorreram falhas na supressão virológica em todos os anos, sendo 128 pacientes no 6º ano, 38 pacientes no 8º ano e 4 pacientes no 10º ano. Estas observações de falha à supressão virológica são pertinentes ao que ocorreu nos Grupo 2, pois o abandono ao tratamento é uma variável que pode estar presente nestes participantes deste estudo.

Com o estudo feito por Laprise<sup>19</sup> realizado em Montreal (Canadá) em 2.416 participantes, verificou-se falha na supressão virológica em pacientes recebendo anti-retrovirais numa observação de 12 anos. A incidência dos baixos níveis de cópias virais num intervalo de 50 a 199 cópias/ml foi de (22,7%); no intervalo de (200 a 499 cópias/ml) foi de (24,2%) e no intervalo (500 a 999 cópias/ml) o resultado foi de (58,9%), comparados a 6,6% nos pacientes indetectáveis para cópias virais. Concluiu-se que todos os intervalos descritos são passíveis de apresentarem falha virológica, ou seja, presença de cópias de (50 a 999 cópias/ml) e que o primeiro intervalo (50 a 199 cópias/ml) apresentaram o dobro do risco. Este estudo vai ao encontro dos dados observados no Grupo 1 e Grupo 2 desta coorte em que diversos pacientes mantiveram as cargas virais detectáveis ao longo dos 10 anos desta análise, o que resultou em falha virológica em especial no Grupo 1 do presente estudo.

De acordo com o estudo de Sungkanuparph,<sup>20</sup> pacientes que persistem com valores baixos de viremia (51 a 1000 cópias/mL) podem ser associados com falha virológica. De 362 pacientes observados neste estudo, 78 pacientes (27,5%) carga viral persistente em valores baixos, e em média de 5,5 anos, 39,7% destes pacientes apresentaram falha virológica. Estes dados, segundo este estudo, colocam em consideração para que haja um tratamento otimizado com estudo intervencionais a fim de que se diminua a falha virológica. Estas observações são relevantes ao observarmos os indivíduos desta dissertação em que anualmente cooperaram para a elevação das médias das cargas virais ao longo dos dez anos como descrito no Grupo 2.

Cerca de 30% dos portadores do vírus HIV-1 em terapia anti-retroviral não consegue aumentar a contagem de linfócitos TCD4 em completa supressão viral e são classificados como não responsivos imunologicamente. Ainda não é estabelecido os mecanismos que não permitem a recuperação imunológica.<sup>21</sup> Entretanto há estudos que demonstram que esta característica não responsiva e consequente falha viral, pode se dar por contribuírem com um quadro inicial de altos níveis de cópias virais com contagens baixas de linfócitos TCD4, baixa aderência ao tratamento e resistência viral. A idade avançada também é colocada com um fator na baixa reconstituição imunológica.<sup>22</sup> Polimorfismos nos genes dos receptores Fas (CD95), nos genes Fas ligante (CD178), o gene da L-6 e os genes envolvidos nos receptores de MHC também podem contribuir para a falta de recuperação.<sup>23,24</sup> Estas observações mostram uma relação não encontrada nos grupos observados neste estudo em questão, pois praticamente 100% dos pacientes com cargas virais detectáveis, apresentam a contagem de linfócitos TCD4 dentro dos valores de referências.

Separando os pacientes do Grupo 1 (Tabela 3) conforme o intervalo de cargas virais antes do tratamento, obtemos 3 pacientes (14,3%) com cargas virais iniciais < 10.000 cópias/ml, 7 (33,3%) pacientes no intervalo de 10.000 a 100.000 cópias/ml, 10 pacientes (47,6%) no intervalo de 100.000 a 500.000 cópias/ml e 1 (4,8%) paciente com carga viral superior a 500.000 cópias/ml de vírus. A média de anos com cargas virais detectáveis em pacientes com cargas virais iniciais < 10.000 cópias/ml foi de 4 anos. Nos intervalos de 10.000 a 100.000 cópias/ml foi de 6,8 anos, entre 100.000 a 500.000 cópias/ml foi de 7,4 anos e de 10 anos na carga viral superior a 500.000 cópias.

Ainda no Grupo 1 (Tabela 3) dos 10 pacientes indetectáveis, a combinação de IP com ITRN apresentou 60% de eficácia nos pacientes indetectáveis (n=6) e a combinação de inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos ITRN com ITRNN foi de 40% de eficácia (n=4) nos pacientes indetectáveis.



Com relação ao Grupo 2 (tabela 3), a separação dos pacientes conforme as cargas virais iniciais antes do tratamento menores que 10.000 cópias/ml (log: <4,00) foi de 4 (22, 22%) pacientes com a média de cargas virais detectáveis de 4 anos. No intervalo de 10.000 a 100.000 cópias/ml (log: 4,00 a log: 5,00) a média de detectáveis foi de 6,75 anos em 4 (22, 22%) pacientes, no intervalo de 100.000 a 500.000 cópias/ml (log: 5,00 a log: 5,69) foi de 4,25 anos em 4 (22, 22%) pacientes e acima de 500.000 cópias/ml (log: > 5,69) foi de 2,83 anos detectáveis em 6 (33, 33%) pacientes.

Dos pacientes deste Grupo 2 que apresentaram cargas virais indetectáveis após 10 anos, 4 pacientes (33, 33 %) consistiam no uso terapêutico de dois IP (ATV e RTV; RTV e SQV) ou combinados com ITRN (AZL) e 7 pacientes (58, 33 %) a terapia era com ITRN, combinados com ITRNN (AZL com NVP; TDF e 3TC com EFZ; AZT e 3TC com EFZ).

O estudo de Jose<sup>25</sup> demonstrou num estudo de 14.477 participantes, 1289 (17%) apresentaram o rebote em 3,5 anos, ou seja, o ressurgimento de cópias virais após terem suprimido sua replicação. A maioria dos participantes (42%) obteve a supressão virológica dentro de 3 meses após o uso de anti-retrovirais e 40% dos participantes alcançaram a supressão de 3 a 6 meses após início do tratamento, 15% entre 6 e 12 meses e menos que 5 % alcançaram em mais de um ano recebendo ARV. O estudo mostrou grande significância com relação ao valor de carga viral inicial antes do tratamento. Os participantes que apresentavam cargas virais no intervalo de 100.000 a 500.000 cópias/ml tinham 34% mais chances de rebotarem se comparados aos participantes que estivessem no intervalo de 10.000 a 100.000 cópias/ml e 67% mais chances de rebotarem se suas cargas virais fossem superiores a 500.000 cópias/ml.

O grupo 2, foi o grupo que apresentou supressão virológica e depois apresentaram rebote e persistência durante anos e que, conforme as cargas virais iniciais dos portadores do vírus HIV-1, existe a possibilidade do rebote e a permanência de anos detectáveis durante o regime de ARVs. Ainda no Grupo 2, era esperado que os intervalos superiores a 100.000 cópias/ml (log: 5,00) representassem mais anos de virêmia como ocorreu como Grupo 1, o que pode ser um fator que contribuiu por ser este grupo com menor presença de mutações aos anti-retrovirais.

Gagliani<sup>12</sup> destacou alguns pacientes dos dois grupos com suas respectivas mutações, sendo 20 pacientes do Grupo 1 (n=43) e 5 pacientes do Grupo 2 (n=37). Baseado nestes destaques dos perfis virológicos retratados neste estudo, são apresentados na (Tabela 1) os pacientes que entraram nos critérios de inclusão desta dissertação, representando 8pacientes (18,6%) do Grupo 1 e 2 pacientes (5,4%) do Grupo 2.

A falha virológica após as 48 semanas do estudo de Gagliani (2011) é observada no grupo 1 com cargas virais detectáveis tendo em vista a presença de mutações e suas respectivas resistências terapêuticas (em vermelho na Tabela 2).

Os pacientes indetectáveis no Grupo 1 após 10 anos de acompanhamento laboratorial trocaram as drogas as quais apresentavam resistência. O paciente 3816 com a mutação M184V que usava em seu início de tratamento zidovudina (AZT - ITRN), indinavir (IDV - IP) e Lamivudina (3TC - ITRN) sendo resistente para esta última, trocaram o inibidor de protease (IP) por outros dois inibidores de proteaseatazanavir (ATV) e Ritonavir (RTV), mantendo o AZT e o 3TC. O paciente 3958 com a mutação M184M, fez a uso de AZT (ITRN), nelfinavir (NFV - IP) e 3TC (ITRN) sendo resistente para esta última, trocou o inibidor de protease pelo inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo Efavirenz (EFZ), além de manter o 3TC. Já o terceiro paciente indetectável 4072 com as mutações K103N e P225H, fez a uso das drogas AZT (ITRN), 3TC (ITRN) e EFZ (ITRNN), sendo resistente para esta última, trocou o EFZ pelos inibidores de protease ATV e RTV, bem como retirou o EFZ, mas manteve o AZT (Tabela 2).

Ainda com o Grupo 1, 2 pacientes (4,6%) apresentavam as cargas virais persistentes nos 10 anos de observação desta coorte, e suas mutações eram T215DE (ITRN) e K103N (ITRNN) respectivamente. As drogas usadas por estes dois pacientes não

apresentavam resistências para estas mutações, e a persistência virológica pode ter contribuído para o ressurgimento de novas mutações que cooperariam para a falha virológica das drogas em uso nestes 10 anos.

Com relação ao Grupo 2 também da Tabela 2, observa-se que a falha virológica em 1 paciente (3877) persiste por ainda ter feito uso de drogas resistentes a sua mutação (Y188L (ITRNN) e M184V (ITRN)). Outro paciente do Grupo 2 apresentou as mutações na protease (M46L e A71V), configurando baixa resistência a droga IDV em uso, além do uso concomitante de AZT (ITRN), RTV (IP) e 3TC (ITRN) o que fez com que atingisse a supressão virológica em 48 semanas. A droga resistente foi retirada de sua terapia e acrescentou-se o inibidor de protease SQV, permitindo sua supressão virológica nos 10 anos desta coorte.

CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS E IMUNOLÓGICAS EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS PELO VÍRUS HI-V-1 APÓS DEZ ANOS DE TRATAMENTO DE ANTIRETROVIRAIS NO MUNICÍPIO DE SANTOS - SP, BRASIL / SOROLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS DIAGNOSED BY THE HI-V-1 VIRUS AFTER TEN YEARS OF ANTIRETROVIRAL TREATMENT IN THE MUNICIPALITY OF SANTOS - SP, BRAZIL

Tabela 1. GRUPO 1 - Características virológicas e imunológicas dos pacientes virgens de tratamento, após 48 semanas, com 10 anos após o diagnóstico e com o uso de ARVs iniciados (2001) e finais (2011).

Pront	Mutações p/ ITRN	Mutações p/ IRTNN	TCD4 virgens de ARV	TCD8 virgens de ARV	C. Viral virgens de ARV	TCD4 48 sem	TCD8 48 sem	C. Viral 48 sem	TCD4 (2011)	TCD8 (2011)	C. Viral (2011)	ARV - Início	ART - Coorte 10 anos
3807	T69N	SEM MUTAÇÃO	132	1025	140000	218	561	26380	*	*	*	AZT/EFZ/3TC	não incluído na coorte
3816	M184V	SEM MUTAÇÃO	25	344	190000	179	1076	5595	328	1007	< lim.	AZT/IDV/3TC	ATV - RTV - TDF - AZL
3823	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	461	1326	110000	713	1016	7.432	1140	2282	< lim.	ABC/AZT/3TC	3TC - LPV/r - TDF
3829	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	284	1247	6000	275	2000	4800	*	*	*	AZT/NVP/3TC	não incluído na coorte
4044	K70R, M184V	K103N, P225H	310	797	7000	461	830	47084	*	*	*	D4T/EFZ/3TC	não incluído na coorte
3856	T215DE	SEM MUTAÇÃO	45	860	97000	357	1335	891	286	1239	31	D4T/IDV/RTV	TDF - 3TC - RTV - FAPV
3863	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	159	1402	14000	335	1811	2300	*	*	*	AZT/NFV/3TC	não incluído na coorte
3864	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	297	463	11000	383	683	4700	*	*	*	AZT/NVP/3TC	não incluído na coorte
3900	SEM MUTAÇÃO	K103N	459	657	150000	449	657	35480	*	*	*	D4T/EFZ/3TC	não incluído na coorte
3909	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	536	1042	200000	650	695	8025	1206	1046	< lim.	D4T/EFZ/3TC	3TC - RTV - TDF - DRV - RAL
3912	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	266	669	180000	313	400	50	880	797	104	DDI/D4T/3TC	AZT - 3TC - RTV - ATV
3958	T69FIL, K70KN, M184IM	SEM MUTAÇÃO	571	2000	40000	257	1967	2300	222	1720	< lim.	AZT/NFV/3TC	EFZ - AZL
3959	SEM MUTAÇÃO	K103N	803	770	31000	360	1032	22345	510	876	65053	AZT/NVP/3TC	AZT - 3TC - RTV - ATV
3991	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	291	584	110000	156	307	730	414	660	< lim.	AZT/NVP/3TC	*
3992	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	43	338	2000000	328	810	50	959	2119	4874	AZT/NFV/RTV	*
4010	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	533	654	37000	769	856	3200	1010	1803	462	D4T/NFV/3TC	TDF - 3TC - DRV - RAL
4024	SEM MUTAÇÃO	K103N	195	724	41000	63	264	218032	*	*	*	D4T/EFZ/3TC	não incluído na coorte
4054	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	380	1690	19000	412	2000	847	1155	2074	< lim.	AZT/NFV/3TC	3TC - LPV/r - TDF
4056	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	438	761	22000	334	670	1230	*	*	*	AZT/EFZ/3TC	não incluído na coorte
3769	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	113	972	300000	154	585	4230	*	*	*	AZT/EFZ/3TC	não incluído na coorte
4092	V75M	SEM MUTAÇÃO	197	655	160000	199	980	9830	873	1876	5518	AZT/NFV/3TC	TDF - 3TC - RTV - ATV
3770	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	142	954	290000	378	645	700	1160	1184	< lim.	AZT/RTV/3TC	NVP - AZL
3825	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	64	476	49000	268	619	173	587	1051	< lim.	AZT/EFZ/3TC	LPV/r - AZL
3826	M184V	V108I	290	1047	23000	200	540	9890	*	*	*	AZT/EFZ/3TC	não incluído na coorte
3850	M184V	SEM MUTAÇÃO	161	674	88000	138	490	21340	*	*	*	AZT/EFZ/3TC	não incluído na coorte
3884	SEM MUTAÇÃO	M230L	339	781	580000	461	685	1451	*	*	*	D4T/EFZ/3TC	não incluído na coorte
3885	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	660	825	160000	398	489	67000	*	*	*	AZT/EFZ/3TC	não incluído na coorte
3900	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	459	657	150000	489	534	3820	*	*	*	D4T/EFZ/3TC	não incluído na coorte
4091	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	259	590	2500	550	869	2606	*	*	*	NVP/D4T/3TC	não incluído na coorte
3911	M184I	SEM MUTAÇÃO	333	1231	32000	310	861	1100	*	*	*	AZT/NVP/3TC	não incluído na coorte
3919	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	269	1460	96000	299	980	5800	680	1445	< lim.	AZT/D4T/IDV/3TC	NVP - AZL
3960	SEM MUTAÇÃO	K103N, M230LM	232	1189	25000	298	1040	9800	*	*	*	D4T/NVP/3TC	não incluído na coorte
3998	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	363	405	160000	498	730	980	325	645	82371	AZT/NVP/3TC	*
4041	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	142	439	76000	340	768	6590	*	*	*	D4T/NFV/3TC	não incluído na coorte
4051	SEM MUTAÇÃO	Y181C	262	567	130000	485	817	182	885	1594	25	NFV/D4T/3TC	LVP/r - TDF - AZL
4090	T215S	Y181V	87	361	60000	178	512	18200	*	*	*	AZT/IDV/3TC	não incluído na coorte
4022	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	591	518	6900	430	580	3280	136	664	667	AZT/NVP/3TC	AZT - 3TC - LPV - RTV
4097	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	646	302	1400	575	489	50	1143	1530	< lim.	AZT/EFZ/3TC	EFZ - AZL
4009	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	514	1609	11000	312	980	3830	*	*	*	D4T/SQV/3TC	não incluído na coorte
3847	M184V	Y181C	320	1179	3800	489	730	18340	*	*	*	AZT/NVP/3TC	não incluído na coorte
3824	M184MV, G333E	SEM MUTAÇÃO	772	1685	190000	628	2000	4891	756	2785	30311	AZT/EFZ/3TC	AZT - 3TC - EFZ
3873	SEM MUTAÇÃO	K103N	504	892	26000	1102	1072	155	*	*	*	D4T/EFZ/3TC	não incluído na coorte
4072	SEM MUTAÇÃO	K103N, P225H	279	1411	8000	554	1314	530	702	1070	< lim.	AZT/EFZ/3TC	ATV - RTV - AZL



Tabela 2. GRUPO 2 - Características virológicas e imunológicas dos pacientes virgens de tratamento, após 48 semanas, com 10 anos após o diagnóstico e com o uso de ARVs iniciados (2001) e finais (2011).

Pront.	Mutações p/ IRTNN	Mutações p/ ITRN	CD4 virgens de ARV	CD8 virgens de ARV	C.Viral virgens de ARV	TCD4 48 sem	TCD8 48 sem	C. Viral 48 sem	TCD4 (2011)	TCD8 (2011)	C. Viral (2011)	ARV início	ART - 2011
3768	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	185	884	770000	626	1542	50	838	2021	3941	D4T/IDV/RTV	EFZ - AZL
3784	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	83	889	120000	402	723	50	*	*	*	D4T/NVP/3TC	*
3797	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	1851	1246	160000	219	1275	50	466	886	< lim.	AZT/EFZ/3TC	EFZ - AZL
3805	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	242	865	24000	712	609	50	*	*	*	AZT/EFZ/3TC	*
3836	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	102	263	89000	379	876	50	132	991	79819	DDI/D4T/NFV	TDF - RTV - ATV
3843	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	398	1055	110000	517	470	50	*	*	*	D4T/EFZ/3TC	*
3865	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	429	1362	220000	1193	1339	50	*	*	*	D4T/NVP/3TC	*
3874	SEM MUTAÇÃO	M184V	344	1455	480000	606	1071	50	888	1048	< lim.	AZT/NVP/3TC	NVP - AZL
3877	Y188L	M184V	1035	834	120000	802	730	50	1045	1001	5671	D4T/EFZ/3TC	AZT - 3TC - EFZ
3902	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	281	1514	390000	194	1461	50	*	*	*	D4T/IDV/3TC	*
3904	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	28	1663	250000	575	1860	50	734	1241	< lim.	AZT/RTV/IDV/3TC	ATV - RTV - AZL
3925	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	494	612	150000	740	592	50	527	1769	< lim.	AZT/NVP/3TC	ATV - RTV - AZL
3932	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	259	2000	540000	646	1807	50	1920	2136	< lim.	AZT/IDV/RTV/3TC	RTV - SQV - AZL
3954	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	26	223	420000	219	750	50	*	*	*	AZT/NVP/3TC	*
3986	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	72	504	580000	167	345	50	986	1142	< lim.	AZT/EFZ/3TC	EFZ - 3TC - TDF
4003	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	342	1860	7700	446	1401	50	256	1457	< lim.	D4T/NFV/3TC	LPV/r - AZL
4052	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	483	760	93000	598	830	50	*	*	114622	AZT/NVP/3TC	AZT - 3TC - RTV - ATV
4070	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	37	665	160000	213	744	50	*	*	*	IDV/RTV/D4T	*
4074	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	302	1180	47000	698	940	50	625	574	< lim.	AZT/EFZ/3TC	EFZ - AZL
3772	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	326	1295	53000	190	385	50	620	1481	< lim.	AZT/EFZ/3TC	EFZ - AZL
3806	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	25	208	7000	56	398	490	*	*	*	AZT/IDV/RTV/3TC	*
3866	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	247	1462	23000	743	1123	50	*	*	*	ABC/AZT/3TC	*
3927	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	526	891	45000	1345	1123	50	*	*	*	AZT/EFZ/3TC	*
3935	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	1019	1088	32000	980	1230	50	*	*	*	AZT/EFZ/3TC	*
3948	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	209	501	28000	430	969	50	*	*	*	AZT/DDI/RTV	*
3949	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	319	439	43000	440	755	50	*	*	*	AZT/NVP/3TC	*
3965	K103N, Y181C	SEM MUTAÇÃO	236	653	5100	926	1631	50	731	888	< lim.	AZT/NVP/3TC	NVP - AZL
3971	SEM MUTAÇÃO	M41W, K219N	151	938	59000	290	392	50	*	*	*	AZT/NVP/3TC	*
3978	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	654	1319	31000	430	560	50	*	*	*	D4T/NVP/3TC	*
4087	V108I	SEM MUTAÇÃO	796	1472	600000	642	973	50	673	875	< lim.	AZT/NVP/3TC	NVP - AZL
4094	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	39	128	650000	178	823	50	*	*	*	AZT/EFZ/3TC	*
4103	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	566	1303	150000	512	1023	50	772	1280	147	AZT/NVP/3TC	AZT - 3TC - NVP
4037	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	37	895	3400	325	1169	50	750	1526	< lim.	AZT/EFZ/3TC	EFZ - AZL
3870	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	241	1040	21000	388	845	50	*	*	*	D4T/NFV/3TC	*
3786	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	57	224	6000	251	1007	50	*	*	*	DDI/NVP/RTV	*
3814	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	391	742	5700	622	1211	50	405	2520	189	AZT/D4T/IDV/3TC	TDF - 3TC - DRV - RTV
3852	SEM MUTAÇÃO	SEM MUTAÇÃO	485	1425	12000	332	1230	50	*	*	*	AZT/EFZ/3TC	*

Tabela 3. Perfil de resistência e mudança no tratamento. Carga Viral inicial, 48 semanas e 10 anos após o diagnóstico do grupo 1 e 2.

Pac.	C. V. (início)	Mutação	ARV (início)	C.V. (48 semanas)	ARV (10 anos)	C.V. (10 anos)	Anos com C.V. Detectável	Troca de Classe de ARV
<b>Grupo 1</b>								
3816	190000 - log: 5,3	M184V (ITRN)	<b>AZT</b> (ITRN): SENSÍVEL, <b>IDV</b> (IP), <b>3TC</b> (ITRN): ALTA RESISTÊNCIA	5595 - log: 3,7	<b>ATV</b> (IP), <b>RTV</b> (IP), <b>TDF</b> (ITRN): SENSÍVEL, <b>AZT</b> (ITRN): SENSÍVEL, <b>3TC</b> (ITRN): ALTA RESISTÊNCIA	indet.	9 ANOS	NÃO
3856	97000 - log: 5,0	T215DE (ITRN)	<b>D4T</b> (ITRN): BAIXA RESISTÊNCIA, <b>3TC</b> (ITRN): SENSÍVEL, <b>RTV</b> (IP)	891 - log: 2,9	<b>TDF</b> (ITRN): SENSÍVEL, <b>3TC</b> (ITRN): SENSÍVEL, <b>RTV</b> (IP)	31 - log: 1,5	10 ANOS	NÃO
3958	40000 - log: 4,6	M184M	<b>AZT</b> (ITRN): SENSÍVEL, <b>NFV</b> (IP), <b>3TC</b> (ITRN): ALTA RESISTÊNCIA	2300 - log: 3,3	<b>EFZ</b> (ITRNN): SENSÍVEL, <b>AZT</b> (ITRN): SENSÍVEL	indet.	5 ANOS	IP → ITRNN
3959	31000 - log: 4,5	K103N	<b>AZT</b> (ITRN): SENSÍVEL, <b>NVP</b> (ITRNN): ALTA RESISTÊNCIA, <b>3TC</b> (ITRN): SENSÍVEL	22345 - log: 4,3	<b>AZT</b> (ITRN): SENSÍVEL, <b>3TC</b> (ITRN): SENSÍVEL, <b>RTV</b> (IP)	65053 - log: 4,8	10 ANOS	ITRNN→IP
4092	160000 - log: 5,2	V75M (ITRN)	<b>AZT</b> (ITRN): BAIXA RESISTÊNCIA, <b>NFV</b> (IP), <b>3TC</b> (ITRN): SENSÍVEL	9830 - log: 3,9	<b>TDF</b> (ITRN): SENSÍVEL, <b>3TC</b> (ITRN): SENSÍVEL, <b>RTV</b> (IP), <b>ATV</b> (IP)	5518 - log: 3,7	9 ANOS	NÃO
4051	130000 - log: 5,1	Y181C - (ITRNN)	<b>NFV</b> (IP), <b>D4T</b> (ITRN): SENSÍVEL, <b>3TC</b> (ITRN): SENSÍVEL	182 - log: 2,3	<b>LVP/r</b> (IP), <b>TDF</b> (ITRN): SENSÍVEL, <b>AZT</b> (ITRN): SENSÍVEL	25 - log: 1,4	7 ANOS	NÃO
3824	190000 - log: 5,3	M184MV	<b>AZT</b> (ITRN): SENSÍVEL, <b>EFZ</b> (ITRNN): SENSÍVEL, <b>3TC</b> (ITRN): ALTA RESISTÊNCIA	4891 - log: 3,7	<b>AZT</b> (ITRN): SENSÍVEL, <b>EFZ</b> (ITRNN): SENSÍVEL, <b>3TC</b> (ITRN): ALTA RESISTÊNCIA	30311 - log: 4,5	7 ANOS	NÃO
4072	8000 - log: 3,9	K103N, P225H (ITRNN)	<b>AZT</b> (ITRN): SENSÍVEL, <b>EFZ</b> (ITRNN): ALTA RESISTÊNCIA, <b>3TC</b> (ITRN): SENSÍVEL	530 - log: 2,7	<b>ATV</b> (IP), <b>RTV</b> (IP), <b>AZT</b> (ITRN): SENSÍVEL	indet.	2 ANOS	ITRNN→IP
<b>Grupo 2</b>								
3877	120000 - log: 5,1	Y188L (ITRNN); M184V (ITRN)	<b>D4T</b> (ITRN) : SENSÍVEL, <b>EFZ</b> (ITRNN): ALTA RESISTÊNCIA, <b>3TC</b> (ITRN): ALTA RESISTÊNCIA	50 - log: 1,69	<b>AZT</b> (ITRN): SENSÍVEL, <b>EFZ</b> (ITRNN): ALTA RESISTÊNCIA, <b>3TC</b> (ITRN): ALTA RESISTÊNCIA	5671 - log: 3,7	8 ANOS	ITRN → ITRN
3932	540000 - log: 5,7	M46L,A71V	<b>AZT</b> (ITRN), <b>IDV</b> (IP): BAIXA RESISTÊNCIA, <b>RTV</b> (IP), <b>3TC</b> (ITRN)	50 - log: 1,69	<b>RTV</b> (IP), <b>SQV</b> (IP), <b>AZT</b> (ITRN)	indet.	não	ITRN → ITRN; IP → IP

## CONCLUSÃO

A coorte de 10 anos observou que houve uma melhora nas médias de linfócitos TCD4 e TCD8 em ambos grupos acompanhados, entretanto a viremia tornou-se elevada no grupo que não apresentava resistência aos ARV no grupo 2, e por supressão virológica, permaneceriam no estado de indetectáveis.

Questões como adesão de tratamento, doenças concomitantes ou mesmo falha terapêutica para os genótipos podem ter contribuído para o ressurgimento de vírus com mutações nos pacientes indetectáveis. Mesmo com o conhecimento da genotipagem viral para o uso adequado das drogas antirretrovirais, a presença de polimorfismos nos transportadores de efluxo e influxo, assim como nos citocromos metabolizadores dos antirretrovirais no organismo, podem contribuir para uma alteração na farmacocinética prejudicando a eficácia na terapêutica, como mencionado nesta dissertação.

Há ainda uma questão divergente quanto à presença de cópias virais nos pacientes e de contagens de linfócitos TCD4 que se encontram dentro dos valores de referências.

A quantidade de cópias virais antes do início do tratamento com ARVs pode influenciar no rebote e permanência de anos com viremia, como indicado pelas médias de anos detectáveis dos dois grupos.

O conhecimento das mutações do vírus HIV-1 é determinante no manejo da terapia antirretroviral e sucesso na supressão virológica.

Maiores análises como a genotipagem das amostras em 2011, e a conferência do atraso na retirada dos medicamentos podem esclarecer estas discordâncias entre a carga viral e os linfócitos TCD4, bem como a falha virológica observada no grupo 2.

#### REFERÊNCIAS

1. Diaz, R. S. Guia para o manuseio de resistência anti-retroviral. 1st ed. Brasil: Permanyer Brasil Publicações; Centro de Genomas, February 14, 2011. Available at: [http://www.centrodegenomas.com.br/arquivos/1/Guia\\_Resistencia\\_Anti-retroviral.pdf](http://www.centrodegenomas.com.br/arquivos/1/Guia_Resistencia_Anti-retroviral.pdf).
2. Mugavero, M. J. Comparative effectiveness of initial anti-retroviral therapy regimens: ACTG 5095 and 5142 clinical trials relative to ARTCC cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; November 1, 58(3): 253-260. [PubMed: 21857357].
3. Neogi, U. et al. Long-term efficacy of first-line anti-retroviral therapy in Indian HIV-1 infected patients: a longitudinal cohort study. *PLoS One*. 2013; 8(1), 1-7. [PubMed: 23383185].
4. Wang, J. et al. Virological outcomes and drug resistance in Chinese patients after 12 months of 3tc-based first-line anti-retroviral treatment, 2011-2012. *PLoS One*. 2014; 9(2), p1-7. [PubMed: 24516631].
5. Xu, J. et al. Prospective cohort study of HIV incidence and molecular characteristics of HIV among men who have sex with men (MSM) in Yunnan Province, China. *BMC Infectious Diseases*. 2013; 13(3), p.1-10. [PubMed: 23286213].
6. Rusine, J. et al. Low primary and secondary HIV drug-resistance after 12 months of anti-retroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected individuals from Kigali, Rwanda. *PLoS One*. 2013; 8(8), p1-10. [PubMed: 23950859].
7. Editorial. Co-infection: new battlegrounds in HIV/AIDS. *The Lancet Infectious Disease*. 2013; 13(7):559. [PubMed: 23809216].
8. Coiras, M. et al. Understanding HIV-1 latency provides clues for the eradication of long-term reservoirs. *Nature Reviews/Microbiology*, 2009. 7: 798-812. [PubMed: 19834480].
9. Michaud, et al. The dual role of pharmacogenetics in HIV treatment: mutations and polymorphisms regulating anti-retroviral drug resistance and disposition. *Pharmacol Rev*. 2012; 64(3):803-33. [PubMed: 22759796].
10. Op de Coul, E. L. et al. Factors associated with presenting late or with advanced HIV disease in the Netherlands, 1996-2014: results from a national observational cohort. 2016. 6(1):1-10. [PubMed: 26729389].
11. Kim, M. H. et al. HIV anti-retroviral resistance mutations among anti-retroviral treatment-naïve and -experienced patients in South Korea. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013. 29(12):1617-1620. [PubMed: 239527].
12. Gagliani, L. H. et al. The association between primary anti-retroviral resistance and haartvirologic failure in a developing set. *Aids Research and Human Retroviruses*. 2011; 27(3):251-256. [PubMed: 20977353].
13. GAGLIANI, L. H. Estudo da Resistência Genotípica Primária aos Antirretrovirais nos Pacientes com Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV-1) no Município de Santos / SP - Brasil. 2009. 175 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Disciplina de Infectologia - Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo. [<http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/24518>].



14. Sucupira, M. C. et al. High levels of primary anti-retroviral resistance genotypic mutations and B/F recombinants in Santos, Brazil. *AIDS Patient Care STDS*. 2007. 21: 116-128 [PubMed: 17328661].
15. Gagliani, L. H.; CASEIRO, M. M. Avaliação virológica e imunológica dos pacientes diagnosticados pelo HIV-1, no período de 2000 a 2001, matriculados no centro de referência em AIDS de Santos - SP - Brasil. *Revista UNILUS Ensino e Pesquisa*. 2007. 4(6): 5-11. Available at: <http://revista.unilus.br/index.php/ruep/articula/view/33/u2007v4n6e33>.
16. Kazanjian, P. et al. Viral load responses to HAART is an independent predictor of a new AIDS event in late stage HIV infected patients: prospective cohort study. *Journal of Translational Medicine*. 2005. 3(40): 1-7. [PubMed: 16262894].
17. Deeks, S. G. et al. Trends in multi-drug treatment failure and subsequent mortality among anti-retroviral therapy-experienced patients with HIV infection in North America. *Clinical Infectious Diseases*. 2009. 49 (10): 1582-1590. [PubMed: 19845473].
18. O'Connor, J. et al. Rate of viral load over time in people on ART in the UK collaborative HIV cohort (CHIC) study. *Journal of the International AIDS Society*. 2014. 17 (3): [PubMed: 25394036].
19. Laprise, C. et al. Virologic failure following persistent low-level viraemia in a cohort of HIV-positive patients: results from 12 years of observation. *Clinical Infectious Diseases*. 2013. 57(10): 1489-1496. [PubMed: 23946221].
20. Sungkanuparph, S. et al. Persistent low-level viraemia and virologic failure in HIV-1-infected patients treated with highly active anti-retroviral therapy. *British HIV Association*. 2006. 7(7): 437-441. [PubMed: 16925729].
21. Gazzola, L. et al. The absence of CD4+ T cell count recovery despite receipt of virologically suppressive highly active anti-retroviral therapy: clinical risk, immunological gaps, and therapeutic options. *Clinical Infectious Diseases*. 2009. 48: 328-337. [PubMed: 19123868].
22. MOORE, D. M. et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active anti-retroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2005. 40 (3): 288-293. [PubMed: 16249702].
23. NASI, M. et al. Genetic polymorphisms of Fas (CD95) and Fas Ligand (CD178) influence the rise in CD4+ T cell count after anti-retroviral therapy in drug-naïve HIV-positive patients. *Immunogenetics*. 2005. 57(9): 628-635. [PubMed: 16158329].
24. FERNANDEZ, S. et al. Recovery of CD4+ T cells in HIV patients with a stable virologic response to anti-retroviral therapy is associated with polymorphisms of interleukin-6 and central major histocompatibility complex genes. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006. 41 (1): 1-5. [PubMed: 16340466].
25. JOSE, S. et al. The impact of baseline viral load (VL) and time to viral suppression on treatment responses to first-line combination anti-retroviral therapy (Cart). 14th European AIDS Conference, Brussels, abstract PS7/3, 2013. Available at: [http://www.eacs-conference2013.com/fileadmin/templates/eacs/template\\_FILES/FINAL\\_EACS13\\_Final\\_Program\\_web.pdf](http://www.eacs-conference2013.com/fileadmin/templates/eacs/template_FILES/FINAL_EACS13_Final_Program_web.pdf).