

GISELE CRISTINA GOSUEN

**TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL INTERMITENTE EM PACIENTES COM
INFECÇÃO CRÔNICA PELO HIV: CONSEQÜÊNCIAS IMUNO-VIROLÓGICAS,
METABÓLICAS E NA COMPOSIÇÃO CORPORAL**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo - Escola Paulista de Medicina para
a obtenção do título de Mestre em Ciências.

São Paulo

2005

GISELE CRISTINA GOSUEN

**TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL INTERMITENTE EM PACIENTES COM
INFECÇÃO CRÔNICA PELO HIV: CONSEQÜÊNCIAS IMUNO-VIROLÓGICAS,
METABÓLICAS E NA COMPOSIÇÃO CORPORAL**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo - Escola Paulista de Medicina para
a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador:

Professor Doutor David Salomão Lewi

Co-orientador:

Doutor Gilberto Turcato Júnior

São Paulo

2005

Gosuen, Gisele Cristina

Tratamento Anti-retroviral Intermitente em pacientes com infecção crônica pelo HIV: consequências imunoviológicas, metabólicas e na composição corporal/ Gisele

Cristina Gosuen --São Paulo, 2005.

xvii, 76f.

Tese (Mestrado) Universidade Federal de São Paulo.
Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação.

Título em inglês: Intermittent antiretroviral treatment of chronic HIV-infected patients: immunovirological, metabolic and body composition consequences.

1. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida- quimioterapia 2. HIV 3.Terapia anti-retroviral de alta atividade 4.Interrupção do tratamento 5. Composição corporal

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
DISCIPLINA DE DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**

Chefe do Departamento:

Professora Doutora EMÍLIA INOUE SATO

Coordenadora do Curso de Pós-graduação:

Professor Doutor ARNALDO LOPES COLOMBO

GISELE CRISTINA GOSUEN

**TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL INTERMITENTE EM PACIENTES COM
INFECÇÃO CRÔNICA PELO HIV: CONSEQÜÊNCIAS IMUNO-VIROLÓGICAS,
METABÓLICAS E NA COMPOSIÇÃO CORPORAL**

Presidente da banca: Prof. Dr. Adauto Castelo Filho

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcelo de Medeiros Pinheiro

Prof. Dr. Sérgio Cimerman

SUPLENTE

Prof. Dra. Rosana Del Bianco

Aprovado em: ____/____/____

“Fruto de enganos ou de amor,
nasço de minha própria contradição.
O contorno da boca, a forma da mão, o jeito de andar
(sonhos e temores incluídos)
virão desses que me formaram.
Mas o que eu traçar no espelho
Há de se armar também
Segundo o meu desejo.

Terei meu par de asas
Cujo vôo se levanta desses
Que me dão a sombra onde eu cresço
- como debaixo da árvore,
um caule
e sua flor.”

Lya Luft
Perdas & Ganhos, 2004

Dedicatória

À minha mãe ("*in memoriam*"),
que me ensinou a ter resignação
para aceitar o que não posso mudar.

A meu pai e minha irmã.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Arnaldo Lopes Colombo que com muita paciência, não só me conduziu ao longo deste trabalho como fez-se exemplo e reforçou minha vocação.

Ao Prof. Dr. David Salomão Lewi, orientador e chefe da Unidade Ambulatorial da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM.

Ao Dr. Gilberto Turcato Júnior, co-orientador desta tese.

Às Enfermeiras Ana Paula Coutinho e Gabriela Franco, minhas melhores amigas, que vivenciaram comigo as expectativas e desafios desta etapa de minha carreira e souberam, cada uma a sua maneira, prestar apoio e incentivo.

Aos funcionários da Unidade Ambulatorial, em especial às Enfermeiras Marli e Rose, sem as quais, a realização desta tese não seria possível.

Aos funcionários dos Laboratórios de Imunologia, Retrovirologia e Virologia.

À Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM, em especial, ao Dr. Marcelo de Medeiros Pinheiro pela realização das densitometrias e pelo estímulo.

À Nutricionista Fany Govetri Sena Crispim, da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM, pela colaboração na avaliação nutricional.

Ao Estatístico, Fábio Tadeu Montesano, por ter aplicado seu conhecimento matemático para melhor entendimento dos eventos na Ciência Médica.

A Ubirajara Leme, responsável pela formatação deste trabalho.

A todos os meus amigos e colegas de trabalho que compreenderam minha ausência durante todo o período de elaboração desta tese.

Obrigada aqueles que confiaram a mim seu tratamento de maneira inquestionável, vislumbrando um futuro promissor, não só para eles, mas para tantos outros... meus pacientes.

Sumário

| | p. |
|--|-----|
| Dedicatória | vi |
| Agradecimentos..... | vii |
| Lista de figuras e gráficos..... | x |
| Lista de tabelas | xii |
| Lista de abreviaturas e símbolos | xiv |
| Resumo | xvi |
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1 Epidemiologia | 1 |
| 1.2 Patogenia..... | 4 |
| 1.3 Tratamento anti-retroviral..... | 5 |
| 1.4 Efeitos colaterais associados ao tratamento anti-retroviral..... | 6 |
| 1.4.1 Alterações metabólicas | 8 |
| 1.4.2 Lipodistrofia..... | 9 |
| 1.4.3 Diminuição da densidade mineral óssea..... | 11 |
| 1.5 Interrupção Estruturada do Tratamento Anti-retroviral..... | 12 |
| 2 OBJETIVOS | 16 |
| 3 PACIENTES E MÉTODOS..... | 17 |
| 3.1 Seleção de pacientes..... | 17 |
| 3.2 Determinação quantitativa do RNA o HIV-1..... | 18 |
| 3.3 Contagem de subpopulação de linfócitos T CD4+ e CD8+..... | 18 |
| 3.4 Avaliação metabólica e hormonal | 19 |
| 3.5 Avaliação nutricional | 20 |
| 3.5.1 Antropometria | 20 |
| 3.5.2 Bioimpedância | 20 |
| 3.5.3 Densitometria..... | 20 |

| | | |
|---------|---|----|
| 4 | RESULTADOS | 22 |
| 4.1 | Eficácia do tratamento intermitente em intervalos semanais | 23 |
| 4.1.1 | Resultados virológicos | 23 |
| 4.1.2 | Resultados imunológicos | 24 |
| 4.2 | Alterações metabólicas e insulinemia | 25 |
| 4.2.1 | Alterações metabólicas: colesterol total e frações, triglicérides e glicemia..... | 25 |
| 4.3 | Avaliação da composição corporal | 31 |
| 4.3.1 | Avaliação da densidade mineral óssea..... | 31 |
| 4.3.2 | Avaliação da gordura corporal | 32 |
| 4.3.2.1 | Avaliação antropométrica | 32 |
| 4.3.2.2 | Bioimpedância | 35 |
| 4.3.2.3 | Densitometria | 36 |
| 4.4 | Correlação entre os métodos de avaliação da composição corporal.... | 42 |
| 5 | DISCUSSÃO | 44 |
| 6 | CONCLUSÕES..... | 49 |
| 7 | REFERÊNCIAS | 50 |

Abstract

Anexos

Bibliografia consultada

Lista de figuras e Gráficos

| | p. |
|---|----|
| Figura 1 - Estimativa de adultos e crianças convivendo com HIV até o final de 2004 | 2 |
| Gráfico 1 - Variação da carga viral ao longo de 12 meses em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos a tratamento anti-retroviral intermitente | 24 |
| Gráfico 2 - Perfis individuais da contagem de linfócitos T CD4 ⁺ em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente. | 25 |
| Gráfico 3 - Perfis individuais do Colesterol total ao longo de 12 meses em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente. | 27 |
| Gráfico 4 - Perfis individuais da fração HDL do colesterol ao longo de 12 meses em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente..... | 27 |
| Gráfico 5 - Perfis individuais da fração LDL.do colesterol ao longo de 12 meses em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente..... | 28 |
| Gráfico 6 - Perfis individuais da fração VLDL do colesterol ao longo de 12 meses em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente..... | 28 |
| Gráfico 7 - Perfis individuais dos Triglicérides ao longo de 12 meses em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente. | 29 |
| Gráfico 8 - Perfis individuais da Glicemia ao longo de 12 meses em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente | 30 |
| Gráfico 9 - Perfis individuais da Insulinemia ao longo de 12 meses em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente. | 31 |
| Gráfico 10 -Perfis individuais da porcentagem de gordura medida pela Antropometria em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente..... | 34 |

| | |
|---|----|
| Gráfico 11 -Médias e erros-padrão da porcentagem de gordura em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente, segundo a Antropometria. | 34 |
| Gráfico 12 -Perfis individuais da porcentagem de gordura medida pela Bioimpedância em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente. | 35 |
| Gráfico 13 -Médias e erros-padrão da porcentagem de gordura em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente, segundo a Bioimpedância. | 36 |
| Gráfico 14 -Perfis individuais da Massa gorda do braço medida pela Densitometria em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente. | 37 |
| Gráfico 15 -Médias e erros-padrão da Massa gorda do braço em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente. | 37 |
| Gráfico 16 -Médias e erros-padrão da porcentagem de gordura total do braço em um grupo de pacientes em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente, segundo a Densitometria. ... | 38 |
| Gráfico 17 -Perfis individuais da Massa gorda da perna em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente. | 39 |
| Gráfico 18 -Médias e erros-padrão da Massa gorda da perna em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente. | 39 |
| Gráfico 19 -Médias e erros-padrão da Massa gorda do tronco em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente. | 40 |
| Gráfico 20 -Perfis individuais da porcentagem de gordura total medida pela Densitometria em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente. | 41 |
| Gráfico 21 -Médias e erros-padrão da porcentagem de gordura total em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente, segundo a Densitometria.... | 42 |

Lista de Tabelas

p.

| | |
|---|----|
| Tabela 12 - Distribuição da Massa gorda do tronco em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente. | 40 |
| Tabela 13 - Distribuição da porcentagem de gordura total em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente, segundo a Densito-metria..... | 41 |
| Tabela 14 - Média e Desvio Padrão da porcentagem de gordura total avaliada por três métodos diferentes em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente. | 42 |
| Tabela 15 - Resultados da comparação entre a Antropometria, Bioimpedância e Densitometria, quanto à porcentagem de gordura em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral in-termitente. | 43 |

Lista de abreviaturas e símbolos

| | |
|------------------|---|
| AIDS | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| LAV | “Lymphadenopathy-associated virus” |
| HTLV-III | “Human T cell leukemia/lymphotropic virus type III” |
| SIV | Vírus da Imunodeficiência Símia |
| % | porcentagem |
| nm | nanômetro |
| gp | glicoproteína |
| p | proteína |
| RNA | ácido ribonucleico |
| DNA | ácido desoxirribonucleico |
| AZT | Zidovudina |
| HAART | Terapia Anti-retroviral Altamente Potente |
| LDL | “low-density lipoprotein” |
| HDL | “high-density lipoprotein |
| VLDL | “very low-density lipoprotein” |
| mL | mililitro |
| SSITT | “Swiss-Spanish Intermittent Treatment Trial” |
| mm ³ | milímetro cúbico |
| log | logarítimo |
| EFV | Efavirenz |
| NFV | Nelfinavir |
| LPV/r | Lopinavir/Ritonavir |
| SQV/r | Saquinavir/Ritonavir |
| PCR | Reação em cadeia de polimerase |
| CD3 ⁺ | linfócito T CD3 ⁺ |
| PerCP | proteína de clorofina peridina |
| FITC | isotiociano de fluoresceína |
| PE | ficoeritrina |
| EDTA | ácido etilenodiaminotetracético |
| EPI | equipamento de proteção individual |
| μL | microlitro |
| mg | miligrama |

| | |
|----------|---|
| dL | decilitro |
| μU | microunidade |
| DP | desvio padrão |
| AIDS | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| LAV | “Lymphadenopathy-associated virus” |
| HTLV-III | “Human T cell leukemia/lymphotropic virus type III” |
| SIV | Vírus da Imunodeficiência Símia |
| % | porcentagem |
| nm | nanômetro |
| gp | glicoproteína |
| p | proteína |
| RNA | ácido ribonucleico |
| DNA | ácido desoxirribonucleico |
| AZT | Zidovudina |
| HAART | Terapia Anti-retroviral Altamente Potente |
| LDL | “low-density lipoprotein” |
| HDL | “high-density lipoprotein” |
| VLDL | “very low-density lipoprotein” |
| mL | mililitro |

Resumo

O tratamento da infecção pelo HIV hoje, requer conhecimento sobre a dinâmica da replicação viral, atividade farmacocinética, toxicidade das drogas anti-retrovirais e interações medicamentosas de suas associações. Efeitos adversos como anormalidades na distribuição da gordura corpórea (lipodistrofia), no metabolismo do açúcar (alteração na tolerância à glicose e resistência à insulina) e dos lipídeos (dislipidemias), além de diminuição da densidade mineral óssea, têm sido descritos em pacientes infectados pelo HIV em uso de esquema HAART. Devido aos inúmeros efeitos colaterais decorrentes do uso crônico dos anti-retrovirais, diversas propostas têm sido avaliadas no sentido de minimizá-los. **Objetivos:** O atual estudo tem como objetivos verificar as conseqüências e os possíveis benefícios do uso intermitente do tratamento anti-retroviral, em ciclos semanais, do ponto de vista imuno-virológico, metabólico e da composição corporal. **Pacientes e Métodos:** Foram avaliados, durante o período de um ano, dez pacientes com carga viral inferior a 400 cópias/mL e contagem de linfócitos T CD4⁺ superior a 350 células/mm³, nos seis meses anteriores ao estudo. Além destes critérios que atestavam a boa resposta ao tratamento anti-retroviral e condição imunológica estável, estes pacientes apresentavam alterações metabólicas atribuídas ao HAART (intolerância à glicose, dislipidemias e/ou lipodistrofia), que estavam dificultando ou impedindo a manutenção do tratamento anti-retroviral habitual. Estes pacientes foram submetidos a tratamento anti-retroviral por sete dias, alternando com interrupção do tratamento nos sete dias subseqüentes até completar um ano de seguimento clínico. Os pacientes realizaram coletas de sangue mensais para dosagem de: carga viral, colesterol total e frações, triglicérides e glicemia. Foram realizadas dosagens de linfócitos T CD4⁺ e insulina antes do início do tratamento anti-retroviral intermitente, no 6^o mês de seguimento e no 11^o mês de seguimento. A avaliação da composição corporal foi realizada por antropometria, bioimpedância e densitometria também nos instantes pré-IET, no 6^o mês e no 11^o mês. **Resultados:** Em nosso estudo, o tratamento anti-retroviral administrado de forma intermitente em ciclos semanais não induziu aumento da carga viral de forma persistente, nem promoveu redução na contagem de células T CD4⁺ ao longo do tempo. Não houve alteração estatisticamente significativa nos parâmetros metabólicos

dos pacientes. A média do colesterol teve seu maior valor no instante pré-IET (216,60), com desvio padrão igual a 36,33, com tendência à queda nas mensurações seguintes, embora não significativa. Com relação à dosagem de triglicérides, todos os pacientes apresentavam valores pouco acima do normal, mesmo antes de iniciar interrupção do tratamento anti-retroviral e assim mantiveram-se ao longo do estudo. A glicemia não variou de maneira significativa ao longo do tempo, assim como a insulina. O tratamento anti-retroviral administrado de forma intermitente em ciclos semanais melhorou a lipoatrofia em membros e não estimulou a perda óssea ao longo do tempo. Em relação à porcentagem de gordura corporal total houve boa correlação entre os três métodos utilizados, podendo-se observar discreto aumento na porcentagem de gordura corporal total. Este incremento foi de 2,5% (26,4 para 28,9%; $p= 0,04$), utilizando-se métodos antropométricos; 2,1% (20,3 para 22,4%; $p= 0,025$), com a bioimpedância e 3,4% (25,1 para 28,5%, $p= 0,043$), com a densitometria. **Conclusões:** Este estudo demonstrou que o uso da interrupção estruturada do tratamento anti-retroviral em ciclos semanais pode ser útil em pacientes que façam uso do tratamento anti-retroviral da forma convencional e que apresentem lipodistrofia, visto ter melhorado a composição corporal dos pacientes avaliados. Outros estudos com um número maior de pacientes deverão ser realizados para que este benefício seja devidamente comprovado.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids) foi reconhecida em meados de 1981, nos EUA, a partir da identificação de alguns pacientes adultos, homossexuais masculinos e moradores de São Francisco e Nova Iorque, que apresentavam Sarcoma de Kaposi, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e comprometimento do sistema imune (CDC, 1981). Tratava-se de uma nova doença que, posteriormente, comprovou-se ser de etiologia infecciosa e transmissível. Em 1983, isolou-se o agente etiológico, tratava-se de um retrovírus humano, atualmente denominado vírus da imunodeficiência humana, HIV-1, anteriormente denominado LAV e HTLV-III (Serwada *et al*, 1985). Em 1986, foi identificado um segundo retrovírus, estreitamente relacionado ao HIV-1, denominado HIV-2, que tem sido considerado menos virulento que o HIV-1. Aparentemente, o HIV-1 e o HIV-2 passaram a infectar o homem há várias décadas. Numerosos retrovírus de primatas não-humanos encontrados na África têm mostrado grande similaridade com o HIV-1 e o HIV-2 (Chakrabarti *et al*, 1987). O vírus da imunodeficiência simia (SIV) presente com muita frequência nos macacos verdes africanos é muito próximo do HIV-2, sugerindo que ambos evoluíram de uma origem comum. Por estes fatos supõem-se que o HIV-1 tenha origem geográfica africana. Todos os membros desta família de retrovírus possuem estrutura genômica semelhante, apresentando homologia em torno de 50%. Além disso todos têm a capacidade de infectar linfócitos através do receptor CD4 (Dalglish *et al*, 1984).

A aids transformou-se numa epidemia de grandes proporções com focos de disseminação e propagação em todos os continentes. Inicialmente, parecia confinada a determinados segmentos da população nos países industrializados. Entretanto, hoje assistimos sua progressão atingindo principalmente e de forma crescente setores econômica e socialmente menos favorecidos. Segundo dados da UNAIDS, 95% dos novos casos de aids ocorrem em países não desenvolvidos.

Embora a epidemia tenha sua dinâmica de expansão própria em cada país ou comunidade determinada por características sociais e culturais, do ponto de vista global a principal forma de expansão desta epidemia se dá através das relações

heterossexuais de
convivência de
heterossexual apre

Outros fator
sociais, a dificulda
finalmente, a atu
condições favorece

Desde o iníci
vírus HIV. Na Áf
considerada a qua
estimado que 40 m
maioria dos casos
idade entre 15-24 a

foi
elas, a
ens, com

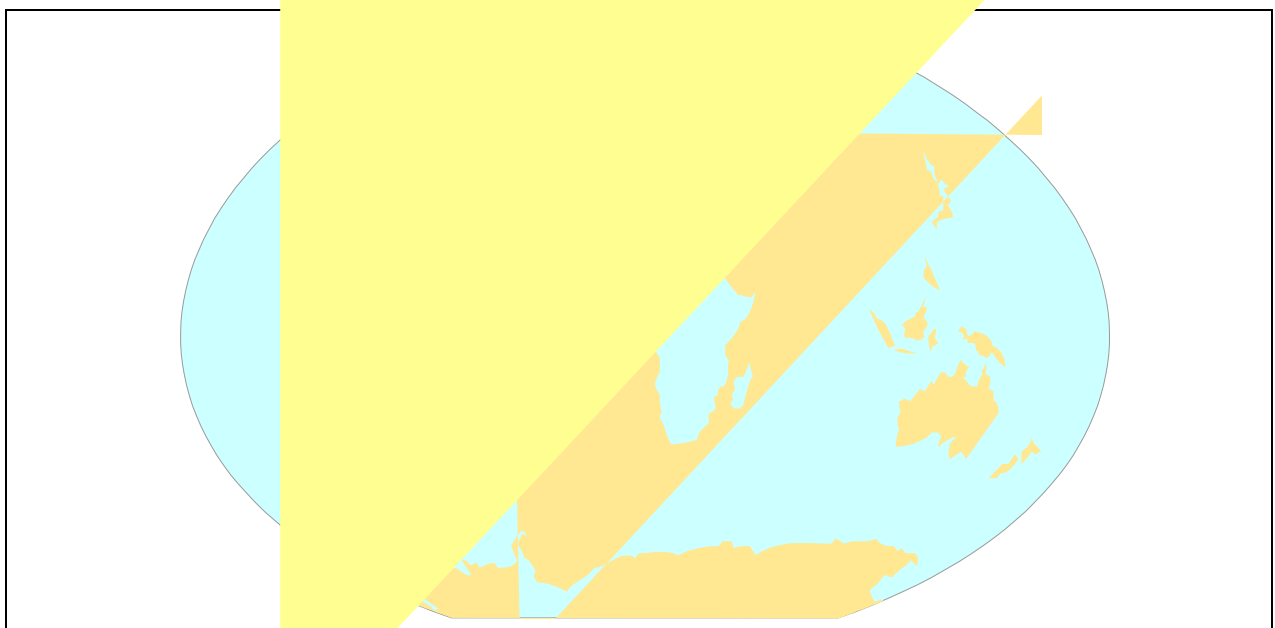


Figura 1 - Estimativa de adultos e crianças convivendo com HIV até o final de 2004.
Fonte: Adaptado de "AIDS epidemic update: December 2004"

No Brasil entre os anos de 1980 e 2004 foram registrados um total de 362.364 casos (Ministério da Saúde, 2004).

Os dados revelam que a epidemia de aids em nosso país está num processo de estabilização, embora em patamares elevados, tendo sido diagnosticados,

em 2003 um total de 32.247 casos novos com uma taxa de 18,2 casos por 100 mil habitantes.

A tendência à estabilização da incidência da doença é observada apenas entre homens, que registrou, em 2003, 22,6 casos por 100 mil homens, menor do que a observada em 1998, 26,3 por 100 mil. Entretanto, observa-se ainda o crescimento da incidência em mulheres, tendo sido observada a maior taxa de incidência em 2003: 14,0 casos por 100 mil mulheres.

O aumento na incidência da doença também foi observada em todas as regiões geográficas, com exceção da região Sudeste, que apresentou, em 2003, taxa de incidência menor do que a observada em 1998. Nas demais regiões, o crescimento ainda é pronunciado, principalmente nas regiões Sul, Centro-Oeste e Norte.

Os casos masculinos devido à transmissão pelo uso de drogas injetáveis continuam a decrescer, os casos devido a transmissão homossexual e bissexual mantiveram-se estabilizados em cerca de 26%, e aqueles casos devido a transmissão heterossexual continuam com tendência crescente.

A doença vem atingindo, também, de maneira importante, os indivíduos com menor escolaridade, principalmente as mulheres.

Embora as informações sobre raça somente passaram a ser registradas a partir de 2001, é interessante observar que, entre 2001 e 2004, mais de 60% dos casos de aids em homens ocorreram em brancos; já entre as mulheres, observa-se redução na proporção de casos na raça branca, compensada pelo aumento na proporção de casos na raça parda, de 25%.

A mortalidade diminuiu graças ao livre acesso aos anti-retrovirais durante os 20 anos de epidemia, sendo 2% maior em 2003 do que a registrada em 2002, com 11.276 óbitos. A taxa de mortalidade permaneceu estável em 6,4 óbitos por 100 mil habitantes e em 8,8 por 100 mil homens, mas manteve a tendência crescente entre as mulheres e nas regiões Sul, Norte e Nordeste.

Embora tenha-se conseguido relativo controle da epidemia em países industrializados e algumas raras exceções, como o Brasil e a Tailândia, infelizmente, as estratégias dos programas de controle adotadas não lograram reduzir de modo significativo o curso da epidemia no mundo.

1.2 Patogenia

O vírus HIV-1 mede cerca de 110 nm de diâmetro. Seu envelope formado a partir da membrana da célula hospedeira contém as glicoproteínas gp 120 e gp 41 (componentes da superfície viral) e a proteína p 17 (matriz). O capsídeo é composto pelas proteínas p 24 e p 6 a p 11. Nele estão contidas duas fitas de RNA, a transcriptase reversa, a integrase e outras proteínas (Emerman, Malim, 1998, ICTV,2003).

O RNA viral do HIV-1 codifica genes estruturais (gag,env,pol), regulatórios (tat,ver) e acessórios (vif,vpr,vpu,nef), e cada um deles resulta em proteínas com funções específicas.

A entrada do vírus na célula hospedeira, predominantemente linfócitos T CD4⁺, dá-se através da ligação da gp 120 ao linfócito CD4⁺ e aos receptores de quimiocinas, principalmente, CCR5 e CXCR4. Esta ligação promove alteração estrutural da gp 120, o que expõe a gp 41, provocando a fusão da membrana celular com o envelope viral. A seguir, ocorre a entrada do conteúdo viral no citoplasma da célula. Neste momento, o RNA viral é transcrito em DNA viral, que é integrado ao DNA celular do hospedeiro com o auxílio da integrase viral. A transcrição dos genes virais resulta em poliproteínas, que serão clivadas por proteases virais dando origem a diversas estruturas virais. As proteínas resultantes são então agrupadas próximas à membrana celular, iniciando o processo de montagem, brotamento e maturação viral (Coffin *et al*, 1997, Feinberg *et al*, 2002, Jacque *et al*, 2002, Briggs *et al*, 2003).

A história natural da infecção pelo HIV tem como característica um período de latência clínica cuja duração é, em média, de oito anos. Anticorpos específicos são detectados cerca de vinte dias após a infecção, inicialmente os que reconhecem proteínas estruturais como p 24 e p 17, seguidos dos que reconhecem epítomos de env, pol, proteínas acessórias e regulatórias. Os anticorpos neutralizantes são produzidos após seis meses do início da infecção, sendo a maioria direcionada às proteínas do envelope (Appay *et al*, 2002). A resposta citotóxica ocorre pelo reconhecimento de peptídeos virais por linfócitos T CD8⁺, essenciais para o controle da viremia.

Duas a quatro semanas após a contaminação, 40% a 90% dos indivíduos apresentam sintomas de infecção aguda, caracterizada por febre, adenomegalia, faringite, exantema, diarreia, ulcerações mucocutâneas, hepatoesplenomegalia, e

outras manifestações menos comuns. Nesta fase os níveis da carga viral estão elevados e a contagem de linfócitos CD4⁺ diminui. Após 4 a 12 semanas, anticorpos específicos são detectáveis contra proteínas do vírus (Bartlett, 1996, Fauci *et al*, 1996).

Uma das principais características da infecção pelo HIV é a progressiva queda na contagem de linfócitos CD4⁺ no sangue periférico. Entre os mecanismos propostos para explicar esta perda, a apoptose (processo fisiológico de regulação de morte celular) é apontada por vários autores como a principal causa (Oyaizu, Pahwa, 1995, Roshal *et al*, 2001, Grossman *et al*, 2002).

1.3 Tratamento anti-retroviral

Em 1987, menos de quatro anos após o vírus HIV ter sido identificado como o agente causador da aids, a Zidovudina (AZT), um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo, foi aprovada para tratamento da infecção. Nos oito anos subsequentes, três novos análogos de nucleosídeos, que também inibem a transcriptase reversa viral, foram introduzidos. De 1995 a 1998, oito novos agentes anti-retrovirais foram aprovados, incluindo os inibidores da protease do HIV e os inibidores da transcriptase reversa análogos não-nucleosídeos. Estes, em associação com os análogos nucleosídeos, constituem a terapia tripla para uso clínico, conhecida como HAART (Terapia Anti-retroviral Altamente Potente). Paralelamente, houve uma melhor compreensão da dinâmica da replicação viral e dos mecanismos de resistência às drogas, assim como avanços tecnológicos na quantificação da carga viral, facilitando o monitoramento da infecção (Hanna, Hirsch, 2000).

O tratamento da infecção pelo HIV hoje, requer conhecimento sobre a dinâmica da replicação viral, sobre a atividade, farmacocinética e toxicidade das drogas anti-retrovirais e interações medicamentosas de suas associações.

A terapia anti-retroviral, quando usada adequadamente, retarda a progressão da doença, melhora a qualidade de vida dos pacientes e sua sobrevivência em 12 vezes.

O Brasil é um dos poucos países que dispensa anti-retrovirais gratuitamente aos pacientes portadores de HIV/Aids. O governo garante tratamento a 100% das pessoas com aids, num total de 135 mil pacientes em 2003. Estima-se que o país economizou U\$ 2,2 bilhões com assistência às pessoas com aids entre 1996 e 2002. Além disso, a

mortalidade caiu em 50%, tendo sido evitadas 90 mil mortes. Infelizmente, apenas 5% dos pacientes com aids no mundo têm acesso à terapia anti-retroviral devido ao custo proibitivo. Porém, essa terapia impõe limitações: as drogas são caras, em grande quantidade, o que dificulta as tomadas e a adesão, induzindo à resistência, e têm efeitos colaterais importantes (Deeks *et al*, 1999).

A adesão ao tratamento é fundamental para o sucesso terapêutico e, portanto, cabe ao médico explicar e planejar junto ao seu paciente o esquema ideal para o mesmo. Muitas vezes, o melhor esquema para o paciente é aquele que ele consegue tomar e nem sempre aquele considerado como o mais eficaz.

1.4 Efeitos colaterais associados ao tratamento anti-retroviral

Desde 1997, efeitos adversos como anormalidades na distribuição da gordura corpórea (lipodistrofia), no metabolismo do açúcar (alteração na tolerância à glicose e resistência à insulina) e no metabolismo dos lipídeos (dislipidemias) entre outros, como diminuição da densidade mineral óssea, têm sido descritos em pacientes infectados pelo HIV em uso de esquema HAART. No Quadro 1 encontram-se os anti-retrovirais subdivididos por classes e seus principais efeitos colaterais. Embora estas alterações estejam mais relacionadas aos inibidores da protease viral, outras classes de drogas anti-retrovirais certamente participam destes efeitos (Vigouroux *et al*, 1999).

Quadro 1: ANTI-RETROVIRAIS E EFEITOS COLATERAIS

| Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo | |
|--|--|
| Abacavir | Reação de hipersensibilidade |
| Didanosina | Intolerância gastrointestinal, neuropatia periférica, pancreatite, acidemia assintomática, lipoatrofia |
| Estavudina | Neuropatia periférica, pancreatite, acidemia assintomática, lipoatrofia |
| Lamivudina | Acidose láctica, esteatose hepática |
| Tenofovir | Insuficiência renal, acidose láctica, esteatose hepática |
| Zidovudina | Mielossupressão, náuseas, vômitos, astenia, mal-estar geral, cefaléia, insônia, hiperpigmentação cutânea, ungueal e de mucosas |
| Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeo | |
| Efavirenz | Exantema, Síndrome de Stevens-Johnson, sintomas neuropsiquiátricos, aumento das transaminases, dislipidemia, teratogenicidade |
| Nevirapina | Exantema, Síndrome de Stevens-Johnson, aumento das transaminases, hepatite |
| Inibidores da Protease | |
| Amprenavir | Intolerância gastrointestinal, parestesia oral, exantema, aumento das transaminases, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes |
| Atazanavir | Intolerância gastrointestinal, hiperbilirrubinemia, distúrbio de condução cardíaca, aumento das transaminases |
| Indinavir | Intolerância gastrointestinal, nefrolitíase, astenia, fadiga, alopecia, alteração dos pelos e unhas, xerodermia, xerostomia, hiperbilirrubinemia indireta, aumento das transaminases, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes |
| Lopinavir/r | Intolerância gastrointestinal, parestesias, aumento das transaminases, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes |
| Nelfinavir | Diarréia, aumento das transaminases, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes |
| Ritonavir | Intolerância gastrointestinal, parestesias, cefaléia, astenia, tonturas, insônia, aumento de creatina-fosfoquinase e ácido úrico, aumento das transaminases, hepatite clínica, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes |
| Saquinavir | Intolerância gastrointestinal, cefaléia, ↑ das transaminases, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes |

1.4.1 Alterações metabólicas

Estudos recentes mostram que 30 a 80% dos pacientes em uso de HAART, apresentam alterações metabólicas (Carr, Cooper, 1998), sendo que 60 a 80% dos pacientes recebendo inibidores da protease apresentam dislipidemia, 60 a 100% apresentam hipertrigliceridemia, 10 a 50% apresentam hipercolesterolemia e 5 a 30% apresentam hiperglicemia e resistência à insulina.

Indivíduos infectados com o HIV e que apresentam aids sem o uso da terapia anti-retroviral altamente potente (HAART) costumam apresentar diminuição do LDL-colesterol, HDL-colesterol e elevação dos triglicérides (Chen *et al*, 2002).

A hipertrigliceridemia é particularmente freqüente em indivíduos recebendo terapia com Ritonavir ou em associação Ritonavir-Saquinavir quando comparado aos regimes baseados em Indinavir ou Nelfinavir (Van der Valk *et al*, 2001; Visnegarwala *et al*, 2004). A hipercolesterolemia por sua vez é mais freqüente em regimes baseados no Ritonavir e, provavelmente, Nelfinavir quando comparado com Indinavir. Dados recentes mostram que o Atazanavir, embora possa se associar a mudança no padrão de distribuição de gordura corporal, não causa dislipidemias quando comparado a outros regimes terapêuticos (Murphy *et al*, 2003, Haas *et al*, 2003).

A doença aterosclerótica, a principal causa de óbito no mundo ocidental, é uma doença progressiva que se inicia na infância e geralmente irá se manifestar após os 55 anos de idade nos homens e 65 anos nas mulheres (“Third Report of the National Cholesterol Education Program”, 2002). As suas principais manifestações são a doença arterial coronária (DAC) e a doença cerebrovascular (DCV). A aterosclerose tem caráter multifatorial sendo que a exposição a longo prazo a fatores de risco como dislipidemias, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes mellitus e fatores genéticos causam essa doença.

Nos pacientes com aids em uso de HAART com conseqüente desenvolvimento de lipodistrofia e dislipidemia existe, aparentemente, maior risco de desenvolvimento de doença arterial coronariana, embora existam dados contraditórios (Bozzette *et al*, 2003). É importante enfatizar que a maioria da população infectada pelo HIV avaliada nesses estudos é jovem, sendo que a idade avançada é o principal fator de risco para a aterosclerose e que a exposição às alterações metabólicas secundárias ao

tratamento são ainda de curta duração. Entretanto, é lícito afirmar que, como a terapia anti-retroviral é a responsável pela sobrevivência dos pacientes e que certamente deverá ser seguida por décadas, o aumento de exposição aos distúrbios metabólicos deverá aumentar o risco de eventos cardiovasculares nessa população.

Os mecanismos patogênicos associados aos efeitos metabólicos dos inibidores da protease e dos inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos não estão totalmente esclarecidos.

1.4.2 Lipodistrofia

Anormalidade na composição corporal tem sido descrita em 40-50% dos pacientes ambulatoriais infectados pelo HIV 1 (Miller *et al*, 2003); a proporção é maior naqueles recebendo combinação de anti-retrovirais. As taxas de prevalência variam grandemente, de 11 a 83%, em estudo transversal (Carr *et al*, 1999, Gervasoni *et al*, 1999). As taxas de lipoatrofia podem ser igualmente altas, dependendo das características do coorte (sexo, idade, e possivelmente, raça), o tipo e duração da terapia anti-retroviral e os critérios para mudanças na composição corporal e a comparação populacional. Definições clínicas da perda de gordura significativa no subcutâneo e ganho no tronco ainda não estão estabelecidas. Uma definição de caso preliminar baseada em dados obtidos por densitometria óssea e tomografia computadorizada foi validada em um estudo prospectivo, mas ainda não é recomendada para uso na prática clínica (Carr *et al*, 2003)

Lipoatrofia subcutânea e relativo ou absoluto acúmulo de gordura central podem ocorrer em pacientes infectados pelo HIV. A lipoatrofia subcutânea é mais notável na face, membros e glúteos, mas também pode ocorrer no tronco (Carr *et al*, 1998). O acúmulo de gordura central, quando presente, é mais frequentemente representado por acúmulo de gordura visceral. O acúmulo de gordura abdominal total pode variar e ocorrer independentemente da perda de gordura periférica. O acúmulo de gordura também pode ser encontrado nas mamas e região dorso-cervical, resultando em corcova de camelo e entre os músculos e o fígado.

Estudos prospectivos que avaliam a composição corporal em pacientes que estejam iniciando a terapia anti-retroviral (Mallon *et al*, 2003, Dube *et al*, 2002), têm

demonstrado aumento de gordura nos membros nos primeiros meses de terapia, seguido por declínio durante o seguimento de três anos; em um estudo, o declínio foi estimado em 14% por ano entre homens brancos que recebiam regime contendo: D4T ou AZT com 3TC e um inibidor de protease ou um inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídeo (Mallon *et al*, 2003).

Em contraste, ocorre aumento da gordura no tronco, inicialmente, que permanece estável ao longo de três anos, resultando em relativa adiposidade central. Mudanças nos membros e na massa gorda central são clinicamente evidentes em 20 a 35% dos pacientes após 12-24 meses de terapia anti-retroviral (Martinez *et al*, 2001, Heath *et al*, 2002).

O tipo, a duração e o uso corrente ou não de terapia anti-retroviral estão fortemente associados com a gravidade da lipoatrofia. A combinação de terapia baseada no uso de dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo e um inibidor da protease está associada com lipoatrofia grave (Mallon *et al*, 2003, Dube *et al*, 2002).

Os inibidores da protease podem induzir lipoatrofia pela inibição do esteroide regulatório da ligação com a proteína 1 (SREBP1) (Bastard *et al*, 2002, Caron *et al*, 2001). Estudos *in vitro* têm demonstrado que os inibidores da protease podem inibir a lipogênese e a diferenciação do adipócito (Dowell *et al*, 2000), estimular a lipólise (Lenhard *et al*, 2000) e diminuir a quantidade ou danificar a localização nuclear SREBP 1 (Caron *et al*, 2003). O análogo de nucleosídeo mais fortemente ligado à lipoatrofia é o D4T, particularmente quando usado em combinação com o DDI (Mallon *et al*, 2003, Dube *et al*, 2002). A lipoatrofia associada aos análogos de nucleosídeos pode ser devida, em parte, a injúria mitocondrial resultando em inibição da polimerase gama do DNA mitocondrial entre os adipócitos e depleção do DNA mitocondrial (Nolan *et al*, 2003), embora a extensão e a especificidade deste efeito permaneça desconhecida. Os análogos de nucleosídeos podem inibir a adipogênese e a diferenciação dos adipócitos (Pace *et al*, 2003), promovendo a lipólise (Hadigan *et al*, 2002), e reforçar os efeitos tóxicos de maneira sinérgica aos inibidores da protease *in vitro* e *in vivo* (Roche *et al*, 2002).

A idade avançada, baixo peso antes da terapia, o diagnóstico de aids e CD4+ inicial baixo estão associados a lipoatrofia. O acúmulo de gordura central pode ser mais comum em mulheres que em homens (Galli *et al*, 2003). O aumento de ácidos graxos

circulantes, diminuição na quantidade de ácidos graxos oxidados ou ambos, podem contribuir para o aumento de gordura intra-muscular e intra-celular, esteatose hepática e resistência à insulina (Sutinen *et al*, 2002, Gan *et al*, 2002, Behrens *et al*, 2002).

Embora as mudanças na composição corporal estejam sendo associadas a HAART, um número limitado de pacientes que nunca receberam terapia anti-retroviral podem também apresentar estas alterações (Lichtenstein *et al*, 2001).

Vários métodos têm sido propostos para avaliar estas alterações. A densitometria pode ser usada para medir a gordura nos membros em qualquer tempo (Mallon *et al*, 2003, Dube *et al*, 2002, Martin *et al*, 2004). Medidas antropométricas da gordura no tronco e membros, incluindo medidas da cintura, quadril e da circunferência da coxa podem dar informações adicionais sobre o risco cardiovascular (Hadigan *et al*, 2001). A tomografia computadorizada dá informação sobre a gordura visceral e tecido celular subcutâneo abdominal, mas está associada à exposição radioativa e não deve ser utilizada com este propósito na clínica diária. Quanto à lipotrofia facial, não existem técnicas confiáveis validadas.

1.4.3 Diminuição da densidade mineral óssea

Osteoporose tem sido relatada em pacientes infectados pelo vírus HIV e tem sido relacionada ao tratamento com inibidores da protease. Para avaliar a prevalência e mecanismo da osteoporose em pacientes infectados pelo HIV, Amiel e colaboradores estudaram a densidade mineral óssea em 119 pacientes do sexo masculino infectados pelo HIV, com média de idade de 40+/- 8 anos e analisaram comparativamente com um grupo controle de pacientes também do sexo masculino não-infectados pelo HIV, com média de idade de 41 +/- 9 anos (Amiel *et al*, 2002). Comparados com os controles, a densidade mineral óssea esteve diminuída no quadril ($p < 0,001$) e na coluna lombar ($p < 0,001$) de maneira significativa nos pacientes infectados. A prevalência de osteoporose e osteopenia na coluna lombar foi de 56% nos pacientes infectados contra 13% nos controles ($p < 0,01$). Não houve diferença na densidade mineral óssea quando comparados os tratamentos com IP ou sem IP. O principal determinante da densidade mineral óssea foi o índice de massa corpórea e o peso no início do estudo. A massa magra bem como a massa gorda foram correlacionadas com a densidade mineral óssea corporal total. O tratamento, a duração da doença e a

presença de lipodistrofia, não foram preditores da densidade mineral óssea. Marcadores bioquímicos foram medidos em todos os pacientes infectados e em 38 controles, mas não mostraram diferenças. O cortisol foi maior nos pacientes infectados que nos controles ($p < 0,01$) e não houve diferença entre os pacientes infectados de acordo com a presença ou tipo de tratamento. Houve um aumento significativo da excreção urinária ($p < 0,01$) e diminuição da fosfatase alcalina óssea nos pacientes infectados quando comparados aos controles.

Concluindo, esses dados mostram que há uma alta prevalência de osteoporose/osteopenia em pacientes do sexo masculino infectados pelo HIV, independentemente do tratamento. A densidade mineral óssea é dependente principalmente do estado nutricional. Baixa formação e alta reabsorção óssea poderiam estar relacionadas com hipercortisolismo.

1.5 Interrupção Estruturada do Tratamento Anti-retroviral

Devido aos inúmeros efeitos colaterais decorrentes do uso crônico dos anti-retrovirais, diversas propostas têm sido avaliadas no sentido de minimizá-los.

Hoje é consenso de que só devemos introduzir terapia anti-retroviral altamente potente em pacientes com imunodeficiência moderada a grave (linfócitos T CD4+ < 250 células/mm³).

Paralelamente, diversos autores vem propondo a interrupção estruturada do tratamento anti-retroviral (IET). Trata-se da suspensão planejada dos esquemas anti-retrovirais. Esta interrupção tem, basicamente, três objetivos:

- a) dar “férias do tratamento”, onde o objetivo é o de aliviar o paciente do inconveniente e dos efeitos tóxicos de um esquema anti-retroviral mal sucedido e aumentar a resposta ao tratamento de resgate permitindo a re-emergência de vírus tipo selvagem, menos resistente aos anti-retrovirais;
- b) re-imunizar o paciente ao HIV na esperança de recuperar o controle imunológico através da geração de uma resposta imunológica específica para o HIV. Esta forma de IET é geralmente estudada em pacientes com uma resposta ideal ao HAART, que não apresentaram viremia detectável durante 1 a 3 anos em uma de duas situações: infecção primária ou inicial pelo HIV ou infecção crônica. No grupo com

infecção crônica, a IET está associada ao rebote viral envolvendo as quasispecies encontradas antes do HAART após cerca de 2 a 8 semanas (García et al, 2001). O reaparecimento do HIV é acompanhado por uma diminuição acelerada da contagem de células CD4. Estes pacientes respondem à reinstituição do tratamento e alguns estudos observaram que o tratamento pode ser repetidamente interrompido com uma resposta previsível ao retratamento. A experiência é diferente para um pequeno número de pacientes que fizeram IET após HAART para a infecção primária pelo HIV, tendo alcançado respostas mantidas atribuídas à resposta dos linfócitos T citotóxicos, como o “paciente de Berlim” e seis pacientes descritos por Rosenberg e colaboradores;

- c) simplesmente diminuir a exposição cumulativa aos anti-retrovirais, reduzindo a toxicidade e o custo e melhorando a qualidade de vida. Um exemplo é o estudo do National Institutes of Health (NIH) sobre “terapia estruturada intermitente”, no qual os pacientes foram tratados com HAART durante 2 meses, seguido por um mês de descanso, ou uma semana com e uma semana sem tratamento (Ruiz et al, 2000).

A primeira interrupção estruturada de tratamento anti-retroviral como terapia de resgate foi descrita por Deeks e colaboradores. Vinte e dois pacientes com carga viral maior que 2500 cópias/mL, que recebiam inibidor da protease, descontinuaram o tratamento. A maioria tinha altos níveis de resistência aos inibidores da protease. Durante uma média de interrupção de 18 semanas, houve diminuição, em média, de 95 células/mm³ na contagem de células CD4⁺ e um aumento médio na carga viral de 0,74 log₁₀ cópias/mL. Estudos de resistência mostraram que 18 dos 22 pacientes tenderam a aumentar a sensibilidade aos inibidores da protease e 16 tinham melhorado a sensibilidade aos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos. Os pacientes foram retratados com base na sensibilidade aos antirretrovirais e 11 dos 22 obtiveram carga viral menor que 50 cópias/mL em 24 semanas com o novo esquema de tratamento. Alguns pacientes apresentaram emergência de resistência durante o resgate. Os autores concluíram que esta forma de interrupção do tratamento tem melhores resultados se o regime de resgate incluir nova classe de drogas (Deeks *et al*, 2000).

com e semana sem tratamento. Nove pacientes acompanhados por 24 semanas mantiveram supressão da carga viral. Não foi observada mudança significativa na contagem de células CD4+ e não foi observada resistência em isolados de linfonodos ou em reservatórios de células CD4+ (Dybul *et al*, 2001).

Outro regime reportado pelo mesmo autor, incluiu pacientes randomizados para receber terapia anti-retroviral por oito semanas alternadas por quatro semanas sem anti-retroviral. Quatorze pacientes passaram por 2 a 5 ciclos e tiveram aumento na carga viral no mês sem terapia, mas apresentaram carga viral menor que 50 cópias/mL, quando a terapia foi reintroduzida. Este regime mostrou discretas diminuições na contagem de células CD4+, que não foram significantes, quando comparadas aos controles. Esses estudos sugerem que pode ser possível tratar pacientes com ciclos intermitentes de HAART para reduzir custos e toxicidade, mas ao longo do tempo, a segurança e o intervalo considerado ideal para a interrupção, não foi determinado.

O maior estudo realizado com pacientes cronicamente infectados foi feito na Suíça e na Espanha ("Swiss-Spanish Intermittent Treatment Trial" – SSITT), que foi reportado por Fischer. Este é um protocolo, no qual pacientes com carga viral menor que 50 cópias/mL por seis meses, contagem de células CD4+ maior que 300mL/mm³ inicial foram randomizados para receber terapia continuamente ou por oito semanas, seguidas por duas semanas sem terapia, durante quatro ciclos. Na semana 52, 21% dos pacientes tinham carga viral que permanecia menor que 5000 cópias/mL em 12 semanas sem terapia. Trinta pacientes foram excluídos porque a carga viral excedeu 50 cópias/mL, durante o período com tratamento. Concluindo, o número de pacientes que responderam a este esquema de tratamento foi de 16%.

Bruce e colaboradores analisaram a interrupção estruturada de tratamento anti-retroviral em pacientes com infecção aguda. Este estudo incluiu 14 pacientes com duração média de HAART de 547 dias. Dos 14 pacientes, 6 tiveram carga viral controlada, definida por menor que 5000 cópias/mL, quatro após uma única interrupção e dois após duas interrupções. O período de controle virológico sem terapia variou de 80 a 450 dias. Este protocolo define a interrupção estruturada de tratamento como uma opção viável em pacientes que são tratados durante a síndrome retroviral aguda devida à forte resposta celular (linfócitos T "helper") e uma população viral relativamente homogênea. Este fato difere do que acontece com pacientes infectados cronicamente,

onde a diversidade viral é muito maior e que tem perda da imunidade HIV-específica.

O interesse deste projeto encontra-se em diminuir a exposição aos anti-retrovirais e verificar a possível redução de toxicidade com a manutenção da eficácia do tratamento de forma intermitente.

2 OBJETIVOS

Tendo em vista os graves efeitos da instituição de HAART em pacientes com aids, apesar de evidente melhora clínica, este estudo analisa pacientes em uso de anti-retrovirais de forma intermitente, com o objetivo de:

1. Verificar as conseqüências imuno-viológicas quando os anti-retrovirais são administrados em ciclos curtos (semana com tratamento alternada a semana sem tratamento);
2. Observar os efeitos sobre as alterações metabólicas já instaladas (hiperglicemia, hiperlipidemia e lipodistrofia);
3. Observar os efeitos do tratamento anti-retroviral sobre a composição corporal e sobre a densidade mineral óssea.

Além destes critérios que atestavam a boa resposta ao tratamento anti-retroviral e condição imunológica estável, estes pacientes apresentavam alterações metabólicas atribuídas ao HAART (intolerância a glicose, dislipidemias e/ou lipodistrofia), que estavam dificultando ou impedindo a manutenção do tratamento anti-retroviral habitual.

Após serem devidamente orientados pelo investigador e assinarem o Termo de Consentimento, foram submetidos a tratamento anti-retroviral por 7 dias, seguido de interrupção do tratamento nos 7 dias seguintes e assim sucessivamente até completar um ano de seguimento clínico.

Os pacientes selecionados passavam em consulta mensal, onde eram questionados sobre sua condição clínica (sintomas) e avaliada a adesão ao tratamento intermitente. Os pacientes eram submetidos a exame físico completo para avaliação de possíveis efeitos colaterais dos anti-retrovirais ou presença de infecção oportunista.

O esquema de tratamento seria suspenso caso houvesse diminuição em 30% na contagem de células CD4, comparados aos níveis anteriores à IET ou aumento superior a 5000 cópias nos níveis de carga viral após dois testes consecutivos (critério de falência).

3.2 Determinação quantitativa do RNA o HIV-1

Foram realizadas coletas de sangue mensais para determinação da carga viral (PCR – Roche). A dosagem de RNA plasmático foi realizada empregando o teste COBAS AMPLICOR HIV-1 MONITOR (Amplicor Roche), v1.5, utilizando a tecnologia de reação em cadeia de polimerase (PCR) para atingir uma sensibilidade e limites dinâmicos máximos na detecção quantitativa do RNA do HIV-1 em plasma anti-coagulado com EDTA. Este exame foi realizado no Laboratório de Retrovirologia/Microbiologia Molecular da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM.

3.3 Contagem de subpopulação de linfócitos T CD4+ e CD8+

Foram realizadas coletas de sangue pré-interrupção e nos meses seis e doze pós-interrupção para contagem de linfócitos T CD4+ e CD8+ (citometria de fluxo),

sendo estes últimos dosados em qualquer tempo quando houvesse detecção da carga viral.

Este exame utilizou os monoclonais do kit TriTest, preparados em tubos contendo esferas TrueCount, que possibilitam a contagem absoluta de linfócitos. Uma vez preparados, os tubos foram analisados no citômetro de fluxo com o auxílio do programa MultiSet.

O protocolo de preparação destas amostras utiliza um passo de lise de hemácias, sem passo de lavagem posterior (“lise no wash”). Coloca-se o EPI, identificando-se as amostras com número de registro do laboratório e ficha de identificação do paciente. Utiliza-se monoclonal conjugado (anti CD3+CD4+CD8+) - Becton Dickinson Immunocytometry Systems San Jose CA USA [BDIS] e CD3 conjugado com PerCP (proteína de clorofina peridina), CD4 conjugado com FITC (isotiociano de fluoresceína), e CD8 conjugado com PE (ficoeritrina). Coloca-se 20µL de monoclonal conjugado em cada tubo identificado TRUCounT (Becton Dickinson Immunocytometry Systems San Jose CA USA) e 50 µL de sangue total em tubo TRUCounT homogeniza-se e coloca-se durante 15 minutos no escuro e à temperatura ambiente.

Este exame foi realizado no Laboratório de Imunovirologia da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM.

3.4 Avaliação metabólica e hormonal

Foram realizadas coletas mensais para avaliação do perfil bioquímico, incluindo glicemia, colesterol total e frações, triglicérides, transaminases, gamaglutamiltransferase, bilirrubinas, fosfatase alcalina, amilase e do hemograma. Estes exames foram realizados no Laboratório Central do Hospital São Paulo. Dosagens de insulina foram realizadas no início do estudo e nos meses seis e doze da estratégia do tratamento. Estas dosagens foram realizadas no Laboratório CRIESp, em São Paulo, por método automatizado.

3.5 Avaliação nutricional

3.5.1 Antropometria

Os dados antropométricos foram obtidos com a utilização da balança do Ambulatório (peso e altura) e medida de dobras cutâneas (triceptal, biceptal, subescapular e supra-ilíaca) com o plicômetro clínico da CESCORF, que é um aparelho destinado a medir a espessura das dobras cutâneas.

3.5.2 Bioimpedância

Todos os pacientes foram avaliados pela bioimpedância, exame realizado com o paciente em repouso por trinta minutos em decúbito dorsal horizontal, com o aparelho da “Biodynamics – Model 310”, que analisa a composição corporal.

3.5.3 Densitometria

A densitometria foi realizada na Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM.

O estudo do conteúdo e da densidade mineral óssea foi feito utilizando-se o densitômetro de dupla emissão com fonte de raios X (Lunar Radiation Corporation, modelo DPX MD +, Madison, WI, USA). Esse método permite também a avaliação da composição corporal (massa magra e massa gorda).

O procedimento técnico padrão foi adotado para a realização do exame com controle de qualidade diário. Os dados de referência do fabricante foram assumidos, semelhantes à curva normal brasileira (Szejnfeld VL, 1995). O modo médio (medium scan mode) e a análise foi feita com o programa Lunar, versão 6,7. Tanto a realização quanto a análise do exame foram feitas pelo mesmo examinador em três momentos diferentes: momento anterior à estratégia de tratamento e após seis e doze meses do início da mesma. O coeficiente de variação do método neste Serviço é de 1,5% (Pinheiro MM, 2003).

3.6 Análise estatística

Para estudar o comportamento dos indivíduos ao longo do tempo, segundo cada uma das variáveis consideradas, empregou-se o modelo de análise de variância em blocos (“Analysis of Variance for Blocks Design”). Este teste estatístico compara três ou mais medidas numéricas obtidas em um grupo de indivíduos, sendo que cada indivíduo fornece um bloco de informações.

Para comparação entre os diferentes métodos de avaliação nutricional para definir o percentual de gordura (dados antropométricos, bioimpedância e densitometria) foi utilizado o método de comparações múltiplas de Bonferroni.

Optou-se por relatar os valores de p , mas foi considerado aceitável um risco menor que 5% de cometer o erro tipo I ($p < 0,05$).

O programa estatístico utilizado foi o SPSS 11.5 for Windows.

4 RESULTADOS

Foram analisados dez pacientes acompanhados na Unidade Ambulatorial da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM, no período de 01 de setembro de 2003 a 30 de setembro de 2004.

Todos os pacientes preencheram os critérios de inclusão para participação neste estudo e foram acompanhados mensalmente até o final do estudo. Dos dez pacientes incluídos, seis são do sexo masculino (60%) e quatro são do sexo feminino (40%). A média de idade variou entre 34 e 55 anos, com média de 39,9 anos. Com relação ao comportamento de risco para aquisição da infecção pelo vírus HIV, as pacientes do sexo feminino tiveram como fator de risco relações sexuais sem uso de preservativo. Com relação aos pacientes do sexo masculino, dois pacientes são heterossexuais e quatro são homossexuais. Não houve usuários de drogas intravenosas neste grupo. O tempo médio de infecção foi de 12 anos, variando de 5 a 15 anos, com média de uso da terapia anti-retroviral de 7,2 anos.

Os dez pacientes avaliados neste estudo apresentavam lipodistrofia, como descrito no quadro abaixo (Quadro 3):

Quadro 3 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DA LIPODISTROFIA EM UM GRUPO DE PACIENTES HIV+ EM USO DE HAART SUBMETIDOS AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL INTERMITENTE

| Pacientes | Características da lipodistrofia |
|------------------|---|
| Paciente 1 | Lipoatrofia face e membros + aumento de gordura no tronco |
| Paciente 2 | Aumento de gordura no tronco |
| Paciente 3 | Aumento de gordura no tronco |
| Paciente 4 | Lipoatrofia membros |
| Paciente 5 | Lipoatrofia face e membros |
| Paciente 6 | Lipoatrofia face |
| Paciente 7 | Aumento de gordura no tronco |
| Paciente 8 | Lipoatrofia face e membros + aumento de gordura no tronco |
| Paciente 9 | Lipoatrofia face |
| Paciente 10 | Lipoatrofia face e membros + Aumento de gordura no tronco |

4.1 Eficácia do tratamento intermitente em intervalos semanais

4.1.1 Resultados virológicos

Analisando as medidas de carga viral, seis pacientes apresentaram carga viral detectável (maior que 400 cópias/mL de plasma) em algum momento do estudo, mas foram medidas isoladas, que tornaram-se indetectáveis (menor que 400 cópias/mL de plasma) ao longo do tempo (Gráfico 1).

O paciente 3 apresentou quatro medidas de carga viral detectáveis. A primeira medida detectável aconteceu no segundo mês de interrupção estruturada do tratamento anti-retroviral, com valores iguais a 243000 cópias/mL (4,39 log). Esta medida foi considerada discrepante não tendo sido considerada, visto que nos meses seguintes (3, 4 e 5), a carga viral foi detectável porém sem ultrapassar 5000 cópias/mL. As medidas subseqüentes tornaram-se indetectáveis até o mês 12, quando o paciente apresentou carga viral igual a 1490 cópias/mL (3,17 log).

O paciente 4 apresentou consecutivamente cinco medidas detectáveis da carga viral, sem ultrapassar o valor de 5000 cópias/mL, nos meses: 5, 6, 7, 8 e 9. Tornou-se indetectável no mês dez e apresentou carga viral de 421 cópias/mL (2,62 log) no mês 11, seguindo-se por carga viral menor que 400 cópias/mL no mês doze.

O paciente 6 apresentou apenas uma carga viral detectável no mês 7 com 1100 cópias/mL (3,04 log) e manteve-se indetectável nos outros meses.

O paciente 8 apresentou duas medidas de carga viral detectáveis nos meses 3 e 10, 530 cópias/mL (2,72 log) e 435 cópias/mL (2,64 log), respectivamente, e manteve-se indetectável no restante dos meses.

O paciente 9 apresentou quatro medidas de carga viral detectáveis ao longo do tempo. No mês 2, a carga viral foi de 1094 cópias/mL (2,84 log); no mês 4, a carga viral foi de 570 cópias/mL (2,76 log); no mês 8, a carga viral foi de 3810 cópias/mL (3,58 log) e no mês 10, a carga viral foi de 3850 cópias/mL (3,59 log). No restante dos meses, a carga viral manteve-se menor do que 400 cópias/mL.

O paciente 10 apresentou duas medidas de carga viral detectáveis. A primeira, no mês 4, não foi considerada (259000 cópias/mL – 5,41 log), visto que o paciente apresentou carga viral menor que 400 cópias/mL no mês anterior e posterior a esta

medida. No mês 12, o paciente apresentou carga viral igual a 7490 cópias/mL (3,87 log), quando terminou o estudo.

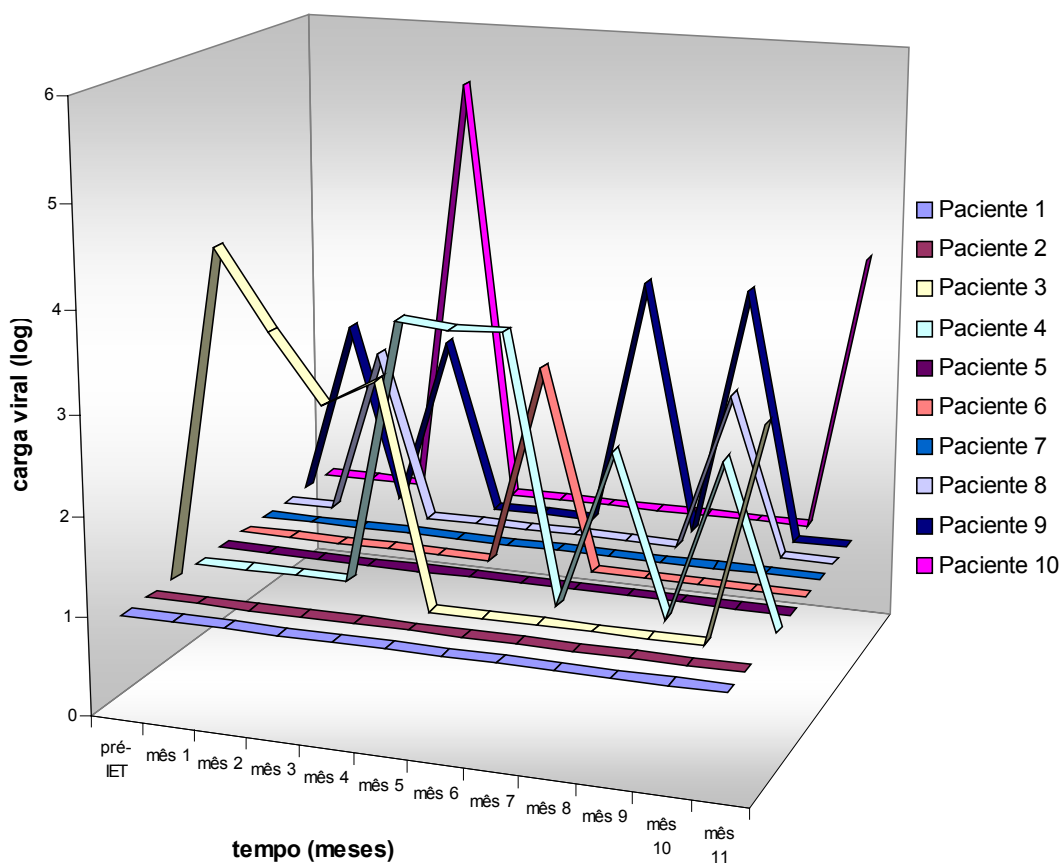


Gráfico 1: Variação da carga viral ao longo de 12 meses em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos a tratamento anti-retroviral intermitente

4.1.2 Resultados imunológicos

A contagem de linfócitos T CD4+ e CD8+ variou de 333 células/ μ l a 1227 células/ μ l no período de doze meses, com média de 536,40 células/ μ l (DP= 150,28) no instante zero, 622,30 células/ μ l (DP= 193,36) após seis meses de interrupção do tratamento e 588,60 células/ μ l (DP= 250,05) após doze meses (Tabela 1). Dos dez pacientes analisados, um apresentou significativo aumento de células CD4+ ao longo do tempo, sendo este muito acima da média (Gráfico 2).

A análise do grupo não demonstrou variação significativa dos linfócitos T CD4+ ao longo do tempo.

Tabela 1 - MÉDIA E DESVIO PADRÃO DA CONTAGEM DOS LINFÓCITOS T CD4⁺ EM UM GRUPO DE PACIENTES HIV⁺ EM USO DE HAART SUBMETIDOS AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL INTERMITENTE.

| | Linfócitos T CD4 ⁺ (cél./mm ³) | | |
|--------|---|--------|---------|
| | Pré-IET | 6º mês | 11º mês |
| Média | 536,40 | 622,30 | 588,60 |
| DP | 150,28 | 193,36 | 250,05 |
| Mínimo | 333,00 | 346,00 | 347,00 |
| Máximo | 696,00 | 942,00 | 1227,00 |

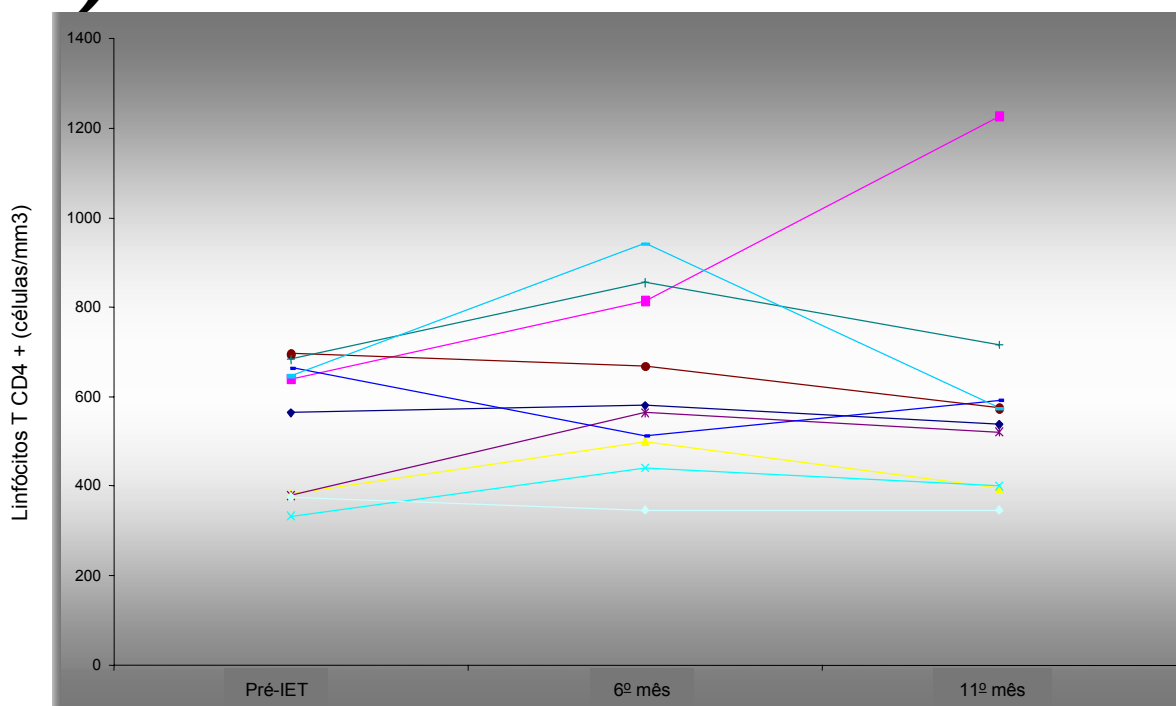


Gráfico 2 - Perfis individuais da contagem de linfócitos T CD4⁺ em um grupo de pacientes HIV⁺ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente.

4.2 Alterações metabólicas e insulinemia

4.2.1 Alterações metabólicas: colesterol total e frações, triglicérides e glicemia.

A avaliação dos parâmetros metabólicos (colesterol total e frações, triglicérides e glicemia), no geral, não demonstrou variação estatisticamente significativa.

A média do colesterol teve seu maior valor no instante zero (216,60), com desvio padrão igual a 36,33, tendendo à queda discreta ao longo do tempo. Apenas um

paciente, já no instante zero, apresentava dosagem de colesterol muito acima do valor considerado normal; mostrou queda significativa desse valor no terceiro mês de interrupção do tratamento, com elevação nos meses subseqüentes. Outro paciente também apresentava valor de colesterol superior à normalidade antes da interrupção do tratamento, mas evoluiu com queda ao longo do estudo, principalmente, no oitavo mês (Gráficos 3, 4 , 5 e 6).

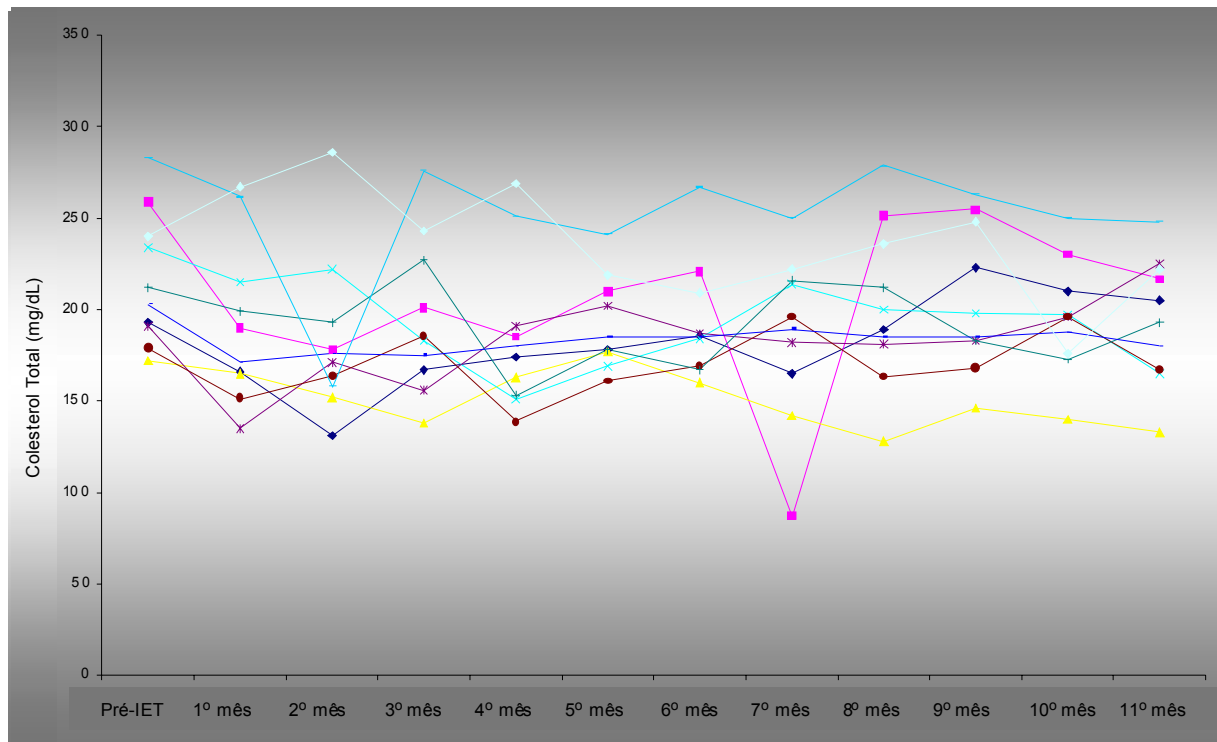


Gráfico 3 - Perfis individuais do Colesterol total ao longo de 12 meses em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente.

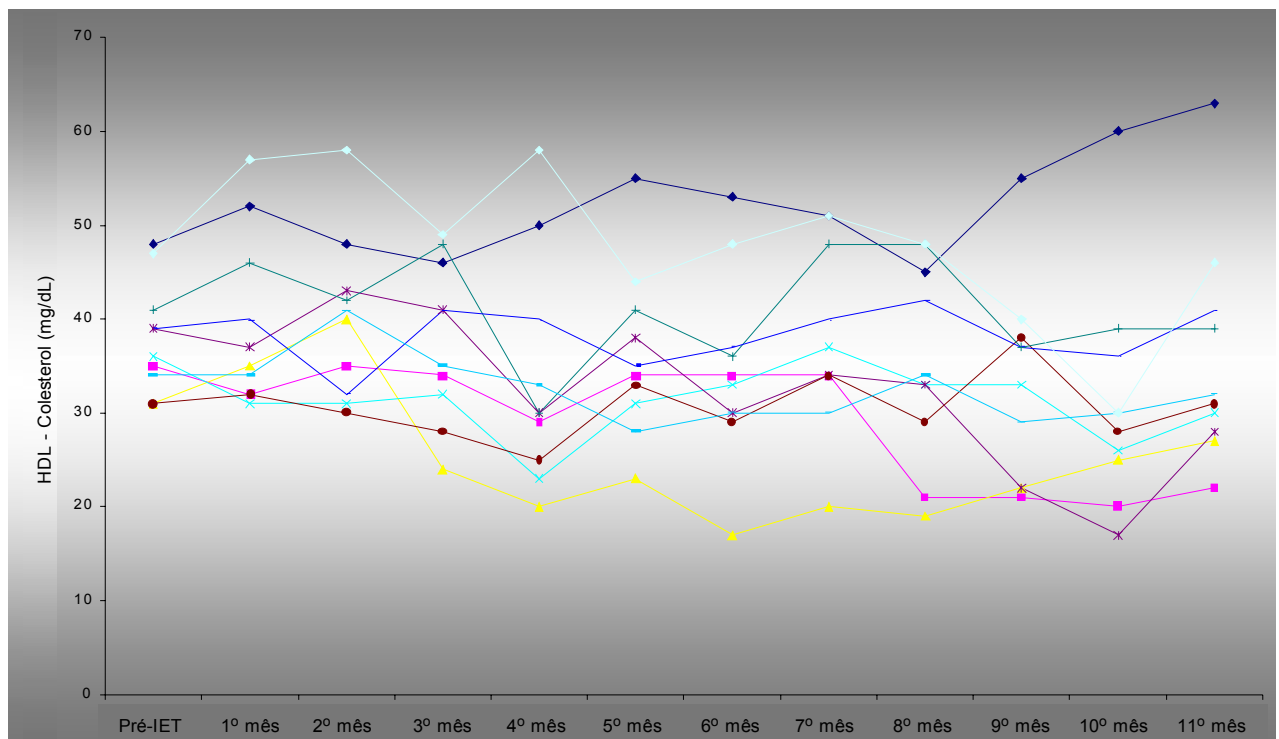


Gráfico 4 - Perfis individuais da fração HDL do colesterol ao longo de 12 meses em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente.

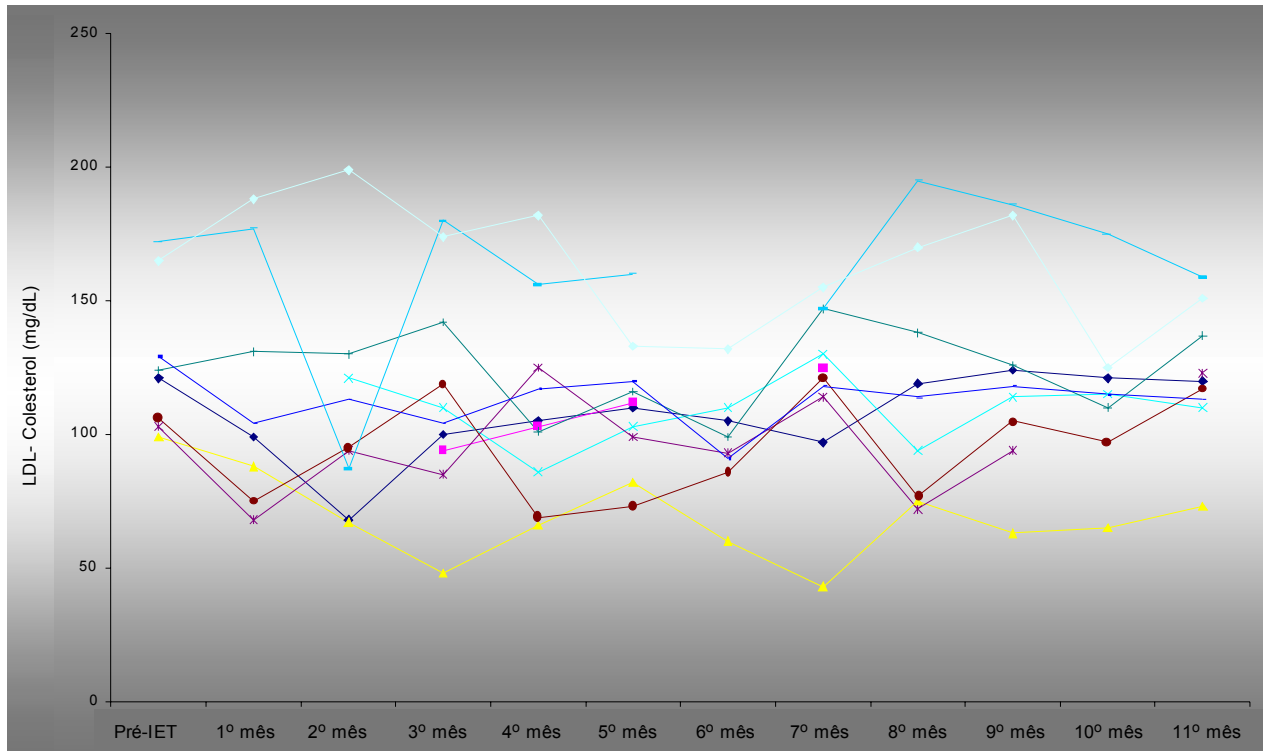


Gráfico 5 - Perfis individuais da fração LDL do colesterol ao longo de 12 meses em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente.

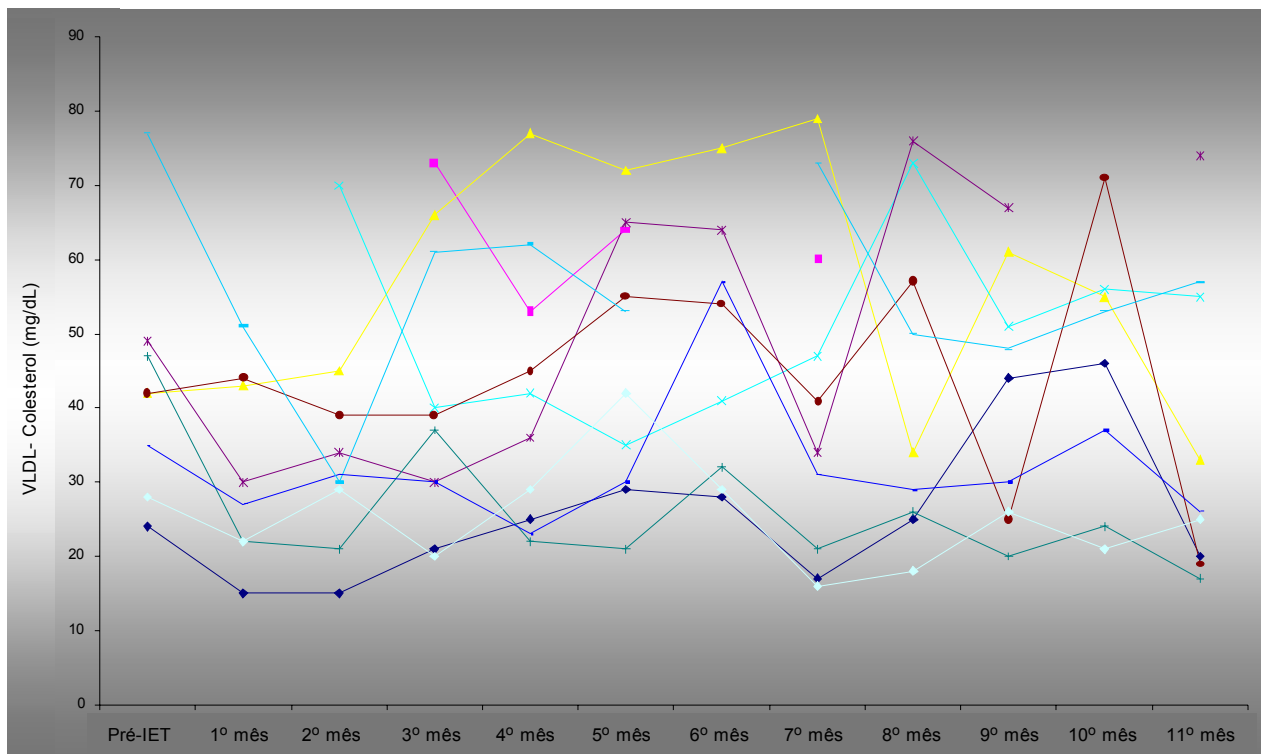


Gráfico 6 - Perfis individuais da fração VLDL do colesterol ao longo de 12 meses em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente.

Com relação à dosagem de triglicérides, todos os pacientes apresentavam valores pouco acima do normal, mesmo antes de iniciar interrupção do tratamento anti-retroviral e assim mantiveram-se ao longo do estudo. Apenas dois pacientes tiveram comportamento diferente, visto que apresentavam valores muito acima do considerado normal. Outro paciente ainda apresentou elevação abrupta no mês 10, seguido por discreta queda até o final do estudo e outro paciente atingiu valor próximo à normalidade após o quarto mês de interrupção do tratamento (Gráfico 7).

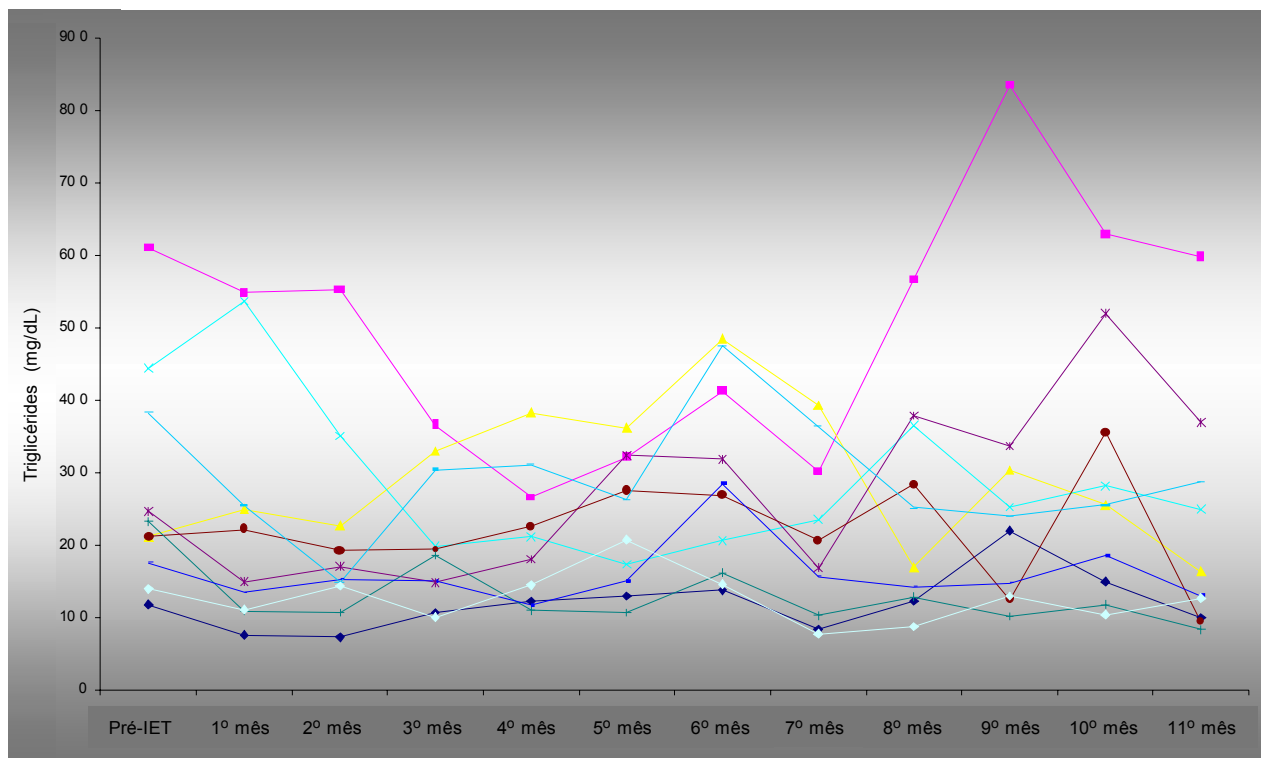


Gráfico 7 - Perfis individuais dos Triglicérides ao longo de 12 meses em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente.

A glicemia não variou de maneira significativa ao longo do tempo (Gráfico 8).

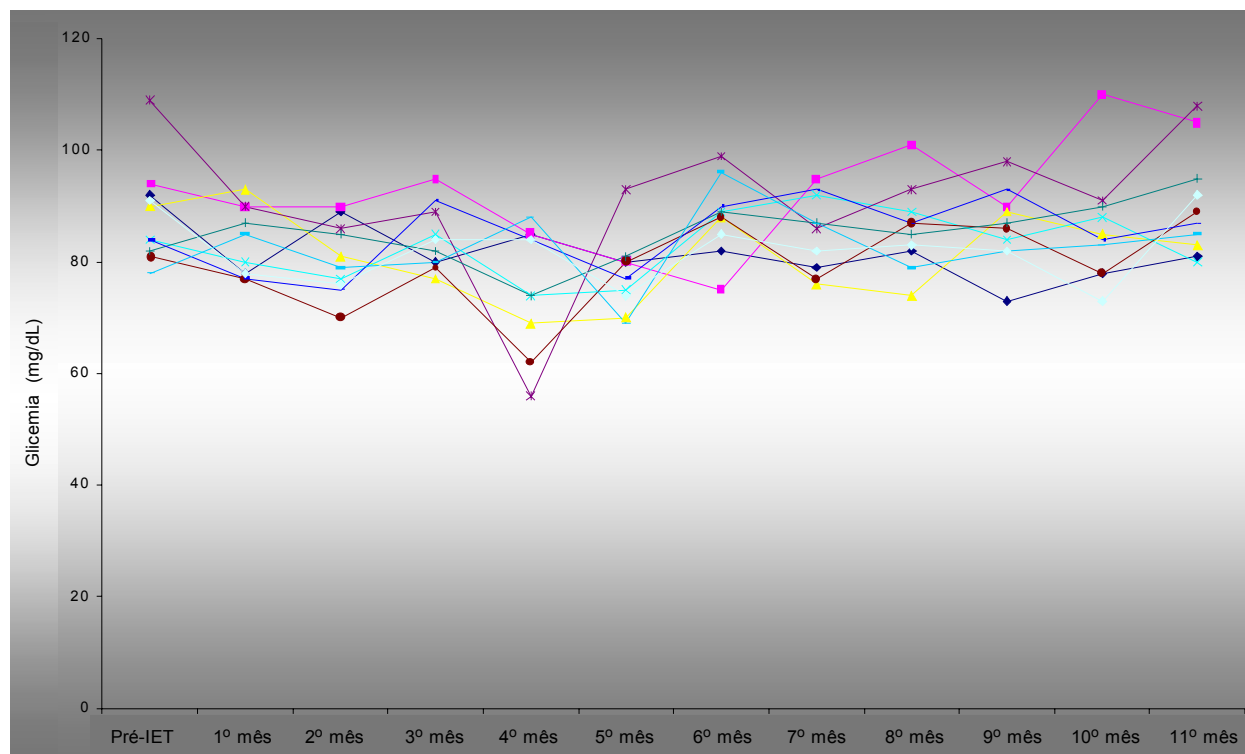


Gráfico 8 - Perfis individuais da Glicemia ao longo de 12 meses em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente

Não foi observada elevação da insulinemia a partir da segunda coleta de sangue, com o início do tratamento anti-retroviral intermitente; à exceção um paciente que apresentou uma discreta elevação no 12º mês de seguimento.

Tabela 2 - DISTRIBUIÇÃO DA INSULINEMIA AO LONGO DE 12 MESES EM UM GRUPO DE PACIENTES HIV+ EM USO DE HAART SUBMETIDOS AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL INTERMITENTE.

| | Insulina (μ U/mL) | | | | | | | | | | | |
|-----|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | Pré-IET | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| Med | 15,46 | 9,86 | 7,58 | 6,83 | 9,69 | 9,44 | 7,32 | 9,36 | 9,73 | 8,88 | 8,86 | 7,28 |
| DP | 15,11 | 4,59 | 4,32 | 3,34 | 5,00 | 5,39 | 3,65 | 2,25 | 3,90 | 3,70 | 3,25 | 6,27 |
| Mín | 3,45 | 4,52 | 2,19 | 4,22 | 4,50 | 2,37 | 3,12 | 5,64 | 5,49 | 3,27 | 3,54 | 1,82 |
| Máx | 55,31 | 16,68 | 16,59 | 12,70 | 15,55 | 17,20 | 14,94 | 14,14 | 15,55 | 14,63 | 11,88 | 21,95 |

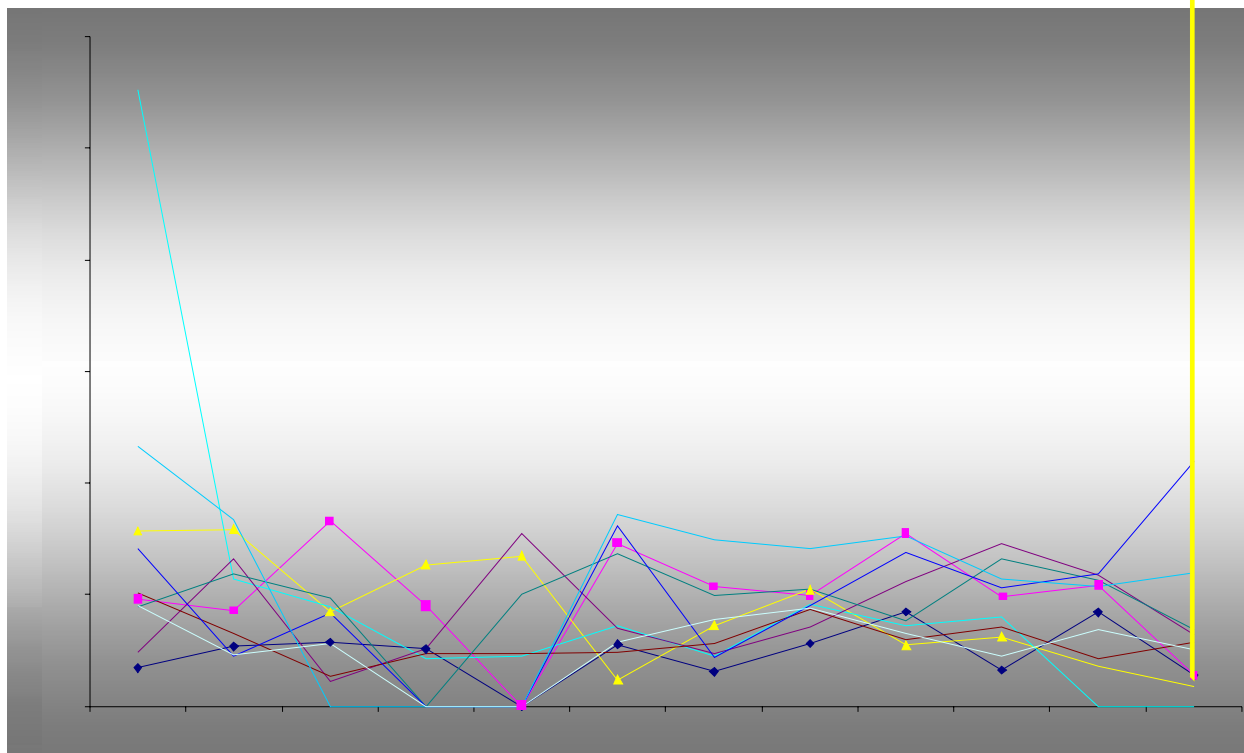


Gráfico 9 - Perfis individuais da Insulinemia ao longo de 12 meses em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente.

4.3 Avaliação da composição corporal

4.3.1 Avaliação da densidade mineral óssea

Analisando a densidade mineral óssea através da densitometria, pudemos observar que os pacientes não apresentaram perda óssea no decorrer de um ano, recebendo antirretrovirais de maneira intermitente (semana sim/semana não) (Tabela 3).

Tabela 3 - DISTRIBUIÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM UM GRUPO DE PACIENTES HIV+ EM USO DE HAART SUBMETIDOS AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL INTERMITENTE.

| | | Pré-IET | | 6ºmês | | 11ºmês | |
|-------------------------|--------|---------|------|-------|------|--------|------|
| | | Média | DP | Média | DP | Média | DP |
| Densidade mineral óssea | Braço | 0,85 | 0,08 | 0,86 | 0,09 | 0,90 | 0,12 |
| | Perna | 1,21 | 0,13 | 1,21 | 0,13 | 1,23 | 0,13 |
| | Tronco | 0,99 | 0,11 | 0,99 | 0,12 | 1,00 | 0,11 |
| | Total | 1,18 | 0,10 | 1,17 | 0,11 | 1,20 | 0,12 |

4.3.2 Avaliação da gordura corporal

4.3.2.1 Avaliação antropométrica

Não houveram alterações significativas dos parâmetros antropométricos, como: peso, medido em quilogramas, índice de massa corpórea, medido em Kg/m^2 , medida da cintura em centímetros, relação cintura-quadril (Tabelas 4, 5, 6 e 7).

Tabela 4 - DISTRIBUIÇÃO DO PESO EM UM GRUPO DE PACIENTES HIV+ EM USO DE HAART SUBMETIDOS AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL INTERMITENTE.

| | Peso (kg) | | |
|--------|-----------|-------|--------|
| | Pré-IET | 6ºmês | 11ºmês |
| Média | 65,53 | 65,86 | 67,53 |
| DP | 11,51 | 11,17 | 10,54 |
| Mínimo | 50,00 | 53,00 | 53,90 |
| Máximo | 88,80 | 87,70 | 88,60 |

Tabela 5 - DISTRIBUIÇÃO DO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA EM UM GRUPO DE PACIENTES HIV+ EM USO DE HAART SUBMETIDOS AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL INTERMITENTE.

| | Índice de massa corpórea (Kg/m^2) | | |
|--------|---|-------|--------|
| | Pré-IET | 6ºmês | 11ºmês |
| Média | 24,97 | 25,11 | 24,68 |
| DP | 3,13 | 3,06 | 4,57 |
| Mínimo | 21,44 | 21,44 | 15,64 |
| Máximo | 30,86 | 30,51 | 31,51 |

Tabela 6 - DISTRIBUIÇÃO DA MEDIDA DA CINTURA EM UM GRUPO DE PACIENTES HIV+ EM USO DE HAART SUBMETIDOS AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL INTERMITENTE.

| | Cintura (cm) | | |
|--------|--------------|--------|--------|
| | Pré-IET | 6ºmês | 11ºmês |
| Média | 88,27 | 88,25 | 90,11 |
| DP | 10,07 | 9,84 | 8,79 |
| Mínimo | 77,00 | 74,50 | 80,00 |
| Máximo | 107,50 | 105,50 | 106,00 |

Tabela 7 - DISTRIBUIÇÃO DA RELAÇÃO CINTURA/ QUADRIL EM UM GRUPO DE PACIENTES HIV+ EM USO DE HAART SUBMETIDOS AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL INTERMI-TENTE.

| | Relação cintura/quadril | | |
|--------|-------------------------|-------|--------|
| | Pré-IET | 6ºmês | 11ºmês |
| Média | 0,96 | 0,94 | 0,95 |
| DP | 0,06 | 0,07 | 0,06 |
| Mínimo | 0,84 | 0,81 | 0,85 |
| Máximo | 1,05 | 1,04 | 1,00 |

A porcentagem de gordura avaliada pela antropometria a partir das equações de Durnin e Womersley, não variou da primeira para a segunda medida ($p=0,130$), mas mostrou aumento na terceira medida realizada ($p=0,0010$) (Tabela 8, Gráficos 10 e 11).

Tabela 8 - DISTRIBUIÇÃO DA PORCENTAGEM DE GORDURA EM UM GRUPO DE PACIENTES HIV+ EM USO DE HAART SUBMETIDOS AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL INTERMI-TENTE, SEGUNDO A ANTROPOMETRIA.

| | % gordura | | |
|--------|-----------|-------|--------|
| | Pré-IET | 6ºmês | 11ºmês |
| Média | 24,09 | 26,35 | 28,92 |
| DP | 6,61 | 7,67 | 7,84 |
| Mínimo | 15,31 | 15,92 | 17,28 |
| Máximo | 36,19 | 37,63 | 38,80 |

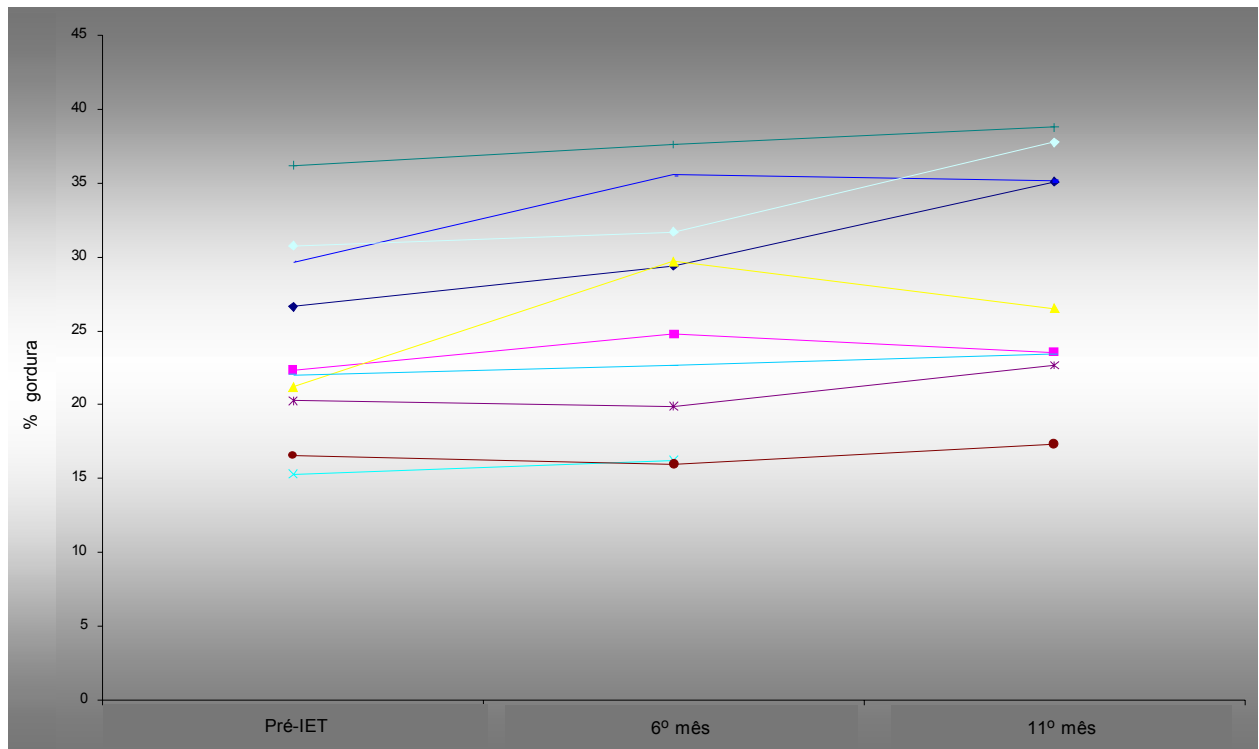


Gráfico 10 - Perfis individuais da porcentagem de gordura medida pela Antropometria em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente.

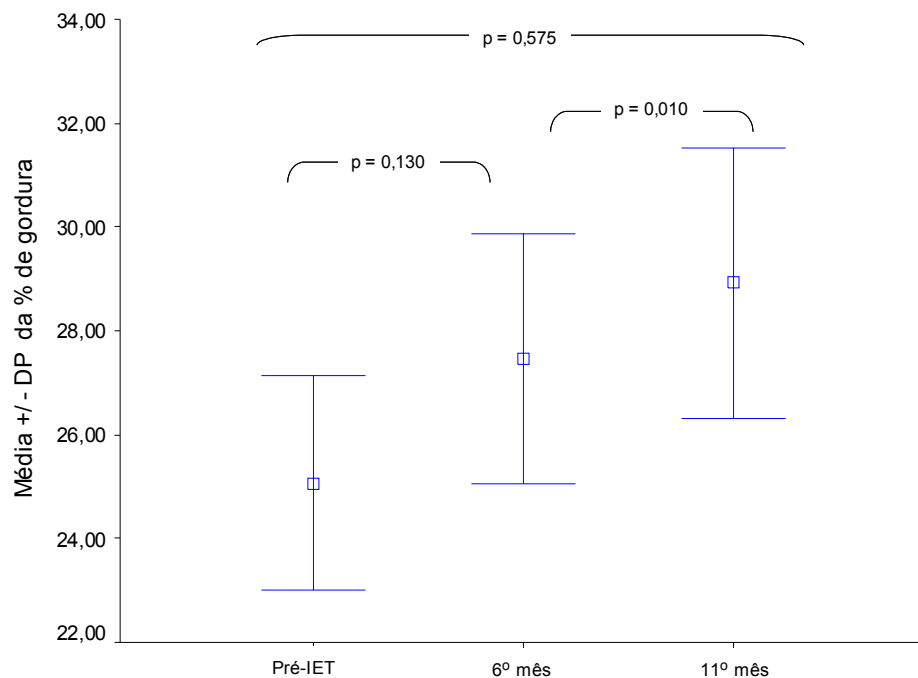


Gráfico 11 - Médias e erros-padrão da porcentagem de gordura em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente, segundo a Antropometria.

4.3.2.2 Bioimpedância

A porcentagem de gordura avaliada pela bioimpedância não variou da primeira para a segunda medida ($p=0,999$), mas mostrou aumento na terceira avaliação ($p=0,007$) (Tabela 9, Gráficos 12 e 13).

Tabela 9 - DISTRIBUIÇÃO DA PORCENTAGEM DE GORDURA EM UM GRUPO DE PACIENTES HIV+ EM USO DE HAART SUBMETIDOS AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL INTERMI-TENTE, SEGUNDO A BIOIMPEDÂNCIA.

| | % Gordura | | |
|--------|-----------|-------|--------|
| | Pré-IET | 6ºmês | 11ºmês |
| Média | 20,30 | 20,34 | 22,39 |
| DP | 8,06 | 8,38 | 9,52 |
| Mínimo | 10,30 | 7,50 | 8,30 |
| Máximo | 33,50 | 33,60 | 36,40 |

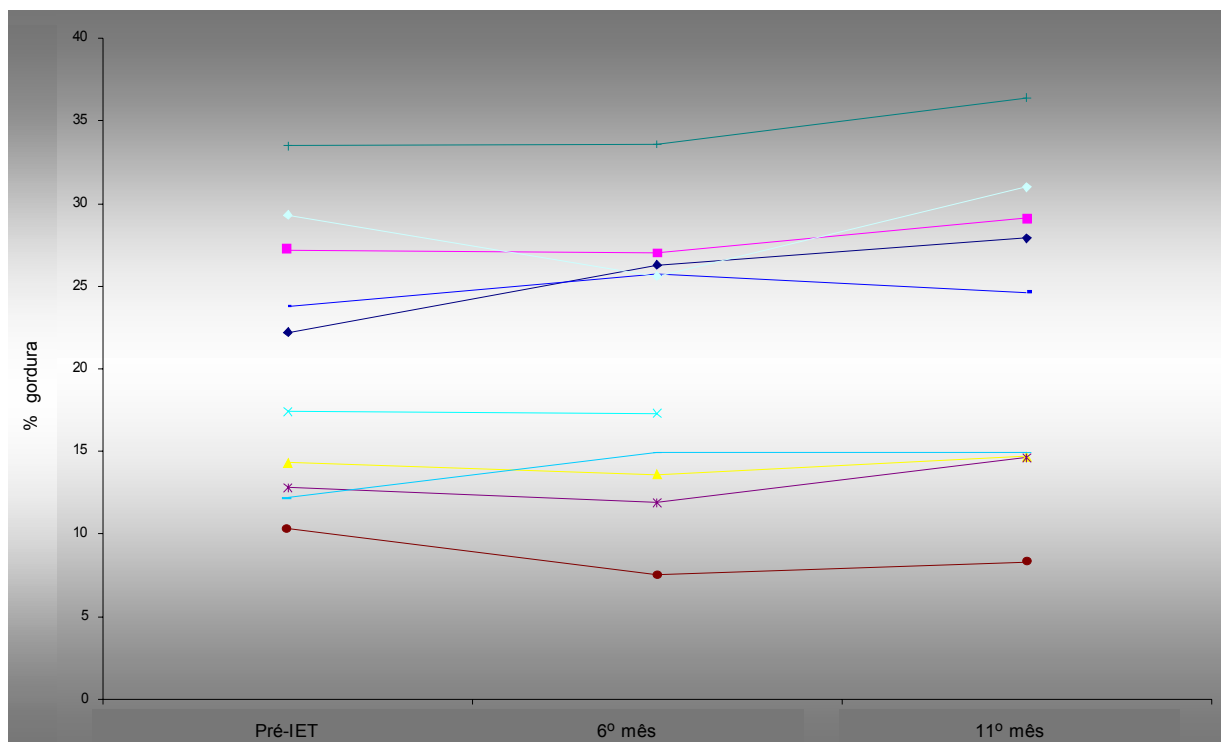


Gráfico 12 - Perfis individuais da porcentagem de gordura medida pela Bioimpedância em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente.

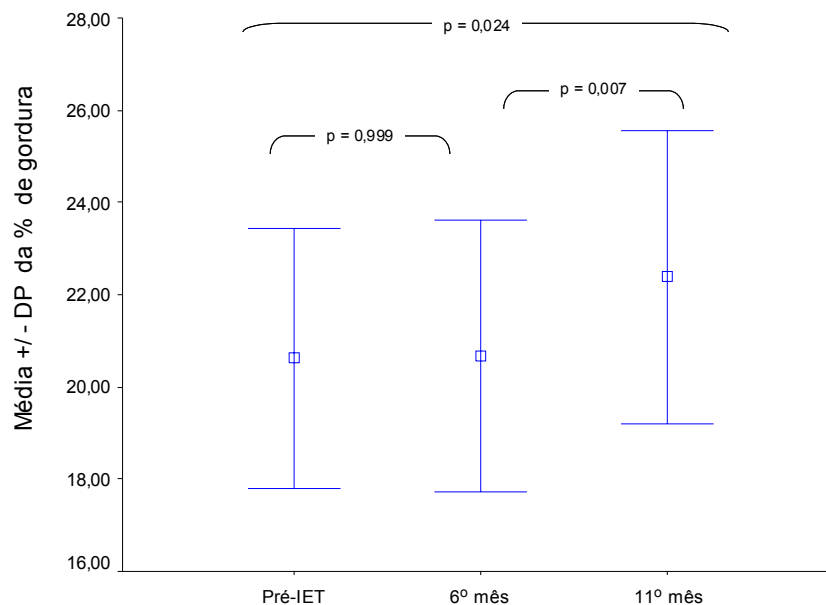


Gráfico 13 - Médias e erros-padrão da porcentagem de gordura em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente, segundo a Bioimpedância.

4.3.2.3 Densitometria

Com a utilização da densitometria para avaliação da gordura notamos que houve aumento da massa gorda em braços, pernas e no tronco, no decorrer dos doze meses de seguimento, sendo encontrada significância estatística.

Para a massa gorda do braço, a medida feita após doze meses de interrupção intermitente do tratamento anti-retroviral é maior que a medida inicial ($p=0,013$) (Tabela 10, Gráficos 14 e 15).

Tabela 10 - DISTRIBUIÇÃO DA MASSA GORDA DO BRAÇO EM UM GRUPO DE PACIENTES HIV+ EM USO DE HAART SUBMETIDOS AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL INTERMI-TENTE.

| | Massa gorda do braço (g) | | |
|--------|--------------------------|--------|---------|
| | Pré-IET | 6º mês | 11º mês |
| Média | 1,38 | 1,39 | 1,77 |
| DP | 0,79 | 0,75 | 1,00 |
| Mínimo | 0,54 | 0,37 | 0,46 |
| Máximo | 2,80 | 2,62 | 3,52 |

Gráfico 14 - Perfis individuais da Massa gorda do braço medida pela Densitometria em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente.

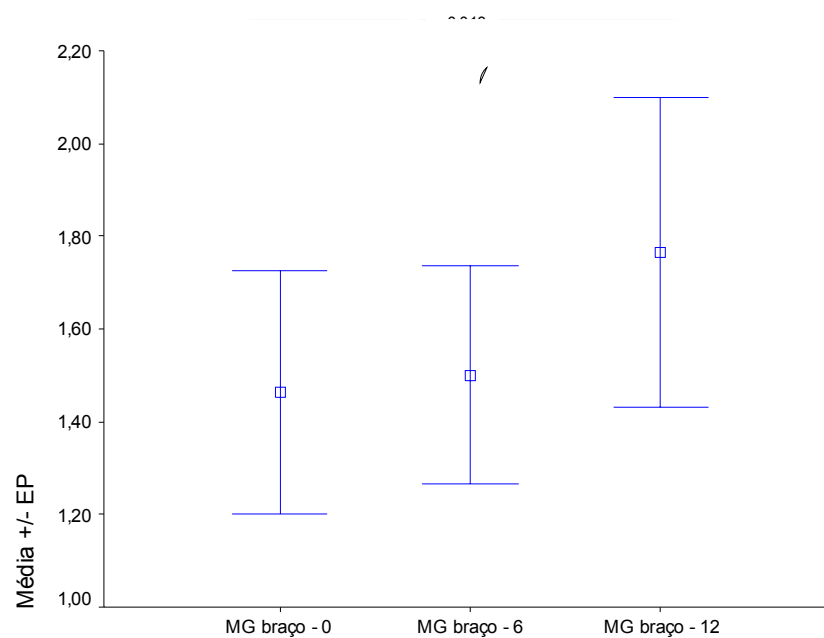


Gráfico 15 - Médias e erros-padrão da Massa gorda do braço em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente.

A porcentagem de gordura total do braço avaliada pela densitometria não variou da primeira para a segunda medida ($p=0,999$), mas mostrou aumento na terceira avaliação ($p=0,014$) (Gráfico 16).

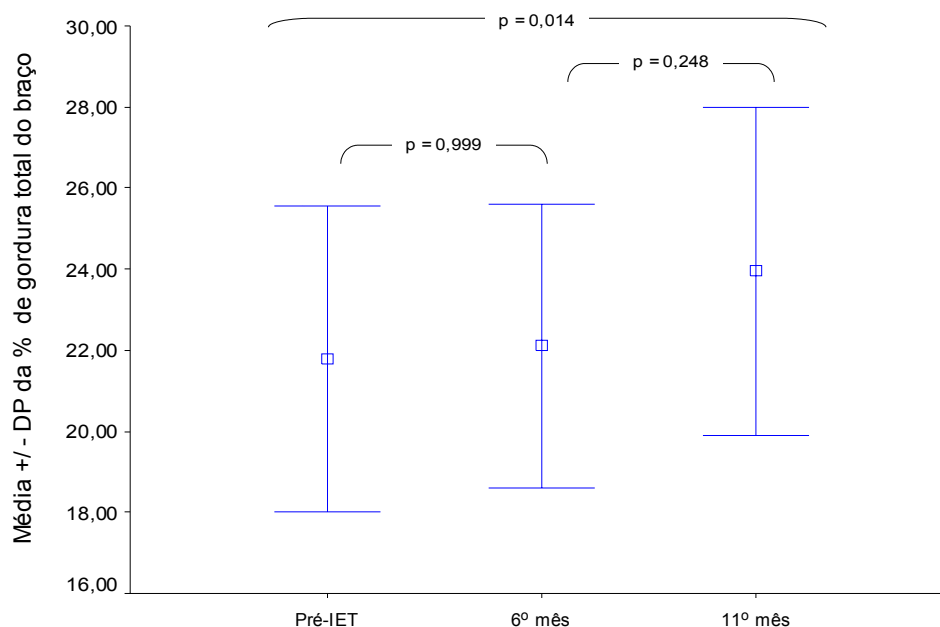


Gráfico 16 - Médias e erros-padrão da porcentagem de gordura total do braço em um grupo de pacientes em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente, segundo a Densitometria.

Para a massa gorda da perna, a medida feita no 12º mês é maior que a medida inicial ($p=0,024$) (Tabela 11 e Gráficos 17 e 18).

Tabela 11 - DISTRIBUIÇÃO DA MASSA GORDA DA PERNA EM UM GRUPO DE PACIENTES HIV+ EM USO DE HAART SUBMETIDOS AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL INTERMITENTE.

| | Massa gorda da perna (g) | | |
|--------|--------------------------|-------|--------|
| | Pré-IET | 6ºmês | 11ºmês |
| Média | 3,32 | 3,59 | 4,01 |
| DP | 2,28 | 2,37 | 2,68 |
| Mínimo | 1,34 | 1,09 | 1,16 |
| Máximo | 7,26 | 7,91 | 8,26 |

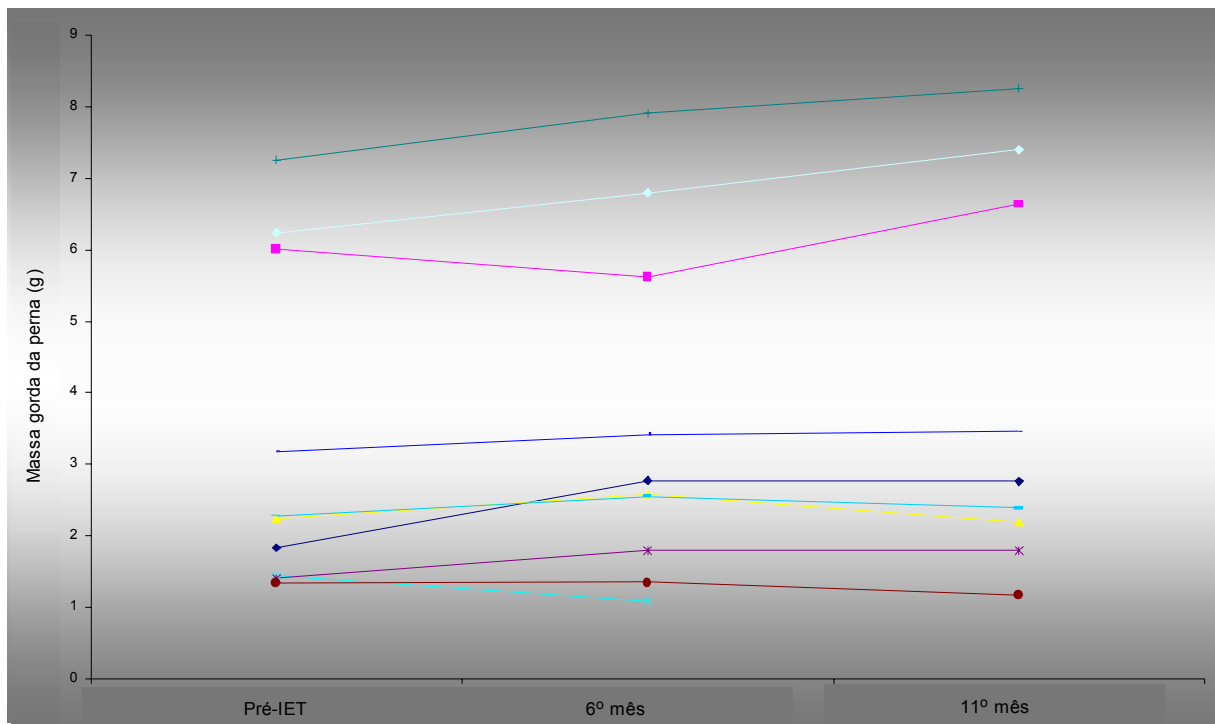


Gráfico 17 - Perfis individuais da Massa gorda da perna em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente.

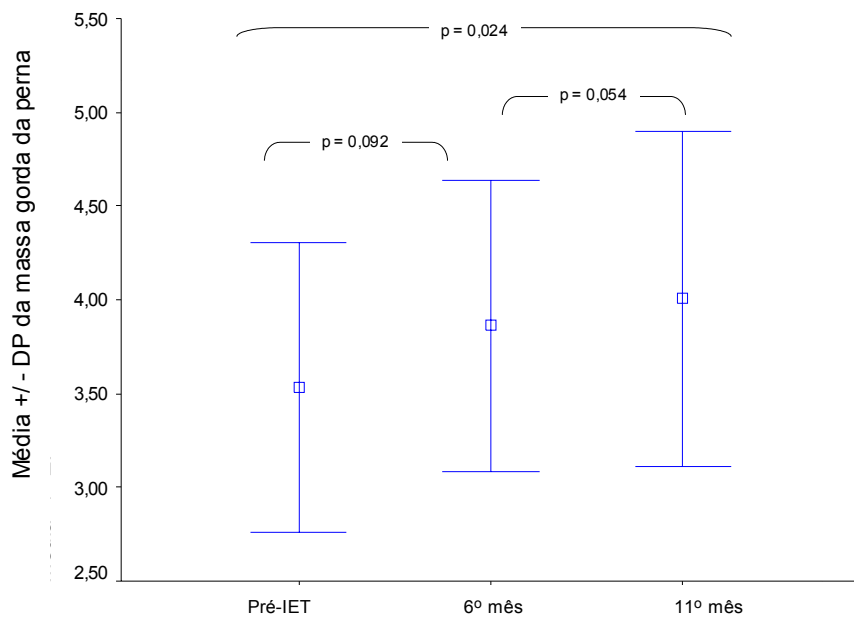


Gráfico 18 - Médias e erros-padrão da Massa gorda da perna em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente.

A média da massa gorda no tronco diminuiu da primeira medida (antes do início da estratégia de tratamento) para a segunda medida (seis meses após o início da estratégia de tratamento), com $p=0,001$, e estabilizou-se na terceira medida (um ano após o início da estratégia de tratamento), com $p=0,999$ (Tabela 12 e Gráfico 19).

Tabela 12 - DISTRIBUIÇÃO DA MASSA GORDA DO TRONCO EM UM GRUPO DE PACIENTES HIV+ EM USO DE HAART SUBMETIDOS AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL INTERMITENTE.

| | Massa gorda do tronco (g) | | |
|--------|---------------------------|--------|---------|
| | Pré-IET | 6º mês | 11º mês |
| Média | 10,36 | 11,11 | 12,12 |
| DP | 4,44 | 4,52 | 4,03 |
| Mínimo | 5,11 | 5,87 | 5,98 |
| Máximo | 19,27 | 20,00 | 18,32 |

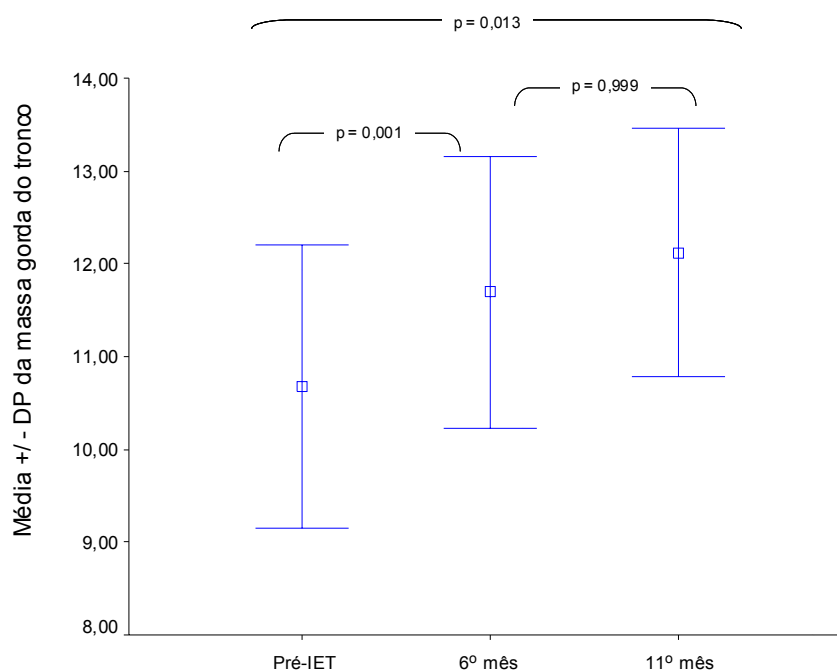


Gráfico 19 - Médias e erros-padrão da Massa gorda do tronco em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente.

Observa-se ainda discreto aumento da massa magra em braços, que manteve-se estável ao longo do tempo nas pernas e apresentou discreta diminuição no tronco.

A porcentagem de gordura total avaliada pela densitometria variou da primeira

para a segunda medida ($p=0,048$) e estabilizou-se na terceira avaliação ($p=0,613$) (Tabela 13 e Gráficos 20 e 21).

Tabela 13 - DISTRIBUIÇÃO DA PORCENTAGEM DE GORDURA TOTAL EM UM GRUPO DE PACIENTES HIV+ EM USO DE HAART SUBMETIDOS AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL INTERMITENTE, SEGUNDO A DENSITOMETRIA.

| | % Gordura | | |
|--------|-----------|--------|---------|
| | Pré-IET | 6º mês | 11º mês |
| Média | 25,10 | 26,03 | 28,46 |
| DP | 9,93 | 9,78 | 10,54 |
| Mínimo | 13,10 | 13,40 | 13,00 |
| Máximo | 41,30 | 41,00 | 44,20 |

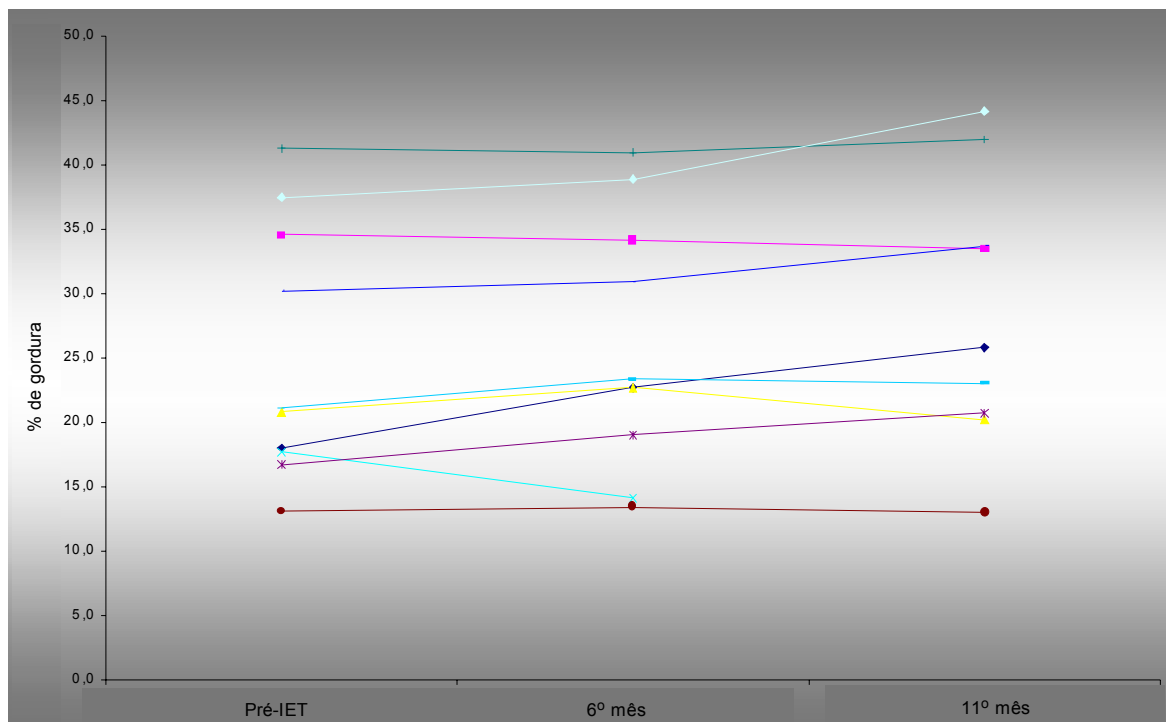


Gráfico 20 - Perfis individuais da porcentagem de gordura total medida pela Densitometria em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente.

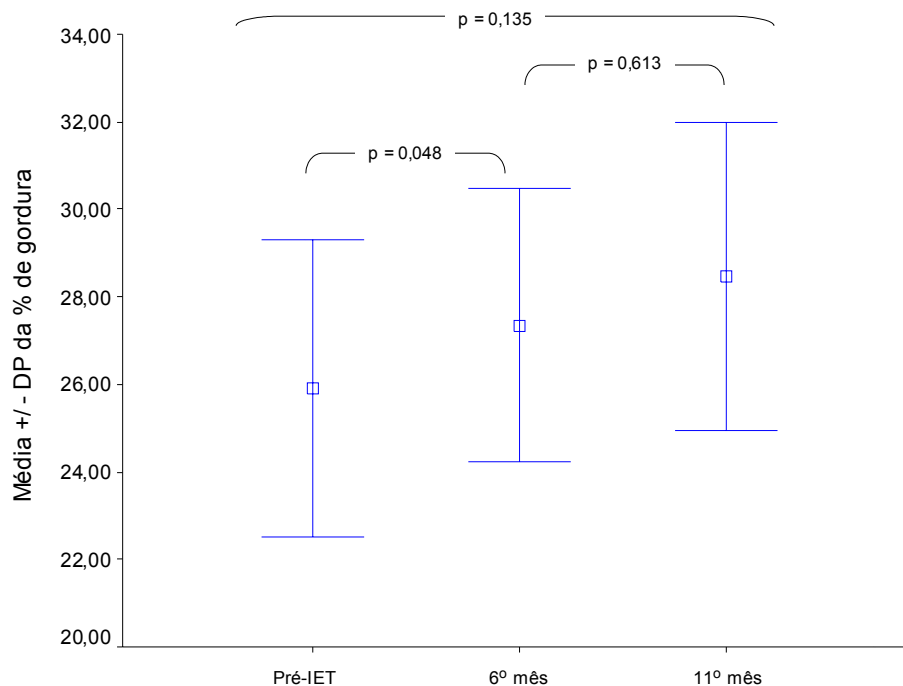


Gráfico 21 - Médias e erros-padrão da porcentagem de gordura total em um grupo de pacientes HIV+ em uso de HAART submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente, segundo a Densitometria.

4.4 Correlação entre os métodos de avaliação da composição corporal

Na análise dos dados observou-se correlação entre os métodos utilizados para avaliação da porcentagem de gordura corporal total (antropometria, bioimpedância e densitometria), com resultados estatisticamente significativos (Tabelas 14 e 15).

Tabela 14 - MÉDIA E DESVIO PADRÃO DA PORCENTAGEM DE GORDURA TOTAL AVALIADA POR TRÊS MÉTODOS DIFERENTES EM UM GRUPO DE PACIENTES HIV+ EM USO DE HAART SUBMETIDOS AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL INTERMITENTE.

| | Tempo | Média | DP |
|---------------------------|---------|-------|-------|
| %gordura Antropometria | Pré-IET | 24,09 | 6,61 |
| | 6ºmês | 26,35 | 7,67 |
| | 11ºmês | 28,92 | 7,84 |
| %gordura Bioimpedância | Pré-IET | 20,30 | 8,06 |
| | 6ºmês | 20,34 | 8,38 |
| | 11ºmês | 22,39 | 9,52 |
| %gordura Densitometria | Pré-IET | 25,10 | 9,93 |
| | 6ºmês | 26,03 | 9,78 |
| | 11ºmês | 28,46 | 10,54 |

Tabela 15 - RESULTADOS DA COMPARAÇÃO ENTRE A ANTROPOMETRIA, BIOIMPEDÂNCIA E DENSITOMETRIA, QUANTO À PORCENTAGEM DE GORDURA EM UM GRUPO DE PACIENTES HIV+ EM USO DE HAART SUBMETIDOS AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL INTERMITENTE.

| Instante | Coefficiente | Intervalo de confiança | |
|----------|--------------|------------------------|-------|
| Pré-IET | 0,760 | 0,474 | 0,926 |
| 6ºmês | 0,699 | 0,376 | 0,904 |
| 11ºmês | 0,734 | 0,410 | 0,924 |

5 DISCUSSÃO

A aids constitui atualmente uma epidemia de grandes proporções com focos de disseminação e propagação em todos os continentes.

Associações de drogas anti-retrovirais

Parasitárias, o que certamente contribuiu para a adequada adesão ao tratamento, embora nenhum indicador objetivo tenha sido utilizado neste estudo.

Seis dos dez pacientes do estudo atual apresentaram viremia acima do limite de detecção pelo método utilizado (> 400 cópias/mL), de forma isolada e transitória, sem necessidade de qualquer intervenção ou modificação do tratamento anti-retroviral para retornar ao patamar indetectável (< 400 cópias/mL). Nenhum dos pacientes apresentou elevação da viremia maior que 5000 cópias/mL por duas medidas consecutivas, o que justificaria a interrupção do estudo. A diminuição da exposição aos anti-retrovirais, característica da interrupção estruturada de tratamento, aumenta teoricamente o risco de ocorrência de resistência anti-retroviral, através do aparecimento de mutações de resistência (Deeks *et al*, 2000); daí a importância do acompanhamento rigoroso da viremia no decorrer do estudo.

Em nosso estudo, a exemplo do que foi encontrado por Dybul e colaboradores, não foi encontrada alteração na contagem de linfócitos T CD4⁺ ou CD8⁺ ao longo do tempo. Em outro estudo deste mesmo autor, onde os pacientes receberam terapia anti-retroviral por oito semanas alternadas por quatro semanas sem anti-retroviral (Dybul *et al*, 2001), foi observada discreta diminuição na contagem de células T CD4⁺. Deeks e colaboradores descreveram a primeira interrupção estruturada de tratamento anti-retroviral e observaram diminuição, em média, de 95 células/mm³ na contagem de células CD4⁺, após dezoito semanas de interrupção.

Alterações metabólicas são comuns nos pacientes infectados pelo HIV. Essas alterações acentuam-se nos indivíduos com aids e tornam-se mais importantes naqueles submetidos ao tratamento anti-retroviral, especialmente HAART. Carr e colaboradores mostraram que 30 a 80% dos pacientes infectados pelo HIV apresentam alterações metabólicas, mesmo não fazendo uso de HAART (Chen *et al*, 2002).

A utilização do esquema de tratamento intermitente em intervalos semanais representa uma redução da exposição destes pacientes às drogas anti-retrovirais e, conseqüentemente, aos seus efeitos colaterais. No atual estudo, foram realizadas dosagens mensais de colesterol total e frações, triglicérides e glicemia com o objetivo de surpreender uma normalização destes parâmetros no decorrer do acompanhamento. A diminuição da exposição às drogas anti-retrovirais, não foi suficiente para reverter as alterações metabólicas observadas desde o início do seguimento nestes pacientes. É interessante ressaltar que os pacientes incluídos no

presente estudo possuíam alterações metabólicas laboratoriais de pequena magnitude, o que tornou mais difícil a observação de possíveis efeitos benéficos do tratamento intermitente sobre estes parâmetros. Como exemplo, o valor médio do colesterol total para os dez pacientes no início do seguimento era de 216,6 +/- 36,3 mg/dL, valor próximo à faixa considerada normal. Outras possíveis explicações que devem ser citadas são o pequeno número de pacientes estudados e o curto período de acompanhamento destes pacientes.

É interessante lembrar que as alterações do metabolismo lipídico e da resistência à insulina, no contexto do tratamento anti-retroviral, constituem problemas complexos que, além da predisposição genética individual, sofrem influência de aspectos nutricionais, da prática de atividade física e de possíveis interações medicamentosas. Estudos baseados apenas na troca de drogas anti-retrovirais, substituindo os inibidores da protease por inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo, ou promovendo a troca dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo derivados da timidina por outros, têm alcançado resultados limitados quanto às alterações no metabolismo lipídico.

Entretanto, Dybul e colaboradores conseguiram demonstrar que a interrupção estruturada do tratamento anti-retroviral pode diminuir os níveis séricos de colesterol e triglicérides (Dybul *et al*, 2001)

A resistência à insulina é outra complicação associada ao tratamento anti-retroviral com conseqüências diretas sobre os níveis de glicemia e sobre a distribuição corporal de gordura (lipodistrofia). Os pacientes incluídos neste estudo não apresentavam alterações dos níveis de glicemia no momento da inclusão, sendo que estes níveis permaneceram estáveis e dentro dos valores considerados normais durante os doze meses de seguimento.

Por outro lado, já na primeira avaliação, antes do uso intermitente dos anti-retrovirais, dois dos dez pacientes avaliados possuíam insulinemia elevada (com glicemia normal), traduzindo algum grau de resistência à insulina. Não foi observada elevação da insulinemia a partir da segunda coleta de sangue, com o início do tratamento anti-retroviral intermitente; à exceção um paciente que apresentou uma discreta elevação no 12º mês de seguimento. Tal fato, diante de glicemias persistentemente normais, pode representar uma tendência de reversão da resistência à insulina, a partir de menor exposição aos anti-retrovirais, isto é, a partir do início do

tratamento anti-retroviral intermitente. Infelizmente, o pequeno número de pacientes estudados com elevação prévia da insulinemia não permite conclusões mais definitivas, dificuldade que pode ser contornada pela ampliação do estudo, em pesquisas futuras.

Osteopenia e osteoporose são condições que estão sendo cada vez mais associadas ao tratamento anti-retroviral. No atual estudo, não foi descrito progressão na osteopenia avaliada pela densitometria óssea nos pacientes submetidos ao tratamento anti-retroviral intermitente em ciclos semanais.

A lipodistrofia é problema freqüente nos pacientes sob tratamento anti-retroviral (Carr *et al*, 1999, Gervasoni *et al*, 1999), sendo foco de grande interesse atual para investigação clínica, uma vez que tais alterações na composição corporal prejudicam a auto-estima e estigmatizam fisicamente o indivíduo, identificando-o com a infecção pelo HIV ou com o suposto uso das drogas anti-retrovirais e, como resultado, comprometendo a adesão ao tratamento anti-retroviral, sendo até causa freqüente de abandono do tratamento e suicídio. A presença de lipodistrofia pode ser considerada como a principal motivação dos pacientes para participação neste estudo, já que as alterações metabólicas não eram de elevada magnitude.

Algumas formas comuns de lipodistrofia, como a lipoatrofia da face, carecem de métodos objetivos para diagnóstico e seguimento.

No presente estudo, foram utilizados três métodos de avaliação da alteração da composição corporal: a antropometria, a bioimpedância e a densitometria. Através da avaliação do peso corpóreo, índice de massa corpórea (IMC), mensuração da cintura e da relação cintura-quadril (RCQ) e da porcentagem de gordura corpórea total, a antropometria representa forma simples e de fácil realização no âmbito do atendimento ambulatorial de rotina para avaliação da composição corporal. A bioimpedância e a densitometria permitem, por métodos e princípios totalmente diferentes, a avaliação da gordura corporal (massa gorda). A densitometria proporciona que a análise do componente de gordura corpóreo seja realizada tanto globalmente quanto por regiões anatômicas, recurso bastante útil para avaliação da lipodistrofia nos indivíduos com aids, dada a distribuição característica da gordura onde estão presentes lipoatrofia em membros e face com lipoacúmulo no tronco.

Pôde-se observar um significativo aumento da porcentagem de gordura corporal total no decorrer do tempo de seguimento dos pacientes, com boa correlação entre os

três métodos utilizados. Este aumento na porcentagem de gordura, observado através dos dados antropométricos e da bioimpedância, ocorreu no período compreendido entre o 6º e o 12º mês de seguimento (Gráficos 11 e 13).

É interessante ressaltar que os valores médios de peso, IMC e RCQ não se alteraram no decorrer do tempo de acompanhamento, sugerindo que estes indicadores, embora acessíveis e de fácil execução, não possuíam a sensibilidade necessária para avaliar a distribuição da gordura corporal.

Em relação à porcentagem de gordura corporal total houve boa correlação entre os três métodos utilizados (Tabela 15), podendo-se observar discreto aumento na porcentagem de gordura corporal total. Este incremento foi de 2,5% (26,4 para 28,9%; $p= 0,04$) utilizando métodos antropométricos, 2,1% (20,3 para 22,4%; $p= 0,025$) com a bioimpedância e 3,4% (25,1 para 28,5%; $p= 0,043$) com a densitometria.

A dificuldade na reversão da lipodistrofia associada ao uso de anti-retrovirais é plenamente reconhecida. A reversão da lipoatrofia em membros e face é mais difícil de ser constatada quando comparada ao acúmulo de gordura localizado em tronco.

O achado de maior relevância no presente estudo foi a possibilidade de reversão da lipoatrofia em membros a partir do uso intermitente do tratamento anti-retroviral com ciclos semanais.

A partir dos resultados deste estudo, pode-se inferir que os pacientes nos quais a lipoatrofia predomine poderiam obter maior benefício deste esquema de tratamento intermitente em ciclos semanais. É interessante ressaltar que o tratamento anti-retroviral intermitente em ciclos semanais pode ser explorado como um recurso terapêutico para pacientes com alterações na composição corporal onde predomina a lipoatrofia. Para tanto, estudos com maior número de pacientes e com período de acompanhamento mais prolongado são necessários.

6 CONCLUSÕES

1. O tratamento anti-retroviral administrado de forma intermitente em ciclos semanais não induziu aumento da carga viral de forma persistente, nem promoveu redução na contagem de células CD4+ ao longo do tempo.
2. O tratamento anti-retroviral administrado de forma intermitente em ciclos semanais não alterou o perfil metabólico dos pacientes.
3. O tratamento anti-retroviral administrado de forma intermitente em ciclos semanais melhorou a lipoatrofia em membros e não estimulou a perda óssea ao longo do tempo.

7 REFERÊNCIAS

Aids Epidemic Update, 2004. Disponível em: <http://www.unaids.org>.

Amiel C, Ostertag A, Slama L, Lajeunie E, Nguyen T, Cohen-Solal ME, Baudoin C, Rozenbaum W, de Vernejoul MC. High prevalence of osteoporosis independently of treatment in HIV-infected patients. Abstract 9 Osteoporos Int (2002) Suppl 1: S1-160.

Appay, V., Papagno, L., Spina, C. A, Hansasuta, P., King, A, Jones, L., Ogg, G. S., Little, S., McMichael, A J., Richman, D. D. and Rowland-Jones, S. L. Dynamics of T cell responses in HIV infection. J Immunol 168, 3660-6, 2002.

Bartlett, J. G. Medical Management of HIV infection, 1996 edn, pp. Ix, 303. Glenview, Ill.: Physicians & Scientists Pub., 1996.

Bastard JP, Caron M, Vidal H, et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP 1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1 infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. Lancet 2002; 359: 1026-31.

Behrens GM, Boerner AR, Weber K, et al. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle cause insulin resistance in HIV-1-infected patients with lipodystrophy. J Clin Invest 2002; 110: 1319-27.

Bozzette et al, 2003, The data collection on adverse antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction, 2003.

Briggs, J. A, Wilk, T., Welker, R., Krausslich, H. G. and Fuller, S. D. Structural organization of authentic, mature HIV-1 virions and cores. Embo J 22, 1707-15, 2003.

Caron M, Auclair M, Vigouroux C, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. Diabetes 2001; 50: 1378-88.

Caron M, Auclair M, Sterlingot H, Kornprobst M, Capeau J. Some HIV protease inhibitors alter lamin A/C maturation and stability, SREBP-1 nuclear localization and adipocyte differentiation. AIDS 2003; 17: 2437-44.

Carr A, Cooper DA. Lipodystrophy associated with an HIV-protease inhibitor. N Engl J Med 1998; 339: 1296

Carr A, Samaras K, Burton S et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 12:51-58, 1998.

Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 2093-9.

Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003; 361: 726-35.

Centers for Disease Control. Pneumocystis pneumonia – Los Angeles Morbid Mortal Wkly Rep 30:50-2,1981.

Chakrabarti L, Guyader M, Alizon M et al. Sequence of simian immunodeficiency virus from macaque and its relationship to other human and simian retroviruses. *Nature*, 328:543-547, 1987.

Chen D, Misra A, Garg A Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 87(11): 4845-56, 2002.

Coffin, J. M., Hughes, S. H. and Varmus, H. *Retroviruses*, pp. Xv,843. Plainview, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997.

Dalgleish AG, Beverley PC, Clapham PR et al. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature*, 312:763-7, 1984.

Deeks SG, Volberding PA. Antiretroviral Therapy. In: *The Medical Management of Aids*, 6th Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 6:97-115, 1999.

Deeks SG, Wrin T, Hoh R, et al. Virologic and immunologic evaluation of structured treatment interruptions in patients experiencing long-term virologic failure. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, USA, 30 January-2 February 2000 [Abstract LB10].

Dowell P, Flexner C, Kwitrovich PO, Lane MD. Suppression of preadipocyte differentiation and promotion of adipocyte death by HIV protease inhibitors. *J Biol Chem* 2000; 275: 41325-32.

Dube M, Zackin R, Tebas P, et al. Prospective study of regional body composition in antiretroviral-naïve subjects randomized to receive zidovudine+lamivudine or didanosine+stavudine combined with nelfinavir, efavirenz, or both: A5005s, a study of ACTG 384. *Antivir Ther* 2002: L18.

Dybul M, Chun TW, Yoder C, Hidalgo B, Belson M, Hertogs K, Larder B, Dewar R, Fox C, Hallahan C, Justement J, Migueles S, Metcalf J, Davey R, Daucher M, Pandya P, Baseler M, Ward D, Fauci A Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: Effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Dec 18; 98(26): 15161-6

Emerman M. and Malim, M. H. HIV-1 regulatory/accessory genes: keys to unraveling viral and host cell biology. *Science* 280, 1880-4,1998.

- Fauci, A S., Pantaleo, G., Stanley, S. and Weissman, D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med* 124, 654-63, 1996.
- Feinberg, M. B., Mccune, J. M., Miedema, F., Moore, J. P. and Schuitemaker, H. HIV tropism and CD4+ T-cell depletion. *Nat. Med* 8, 537, 2002.
- Fischer M, Hafner R, Schneider C, Trkola A, Joos B, Joller H, Hirschel B, Webwer R, Gunthard HF. HIV RNA in plasma rebounds within days during structured treatment interruptions. *AIDS*. 2003 Jan 24; 17 (2): 195-9.
- Galli M, Veglia F, Angarano G, et al. Gender differences in antiretroviral drug-related adipose tissue alterations: women are at higher risk than men and develop particular lipodystrophy patterns. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 58-61.
- Gan SK, Samaras K, Thompson CH, et al. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. *Diabetes* 2002; 51: 3163-9.
- Garcia F, Plana M, Ortiz GM et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 15:29-40, 2001.
- Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifito G, et al. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 465-71.
- Grossman, Z., Meier-Schellersheim, M., Sousa, A E., Victorino, R. M. and Paul, W. E. CD4+ T-cell depletion in HIV infection: are we closer to understanding the cause? *Nat Med* 8, 319-23, 2002.
- Haas DW, Zala C, Schrader S, Piliero P, Jaeger H, Nunes D, Thiry A, Schnittman S, Sension M. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. *AIDS* 17(9): 1339-49, 2003.
- Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 130-9.
- Hadigan C, Borgonha S, Rabe J, Young V, Grinspoon S. Increased rates of lipolysis among human immunodeficiency virus-infected men receiving highly active antiretroviral therapy. *Metabolism* 2002; 51: 1143-7.
- Hanna GJ, Hirsch MS. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th Edition, vol. I, Churchill Livingstone, Philadelphia, 115:1479-1500, 2000.
- Heath KV, Hogg RS, Singer J, Chan KJ, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Antiretroviral treatment patterns and incident HIV-associated morphologic and lipid abnormalities in a population-based cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30: 440-7.

Internal Committee on Taxonomy of viruses. ICTV. [on line] St. Louis, Missouri; 2003 [cited 2002 December 8]. Available from URL: <http://www.ncbi.nlm.gov/ICTVdb/ICTVdb/61065001.htm>

Jacque, J. M., Triques, K. and Stevenson, M. Modulation of HIV-1 replication by RNA interference. *Nature* 418, 435-8, 2002.

Lenhard JM, Furfine ES, Jain RG, et al. HIV protease inhibitors block adipogenesis and increase lipolysis in vitro. *Antiviral Res* 2000; 47: 121-9

Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001; 15: 1389-98.

Madeddu Gr, Spanu A, Solinas P, Calia G M, Lovigu C, Mannazzu M *et al.* Bone mass loss risk in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors. *Antiviral Ther* 2001; 6 Suppl 4: 56.

Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1 infected men starting therapy. *AIDS* 2003; 17: 971-9.

Mann JM, The global picture of Aids. *J Acquir Immt B31* in

Pinheiro M M, Castro C H, Frisoli A Jr, Szejnfeld V L. Discriminatory ability of quantitative ultrasound measurements is similar to dual-energy X-ray absorptiometry in a Brazilian women population with osteoporotic fracture. *Calcified Tissue Int* 2003, 73 (6): 555-64.

Roche R, Poizot-Martin I, Yazidi CM, et al. Effects of antiretroviral drug combinations on the differentiation of adipocytes. *AIDS* 2002; 16: 13-20.

Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL, Robbins GK, D'Aquila RT, Goulder PJ, Walker BD. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000 Sep 28; 407 (6803): 523-6.

Roshal, M., Zhu, Y. and Planelles, V. Apoptosis in AIDS. *Apoptosis* 6, 103-16, 2001.

Ruiz L, Martinez-Picado J, Romeu J et al. Structured treatment interruption in chronically HIV-1 infected patients after long-term viral suppression. *AIDS* 14:397-403, 2000.

Serwada D, Mugerva RD, Sewankambo NK et al. Slim disease: a new disease in Uganda and its association with HTLV-III infectio. *Lancet* II:849-52, 1985.

Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J, et al. Increased fat accumulation in the liver in HIV-infected patients with antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *AIDS* 2002; 16: 2183-93.

Szejnfeld V L, Atra E, Baracat E C *et al* . Bone density in white Brazilian women rapid loss at time around the menopause. *Calcified Tissue Int* 1995, 56: 186-91.

The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 350: 955.

Third Report of the National Cholesterol Education Program, 2002.

Van der Valk M, Gisolf EH, Reiss P, Wit FW, Japour A, Weverling GJ, Danner S. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *AIDS* 15(7): 847-55, 2001.

Vigouroux C, Gharakhanian S, Salhi Y et al. Adverse metabolic disorders during highly active antiretroviral treatments (HAART) of HIV disease. *Diabetes & Metabolism*, 25:383-392, 1999.

Visnegarwala F, Maldonado M, Sajja P, Minihan JL, Rodriguez-Barradas MC, Ong O, Lahart CJ, Hasan MQ, Balasubramanyam A, White AC Jr. Lipid lowering effects of statins and fibrates in the management of HIV dyslipidemias associated with antiretroviral therapy in HIV clinical practice. *J Infect* 49(4): 283-90, 2004.

Abstract

The success of HIV antiretroviral therapy needs the knowledge of viral kinetics, pharmacokinetics, drug toxicities and interactions. Adverse effects like fat distribution (lipodistrophy), glucose tolerance, dislipidemia and osteopenia/osteoporosis are related in patients who are taking HAART. Several proposals are testing to diminishing the array of all this collateral side effects. The objective of this study is to evaluate the viral and immunologic, metabolic and fat composition in a set of patients submitted to a structured intermittent HAART. Ten patients with viral load below 400 copies/mL and CD4⁺ above 350 cels/mm³ were followed during 12 months. The patients had a background of dislipidemia, glucose intolerance or lipodistrophy. The patients were submitted to a scheme of 7 days with HAART followed by a week out treatment. Viral load, cholesterol, triglycerides and glucose were evaluated monthly; CD4⁺ and insulin at basal, 6 and 11 months. Our structured therapy intermittent did not decrease the CD4⁺ count; increase the viral load in this subset of patients. The metabolic parameters: cholesterol, triglycerides, and glucose levels were stable during the study. The lipodistrophy and bone loss did not progress. The total body fat was increased in the 3 measurements methods: anthropometric 2,5% (26,4 to 28,9%; p= 0,04), bioimpedância 2,1% (20,3 to 22,4%; p= 0,025) and densitometry. 3,4% (25,1 to 28,5%, p= 0,043). This study showed us that the STI could improve the body fat composition in this subset of patients. Randomized control study need to be done to confirm such conclusions.

Anexos

Anexo 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de Tese de Mestrado:

“Tratamento Anti-retroviral Intermitente em pacientes com infecção crônica pelo HIV: consequências imuno-viológicas, metabólicas e na composição corporal”

Os objetivos desse estudo são:

1. verificar as consequências imuno-viológicas quando os anti-retrovirais são administrados em ciclos curtos (semana com tratamento alternada a semana sem tratamento);
2. observar os efeitos sobre as alterações metabólicas já instaladas (hiperglicemia, hiperlipidemia e lipodistrofia);
3. observar os efeitos do tratamento anti-retroviral sobre a composição corporal e sobre a densidade mineral óssea.

Você será submetido a exames clínicos envolvendo avaliação nutricional, realização de densitometria óssea de corpo total e coletas de sangue seriadas de veia periférica para avaliação da contagem de linfócitos T CD4+ e CD8+, carga viral, entre outros.

Após esta informação, você deverá estar ciente de que as coletas regulares de sangue, poderão trazer-lhe algum desconforto leve, como, por exemplo, dor no local da punção. Além disso, deverá comparecer ao Ambulatório uma vez por mês até o término do estudo.

Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício com esta nova proposta de tratamento anti-retroviral, mas em qualquer etapa do mesmo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a Dra. Gisele Cristina Gosuen, que pode ser encontrada no endereço à Rua Loefgreen 1588 – telefones: (0XX11) 5081-2821/ 5573-5081, ou através do cel.: (0XX11) 9634-0566. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) à Rua Botucatu 572 – 1 andar – cj 14 – (0XX11) 5571-1062 – FAX (0XX11) 5539-7162.

É garantida a liberdade de retirada do consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente, garantindo-lhe o direito de confidencialidade.

Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante terá direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Este termo garante o compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo : "Tratamento Anti-retroviral Intermitente em pacientes com infecção crônica pelo HIV: conseqüências imuno-viológicas, metabólicas e na composição corporal".

Eu discuti com a Dra. Gisele Cristina Gosuen sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar, quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data: ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data: ____ / ____ / ____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para participação neste estudo.

Assinatura do pesquisador

Bibliografia consultada

Braga MER, Rogher ET. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. São Paulo; 2001. 86p.