CLAUDIA DE LELLO COURTOUKÉ GUEDES

**Identificação de tendências evolutivas de marcadores
de replicação viral e do status imunológico de
pacientes vivendo com HIV: impacto da terapia
anti-retroviral inicial sobre a resposta ao tratamento**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. Aluísio A.C. Segurado

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Joyce S. Bevilacqua

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Guedes, Claudia de Lello Courtouké

Identificação de tendências evolutivas de marcadores de replicação viral e do status imunológico de pacientes vivendo com HIV : impacto da terapia anti-retroviral inicial sobre a resposta ao tratamento / Claudia de Lello Courtouké Guedes. -- São Paulo, 2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias.

Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Aluísio Augusto Cotrim Segurado.

Co-orientador: Joyce da Silva Bevilacqua.

Descritores: 1.HIV 2.Síndrome de imunodeficiência adquirida 3.Anti-retrovirais
4.Modelos lineares 5.Medidas de associação, exposição, risco ou desfecho
6.Seguiimentos 7.Pacientes

USP/FM/SBD-033/08

*A Deus, que sempre me conduz por veredas iluminadas e que
provê todos alimentos à minha alma.*

*Aos meus pais, Jean e Sidney, que me deram a vida e a
oportunidade de ser quem sou.*

*A todos que de forma direta ou indireta contribuíram para a
construção deste trabalho.*

Quão afortunada sou por ter encontrado em meu caminho pessoas tão boas e esplendorosas. Nestas páginas que se seguem quero agradecer a todas elas.

Especialmente a meus orientadores: *Joyce da Silva Bevilacqua* e *Aluísio A. C. Segurado*, que sem dúvida alguma, me orientaram muito mais do que apenas neste trabalho. *Aluísio*, por ter me resgatado da escuridão e me mostrado que ainda há luz! *Joyce*, por estar sempre comigo mostrando-me que *no final dá tudo certo!* Para essas duas pessoas extraordinárias meu mais sincero e profundo agradecimento.

À minha *família*, meu elo essencial com o Universo, e que tem reclamado tanto minha ausência.

Ao meu melhor amigo, *Silvio do Lago Pereira*, que tem dividido comigo ao longo desses anos momentos de alegria, de angústia, de *solidão compartilhada* e de grandes discussões filosóficas, e quem contribuiu, e tem contribuído, para a minha evolução como ser humano.

Aos meus poucos, no entanto, verdadeiros *amigos*, que nem sempre puderam me compreender durante esta fase de minha vida, mas que estão sempre comigo em pensamento e que preenchem minha alma com alegria.

Aos *pacientes*, que nem sequer conheço, mas, que de forma contundente contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho e, sobretudo, para meu aprimoramento como pessoa.

A *Daniel Raimundo da Silva* do Laboratório de Virologia que passou uma tarde toda comigo me auxiliando na obtenção do banco de dados que utilizamos neste estudo e ao Dr. *Max Igor Banks Ferreira Lopes*, da Casa da Aids, por ter me enviado os dados da Farmácia da Casa.

Aos Prof^{as} Dr^{as} *Coraci Pereira Malta*, Prof. Dr. *Eduardo Massad* e Prof. Dr. *José Eduardo Levi* pelas sugestões e contribuições para o melhoramento deste trabalho.

À Prof^a Dr^a *Niulza A. Matthes* pela correção deste texto.

À *Roseli Antonia Santo* e à *Vânia Regina França*, secretárias da Pós-Graduação do Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias, pela ajuda, paciência e por momentos de grande descontração.

Ενχαριστώ πολύ!

Ao CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico,
que forneceu subsídio para o desenvolvimento deste estudo.

*“Este livro foi escrito por uma mulher que fez a escalada da montanha da vida
removendo pedras e plantando flores.”*

Cora Coralina

SUMÁRIO

Lista de figuras	x
Lista de tabelas	xvi
RESUMO	xviii
SUMMARY	xix
INTRODUÇÃO.....	20
OBJETIVOS	52
MÉTODO	54
1. Introdução... ..	55
2. Material	56
3. Método.....	64
RESULTADOS.....	72
1. Introdução	73
2. Apresentação dos resultados	74
2.1. Grupo D.....	74
2.2. Grupo ND.....	78
2.3. Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Início.....	82
2.4. Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Meio	86
2.5. Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Fim	91
2.6. Grupo D_ND – Subgrupo Mais_1_Escape	95
2.6.1. Grupo D_ND – Subgrupo 1_Mais_que_1_Escape – D – N	96
2.6.2. Grupo D_ND – Subgrupo 1_Mais_que_1_Escape – N – D	101
2.6.3. Grupo D_ND – Subgrupo 1_Mais_que_1_Escape – Misto – D	105
2.6.4. Grupo D_ND – Subgrupo 1_Mais_que_1_Escape – Misto – N	110

2.7. Resumo dos resultados	115
DISCUSSÃO.....	117
CONCLUSÕES	128
GLOSSÁRIO	131
ANEXO	134
REFERÊNCIAS	136

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estimativa mundial do número de pessoas vivendo com HIV e a prevalência da infecção em adultos, adaptado de AIDS epidemic update, 2007	23
Figura 2: Estimativa do número de pessoas vivendo com HIV em 2005 – América Latina, adaptado de 2006 Report on the global AIDS epidemic, 2006.....	26
Figura 3: Porcentagem de homens e mulheres vivendo com HIV que recebem terapia anti-retroviral – América Latina, adaptado de 2006 Report on the global AIDS epidemic, 2006.....	27
Figura 4: Prevalência da infecção por HIV na faixa etária de 15 a 49 anos – América Latina, adaptado de 2006 Report on the global AIDS epidemic, 2006.	28
Figura 5: Número de casos de aids por ano de diagnóstico. Brasil, 1980 – 2007 (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007)	30
Figura 6: Porcentagem de casos de aids segundo regiões do Brasil, 1980 – 2007 (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007)	30
Figura 7: Taxa de incidência (por 100 mil habitantes) de aids – Brasil, 1996 – 2006 (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007)	31
Figura 8: Taxa de incidência (por 100 mil habitantes) de aids – Regiões do Brasil, 1996 – 2006 (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007)	32
Figura 9: Casos de aids segundo faixa etária por sexo masculino e ano de diagnóstico (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007).....	33
Figura 10: Casos de aids segundo faixa etária por sexo feminino e ano de diagnóstico (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007).....	33

Figura 11: Taxa de incidência (por 100 mil habitantes) de aids segundo ano de diagnóstico por sexo (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007)	34
Figura 12: Número de óbitos por aids por ano de óbito. Brasil, 1980 – 2006 (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007)	35
Figura 13: Porcentagem de óbitos por aids segundo regiões do Brasil, 1980 – 2006 (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007)	35
Figura 14: Taxa de mortalidade (por 100 mil habitantes) de aids – Brasil, 1996 – 2006 (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007)	36
Figura 15: Taxa de mortalidade (por 100 mil habitantes) por aids – Regiões do Brasil, 1996 – 2006 (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007).....	36
Figura 16: Taxa de incidência de aids (por 100 mil habitantes) segundo ano de diagnóstico por sexo – Município de São Paulo (Boletim Epidemiológico de Aids, HIV/DST e Hepatites B e C do Município de São Paulo, 2007)	37
Figura 17: Taxa de mortalidade por aids (por 100 mil habitantes) – Município de São Paulo, 1980 – 2006 (Boletim Epidemiológico de Aids, HIV/DST e Hepatites B e C do Município de São Paulo, 2007).....	38
Figura 18: Distribuição mundial de subtipos de HIV-1, adaptado de Simon et al, 2006.....	42
Figura 19: Relações filogenéticas de lentivírus em homens e em primatas não-humanos. Destaque para HIV-1 grupo M, adaptado de Simon et al, 2006.....	43
Figura 20: O HIV, adaptado de Simon et al 2006	44
Figura 21: Ciclo replicativo do HIV, adaptado de Simon et al 2006	45
Figura 22: Curso da infecção por HIV, adaptado de Simon et al, 2006	47
Figura 23: Diagrama simbolizando os comportamentos observados	58

Figura 24: Diagrama simbolizando a classificação de comportamentos observados, com suas respectivas porcentagens	60
Figura 25: Distribuição de pacientes por grupos segundo recebimento ou não de algum tipo de terapia anti-retroviral.....	62
Figura 26: Coeficiente angular de $\log(T)$ $\times$ coeficiente angular de $\log(V^*)$, posição no plano cartesiano e respectivos desfechos.	68
Figura 27: Representação no plano: $(\alpha_{\log(T)} - \epsilon_T, \alpha_{\log(T)} + \epsilon_T) \times (\alpha_{\log(V^*)} - \epsilon_{V^*}, \alpha_{\log(V^*)} + \epsilon_{V^*})$ e respectivos desfechos.	70
Figura 28: Grupo D – Porcentagem de pacientes não-tratados e tratados segundo esquema anti-retroviral recebido inicialmente.....	74
Figura 29: Distribuição dos coeficientes angulares individuais de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ – Grupo D.....	75
Figura 30: Representantes dos coeficientes angulares de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ e incertezas correspondentes – Grupo D.....	77
Figura 31: Grupo ND – Porcentagem de pacientes não-tratados e tratados segundo esquema anti-retroviral recebido inicialmente.....	78
Figura 32: Distribuição dos coeficientes angulares individuais de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ – Grupo ND.....	79
Figura 33: Representantes dos coeficientes angulares de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ e incertezas correspondentes – Grupo ND.....	81
Figura 34: Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Início – Porcentagem de pacientes não-tratados e tratados segundo esquema anti-retroviral recebido inicialmente.	82
Figura 35: Distribuição dos coeficientes angulares individuais de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ – Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Início.....	83

Figura 36: Representantes dos coeficientes angulares de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ e incertezas correspondentes – Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Início.....	85
Figura 37: Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Meio – Porcentagem de pacientes não-tratados e tratados segundo esquema anti-retroviral recebido inicialmente	87
Figura 38: Distribuição dos coeficientes angulares individuais de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ – Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Meio.....	88
Figura 39: Representantes dos coeficientes angulares de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ e incertezas correspondentes – Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Meio.....	90
Figura 40: Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Fim – Porcentagem de pacientes não-tratados e tratados segundo esquema anti-retroviral recebido inicialmente	91
Figura 41: Distribuição dos coeficientes angulares individuais de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ – Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Fim.....	92
Figura 42: Representantes dos coeficientes angulares de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ e incertezas correspondentes – Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Fim.....	94
Figura 43: Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Porcentagem de pacientes não-tratados e tratados segundo esquema anti-retroviral recebido inicialmente.....	95
Figura 44: Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – D – N – Porcentagem de pacientes não-tratados e tratados segundo esquema anti-retroviral recebido inicialmente	97
Figura 45: Distribuição dos coeficientes angulares individuais de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – D – N	98

Figura 46: Representantes dos coeficientes angulares de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ e incertezas correspondentes – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – D – N.....	100
Figura 47: Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – N – D – Porcentagem de pacientes não-tratados e tratados segundo esquema anti-retroviral recebido inicialmente.....	101
Figura 48: Distribuição dos coeficientes angulares individuais de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – N – D	102
Figura 49: Representantes dos coeficientes angulares de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ e incertezas correspondentes – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – N – D.....	104
Figura 50: Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto – D – Porcentagem de pacientes não-tratados e tratados segundo esquema anti-retroviral recebido inicialmente	106
Figura 51: Distribuição dos coeficientes angulares individuais de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto – D.....	107
Figura 52: Representantes dos coeficientes angulares de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ e incertezas correspondentes – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto – D	109
Figura 53: Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto – N – Porcentagem de pacientes não-tratados e tratados segundo esquema anti-retroviral recebido inicialmente	111
Figura 54: Distribuição dos coeficientes angulares individuais de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto – N.....	112

Figura 55: Representantes dos coeficientes angulares de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ e incertezas correspondentes – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto – N 114

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Medicamentos usados no tratamento da infecção por HIV/aids, atualmente aprovados pelo FDA (<i>Food and Drug Administration</i>) americano, de acordo com o mecanismo de ação, adaptado de Simon et al, 2006	40
Tabela 2 – Indicadores laboratoriais e respectivos protocolos.....	56
Tabela 3 – Nomenclatura e descrição de classes de pacientes para clareza textual	63
Tabela 4 – Quatro casos possíveis, segundo os coeficientes angulares das retas de regressão, posição no plano cartesiano e desfechos correspondentes.....	68
Tabela 5 – Porcentagem de pacientes por grupo cujos valores dos coeficientes angulares, encontram-se nos quadrantes do plano cartesiano com respectivos desfechos associados – Grupo D.....	76
Tabela 6 – Porcentagem de pacientes por grupo cujos valores dos coeficientes angulares encontram-se nos quadrantes do plano cartesiano com respectivos desfechos associados – Grupo ND	80
Tabela 7 – Porcentagem de pacientes por grupo cujos valores dos coeficientes angulares encontram-se nos quadrantes do plano cartesiano com respectivos desfechos associados – Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Início.....	84
Tabela 8 – Porcentagem de pacientes por grupo cujos valores dos coeficientes angulares encontram-se nos quadrantes do plano cartesiano com respectivos desfechos associados – Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Meio.....	89

Tabela 9 – Porcentagem de pacientes por grupo cujos valores dos coeficientes angulares encontram-se nos quadrantes do plano cartesiano com respectivos desfechos associados – Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Fim.....	93
Tabela 10 – Porcentagem de pacientes por grupo cujos valores dos coeficientes angulares encontram-se nos quadrantes do plano cartesiano com respectivos desfechos associados – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – D – N	97
Tabela 11 – Porcentagem de pacientes por grupo cujos valores dos coeficientes angulares encontram-se nos quadrantes do plano cartesiano com respectivos desfechos associados – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – N – D	103
Tabela 12 – Porcentagem de pacientes por grupo cujos valores dos coeficientes angulares encontram-se nos quadrantes do plano cartesiano com respectivos desfechos associados – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto – D	108
Tabela 13 – Porcentagem de pacientes por grupo cujos valores dos coeficientes angulares encontram-se nos quadrantes do plano cartesiano com respectivos desfechos associados – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto – N	113
Tabela 14 – Resumo dos resultados exibidos pelos Grupos D, ND e D_ND – Subgrupo 1_Escape_*	115
Tabela 15 – Resumo dos resultados exibidos pelo Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape.....	116

RESUMO

Guedes CLC. *Identificação de tendências evolutivas de marcadores de replicação viral e do status imunológico de pacientes vivendo com HIV: impacto da terapia anti-retroviral inicial sobre a resposta ao tratamento* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 146p.

INTRODUÇÃO: Na história natural da infecção por HIV, um período longo de aproximadamente dez anos precede o desenvolvimento da doença. No entanto, a interação vírus-hospedeiro é caracterizada por um evento dinâmico e não estático. Os modelos matemáticos foram cruciais para revelar o conceito de latência viral, visto que a replicação viral intensa e persistente foi demonstrada através da fase assintomática. Uma contribuição importante demonstrou que a maioria das células que produzia vírus tornava-se infectada em poucos dias. Nosso estudo visa avaliar indivíduos infectados por HIV, investigando o impacto dos esquemas anti-retrovirais iniciais recebidos por eles (monoterapia versus bibiterapia versus HAART) no curso da doença. **MÉTODOS:** Usamos um banco de dados com 1391 pacientes, atendidos em serviço de referência em São Paulo, com pelo menos seis mensurações consecutivas de carga viral. Utilizamos o modelo linear aplicado à carga viral no plasma e ao número de células CD4+ em sangue periférico para classificar os desfechos em favoráveis ou desfavoráveis. Validamos a escolha da aproximação linear de acordo com dois critérios baseados na estatística χ^2 e em $Q_{\chi^2}(\chi^2|v)$. A associação de cada um desses

desfechos e o esquema anti-retroviral inicial prescrito foi avaliada após a análise dos coeficientes angulares da reta de regressão para a carga viral e para o número de células T CD4+. **RESULTADOS:** Para a maioria dos pacientes com carga viral não-detectável durante o seguimento, nenhum esquema anti-retroviral inicial foi capaz de modificar o desfecho. Os resultados indicam efeito benéfico dos esquemas anti-retrovirais para apenas 20% dos pacientes com viremia persistente. Desfechos desfavoráveis foram associados à maioria dos pacientes com recuperação de viremia tanto de forma transiente ou como no final do seguimento. Para a maioria dos pacientes com viremia intermitente, mas com regularidade no final do seguimento: ou não-detectável ou detectável, os resultados mostram, respectivamente, desfechos favorável e desfavorável, independentemente do primeiro esquema anti-retroviral prescrito. Desfechos distintos foram apresentados por pacientes com carga viral oscilatória, ora detectável ora não-detectável, destacando-se que para a maioria dos pacientes que iniciou o tratamento com duas ou três drogas o desfecho foi favorável, ao passo que aquela que iniciou com uma única droga, exibiu desfecho desfavorável. **CONCLUSÕES:** As ferramentas da Matemática demonstraram, com sucesso, que o esquema anti-retroviral prescrito inicialmente não está associado à resposta ao tratamento para a maioria dos pacientes analisados. Os desfechos favoráveis podem estar associados a intervenções médicas envolvendo reforço da adesão ou mesmo troca de esquemas terapêuticos durante o seguimento. O aparecimento de linhagens resistentes à terapia anti-retroviral e a seleção positiva dessas linhagens pode ser uma explicação para os desfechos desfavoráveis obtidos.

Descritores: 1.HIV 2.Síndrome de imunodeficiência adquirida 3.Anti-retrovirais 4.Modelos lineares 5.Medidas de associação, exposição, risco ou desfecho 6.Seguimentos 7.Pacientes

SUMMARY

Guedes CLC. *Identifying trends in viral replication and immune status markers among patients living with HIV: impact of the initial antiretroviral therapeutic regimen on response to treatment* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2008. 146p.

In the natural history of HIV infection, a ten-year long asymptomatic period precedes disease development. However, viral-host interaction is a dynamic rather than a static event. Mathematical models have been crucial to rule out the concept of viral latency, since persistent and intense viral replication was demonstrated throughout the asymptomatic phase. One important contribution revealed that most plasma viral producing cells had become infected few days before. The present study aims at evaluating such an interaction in HIV infection, investigating the impact of initial antiretroviral regimens (mono therapy vs. double therapy vs. highly active antiretroviral therapy - HAART) in the course of disease. Using an available database with at least six sequential CD4+ cell counts and HIV viral load assessments of 1391 patients under clinical follow-up at a reference care centre in São Paulo, we classified patients according to a linear approximation model of plasma viral loads and peripheral blood CD4+ cell counts into favourable and unfavourable outcomes. We validated the linear approach according to two criteria, based on χ^2 and $Q_{\chi^2}(\chi^2|v)$. Association between each of these outcomes and the initial prescribed antiretroviral regimen was sought after analyzing the viral load and CD4+ cell counts slopes from the linear model. No particular initial regimen was shown associated with plasma viral undetectability during follow-up. The results point out for a beneficial effect of ART regimens for only 20% patients with persistent vireamia. Unfavourable outcomes were associated with most patients who resumed vireamia transiently or at the end of follow-up. For most patients with intermittent vireamia ending with an undetectable or a detectable viral load, the results indicate favourable and unfavourable outcomes, respectively, regardless of the initial prescribed antiretroviral regimen. Distinct outcomes occurred among patients with oscillatory viral loads, standing out the fact that for most patients who were started on therapy with two or three drugs had a favourable outcome. In contrast, most of those who were started on antiretroviral monotherapy had an unfavourable outcome. Mathematical tools have successfully demonstrated that the initially prescribed ART regimen was not associated with the long-term response to therapy for most analysed patients. Favourable outcomes can be associated to medical interventions including reinforcement of adherence or even changes in therapeutic regimens during follow-up. Emergence and positive selection of ART-resistant viral strains might be hypothesized as implicated in unfavourable outcomes.

Descriptors: 1. HIV 2. Acquired immunodeficiency syndrome 3. Antiretrovirals 4. Linear models 5. Measures of association, exposition, risk or outcome 6. Follow-up studies 7. Patients

INTRODUÇÃO

*“A característica mais marcante do subdesenvolvimento está no desprezo à
criatura e aos direitos humanos.”*

Orlando Villas Bôas

No ano de 2007, a epidemia de aids completa 27 anos de existência. Muitos obstáculos foram sobrepujados e diversos avanços ocorreram tanto no que tange às denominadas políticas de tratamento, principalmente no Brasil, como também nos aspectos legais de assistência aos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immune deficiency virus*), o agente etiológico da AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*), a síndrome da imunodeficiência adquirida.

Por volta do ano de 1985, com diversos casos relatados em todas as regiões do mundo, um grupo de cientistas e de profissionais de saúde uniram-se, endossados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), *World Healthy Assembly* e *United Nations General Assembly*, para elaborar uma estratégia global de prevenção e controle da aids. Em 1987, estabeleceu-se um programa global para a aids e em 1996, as Nações Unidas criaram o chamado *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS), com o intuito de mobilizar a sociedade e modificar o quadro da epidemia até aquele momento, tratando-a não como um problema isolado de saúde, mas como tema de desenvolvimento humano tão significativo quanto qualquer outro.

Em 2001, 189 nações concordaram que a aids era um assunto de interesses nacional e internacional da mais alta prioridade e sendo assim, assinaram a histórica Declaração de Comprometimento com a Aids. Nesta declaração, as 189 nações comprometeram-se a fornecer respostas inovadoras, a compartilhar esforços e a

financiar recursos para o combate no progresso da epidemia. Essencialmente, a declaração identificou estimativas para os progressos nacional, regional e global contra a aids para os anos de 2003, 2005 e 2010, usando uma série de indicadores centrais desenvolvidos pela UNAIDS e diversos parceiros.

Com o aprimoramento dos sistemas de vigilância e de notificação de casos, atualmente é possível, com maior precisão, detectar quando e para onde essa doença está se movimentando. De forma significativa, aproximadamente 27 anos de experiência com a prevenção de HIV e 10 anos de experiência com a terapia anti-retroviral produziram muitas evidências sobre como tratar e prevenir a aids.

Em 2007, estimou-se que 33,2 milhões de pessoas [30,6 milhões – 36,1 milhões] no mundo viviam com HIV, 2,5 milhões de pessoas [1,8 milhão – 4,1 milhões] infectaram-se com o HIV e finalmente, 2,1 milhões de pessoas [1,9 milhão – 2,4 milhões] morreram de aids. Essas novas estimativas mostram que ocorreu uma redução no número total de pessoas vivendo com HIV de 2006 para 2007. Este fato se deve principalmente à aplicação de metodologias aprimoradas, ao sistema de vigilância em alguns países ter melhorado e às alterações nas hipóteses epidemiológicas centrais utilizadas para se calcular essas estimativas. Em torno de 70% da diferença pode ser explicada pelas reduções da prevalência na Índia, que por si só representa aproximadamente metade das revisões atualizadas e, por vários países da África Subsaariana. (AIDS epidemic update, 2007).

Globalmente, a [taxa de incidência de infecção pelo HIV](#) registrou um pico no final da década de 1990 e, subsequenteiramente foi estabilizada; apesar de ter aumentado em alguns países.

O decréscimo da taxa de incidência em diversos países está relacionado a mudanças comportamentais e a programas de prevenção (2006 Report on the global AIDS epidemic, 2006). As modificações que ocorreram na taxa de incidência da infecção ao lado da crescente mortalidade por aids têm conduzido a [prevalência global](#) à estabilidade (Figura 1). Contudo, o número de pessoas vivendo com HIV continua a aumentar, devido ao crescimento populacional e, mais recentemente, ao aumento da sobrevivência dos indivíduos HIV-positivos que recebem terapia anti-retroviral.

Figura 1: Estimativa mundial do número de pessoas vivendo com HIV e a prevalência da infecção em adultos, adaptado de AIDS epidemic update, 2007

Na região mais atingida pela epidemia de aids, a África Subsaariana, os dados indicam, na maioria dos países, prevalência elevada. Em particular, nessa região a epidemia é altamente diversificada e, especialmente grave no sul da África, onde sua expansão continua ocorrendo. Ainda na África Subsaariana, a análise dos dados revelou o impacto desproporcional da epidemia de aids em mulheres. Diferentemente de outras regiões, a maioria das pessoas vivendo com HIV na África Subsaariana (61%) é formada por mulheres (AIDS epidemic update, 2007).

Vale ressaltar como nova tendência os recentes declínios na prevalência nacional de HIV em dois países da África Subsaariana: Quênia e Zimbábue. Ao lado disso, aparecem indicações de mudanças comportamentais significativas tais como: o aumento do uso de preservativo masculino, poucos parceiros sexuais e iniciação sexual mais tardia (2006 Report on the global AIDS epidemic, 2006). No restante da África Subsaariana, a epidemia encontra-se em níveis mais baixos do que os estimados em anos anteriores; exceto, na maioria dos países do sul da África.

Apesar do percentual de indivíduos vivendo com HIV na Índia ser menor do que o estimado no ano de 2006, a epidemia continua a afetar um número grande de pessoas. No Camboja e na Tailândia, a prevalência da infecção por HIV vem progressivamente diminuindo. Por outro lado, o oposto a este comportamento vem acontecendo em países como Indonésia e Vietnã (AIDS epidemic update, 2007).

Na Ásia Oriental, em 2007, o número de novas infecções por HIV foi aproximadamente 20% maior que em 2001. Na Ásia Central a maioria das pessoas vivendo com HIV está concentrada em dois países: Ucrânia, onde o número anual de novos diagnósticos se mantém crescente, e Rússia, país em que se verifica a maior epidemia de aids de toda a Europa (AIDS epidemic update, 2007).

Nos países do Oriente Médio e norte da África, exceto no Sudão, a prevalência nacional de infecção pelo HIV em adultos é muito baixa e não ultrapassa 0,3% [0,2% - 0,4%]. Mesmo com o recente aprimoramento em alguns países, sistemas de vigilância nessa região permanecem limitados, dificultando a obtenção e a disponibilidade de dados (AIDS epidemic update, 2007).

Certamente o panorama da infecção pelo HIV alterou-se significativamente com a introdução da terapia anti-retroviral de alta potência, inicialmente em países desenvolvidos e, posteriormente, com sua expansão para outras regiões.

Em dezembro de 2005, mais de 1,3 milhão de pessoas receberam terapia anti-retroviral nos países em desenvolvimento; acima de 400 000 pessoas nos últimos dois anos. Destaque especial merece a região da África Subsaariana, onde o número de pessoas recebendo tratamento aumentou mais de oito vezes (de 100 000 para 810 000) entre 2003 e 2005, e mais do que o dobro somente em 2005. Muito dessa tendência é devido ao aumento no acesso ao tratamento em países como: Botsuana, Quênia, África do Sul, Uganda e Zâmbia. O número de pessoas recebendo terapia anti-retroviral na Ásia aumentou quase três vezes, passando para 180 000 em 2005 (2006 Report on the global AIDS epidemic, 2006).

Apenas 5% das 75 000 pessoas que necessitavam de terapia anti-retroviral a estavam recebendo no final do ano de 2005, nos países do Oriente Médio e norte da África (Progress on global access to HIV antiretroviral therapy: a report on “3 by 5” and beyond, 2006).

Na América Latina, em 2007, aproximadamente 100 000 pessoas [47 000 – 220 000] foram infectadas pelo HIV, elevando para 1,6 milhão [1,4 milhão – 1,9 milhão], o número de pessoas vivendo com o vírus.

Aproximadamente 58 000 pessoas [49 000 – 91 000] morreram devido a aids, em 2007 (AIDS epidemic update, 2007). Embora para dados referentes ao ano de 2005, a Figura 2, mostra a estimativa do número de pessoas vivendo com HIV, na América Latina, destacando-se um significativo número para o Brasil (2006 Report on the global AIDS epidemic, 2006).

Figura 2: Estimativa do número de pessoas vivendo com HIV em 2005 – América Latina, adaptado de 2006 Report on the global AIDS epidemic, 2006.

Estima-se que 294 000 pessoas estavam recebendo terapia anti-retroviral nesta região no final de 2005, cerca de 73% das 440 000 que apresentavam indicação de tratamento (Progress on global access to HIV antiretroviral therapy: a report on “3 by 5” and beyond, 2006).

Em contraste a países como a Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, México, Panamá, Uruguai e Venezuela, onde significativos progressos têm sido feitos, os países mais pobres da América Central e os da região andina da América do Sul estão lutando para expandir o acesso ao tratamento em face da falta de recursos (Care fact sheets, 2005) (Figura 3).

Figura 3: Porcentagem de homens e mulheres vivendo com HIV que recebem terapia anti-retroviral – América Latina, adaptado de 2006 Report on the global AIDS epidemic, 2006¹.

¹ O sinal “-” representa dado não disponível na fonte pesquisada.

Os países mais populosos da América Latina apresentam os maiores números para a epidemia de aids, como o caso do Brasil, que detém 1/3 das pessoas que vivem com HIV nessa região. No entanto, a epidemia se mostra mais intensa nos países menores, como Belize e Honduras, em cada um dos quais 1,5% ou mais da população de adultos estavam vivendo com HIV em 2005 (Figura 4).

Figura 4: Prevalência da infecção por HIV na faixa etária de 15 a 49 anos – América Latina, adaptado de 2006 Report on the global AIDS epidemic, 2006.

Particularmente, na região nordeste da América Latina e ao longo da costa caribenha um número cada vez maior de mulheres tem se tornado HIV-positivo.

Essas mulheres podem ter adquirido o vírus de seus parceiros, os quais tiveram sexo com outros homens (2006 Report on the global AIDS epidemic, 2006).

No Brasil, a prevalência de infecção pelo HIV em 2005 era de 0,5% [0,3% - 1,6%]. Em diferentes cidades observou-se que as infecções por HIV relacionadas ao uso de drogas injetáveis de modo inseguro estão em declínio e o acesso ao tratamento está bem difundido (2006 Report on the global AIDS epidemic, 2006). Segundo o relatório, *Progress on global access to HIV antiretroviral therapy: a report on “3 by 5” and beyond* (2006), dos 209 000 brasileiros que necessitam de terapia anti-retroviral, aproximadamente 170 000 (81,34%) receberam-na em 2005, incluindo 30 000 usuários de drogas injetáveis. A epidemia inicialmente concentrava-se em homens que faziam sexo com outros homens, em seguida passou a englobar usuários de drogas injetáveis e, finalmente atingiu a população em geral, com um número cada vez maior de mulheres infectadas (Dourado et al, 2007).

No Brasil, a aids é considerada doença de notificação compulsória. Desde a identificação do primeiro caso, em 1980 até junho de 2007, já foram relatados 474 273 mil casos de aids no Brasil (Figura 5). A região Sudeste corresponde a 60,95% de todos os casos notificados até junho de 2007 (Figura 6), na qual apenas o estado de São Paulo contribuiu com 181 641 casos (63%) (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007).

Figura 5: Número de casos de aids por ano de diagnóstico. Brasil, 1980 – 2007 (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007)

Figura 6: Porcentagem de casos de aids segundo regiões do Brasil, 1980 – 2007 (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007)

O comportamento da [taxa de incidência de aids](#) foi crescente até meados da década de 1990, alcançando o valor de 17,5 (aproximadamente 17 casos por 100 mil habitantes) no ano de 1998. A diminuição dessa taxa ocorreu entre 1998 e 2001, voltando a aumentar nos anos de 2002 e 2003, registrando no primeiro ano a maior taxa de incidência de aids desde 1996 (Figura 7) (Boletim Epidemiológico - Aids e

DST, 2007). De forma geral, a taxa de incidência de aids ainda se mantém em níveis elevados, basicamente devido à persistência da tendência de crescimento entre as mulheres que, no ano de 2003, atingiu 15 casos por 100 mil mulheres (Boletim Epidemiológico – Aids e DST, 2005).

Figura 7: Taxa de incidência (por 100 mil habitantes) de aids – Brasil, 1996 – 2006 (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007)

As regiões Sul e Sudeste são as detentoras das maiores taxas de incidência de aids do Brasil. Até o ano de 1999, a região Sudeste possuía as maiores taxas de incidência da doença em relação à região Sul, comportamento que se modifica e, de forma oposta, a partir de 2000 (Figura 8). A região Sudeste vem apresentando tendência de queda na taxa de incidência de aids desde 2002, variando entre 20 e 30. Na região Sul, observa-se aumento das taxas de incidência de casos até 2002, apresentando queda a partir de 2003. Apesar de menos expressivas, as taxas de incidência nas regiões Norte e Nordeste vêm aumentando progressivamente desde 1996.

Figura 8: Taxa de incidência (por 100 mil habitantes) de aids – Regiões do Brasil, 1996 – 2006 (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007)

Até o ano de 2001, a taxa de incidência de aids, no sexo masculino, na faixa etária de 30 a 34 anos, era maior do que todas as outras. A partir de 2002 essa tendência é modificada com crescimento nas faixas de 35 a 39 anos e, especialmente, entre 40 e 59 anos (Figura 9), cuja tendência de crescimento é notável. A taxa de incidência de aids, no sexo feminino, exibe tendência à estabilidade após 1998 na faixa etária de 05 a 19 anos, em menores de 5 e em maiores de 60 anos, com crescimento progressivo em aproximadamente todas as outras faixas etárias, com destaque à faixa etária de 40 a 49 anos (Figura 10).

Figura 9: Casos de aids segundo faixa etária por sexo masculino e ano de diagnóstico (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007)

Figura 10: Casos de aids segundo faixa etária por sexo feminino e ano de diagnóstico (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007)

A razão entre os casos masculinos e femininos continua decrescente, passando de 12,0 em 1983 (36 casos masculinos para 3 femininos) para 1,5 em 2005 (15 casos masculinos para cada 10 femininos), implicando que o número de casos de aids em mulheres tem aumentado nos últimos anos. Até o ano de 1998, as taxas de

incidência de aids para ambos os sexos era crescente ocorrendo, entre 1999 e 2001, sutil crescimento para o sexo feminino e estabilização para o sexo masculino. Após 2001, as taxas de incidência de aids para ambos sexos voltaram a aumentar e, em seguida, suaves declínios aconteceram a partir de 2003 (Figura 11).

Figura 11: Taxa de incidência (por 100 mil habitantes) de aids segundo ano de diagnóstico por sexo (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007)

Até dezembro de 2006, aproximadamente 190 000 pessoas já haviam morrido por aids no Brasil. Após a introdução da política de acesso universal ao tratamento anti-retroviral (ARV - Anti-RetroViral) e mais especificamente com a estratégia terapêutica que combina drogas (HAART, do inglês *Highly Active AntiRetroviral Therapy*), em 1996, observou-se queda no número de óbitos e, conseqüentemente, na taxa de mortalidade. O número de óbitos por aids mantém-se estabilizado: aproximadamente 11 mil óbitos anuais desde 1998 (Figura 12). A região Sudeste corresponde a 68,41% (Figura 13) de todos os óbitos já registrados até dezembro de

2006. Nessa porcentagem, o estado de São Paulo aparece com diminuição no número de óbitos por aids.

Figura 12: Número de óbitos por aids por ano de óbito. Brasil, 1980 – 2006 (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007)

Figura 13: Porcentagem de óbitos por aids segundo regiões do Brasil, 1980 – 2006 (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007)

Em relação à taxa de mortalidade, a mesma tendência pode ser observada: 5,1 óbitos por 100 mil habitantes em 2006 (Figura 14).

Figura 14: Taxa de mortalidade (por 100 mil habitantes) de aids – Brasil, 1996 – 2006 (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007)

Ressalta-se ainda o crescimento das taxas de mortalidade nas regiões Norte e Nordeste e notável declínio na região Sul, em 2006. As regiões Sudeste e Centro-Oeste apresentam declínio nas taxas de mortalidade especialmente nos estados de São Paulo, de Minas Gerais e no Distrito Federal, respectivamente (Figura 15).

Figura 15: Taxa de mortalidade (por 100 mil habitantes) por aids – Regiões do Brasil, 1996 – 2006 (Boletim Epidemiológico - Aids e DST, 2007)

No município de São Paulo, de 1980 até setembro de 2005, foram totalizados 59 386 casos de aids notificados em adultos. A taxa de incidência de aids apresenta-se em queda, passando de 27 casos por 100 mil habitantes, em 2003, para 21 casos por 100 mil habitantes, em 2004. Essa tendência ocorre tanto na população feminina como na masculina, no entanto, com menor velocidade entre as mulheres (Figura 16).

Figura 16: Taxa de incidência de aids (por 100 mil habitantes) segundo ano de diagnóstico por sexo – Município de São Paulo (Boletim Epidemiológico de Aids, HIV/DST e Hepatites B e C do Município de São Paulo, 2007)

Outra característica observada é aquela que diz respeito à velocidade de queda da taxa de incidência de aids na faixa etária de 50 anos ou mais, passando de 16,17 em 2003, para 14,65 em 2004. A maior concentração de novos casos diagnosticados encontra-se na faixa etária de 30 a 49 anos, correspondendo a 65% do total em 2004 (Boletim Epidemiológico de Aids, HIV/DST e Hepatites B e C do Município de São Paulo, 2007).

Em relação à taxa de mortalidade, observa-se um pico no ano de 1994, seguido por progressivos declínios até 2002, alcançando estabilidade a partir de 2003. Esse comportamento é exibido tanto pelo grupo masculino como pelo feminino. Ressalta-se ainda que, entre os homens, a taxa de mortalidade é 2,6 vezes maior do que a observada entre as mulheres (13 contra 5 por 100 000 habitantes) (Figura 17).

Figura 17: Taxa de mortalidade por aids (por 100 mil habitantes) – Município de São Paulo, 1980 – 2006 (Boletim Epidemiológico de Aids, HIV/DST e Hepatites B e C do Município de São Paulo, 2007)

O sucesso do Programa Nacional de DST/aids é fruto de um conjunto de fatores, tais como (Berkman et al, 2005):

- mobilização da sociedade civil em diferentes atuações refletidas, por exemplo, na criação do Sistema Único de Saúde (SUS) e na formação de organizações não governamentais;
- integração de ações em prol dos indivíduos infectados pelo HIV, em defesa de seus direitos e em respeito à diversidade;

- garantia do acesso universal à medicação e integração de tratamento, com a utilização de terapias consideradas complexas, e de prevenção;
- utilização de financiamentos públicos e fabricação de medicamentos localmente.

Na década de 1980, aparece o primeiro [inibidor de transcriptase reversa](#), o AZT (originalmente chamado de azidotimina, posteriormente renomeado como zidovudina). Embora com eficácia limitada, contra a progressão da aids, quando empregado isoladamente, anos mais tarde este medicamento mostrou-se eficaz na prevenção da [transmissão vertical](#) do HIV.

Uma nova classe de medicamentos surge em 1996, os chamados [inibidores de protease](#) e, com isso, um novo tipo de abordagem terapêutica, com a utilização simultaneamente de múltiplas drogas, é adotado. Os medicamentos combinados têm a capacidade, na maioria dos casos, de deter a progressão à doença e de restaurar o sistema imunológico.

Mesmo contra as recomendações e as advertências do Banco Mundial, em 1996, o Brasil se destaca no cenário mundial por adotar o acesso universal e gratuito aos medicamentos anti-retrovirais, via SUS. Nesses onze anos, tal estratégia tem se mostrado eficaz, tanto na redução da mortalidade por aids como na redução de recursos, na medida em que os gastos com o tratamento da aids em seus estágios iniciais consomem menos recursos que as repetidas internações dos pacientes em estado grave (Camargo e Chequer, 2005).

A distribuição de medicamentos é condição necessária, mas não suficiente para a garantia da qualidade do tratamento: é fundamental que a resposta dos pacientes à medicação seja monitorada, a fim de se avaliar sua eficácia. Dois exames

laboratoriais, em particular, são oferecidos com essa finalidade: a determinação do número de [células T CD4+](#), linfócitos CD4 em sangue periférico e o da carga viral plasmática de HIV, que identifica o número de cópias virais circulantes.

A terapia anti-retroviral (TARV) corresponde à associação de diferentes medicamentos no tratamento da infecção por HIV/aids, popularmente conhecida como *coquetel*. Essa terapia pode se valer de um conjunto de 21 medicamentos (Simon et al, 2006), divididos em quatro classes farmacológicas: [os inibidores de transcriptase reversa, análogos de nucleosídeos ou nucleotídeos \(ITRN\)](#), [os inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos \(ITRNN\)](#), [os inibidores de protease \(IP\)](#) e [os inibidores de fusão \(IF\)](#) (Tabela 1). São oferecidos pelo Programa Nacional de DST/aids do Ministério da Saúde, 17 dos 21 anti-retrovirais, sendo que o Brasil produz hoje oito deles, a saber: a didanosina (ddI), a lamivudina (3TC), a zidovudina (AZT), a estavudina (d4T), o indinavir, o ritonavir (RTV), a nevirapina e a associação AZT + 3TC, conhecida como Biovir, em um mesmo comprimido.

Tabela 1 – Medicamentos usados no tratamento da infecção por HIV/aids, atualmente aprovados pelo FDA (*Food and Drug Administration*) americano, de acordo com o mecanismo de ação, adaptado de Simon et al, 2006

<i>Inibidores de transcriptase reversa</i>		<i>Inibidores de protease (IP)</i>	<i>Inibidores de fusão (IF)</i>
<i>Análogos de nucleosídeos (ITRN)</i>	<i>Não análogos de nucleosídeos (ITRNN)</i>		
Abacavir Didanosina (ddI) Estavudina (d4T) Entricitabina Lamivudina (3TC) Tenofovir Zalcitabina Zidovudina (AZT)	Delaviridina Efavirenz Nevirapina	Amprenavir Atazanavir Darunavir Indinavir Nelfinavir Ritonavir (RTV) Ritonavir/Lopinavir Saquinavir Tipranavir	Enfuvirtida (T-20)

Atualmente, no combate à infecção por HIV/aids há necessidade da utilização de pelo menos dois medicamentos de classes distintas e, mais ainda, a maioria dos pacientes em tratamento, toma de três a quatro medicamentos anti-retrovirais.

Pelo exposto, observa-se que a aids continua sendo uma epidemia em expansão, atualmente de forma menos agressiva como foi no passado, no entanto, tornou-se mais diversificada.

Várias hipóteses surgiram com o objetivo de esclarecer a origem da aids. Alguns estudos sugerem que o vírus HIV já estava presente nos Estados Unidos desde 1976-7 (Melbye et al, 1984). Na Europa, estudos similares indicam que o vírus HIV foi introduzido na população por volta de 1978-80, e que veio dos Estados Unidos. Melbye e colaboradores (1984) apontam que não há uma evidência conclusiva de que o vírus HIV seja originário da África. Contudo, estimam a ocorrência de casos de doenças consistentes com a aids, entre africanos, em meados dos anos 70, tais como: a soropositividade em crianças de Uganda em 1972-3 e o isolamento e identificação de retrovírus relacionados com o vírus HIV tanto em humanos como em primatas não humanos. Sugerem ainda, que se o vírus é novo na África na sua forma atual, então provavelmente ele já existia como um vírus não patogênico em humanos ou vinha de outra população primata. O que se torna claro é que o HIV africano isolado tem maior diversidade genética do que aqueles obtidos nos Estados Unidos e na Europa (Kanki et al, 1987).

Estudos relacionados à sequência molecular do vírus HIV humano e de vírus correlacionados em primatas sugerem que o HIV pode ter aparecido inicialmente há cerca de 150 anos (Anderson e May, 1991).

Existem dois tipos de HIV atualmente: HIV-1 e HIV-2. Mundialmente, o vírus predominante é o HIV-1 e geralmente, quando as pessoas referem-se ao HIV sem especificar o tipo de vírus, estão referindo-se ao HIV-1. Tanto o HIV-1 como o HIV-2 são transmitidos por contato sexual, através do sangue e de mãe para filho e causam aids de forma indistinguível. Contudo, o HIV-2 é menos transmissível apesar de o período entre a infecção primária e a doença ser maior no caso do HIV-2. O HIV-1 é um vírus altamente variável, ou seja, exibe mutações genéticas muito rapidamente. Assim, existem muitas linhagens de HIV-1 e essas linhagens podem ser classificadas de acordo com grupos e subtipos. Existem três grupos: o grupo M (do inglês, *Main*), o grupo N e o grupo O. Dentro do grupo M, existem, conhecidos atualmente, pelo menos nove subtipos geneticamente distintos de HIV-1 e estão desigualmente espalhados pelo mundo (Figuras 18 e 19).

Figura 18: Distribuição mundial de subtipos de HIV-1, adaptado de Simon et al, 2006

Figura 19: Relações filogenéticas de lentivírus em homens e em primatas não-humanos. Destaque para HIV-1 grupo M, onde o subgrupo C (em vermelho) tem se tornado o mais prevalente, adaptado de Simon et al, 2006

Existem também muitas formas recombinantes destes subtipos (Korber et al, 2001; Thomson e Najera, 2005), as quais codificam estruturas genéticas a partir de dois ou mais subtipos, como por exemplo, A/E = CRF01 e A/G = CRF02. Estes grupos de HIV-1 e o HIV-2 provavelmente são resultantes de eventos de transmissão distintos entre as espécies (Keele et al, 2006). Devido à evolução contínua da diversidade viral do HIV-1, o desenvolvimento de qualquer intervenção preventiva ou terapêutica, constitui-se um grande desafio (Korber et al, 2001).

O HIV, tendo como célula-alvo principalmente os linfócitos CD4+, determina progressivamente prejuízo da imunidade do hospedeiro infectado. A partícula viral é representada na Figura 20.

Figura 20: O HIV, adaptado de Simon et al 2006

O ciclo replicativo do HIV (Figura 21) é complexo. As duas proteínas existentes no envelope viral, a glicoproteína externa (gp120) e a proteína transmembrana (gp41), participam da adesão do vírus à célula-alvo. Durante o processo de entrada, a gp120 adere-se à membrana celular, ligando-se ao receptor CD4+. Ocorrem, então, mudanças de conformação irreversíveis provocadas pelas interações entre o vírus e os co-receptores celulares (Ray e Doms, 2006).

Figura 21: Ciclo replicativo do HIV, adaptado de Simon et al 2006

Poucos minutos depois acontece o evento de fusão, com interiorização da partícula (Eckert e Kim, 2001). O genoma viral é transcrito reversamente em DNA pela enzima transcriptase reversa do próprio vírus. Nessa etapa do ciclo, podem ser geradas variantes virais distintas, caso a transcriptase reversa aja de forma incorreta ou ainda, por falha em sua atividade reparadora (Coffin et al, 1997).

O processo infeccioso tem continuidade com a ação da enzima viral integrase, inserindo o genoma viral no DNA cromossômico do hospedeiro (Scherdin et al, 1990; Schroder, 2002; Mitchell et al, 2005).

A partir dessa etapa, os genes virais podem ser transcritos e as proteínas virais sintetizadas no citoplasma, permitindo a montagem de novas partículas. A [clivagem](#) da poliproteína Gag-Pol pela protease viral produz vírions infectantes maduros, que brotam da célula hospedeira (Coffin et al, 1997).

A replicação inicial do HIV ocorre nos órgãos linfáticos e é composta por poucas variantes, o que conduz a uma amplificação da resposta imunológica primária

modesta. Com a migração dos linfócitos T infectados ou mesmo dos vírions para a corrente sanguínea, a amplificação da resposta imunológica secundária no trato gastro-intestinal, baço e medula óssea, resulta em maciça infecção de células suscetíveis, com o aumento da [viremia](#) da ordem de 10^6 a 10^7 cópias virais por ml de plasma (Simon et al, 2006). Os sintomas clínicos podem ser manifestados durante essa fase, denominada de infecção primária ou ainda, fase aguda. Nessa fase, ocorre diminuição rápida e significativa no número de linfócitos T CD4+ que posteriormente, volta a aumentar, porém abaixo do patamar prévio à infecção.

O nível de viremia caracterizado na fase crônica, ou ainda assintomática, da infecção difere do pico de viremia inicial por uma ou duas ordens de grandeza e é denominado de *set-point*. O *set-point* pode ser entendido como o equilíbrio entre as velocidades de replicação e de [clareamento](#) virais.

A redução no nível de viremia é amplamente atribuída à resposta CD8+ específica ao HIV, mas a limitação de célula-alvo disponível também pode contribuir para esse comportamento (Simon et al, 2006).

No início da infecção, logo após a transmissão, a população viral é mais homogênea. No entanto, com a presença de diversidade viral, as *quasi-espécies*, em compartimentos biológicos distintos, vírus mutantes que são resistentes à neutralização de anticorpos, as células T citotóxicas, ou às drogas anti-retrovirais, são gerados.

Figura 22: Curso da infecção por HIV, adaptado de Simon et al, 2006

A destruição gradual da população dos linfócitos T CD4+ é a característica da infecção por HIV, levando ao estágio final da doença, a aids (Figura 22). A replicação viral ocorre de forma persistente ao longo da evolução da doença, apesar da freqüente ausência de sintomas na fase crônica. A meia-vida de um único vírion é tão pequena que metade de toda população viral no plasma é substituída em menos de 30 minutos (Ramratnam et al, 1999). Além disso, o número total de vírions produzidos em um indivíduo infectado, que está na fase crônica, pode alcançar mais do que 10^{10} partículas virais por dia (Ramratnam et al, 1999; Simon e Ho, 2003). O *turnover* da população de linfócitos é modificado muitas vezes durante a infecção

por HIV, enquanto que a proliferação das células diminui, uma vez que a replicação viral é reduzida pela introdução da terapia anti-retroviral (Kovacs et al, 2001; Mohri, et al, 2001).

Por um determinado período de tempo, acreditou-se que, durante a fase crônica, o HIV permanecia [latente](#), tal qual em outras viroses como, por exemplo, a infecção por herpes. Conforme anteriormente exposto, isto de fato não acontece. Parte do rompimento deste paradigma ocorreu devido à modelagem matemática.

Uma maneira de se investigar a ativação viral é perturbar o sistema vírus-hospedeiro durante o período assintomático da infecção. Tomando como base da investigação essa idéia, em 1994, as equipes do Dr. George Shaw, da Universidade do Alabama e do Dr. David H. Ho, do Aaron Diamond AIDS Research Center trataram, cada qual, vinte pacientes infectados com HIV-1 com um inibidor de protease.

Na maioria dos pacientes tratados, tanto Ho como Shaw observaram, como uma consequência da terapia anti-retroviral, uma redução massiva da carga viral plasmática, ocorrendo também rápido aumento no número de células T CD4+.

A fim de proporcionar aos resultados obtidos cunho mais formal e teórico e para obter uma interpretação matemática exata dos dados de decaimento viral, dois matemáticos foram contatados: Alan Perelson, Los Alamos National Laboratories, por David H. Ho e, Martin Nowak, então na Universidade de Oxford, por George Shaw.

Foram construídos modelos matemáticos (Ho et al, 1995; Wei et al, 1995) que revelaram que a maioria das células que produzia vírus no plasma tornava-se

infectada em poucos dias. Portanto, a longa batalha do HIV com o sistema imune não é um acontecimento estático e sim, dinâmico.

Apesar dessa descoberta ter sido importante, ela já era esperada. Durante muitos anos, cientistas que estudavam a evolução do HIV verificaram a existência de grandes taxas de *turnover*, em escalas de tempo pequenas, de diferentes vírus mutantes. Tal mudança genética rápida só é possível se o tempo de geração é curto (Nowak e May, 2000).

Uma das contribuições mais importantes desses novos estudos foi aquela que se refere à possibilidade de se obter uma resposta quantitativa à questão da dinâmica de uma doença infecciosa em seu hospedeiro natural. Por exemplo, para o HIV, a meia-vida de células que produzem vírus é de aproximadamente 2 dias. Este tipo de conhecimento pode ser introduzido para se estudar outras doenças infecciosas, como já se tem observado com as hepatites B e C (Araújo et al, 2005)

Daí, grande interesse na área de modelagem matemática vem ocorrendo há alguns anos, principalmente no que diz respeito à dinâmica de populações virais e suas células hospedeiras (Nowak e May, 2000; Perelson e Nelson, 2000). A modelagem matemática pode auxiliar no entendimento de várias doenças e na evolução das infecções associadas e também em testes de eficiência de diferentes regimes de droga-terapia, incluindo o tratamento com a combinação de drogas distintas (Perelson et al, 1997; Phillips et al, 1997; Wein et al, 1997; Callaway e Perelson, 2002). Outro tipo de modelagem tem se mostrado útil especialmente, em determinar probabilidades de detecção do vírus (Tan e Wu, 1998; Le Corfec et al, 1999; Kamina et al, 2001; Tuckwell, 2004).

Desde a década de 1980, quando o HIV foi descoberto, muitos modelos matemáticos foram desenvolvidos. Alguns desses modelos examinam o impacto epidemiológico da terapia anti-retroviral e podem ser classificados em duas categorias: os que incorporam a dinâmica da transmissão por HIV, nos quais a incidência de novas infecções é dependente da prevalência da infecção por HIV (Blower et al, 2000; Law et al, 2001; Velasco-Hernandez et al, 2002; Gray et al, 2003) e, aqueles considerados modelos lineares mais simples (Aalen et al, 1999; Wood et al, 2000; Freedberg et al, 2001). Em ambas abordagens, os efeitos potenciais da terapia anti-retroviral em determinadas populações de indivíduos, a importância do estágio da infecção no qual o tratamento é iniciado e o potencial para dispersão de linhagens virais resistentes a determinadas drogas entre populações, são estudados (Auvert et al, 2004; Boily et al, 2004; Clements et al, 2004; Salomon et al, 2005; Wilson e Blower, 2005).

Outros modelos abordam a dinâmica das populações de células suscetíveis à infecção, de células que se tornam infectadas na presença do vírus, da concentração viral e das populações de vírus que sofrem mutações genéticas decorrentes do uso de droga-terapia (Coffin, 1995; Kirschner e Webb, 1997; Perelson e Nelson, 2000).

O HIV emprega diferentes caminhos alternativos para gerar linhagens variantes. Isto ilustra a extraordinária escala de variabilidade que esse vírus pode adquirir. É de fundamental importância nas estratégias de desenvolvimento de vacinas, o entendimento mais aprofundado dessa variabilidade. Modelos matemáticos também são empregados para auxiliar na compreensão desse processo (Rouzine et al, 2001). Por exemplo, estudos em modelagem evolucionária indicam que menos de um século se passou desde que o ancestral comum mais recente (do

inglês, *the Most Recent Common Ancestor*, MRCA) de HIV-1 aparecesse e, neste mesmo período de tempo, uma população viral extraordinariamente diversa foi desenvolvida (Korber et al, 2001).

Podemos então perceber o quão significativa é a interação existente entre as áreas Matemática e Médica. Por um lado, a primeira fornece métodos robustos para a obtenção, análise e validação de resultados. Além disso, nos provê técnicas estatísticas eficientes na inferência desses resultados. Por outro lado, na área Médica reside um dos maiores desafios em Saúde Pública: a epidemia de aids. Nosso trabalho toma este caráter interdisciplinar, o que justifica sua escolha, na medida em que, aplicando-se métodos matemáticos analisaremos, um conjunto de pacientes tratados no Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes com HIV/aids_ Casa da Aids.

O Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes com HIV/aids_ Casa da Aids_ foi selecionado, por pertencer à Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Com mais de dez anos de existência, essa unidade assistencial já atendeu mais de 10 000 pacientes, além de fornecer serviço público de qualidade para portadores de HIV de diferentes regiões de São Paulo e atualmente, atendendo a mais de 3 500 pacientes.

OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é, a partir de dados disponíveis no Laboratório de Investigação Médica em Virologia (LIM - 52) do HC - FMUSP, responsável pela monitoração virológica e imunológica dos pacientes acompanhados no Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes com HIV/aids daquele hospital, investigar em uma série de casos de pessoas vivendo com HIV, a existência de tendências evolutivas de marcadores de replicação viral (carga viral plasmática do HIV) e do status imunológico do hospedeiro infectado (número de células T CD4+ no sangue periférico), partindo-se das séries temporais desses marcadores e dos esquemas terapêuticos anti-retrovirais utilizados por esses indivíduos. A identificação de tendências evolutivas a partir do uso do modelo linear, sob distintos regimes terapêuticos, será utilizada para inferir sobre o desfecho favorável ou desfavorável ao tratamento favorável ou desfavorável ao tratamento.

Ao lado disso, pretendemos investigar o impacto da terapia anti-retroviral inicial sobre a resposta ao tratamento.

MÉTODO

“Quem sabe concentrar-se numa coisa e insistir nela como único objetivo, obtém, ao cabo, a capacidade de fazer qualquer coisa.”

Mahatma Gandhi

1. Introdução

Neste capítulo apresentaremos o material e o método científico-matemático utilizados neste estudo para a obtenção dos resultados, os quais serão descritos e discutidos em capítulos subsequentes.

O nosso objetivo é, a partir do banco de dados que armazena registros de pacientes acompanhados na Casa da Aids, com e sem tratamento, investigar tendências evolutivas tanto de carga viral como de células T CD4+, segundo o primeiro esquema anti-retroviral recebido (*monoterapia versus biterapia versus HAART*) e de que forma este primeiro esquema impacta no desfecho.

Inicialmente, classificamos os pacientes do banco de dados em grupos, segundo as categorias de carga viral: detectável e não-detectável. Em seguida, utilizamos os dados referentes ao tratamento, disponíveis na Farmácia da Casa da Aids, para identificar qual esquema anti-retroviral inicial cada paciente recebeu. A fim de determinar as tendências evolutivas tanto de carga viral como de células T CD4+, calculamos os coeficientes angulares dados pela aproximação linear, para cada paciente pertencente a cada grupo. Finalmente, qualificamos o desfecho em favorável ou desfavorável dependendo da tendência evolutiva associada a cada marcador para a maioria dos pacientes de cada grupo.

A seguir descreveremos, em detalhe, o que resumidamente apresentamos no parágrafo imediatamente anterior.

2. Material

Os dados que utilizamos foram obtidos a partir do banco de dados disponível no Laboratório de Investigação Médica em Virologia (LIM - 52) do HC - FMUSP, responsável pela monitoração virológica e imunológica dos pacientes acompanhados na Casa da Aids. Usamos para o procedimento de análise estatística, os seguintes indicadores laboratoriais, carga viral e número de células T CD4+, cujos protocolos de determinação estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 – Indicadores laboratoriais e respectivos protocolos

Indicador laboratorial	Protocolo
Carga viral	PCR - <i>Polymerase Chain Reaction</i> HIV Monitor Roche®
Células T CD4+	CD4 – FASCOUNT – BD

Restringimos a coleta de dados para os indicadores ao período de 20/05/2002 a 01/04/2004, período em que os testes foram realizados pela mesma técnica, uma vez que antes desse, o protocolo para a determinação da carga viral empregava o método NASBA.

Como os dados estavam separados em bancos diferentes, especificamente, um que armazenava mensurações de células T CD4+ e, outro, as mensurações de carga viral, construímos um banco de dados único composto simultaneamente por todas essas mensurações. Ao longo dessa etapa, Fase 1 do estudo, encontramos algumas inconsistências nos bancos como, por exemplo, um mesmo paciente com números de

identificação distintos, nomes de pacientes com abreviaturas diferentes, preenchimento incorreto referente ao cálculo do logaritmo na base 10 da carga viral, formatações distintas para grandezas numéricas. Corrigimos as inconsistências utilizando para tal fim filtros do pacote Microsoft Office®, Excel para separação dos dados brutos em classes de interesse.

Ao final dessa etapa, obtivemos um conjunto de dados brutos de 3948 pacientes.

Em alguns registros, em determinada data, existia a medida correspondente às células T CD4+ e, no entanto, não havia tal para carga viral, ou vice-versa. Três possibilidades ocorriam no banco de dados em relação à data imediatamente posterior: ou contados até trinta dias, somente o valor da mensuração ausente era preenchido, ou novos valores para cada indicador apareciam, ou ainda, o intervalo de tempo era superior a um mês, e outros valores eram adicionados a todos os marcadores. Decidimos por descartar os dados para os quais o intervalo de tempo entre uma mensuração e outra, do mesmo indicador, foi superior a trinta dias. Caso contrário, assumimos a menor data como válida, incorporando-se a esta, a medida ausente.

Partindo-se da hipótese de que cada paciente acompanhado pelo programa assistencial faz em média 3,5 avaliações laboratoriais por ano, então, para o período analisado de 23 meses, têm-se em média 6,71 avaliações laboratoriais. Logo, nesta análise, consideramos unicamente os dados provenientes de pacientes que possuíam pelo menos seis mensurações de cada indicador laboratorial. Portanto, o banco de dados para análise que, de agora em diante, salvo menção em contrário, será considerado, armazena dados relativos a 1391 pacientes.

Inicialmente, executamos uma classificação de comportamentos, Fase 2 do estudo, a partir da identificação de três grandes grupos, de acordo com o indicador de carga viral. O primeiro grupo reúne 495 pacientes cujos valores de carga viral são todos não-detectáveis; o segundo é composto por 272 pacientes, com todas medidas de carga viral detectáveis e, finalmente, o último grupo é formado por 624 pacientes cujas mensurações de carga viral são tanto detectáveis como não-detectáveis. Para facilitar a identificação destes grupos, consideremos doravante a seguinte notação:

- Grupo ND: pacientes cujos valores de carga viral são todos não-detectáveis;
- Grupo D: pacientes cujos valores de carga viral são todos detectáveis;
- Grupo D_ND: pacientes cujas mensurações de carga viral são tanto detectáveis como não-detectáveis. (Figura 23)

Figura 23: Diagrama simbolizando os comportamentos observados

Para o método PCR, o índice de indetectabilidade corresponde a valores estritamente menores que 400 cópias/ml, então como hipótese adicional, assumimos que o valor numérico associado à não-detectabilidade é igual a primeira ordem de grandeza menor que 10^2 , ou seja, 10. Ainda, para valores estritamente maiores que 2000 células/mm³, para o número de células T CD4+, assumimos que o valor correspondente é o primeiro inteiro estritamente maior que 2000, ou seja, 2001. Usamos esta mesma idéia para casos em que valores de carga viral apresentavam comportamento semelhante. Como as medidas provenientes dos indicadores possuem unidades distintas, as mensurações para carga viral foram convertidas, usando a relação: 1 cópia/ml equivale a 1 cópia/1000 mm³.

Para o Grupo D_ND introduzimos uma subdivisão com o objetivo de detalhar as dinâmicas que abrangem o que se denomina *escape de carga viral*. Neste contexto, definimos o *escape de carga viral* como uma mensuração observada que corresponde a um valor distinto à não-detectabilidade, diferentemente da definição clínica ou virológica. Esse escape pode ocorrer uma única vez, dentro da coleção de dados, localizando-se no início (primeira medida), no meio (qualquer medida entre a primeira e a última) ou no final (última medida) de cada registro para o indicador da carga viral. Separamos os pacientes com conjuntos de dados que satisfazem tal propriedade, nos seguintes subgrupos:

- 1_Escape_Início;
- 1_Escape_Meio;
- 1_Escape_Fim.

O primeiro subgrupo é constituído por 78 pacientes, o segundo por 46 e o último, por 20 pacientes.

A justificativa para essa classificação reside no fato de que um único escape de carga viral pode ser ou não relevante no sentido de implicar modificações nos comportamentos observáveis, distintas daquelas que sobrevêm no conjunto de dados com mais de um escape.

Unificamos em um mesmo subgrupo, o qual denominamos Mais_que_1_Escape formado por 480 pacientes, os registros de dados cujos escapes de carga viral são estritamente superiores a um, para cada paciente.

A Figura 24 representa o diagrama da classificação descrita anteriormente.

Figura 24: Diagrama simbolizando a classificação de comportamentos observados, com suas respectivas porcentagens

Decidimos classificar o Subgrupo Mais_que_1_Escape, de acordo com o seguinte critério e nomenclatura:

- D – N: pacientes cujas mensurações de carga viral são inicialmente detectáveis, mas que em determinada data passam a ser não-detectáveis, e assim permanecem até a última data referente ao período analisado. A

não-detectabilidade apresentada pela carga viral pode ou não aparecer uma única vez, contudo, a última mensuração correspondente à carga viral obrigatoriamente é não-detectável.

- N – D: pacientes cujas mensurações de carga viral são inicialmente não-detectáveis, mas que em determinada data passam a detectáveis e, assim permanecem até a última data referente ao período analisado. O valor associado à detectabilidade apresentado pela carga viral pode ou não ocorrer uma única vez, entretanto, a última mensuração correspondente à carga viral obrigatoriamente é detectável.
- Misto – D: pacientes cujas mensurações de carga viral são ora não-detectáveis e ora detectáveis. Contudo, a última mensuração de carga viral observada no registro de dados corresponde a uma medida detectável.
- Misto – N: pacientes cujas mensurações de carga viral são ora não-detectáveis e ora detectáveis. No entanto, a última mensuração de carga viral observada no registro de dados corresponde a uma medida não-detectável.

Nosso objetivo inicial na Fase 3 do estudo foi separar os registros de dados dos pacientes que receberam algum tipo de tratamento anti-retroviral, no período de tempo anterior ao estudo e durante o próprio período de estudo, daqueles que não receberam. A Figura 25 apresenta a distribuição de pacientes segundo tratamento por grupos.

Figura 25: Distribuição de pacientes por grupos segundo recebimento ou não de algum tipo de terapia anti-retroviral

Notamos na Figura 25 que em todos os grupos a maioria dos pacientes é tratada com algum tipo de terapia anti-retroviral, destacando-se que no Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Fim, todos os pacientes são tratados. Mesmo no Grupo D, o correspondente a 62,13% dos pacientes recebe algum tipo de tratamento.

Com a obtenção dos dados relativos à terapia anti-retroviral recebida, a partir da Farmácia da Casa da Aids, e os correspondentes esquemas anti-retrovirais associados, passamos a avaliar os grupos de pacientes tratados segundo a classificação anteriormente apresentada, em função do primeiro tipo de terapia (intervenção) recebida por cada paciente, ou seja,

- Monoterapia;
- Biterapia;

- Triplaterapia.

Justificamos essa abordagem por estar centralizada na seguinte questão: dentro de um mesmo grupo, o primeiro esquema anti-retroviral recebido impacta de forma distinta no desfecho? Ressaltamos que a resposta a esta pergunta constitui o foco de nosso estudo e sendo assim, devemos ter em mente que no tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida, o objetivo principal, a curto prazo, é a diminuição da carga viral. No entanto, a longo prazo, quer-se a restauração do sistema imune, aferido pelo aumento do número das células T CD4+.

Ressaltamos que, dos dados que recebemos da Farmácia da Casa da Aids, o esquema anti-retroviral (EARV) inicial de 45 pacientes não pôde ser identificado e, portanto, para esses pacientes não poderemos avaliar o desfecho associado.

Para maior clareza textual e a fim de suprimir repetições lingüísticas, consideremos doravante a seguinte nomenclatura (Tabela 3):

Tabela 3 – Nomenclatura e descrição de classes de pacientes para clareza textual

Nomenclatura	Descrição
M	Classe de pacientes que iniciaram tratamento recebendo uma única droga
B	Classe de pacientes que iniciaram tratamento recebendo duas drogas
Tr	Classe de pacientes que iniciaram tratamento recebendo três drogas
I	Classe de pacientes com esquema anti-retroviral (EARV) inicial ignorado
NT	Classe de pacientes não-tratados

3. Método

Identificaremos, de agora em diante, cada indicador por variável e a utilização de uma simbologia apropriada se faz necessária. Sejam as variáveis T , para as células T CD4+ e, V , para carga viral. Ainda para essa última, consideremos a variável V^{*2} , que representa a carga viral, V , na unidade 1 cópia/1000 mm³. Além disso, atentemos para a definição de *registro de dados* de cada paciente como sendo o conjunto de dados formado pelos campos: *tempo*, T e V^* .

Convertemos os valores correspondentes às datas de coleta de dados para uma escala de tempo inicial em dias. O tempo inicial, t_0 (0 dia), corresponde a 20/05/2002 e toda outra data diferente dessa foi calculada como a quantidade de dias decorridos a partir de t_0 . A partir daí cada tempo, $t > 0$, foi recalculado utilizando-se a escala unitária adimensional, onde $t_0 = 0$ dia corresponde ao valor 0 (zero) e $t_{\text{final}} = 682$ dias corresponde ao número 1 (um). Os valores das variáveis T e V^* foram ainda recalculados em logaritmo na base 10.

Para as implementações desenvolvidas em nosso trabalho, usamos a linguagem C++, em particular, Microsoft Visual C++[®] 6.0.

Na Fase 4 deste estudo, calculamos os ajustes polinomiais de ordens 1 a 5 para os registro de dados de cada paciente. Para todo registro e para cada variável, implementamos os seguintes cálculos: o da estatística χ^2 e $Q_{\chi^2}(\chi^2|v)$ que fornece a probabilidade Q de que χ^2 exceda um valor particular por chance, onde v é o número de graus de liberdade associado ao modelo de ordem m , com $m = 1, 2, \dots, 5$, e ao

² $V^* = V/1000$

número de pontos ajustados . Para o cálculo da estatística do χ^2 , procedemos como dado em Bevington e Robinson (2003) considerando os erros mensurados associados a cada variável sendo distribuídos normalmente e $\sigma_i^2 = \sigma^2$, $\forall i$. Já, para o cálculo $Q_{\chi^2}(\chi^2|v)$, usamos a implementação da função gama incompleta dada em Press (2006) com a aproximação de Lanczos.

A probabilidade, $Q = Q_{\chi^2}(\chi^2|v)$, fornece uma medida quantitativa para a integridade do ajuste do modelo. Quanto mais Q se aproxima de 1, melhor é a qualidade do ajuste, pois a variabilidade no conjunto de dados é menor. No entanto, isto não significa que outros ajustes não podem ser considerados.

Neste estudo, desejamos investigar a existência de tendências evolutivas das variáveis T e V^* a partir dos dados já agrupados, como descrito anteriormente, e responder à questão levantada. Uma relação entre duas variáveis pode ser tomada de diferentes formas. Uma linha reta, por exemplo, é a melhor maneira de se iniciar um ajuste, porque (Grafen e Hails, 2002):

- responde à questão básica: “existe uma tendência?” e
- a teoria está bem fundamentada e significantes características a partir da linearidade podem ser detectadas em um estágio posterior.

Dessa forma, justificamos a escolha da aproximação linear neste estudo.

Para garantir que o modelo linear foi adequado para determinado conjunto de dados, computamos, também de forma automatizada, dois critérios de validação: o primeiro proposto por Bevington e Robinson (2003) e o outro por Press (2006). Consideramos o ajuste de cada registro de dados pela reta de regressão como sendo

adequado, quando um dos dois critérios foi satisfeito. O algoritmo dado a seguir ilustra estes cálculos:

Algoritmo

1. Lê t , T e V^* de cada de registro de dados;
2. Calculam-se os coeficientes dos parâmetros do sistema linear dado através da aplicação dos mínimos quadrados;
3. Calculam-se as estimativas das incertezas associadas aos coeficientes angular e linear do modelo;
4. Resolve-se o sistema linear gerado em 2;
5. Calcula-se a estatística do χ^2 , usando-se a hipótese de que os erros são normalmente distribuídos e que são iguais;
6. Recalculam-se as incertezas, usando-se o valor do χ^2 obtido em 5;
7. Calcula-se $Q_{\chi^2}(\chi^2|v)$;
8. Aplica-se o critério 1 para a validação do ajuste como dado em Bevington e Robinson (2003)

se $\frac{\chi^2}{v} \leq 1.0$ então o modelo de grau 1 é adequado, senão o modelo é inadequado.

9. Aplica-se o critério 2 para a validação do ajuste como dado em Press (2006)

se $Q_{\chi^2}(\chi^2|v) \geq 0.001$ então o modelo de grau 1 é adequado, senão o modelo é inadequado.

Optamos pela retirada de determinado paciente do banco de dados e, portanto da análise dos resultados, caso seu registro de dados, não satisfizesse nenhum dos dois critérios estabelecidos anteriormente. Dos 1391 pacientes que pertencem ao

banco de dados, apenas 22 deles (aproximadamente 2%) apresentaram registros de dados com tal propriedade.

Uma vez garantida a consistência da aproximação linear, usamos como tendência de crescimento ou decrescimento o coeficiente angular (no inglês, *slope*), de acordo com a reta de regressão para cada variável e para cada registro de dados e obtida no passo 2 do algoritmo descrito.

Avaliamos o desfecho em relação ao sucesso ou falha terapêutica, baseado apenas na utilização dos critérios virológico e imunológico. Entendemos por sucesso terapêutico, o que denominamos de desfecho favorável, quando ocorrer a queda da carga viral e o aumento no número de células T CD4+, ou seja, tendência de decaimento (ou constante e igual a 10, número estipulado para indetectabilidade), para a variável V^* e tendência de aumento para a variável T . Já, a falha da terapêutica, o que chamamos de desfecho desfavorável, deve ser interpretado como o aumento da carga viral e independente da resposta imunológica, isto é, tendência de aumento para a variável V^* , podendo a variável T apresentar tendência tanto de aumento como de diminuição. Dessa forma, quatro casos possíveis podem acontecer, como descritos na Tabela 4.

Tabela 4 – Quatro casos possíveis, segundo os coeficientes angulares das retas de regressão, posição no plano cartesiano e desfechos correspondentes

Coeficiente angular ($\log(T)$)	Coeficiente angular ($\log(V^*)$)	Quadrante no plano	Desfecho
> 0	> 0	1 ^o	Desfavorável
< 0	> 0	2 ^o	Desfavorável
< 0	≤ 0	3 ^o	Desfavorável
> 0	≤ 0	4 ^o	Favorável

A Figura 26 exemplifica a simbologia utilizada na Tabela 4:

Figura 26: Coeficiente angular de $\log(T)$ $\times$ coeficiente angular de $\log(V^*)$, posição no plano cartesiano e respectivos desfechos

Separamos, para cada grupo D, ND e D_ND, os coeficientes angulares e , suas respectivas incertezas, de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ em estritamente positivos e em negativos. Se, a maioria (metade + 1) dos valores das inclinações é estritamente positiva, significa que a tendência dos dados para o grupo analisado é crescente, em relação à variável analisada. Caso contrário, a tendência é decrescente ou constante.

Os coeficientes angulares e , suas respectivas incertezas, que satisfazem simultaneamente, a tendência observada de $\log(T)$ e a tendência observada de $\log(V^*)$, constituem um par ordenado. A mediana de cada ordenada com sua respectiva incerteza foi calculada e tomada como coeficiente angular representante da variável.

Quando a contagem dos coeficientes angulares em estritamente positivos e negativos foi igual, como critério de desempate calculamos as medianas dos conjuntos de dados totais e ainda, as retas de regressão para todos os dados.

Quando um grupo ou subgrupo era formado por um único paciente o cálculo da mediana não foi necessário. Tomamos o único coeficiente angular calculado, ora para $\log(T)$ ora para $\log(V^*)$, como o coeficiente angular representante.

Isto posto, sejam $\alpha_{\log(T)} \pm \epsilon_T$, o coeficiente angular representante e sua respectiva incerteza, para a variável T e $\alpha_{\log(V^*)} \pm \epsilon_{V^*}$, o coeficiente angular representante e sua respectiva incerteza, para a variável V^* . Assim como descrito anteriormente (Tabela 4 e Figura 26) para os coeficientes angulares individuais de $\log(T)$ e $\log(V^*)$, os desfechos agora serão representados em função da posição, no plano cartesiano, do retângulo aberto $(\alpha_{\log(T)} - \epsilon_T, \alpha_{\log(T)} + \epsilon_T) \times (\alpha_{\log(V^*)} - \epsilon_{V^*}, \alpha_{\log(V^*)} + \epsilon_{V^*})$, o qual representa a vizinhança do ponto $(\alpha_{\log(T)}, \alpha_{\log(V^*)})$ (Figura 27).

Figura 27: Representação no plano: $(\alpha_{\log(T)} - \varepsilon_T, \alpha_{\log(T)} + \varepsilon_T) \times (\alpha_{\log(V^*)} - \varepsilon_{V^*}, \alpha_{\log(V^*)} + \varepsilon_{V^*})$ e respectivos desfechos

Observamos na Figura 27 que os retângulos de cores azul escuro e verde estão totalmente contidos, respectivamente, nos 1º e 3º quadrantes do plano cartesiano e ambos correspondem a desfechos desfavoráveis. Apesar dos retângulos de cores rosa e azul claro não estarem totalmente contidos, respectivamente, nos 2º e 4º quadrantes do plano, ainda assim, podemos inferir que o retângulo de cor rosa corresponde ao desfecho desfavorável, ao passo que o retângulo de cor azul clara está associado ao desfecho favorável. Esta conclusão pode ser feita, pois a maior porção de cada um dos retângulos está localizada em tais quadrantes.

No próximo capítulo, apresentaremos os resultados obtidos a partir da descrição do método.

O estudo prescindiu da obtenção de consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, uma vez que não houve qualquer intervenção sobre os participantes. Os resultados laboratoriais analisados já fazem parte da rotina assistencial a que os pacientes foram anteriormente submetidos. Ao lado disto, foi preservado o anonimato dos sujeitos e a confidencialidade no manejo das informações obtidas a partir do banco de dados.

O protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética para a análise de projetos de pesquisa (CaPPesq) do HC da FMUSP (Anexo).

RESULTADOS

“A vida sem ciência é uma espécie de morte.”

Sócrates

1. Introdução

Neste capítulo apresentaremos os resultados advindos do método descrito no capítulo anterior.

O foco de nossa análise nesse momento está centralizado na observação das tendências das variáveis T e V^* e no desfecho relacionado à terapia anti-retroviral. Objetivamos ainda responder a questão levantada anteriormente: dentro de um mesmo grupo, o primeiro esquema anti-retroviral recebido impacta de forma distinta no desfecho?

Mostraremos os resultados por grupo, entre as categorias de pacientes não-tratados e tratados, com os respectivos esquemas terapêuticos iniciais, identificando dentro do mesmo:

- com qual esquema anti-retroviral inicial a maioria e a minoria dos pacientes foi tratada;
- as tendências evolutivas das variáveis T e V^* e
- a resposta ao tratamento anti-retroviral, ou seja, o desfecho em relação ao tratamento, se favorável ou se desfavorável. Ressaltamos que a avaliação do desfecho será feita apenas para as classes de pacientes tratados cujos esquemas anti-retrovirais iniciais são conhecidos, ou seja, para **M**, **B** e **Tr**.

Apresentaremos também, utilizando os recursos das representações gráficas, os coeficientes angulares calculados para cada registro de dados pertencente a cada

grupo e classe de terapia anti-retroviral, expostos previamente e os representantes da maioria dos coeficientes angulares individuais, ou seja, $\alpha_{\log(T)}$ e $\alpha_{\log(V^*)}$ com os valores de suas respectivas incertezas, ϵ_T e ϵ_{V^*} , graficamente dispostos como explicado pela Figura 27.

2. Apresentação dos resultados

2.1. Grupo D

Esse grupo é composto por 272 pacientes cujos valores de carga viral são todos detectáveis. Estão distribuídos da seguinte forma: 62,13% deles receberam algum tipo de tratamento e 37,87% não o recebeu.

A maioria dos pacientes tratados, 47,93%, pertence à **Tr** e a minoria, 4,73%, à **M**. O total de 40,24% pertence à **B** e finalmente, 7,10%, à **I** (Figura 28).

Figura 28: Grupo D – Porcentagem de pacientes não-tratados e tratados segundo esquema anti-retroviral recebido inicialmente.

A Figura 29 mostra a distribuição dos coeficientes angulares correspondentes a $\log(T)$ e $\log(V^*)$ para cada registro de dados. Podemos notar que a maioria dos pacientes, 37%, exibe dados cujas tendências são de decrescimento para a variável T e de crescimento para a variável V^* . O restante dos coeficientes angulares está dividido na mesma proporção: 21%.

Figura 29: Distribuição dos coeficientes angulares individuais de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ – Grupo D

Com respeito apenas aos pacientes tratados, na Tabela 5, observamos que somente 20% deles exibem dados cujas tendências para as variáveis T e V^* implicam sucesso da terapêutica (desfecho favorável), sendo que 12% deles pertencem à **Tr**, ou seja, sob regime HAART. Em contrapartida, 80%, apresentam dados cujas tendências para as variáveis conduzem ao desfecho desfavorável.

Tabela 5 – Porcentagem de pacientes por grupo cujos valores dos coeficientes angulares, encontram-se nos quadrantes do plano cartesiano com respectivos desfechos associados – Grupo D

Grupo D	Desfecho desfavorável			Desfecho favorável
	1ºQ	2ºQ	3ºQ	4ºQ
M	1%	4%	0%	0%
B	10%	18%	7%	8%
Tr	10%	17%	13%	12%
Total	80%			20%

Na Figura 30, destacamos que exclusivamente a maioria dos pacientes pertencentes à **I** (33%) apresentam dados cujas tendências são de crescimento para a variável T e de decrescimento para a variável V^* . Para os dados da maioria dos pacientes das demais classes: **M** (75%), **B** (43%), **Tr** (32%) e **NT** (36%), as tendências são de decrescimento para a variável T e de crescimento para a variável V^* .

Segundo nosso critério, os resultados da maioria dos pacientes tratados de todas as classes fornecem tendências evolutivas associadas às variáveis T e V^* que conduzem à falha terapêutica (desfecho desfavorável).

Portanto, nesse grupo independentemente do primeiro esquema anti-retroviral recebido o desfecho é o mesmo.

Figura 30: Representantes dos coeficientes angulares de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ e incertezas correspondentes – Grupo D

2.2. Grupo ND

Esse grupo é constituído por 495 pacientes cujos valores de carga viral são todos não-detectáveis, sendo que 90,71% deles utilizaram algum tipo de anti-retroviral e o restante, 9,29%, não fez uso de medicação para HIV/aids.

Dos 100% de pacientes que são tratados, 66,59% pertencem à **Tr**, 26,95% à **B**, 4,01% à **I** e, a minoria deles, 2,45%, à **M** (Figura 31).

Figura 31: Grupo ND – Porcentagem de pacientes não-tratados e tratados segundo esquema anti-retroviral recebido inicialmente

Observamos na Figura 32 que a distribuição dos coeficientes angulares associados a $\log(T)$ e $\log(V^*)$ para cada registro de dados para **M**, **B**, **Tr**, **I** e **NT**, está disposta sobre o eixo das abscissas com concentração maior (79%) no 4º quadrante do plano.

Figura 32: Distribuição dos coeficientes angulares individuais de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ – Grupo ND

Na Tabela 6, notamos que 79% dos pacientes tratados possuem dados, cujas tendências para as variáveis T e V^* conduzem ao sucesso da terapêutica (desfecho favorável). Além disso, salientamos que 56% (mais da metade) deles pertencem à **Tr**, ou seja, sob regime HAART. Por outro lado, dos 21% dos pacientes tratados, cujos dados resultam em falha da terapêutica (desfecho desfavorável), vemos que a maior contribuição, 13%, vem a partir de **Tr**.

Tabela 6 – Porcentagem de pacientes por grupo cujos valores dos coeficientes angulares encontram-se nos quadrantes do plano cartesiano com respectivos desfechos associados – Grupo ND

Grupo ND	Desfecho desfavorável			Desfecho favorável
	1ºQ	2ºQ	3ºQ	4ºQ
M	0%	0%	1%	2%
B	0%	0%	7%	21%
Tr	0%	0%	13%	56%
Total	21%			79%

Para os coeficientes angulares representantes, $\alpha_{\log(T)}$ e $\alpha_{\log(V^*)}$, respectivamente para T e V^* , das tendências de cada classe, vemos na Figura 33 que para este grupo, a maioria dos pacientes que estão em **M** (64%), **B** (74%), **I** (83%) e **NT** (89%), apresentam dados que resultam nos intervalos de confiança localizados no 4º quadrante. Dessa forma, a tendência evolutiva relacionada à variável T é de crescimento, ao passo que, para V^* é constante. Ressaltamos que, para a maioria dos pacientes de **Tr** (81%), comportamento semelhante ocorre, pois a maior parte do intervalo de confiança associado aos valores de $\alpha_{\log(T)}$ e $\alpha_{\log(V^*)}$ pertence ao 4º quadrante.

Figura 33: Representantes dos coeficientes angulares de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ e incertezas correspondentes – Grupo ND

De acordo com nosso critério, os resultados da maioria dos pacientes tratados de todas as classes analisadas neste grupo, fornecem tendências evolutivas que acarretam o sucesso terapêutico (desfecho favorável).

Portanto, independentemente do primeiro esquema anti-retroviral recebido, o desfecho é o mesmo.

2.3. Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Início

O total de 78 pacientes, cujas mensurações de carga viral são todas não-detectáveis, exceto a primeira mensuração, compõe este subgrupo e sendo que 10,26% deles não são tratados e 89,74% são.

Com relação aos pacientes tratados, o maior valor percentual, 78,57%, corresponde à **Tr**. Em seguida, 14,29% dos pacientes pertencem à **B**; 5,71% à **M** e a minoria deles, 1,43%, pertencem à **I** (Figura 34).

Figura 34: Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Início – Porcentagem de pacientes não-tratados e tratados segundo esquema anti-retroviral recebido inicialmente

Observamos, na Figura 35, que apenas 8% dos pacientes apresentam dados cuja tendência é de decrescimento tanto para a variável T como para a variável V^* . O restante dos pacientes, que equivale a 92%, exibe dados cujas tendências são de crescimento para a variável T e de decaimento para a variável V^* .

Figura 35: Distribuição dos coeficientes angulares individuais de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ – Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Início

Na Tabela 7, podemos notar que do total de pacientes tratados pertencentes a este subgrupo, somente 7% deles apresentam dados cujas tendências para T e V^* conduzem à falha terapêutica (desfecho desfavorável), destacando-se que todos eles pertencem à **Tr**. O sucesso da terapêutica (desfecho favorável) aparece nos resultados de 93% dos dados de pacientes desse subgrupo, sendo que o correspondente a 72% iniciou tratamento com regime HAART.

Tabela 7 – Porcentagem de pacientes por grupo cujos valores dos coeficientes angulares encontram-se nos quadrantes do plano cartesiano com respectivos desfechos associados – Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Início

Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Início	Desfecho desfavorável			Desfecho favorável
	1ºQ	2ºQ	3ºQ	4ºQ
M	0%	0%	0%	7%
B	0%	0%	0%	14%
Tr	0%	0%	7%	72%
Total	7%			93%

Com relação aos coeficientes angulares representantes, $\alpha_{\log(T)}$ e $\alpha_{\log(V^*)}$, respectivamente para T e V^* , a Figura 36 nos mostra que para este subgrupo, 100% dos pacientes pertencentes à **M**, 100% dos pacientes pertencentes à **B**, 91% dos pacientes pertencentes à **Tr**, 100% dos pacientes pertencentes à **I** e 88% dos pacientes pertencentes à **NT**, exibem dados cujas tendências são de crescimento para a variável T e de decrescimento para a variável V^* .

Figura 36: Representantes dos coeficientes angulares de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ e incertezas correspondentes – Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Início

Além disso, podemos ressaltar que a velocidade de crescimento para a variável T em **I** é a maior de todas ($\alpha_{\log(T)} = 2,130275 \pm 0,177975$), comportamento análogo é observado para a velocidade de decrescimento da variável V^* ($\alpha_{\log(V^*)} = -3,714103 \pm 1,515885$).

Assim como no Grupo ND e segundo nosso critério, para a maioria dos pacientes tratados de todas as classes deste subgrupo, os resultados geraram tendências que levam ao sucesso terapêutico (desfecho favorável).

Portanto, o desfecho nesse subgrupo é o mesmo, independentemente do primeiro esquema anti-retroviral recebido.

2.4. Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Meio

Esse subgrupo é composto por 46 pacientes, cujas mensurações de carga viral são todas não-detectáveis exceto uma única localizada entre a primeira e a última mensuração. Estão distribuídos em: 2,17% que não receberam tratamento e o restante 97,83% que receberam.

Observamos nesse subgrupo que a maioria dos pacientes, 80%, pertence à **Tr** e 20% à **B**. Nenhum paciente deste subgrupo pertence à **M** ou à **I** (Figura 37).

Figura 37: Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Meio – Porcentagem de pacientes não-tratados e tratados segundo esquema anti-retroviral recebido inicialmente

Na Figura 38 vemos que a maioria dos pacientes, 33%, exibe dados cujas tendências são de crescimento para ambas variáveis. O total de 47% dos pacientes possui dados cuja tendência para a variável V^* é de decaimento, sendo que 30% deles exibem dados cuja tendência associada à variável T é de crescimento e apenas 17% apresentam dados cuja tendência é oposta para a mesma variável. Vinte por cento dos pacientes têm dados cujas tendências evolutivas são de decrescimento para T e de crescimento para V^* .

Figura 38: Distribuição dos coeficientes angulares individuais de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ – Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Meio

Notamos na Tabela 8 que a maioria dos pacientes tratados do subgrupo, 69%, mostra resultados que levam à falha terapêutica (desfecho desfavorável), cuja maior contribuição, 54%, vem a partir de **Tr**. Em contrapartida, 31% dos pacientes tratados mostram resultados que implicam sucesso da terapêutica (desfecho favorável). Desses últimos, 27% deles pertencem à **Tr**, ou seja, aqueles que iniciaram o tratamento em HAART e 4% à **B**.

Tabela 8 – Porcentagem de pacientes por grupo cujos valores dos coeficientes angulares encontram-se nos quadrantes do plano cartesiano com respectivos desfechos associados – Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Meio

Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Meio	Desfecho desfavorável			Desfecho favorável
	1ºQ	2ºQ	3ºQ	4ºQ
M	-	-	-	-
B	7%	4%	4%	4%
Tr	27%	16%	11%	27%
Total	69%			31%

Vemos na Figura 39 que tanto a maioria dos pacientes de **B** (33%) como a maioria dos pacientes de **Tr** (33%) exhibe dados cujas tendências são de crescimento para ambas variáveis, o que, segundo nosso critério, caracteriza falha terapêutica (desfecho desfavorável). Já todos os pacientes que pertencem à **NT** mostram dados cujas tendências são de decaimento tanto para a variável T como para a variável V^* .

Portanto, o desfecho independe do primeiro esquema anti-retroviral recebido, uma vez que a maioria dos pacientes de ambas as classes exibem dados que levam ao mesmo desfecho.

Figura 39: Representantes dos coeficientes angulares de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ e incertezas correspondentes – Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Meio

2.5. Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Fim

Esse subgrupo é formado por 20 pacientes, cujas mensurações de carga viral são todas não-detectáveis, exceto a última delas, sendo que todos são tratados e segundo a distribuição: 75% pertencem à **Tr** e 25% à **B**. Nenhum paciente deste subgrupo pertence à **M** ou à **I** (Figura 40).

Figura 40: Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Fim – Porcentagem de pacientes não-tratados e tratados segundo esquema anti-retroviral recebido inicialmente

Na Figura 41 observamos que a maioria dos pacientes, 60%, exibe dados cujas tendências são de crescimento tanto para a variável *T* como para a variável *V**. O restante, que equivale a 40% do total, exibe dados cujas tendências são de decréscimo para a variável *T* e de crescimento para a variável *V**.

Figura 41: Distribuição dos coeficientes angulares individuais de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ – Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Fim

Com respeito apenas aos pacientes tratados, na Tabela 9, observamos que todos eles exibem dados cujas tendências para as variáveis T e V^* implicam falha da terapêutica (desfecho desfavorável), sendo que 75% deles pertencem à **Tr** e 25% à **B**.

Tabela 9 – Porcentagem de pacientes por grupo cujos valores dos coeficientes angulares encontram-se nos quadrantes do plano cartesiano com respectivos desfechos associados – Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Fim

Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Fim	Desfecho desfavorável			Desfecho favorável
	1ºQ	2ºQ	3ºQ	4ºQ
M	-	-	-	-
B	5%	20%	0%	0%
Tr	55%	20%	0%	0%
Total	100%			0%

A Figura 42 nos mostra que para esse subgrupo, todas as classes exibem tendência de crescimento para a variável V^* . Notamos ainda que 80% dos pacientes pertencentes à **B** exibem dados cujas tendências são de decaimento para a variável T e 73% dos pacientes pertencentes à **Tr** exibem dados cuja tendência é de crescimento para a mesma variável.

Figura 42: Representantes dos coeficientes angulares de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ e incertezas correspondentes – Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Fim

De acordo com nosso critério, os resultados da maioria dos pacientes tratados de todas as classes analisadas nesse grupo, fornecem tendências evolutivas que acarretam a falha da terapêutica (desfecho desfavorável), apesar da tendência de aumento da variável *T* na classe **Tr**.

Portanto, independentemente do primeiro esquema anti-retroviral recebido, o desfecho é o mesmo.

2.6. Grupo D_ND – Subgrupo Mais_1_Escape

Esse subgrupo é composto por 480 pacientes distribuídos da seguinte forma: 89,17% deles receberam tratamento e 10,83% não.

A maioria dos pacientes tratados, 58,41%, pertence à **Tr** e a minoria, 3,28%, à **I**; 34,81% pertencem à **B** e finalmente, 3,50%, à **M** (Figura 43).

Figura 43: Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Porcentagem de pacientes não-tratados e tratados segundo esquema anti-retroviral recebido inicialmente

Em particular, para este subgrupo, apresentaremos os resultados conforme nossa proposição exposta no capítulo 2 deste texto, ou seja, de acordo com a evolução das mensurações de carga viral ao longo do tempo.

2.6.1. Grupo D_ND – Subgrupo 1_Mais_que_1_Escape – D – N

Todos os pacientes desse subgrupo possuem mensurações de carga viral que são inicialmente detectáveis, mas que em determinada data passam a ser não-detectáveis, e assim permanecem até a última data referente ao período analisado. A não-detectabilidade apresentada pela carga viral pode ou não aparecer uma única vez, contudo, a última mensuração correspondente à carga viral obrigatoriamente é não-detectável.

Este subgrupo é composto por 171 pacientes, sendo que a maioria deles é tratada (92,98%) e segundo a distribuição: 3,77% pertencem à **M**, 34,59% estão contidos em **B**, 59,75% pertencem à **Tr** e 1,89% à **I**. O restante, 7,02%, não é tratado (Figura 44).

Figura 44: Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – D – N – Porcentagem de pacientes não-tratados e tratados segundo esquema anti-retroviral recebido inicialmente

De acordo com a Tabela 10, 69% dos pacientes tratados pertencentes a esse subgrupo apresentam dados cujas tendências para as variáveis T e V^* conduzem ao sucesso da terapêutica (desfecho favorável), ressaltando-se que a maioria deles, 46%, iniciaram tratamento em HAART.

Tabela 10 – Porcentagem de pacientes por grupo cujos valores dos coeficientes angulares encontram-se nos quadrantes do plano cartesiano com respectivos desfechos associados – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – D – N

Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – D – N	Desfecho desfavorável			Desfecho favorável
	1ºQ	2ºQ	3ºQ	4ºQ
M	0%	0%	1%	3%
B	0%	0%	15%	20%
Tr	0%	0%	15%	46%
Total	31%			69%

Na Figura 45, observamos que 70% dos pacientes desse subgrupo apresentam dados cujas tendências são de crescimento para a variável T e de decaimento para a variável V^* . O restante, 30%, exibe dados cujas tendências são de decrescimento tanto para a variável T como para a variável V^* .

Figura 45: Distribuição dos coeficientes angulares individuais de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – D – N

Para os coeficientes angulares representantes, $\alpha_{\log(T)}$ e $\alpha_{\log(V^*)}$, respectivamente para T e V^* , das tendências de cada classe, vemos na Figura 46 que para este subgrupo, a maioria dos pacientes que estão em **M** (67%), **B** (58%), **Tr** (75%), **I** (100%) e **NT** (83%), apresentam dados que resultam nos retângulos localizados no 4º quadrante. Dessa forma, as tendências evolutivas relacionadas às variáveis T e V^* são, respectivamente, de crescimento e de decrescimento.

Vale ressaltar ainda que este subgrupo apresentou comportamento semelhante ao do Grupo ND.

Conforme nosso critério, para as classes da maioria dos pacientes tratados desse subgrupo, os resultados fornecem tendências que levam ao sucesso da terapêutica (desfecho favorável).

Portanto, independentemente do primeiro esquema anti-retroviral recebido, o desfecho nesse subgrupo é o mesmo.

Figura 46: Representantes dos coeficientes angulares de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ e incertezas correspondentes – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – D – N

2.6.2. Grupo D_ND – Subgrupo 1_Mais_que_1_Escape – N – D

Nesse subgrupo estão contidos todos os pacientes cujas mensurações de carga viral são inicialmente não-detectáveis, mas que em determinada data passam a ser detectáveis, e assim permanecem até a última data referente ao período analisado. O valor associado à detectabilidade apresentado pela carga viral pode ou não ocorrer uma única vez, entretanto, a última mensuração correspondente à carga viral obrigatoriamente é detectável.

Pertencem a este subgrupo 59 pacientes, dos quais 86,44% são tratados e 13,56% não. A maioria dos pacientes tratados, 66,67%, pertence à **Tr**, 29,41% à **B** e 3,92% à **M**. Nenhum paciente desse subgrupo pertence à **I** (Figura 47).

Figura 47: Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – N – D – Porcentagem de pacientes não-tratados e tratados segundo esquema anti-retroviral recebido inicialmente

Observa-se na Figura 48 que 56% dos pacientes desse subgrupo apresentam dados cujas tendências são de crescimento para a variável V^* e de decrescimento

para a variável T e 44% deles exibem dados cujas tendências são de crescimento tanto para a variável T como para a variável V^* .

Figura 48: Distribuição dos coeficientes angulares individuais de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – N – D

Vemos na Tabela 11 que todos os pacientes tratados desse subgrupo apresentam dados cujas tendências para as variáveis T e V^* conduzem à falha da terapêutica (desfecho desfavorável). Ressaltamos, ainda, que a maioria deles, 66%, pertence à **Tr**, apesar da tendência de aumento da variável T nesta mesma classe, para 35% dos pacientes.

Tabela 11 – Porcentagem de pacientes por grupo cujos valores dos coeficientes angulares encontram-se nos quadrantes do plano cartesiano com respectivos desfechos associados – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – N – D

Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – N – D	Desfecho desfavorável			Desfecho favorável
	1ºQ	2ºQ	3ºQ	4ºQ
M	0%	4%	0%	0%
B	12%	18%	0%	0%
Tr	35%	31%	0%	0%
Total	100%			0%

No que diz respeito aos coeficientes angulares representantes, $\alpha_{\log(T)}$ e $\alpha_{\log(V^*)}$, a maioria dos pacientes das classes, **M** (100%), **B** (60%) e **NT** (75%), exibem tendências de decrescimento para a variável T e de crescimento para a variável V^* . Tendências de crescimento para a variável T e de decaimento para a variável V^* , são apresentadas por **Tr** (53%) (Figura 49).

Figura 49: Representantes dos coeficientes angulares de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ e incertezas correspondentes – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – N – D

Aplicando-se nosso critério, para as classes de pacientes tratados desse subgrupo, os resultados fornecem tendências que levam à falha da terapêutica (desfecho desfavorável).

Salientamos ainda que esse subgrupo mostra comportamento similar ao apresentado pelo Grupo D.

Portanto, independentemente do primeiro esquema anti-retroviral recebido, o desfecho neste subgrupo é o mesmo.

2.6.3. Grupo D_ND – Subgrupo 1_Mais_que_1_Escape – Misto – D

Todos os pacientes desse subgrupo têm mensurações de carga viral que são ora não-detectáveis e ora detectáveis. Contudo, a última mensuração de carga viral observada no registro de dados corresponde a uma medida detectável.

Este subgrupo é formado por 147 pacientes, sendo que a maioria deles é tratada (83,57%), e segundo a distribuição: 3,42% pertencem à **M**, 42,74% estão contidos em **B**, 47,86% pertencem à **Tr** e 5,98% à **I**. O restante, 16,43%, não é tratado (Figura 50).

Figura 50: Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto – D – Porcentagem de pacientes não-tratados e tratados segundo esquema anti-retroviral recebido inicialmente

Retiramos desse subgrupo, os registros de dados de 7 (5% do total do subgrupo) pacientes, por não apresentarem ajuste linear, segundo os critérios estabelecidos no capítulo 2. Os resultados que mostraremos a seguir já consideram tal exclusão.

Observamos na Figura 51 que a maioria dos pacientes, 34%, exibe dados cujas tendências são de crescimento para a variável T e de decaimento para a variável V^* . O total de 56% dos pacientes possui dados cuja tendência para a variável V^* é de crescimento, sendo que 32% deles exibem dados cuja tendência associada à variável T é de crescimento e, 24% apresentam dados cuja tendência é oposta para a mesma variável. O restante, 10%, tem dados cujas tendências evolutivas são de decrescimento para ambas variáveis.

Figura 51: Distribuição dos coeficientes angulares individuais de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto – D

De acordo com a Tabela 12, 62% dos pacientes tratados pertencentes a esse subgrupo apresentam dados cujas tendências para as variáveis T e V^* conduzem à falha da terapêutica (desfecho desfavorável), dos quais 30% iniciaram tratamento com HAART. O total de 38% exibe dados que implicam sucesso da terapêutica (desfecho favorável), sendo que 21% deles pertencem à **Tr**.

Tabela 12 – Porcentagem de pacientes por grupo cujos valores dos coeficientes angulares encontram-se nos quadrantes do plano cartesiano com respectivos desfechos associados – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto – D

Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto – D	Desfecho desfavorável			Desfecho favorável
	1ºQ	2ºQ	3ºQ	4ºQ
M	0%	2%	1%	1%
B	11%	12%	6%	16%
Tr	18%	10%	2%	21%
Total	62%			38%

Na Figura 52, destacamos que, exclusivamente os pacientes pertencentes à **M** (50%), apresentam dados cujas tendências são de decrescimento para a variável T e de crescimento para a variável V^* . Para os dados da maioria dos pacientes das demais classes: **B** (36%), **Tr** (41%), **I** (57%) e **NT** (39%), as tendências são de crescimento para a variável T . Tendência de decrescimento para a variável V^* é apresentada por **Tr** e **B** e de crescimento, por **I** e **NT**.

Figura 52: Representantes dos coeficientes angulares de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ e incertezas correspondentes – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto – D

Segundo nosso critério, **Tr** e **B** são as únicas classes cuja maioria dos pacientes exibem dados, os quais conduzem ao sucesso terapêutico (desfecho favorável). Por outro lado, os resultados da maioria dos pacientes tratados de **M** mostram tendências evolutivas para as variáveis T e V^* que levam à falha terapêutica (desfecho desfavorável).

Portanto, neste subgrupo o primeiro esquema anti-retroviral recebido provocou desfechos distintos.

2.6.4. Grupo D_ND – Subgrupo 1_Mais_que_1_Escape – Misto – N

Esse subgrupo é composto por pacientes cujas mensurações de carga viral são ora não-detectáveis e ora detectáveis. No entanto, a última mensuração de carga viral observada no registro de dados corresponde a uma medida não-detectável.

O total de 103 pacientes compõe esse subgrupo, sendo que 93,18% deles utilizaram algum tipo de anti-retroviral e o restante, 6,82%, não fez uso de medicação para HIV/aids.

Figura 53: Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto – N – Porcentagem de pacientes não-tratados e tratados segundo esquema anti-retroviral recebido inicialmente

Dos 100% de pacientes que são tratados, 65,85% pertencem à **Tr**, 28,05% à **B**, 3,66% à **I** e, a minoria deles, 2,44%, à **M** (Figura 53).

Retiramos desse subgrupo, os registros de dados de 15 (15% do total do subgrupo) pacientes, por não apresentarem ajuste linear, segundo os critérios estabelecidos no capítulo 2. Os resultados que mostraremos a seguir já consideram tal exclusão.

Observamos na Figura 54 que 58% dos pacientes deste subgrupo apresentam dados cujas tendências são de decrescimento para a variável V^* e de crescimento para a variável T e 27% deles exibem dados cujas tendências são de decrescimento tanto para a variável T como para a variável V^* . O restante, 15%, apresenta dados cuja tendência é de crescimento para a variável V^* , sendo que 8% exibem dados de crescimento para a variável T e 7% mostram tendência oposta para a mesma variável.

Figura 54: Distribuição dos coeficientes angulares individuais de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto – N

Na Tabela 13, notamos que 58% dos pacientes tratados possuem dados, cujas tendências para as variáveis T e V^* conduzem ao sucesso da terapêutica (desfecho favorável), sendo que 45% pertencem à **Tr**. Por outro lado, dos 42% dos pacientes tratados, cujos dados resultam em falha da terapêutica (desfecho desfavorável), vemos que a maior contribuição, 23%, vem a partir de **Tr**.

Tabela 13 – Porcentagem de pacientes por grupo cujos valores dos coeficientes angulares encontram-se nos quadrantes do plano cartesiano com respectivos desfechos associados – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto – N

	Desfecho desfavorável			Desfecho favorável
	1ºQ	2ºQ	3ºQ	4ºQ
Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto – N				
M	0%	1%	1%	0%
B	4%	3%	10%	13%
Tr	5%	4%	14%	45%
Total	42%			58%

Na Figura 55, destacamos que, 50% dos pacientes pertencentes à **M** e 67% dos pacientes de **NT**, apresentam dados cujas tendências são de decrescimento para ambas variáveis. Para os dados da maioria dos pacientes das demais classes: **B** (43%), **Tr** (67%) e **I** (100%), as tendências são de crescimento para a variável T e de decaimento para a variável V^* .

Conforme nosso critério, **M** é a única classe a fornecer tendências evolutivas associadas às variáveis T e V^* que levam à falha terapêutica (desfecho desfavorável). Em contrapartida, os resultados da maioria dos pacientes tratados de **B** e **Tr** mostram tendências evolutivas para as mesmas variáveis que implicam o sucesso da terapêutica (desfecho favorável).

Portanto, neste grupo, o primeiro esquema anti-retroviral recebido provocou desfechos distintos.

Figura 55: Representantes dos coeficientes angulares de $\log(T)$ e $\log(V^*)$ e incertezas correspondentes – Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto – N

2.7. Resumo dos resultados

Os resultados descritos anteriormente estão sumarizados nas Tabelas 14 e 15.

Tabela 14 – Resumo dos resultados exibidos pelos Grupos D, ND e D_ND – Subgrupo 1_Escape_*

Grupos	D	ND	D_ND		
			1_Esc_In	1_Esc_Me	1_Esc_Fi
Características observadas					
Maioria tratada	Tr	Tr	Tr	Tr	Tr
Minoria tratada	M	M	I	B	B
$\alpha_{\log(T)} > 0$	I	Todas	Todas	B e Tr	Tr
$\alpha_{\log(T)} < 0$	M, B, Tr e NT	Nenhuma	Nenhuma	NT	B
$\alpha_{\log(V^*)} > 0$	M, B, Tr e NT	Nenhuma	Nenhuma	B e Tr	B e Tr
$\alpha_{\log(V^*)} \leq 0$	I	Todas	Todas	NT	Nenhuma
Desfecho favorável	Nenhuma	Todas	Todas	Nenhuma	Nenhuma
Desfecho desfavorável	Todas	Nenhuma	Nenhuma	Todas	Todas
Produto Cartesiano ⁽¹⁾	2º Q	($\alpha_{\log(T)}, 0$), 4º Q	4º Q	1º Q (B e Tr) 3º Q (NT)	Semi-plano: 1º e 2º quadrantes
Tendência observada da maioria do grupo	$T \downarrow$ $V^* \uparrow$	$T \uparrow$ $V^* \text{ cte}$	$T \uparrow$ $V^* \downarrow$	$T \uparrow$ $V^* \uparrow$	$V^* \uparrow$

Legenda:

1_Esc_In: Subgrupo 1_Escape_Início

1_Esc_Me: Subgrupo 1_Escape_Meio

1_Esc_Fi: Subgrupo 1_Escape_Fim

⁽¹⁾: $(\alpha_{\log(T)} - \varepsilon_T, \alpha_{\log(T)} + \varepsilon_T) \times (\alpha_{\log(V^*)} - \varepsilon_{V^*}, \alpha_{\log(V^*)} + \varepsilon_{V^*})$

Tabela 15 – Resumo dos resultados exibidos pelo Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape

Subgrupo Mais_que_1_Escape	D - N	N - D	Misto	
			D	N
Características	observadas			
Maioria tratada	Tr	Tr	Tr	Tr
Minoria tratada	I	M	M	M
$\alpha_{\log(T)} > 0$	Todas	Tr	B, Tr, I e NT	B, Tr e I
$\alpha_{\log(T)} < 0$	Nenhuma	M, B e NT	M	M e NT
$\alpha_{\log(V^*)} > 0$	Nenhuma	Todas	M, I e NT	Nenhuma
$\alpha_{\log(V^*)} \leq 0$	Todas	Nenhuma	B e Tr	Todas
Desfecho favorável	Todas	Nenhuma	B e Tr	B e Tr
Desfecho desfavorável	Nenhuma	Todas	M	M
Produto Cartesiano ⁽¹⁾	4º Q	Semi-plano: 1º e 2º quadrantes	1º Q (I e NT), 2º Q (M) 4º Q (B e Tr)	Semi-plano: 3º e 4º quadrantes
Tendência observada da maioria do grupo	$T \uparrow$ $V^* \downarrow$	$V^* \uparrow$	$T \uparrow$	$V^* \downarrow$

⁽¹⁾: $(\alpha_{\log(T)} - \varepsilon_T, \alpha_{\log(T)} + \varepsilon_T) \times (\alpha_{\log(V^*)} - \varepsilon_{V^*}, \alpha_{\log(V^*)} + \varepsilon_{V^*})$

DISCUSSÃO

“O sucesso sempre foi a criação da ousadia.”

Voltaire

Os fenômenos naturais associados a qualquer área do conhecimento são, em geral, de complexidade considerável. Muitas vezes, o experimentador recorre a um conjunto de hipóteses simplificadoras a fim de descrever o fenômeno estudado. A partir de uma série de leis advindas das mais diferentes áreas, podem-se criar modelos matemáticos mais simples do que a realidade observada. Dessa forma, esses modelos são capazes de fornecer resultados aproximados dos fenômenos originais.

Uma vez constituída a base de dados da investigação, podemos estar interessados em observar relações entre determinadas entidades envolvidas no fenômeno, como por exemplo, o tempo e a carga viral, de tal sorte a conduzir à heurística. Como dito anteriormente, essas relações podem ser estabelecidas usando modelos matemáticos. Logo, o objetivo é encontrar uma expressão ou mais expressões matemáticas que descrevam a relação entre aquelas entidades.

No caso específico da fenomenologia da infecção por HIV e, como expusemos anteriormente, a Matemática foi, em parte, responsável pela quebra do paradigma que envolvia a replicação viral: passando de um evento estático para um dinâmico (Ho et al, 1995; Wei et al, 1995). Contudo, essa descoberta veio corroborar o que já se suspeitava no estudo da evolução desse vírus (Nowak e May, 2000). A fundamental importância dela reside no fato de que é possível, a partir de modelos matemáticos, os quais têm suas limitações, investigar-se as dinâmicas de outras doenças infecciosas, como por exemplo, as hepatites B e C (Nowak e May, 2000; Araújo et al, 2005).

O método matemático é uma potente ferramenta que nos permite avaliar distintas situações, se utilizado de forma correta. Além disso, quando usamos algoritmos baseados nesses métodos, asseguramos consistência, robustez e reprodutibilidade dos resultados.

Neste trabalho, nosso objetivo primário foi o de identificar tendências evolutivas para os marcadores de replicação viral e de status imunológico de pessoas vivendo com HIV acompanhadas em serviço de referência para seu cuidado. O nível de RNA viral no plasma e o número das células T CD4+ no sangue periférico são marcadores úteis para mensurar as alterações virológicas e imunológicas, respectivamente, observadas no seguimento de pacientes HIV-positivos. Esses marcadores continuam sendo usados para monitorar a progressão da doença e a eficiência de tratamento (Cohen, 2006).

Com efeito, identificamos as tendências evolutivas de cada marcador utilizando o modelo linear a partir do método dos mínimos quadrados para cada registro de dados.

Historicamente, a primeira aparição desse método deu-se em face de um problema de Astronomia. Em 1º de janeiro de 1801, o astrônomo italiano Giuseppe Piazzi descobriu o asteroide, chamado posteriormente de Ceres. Piazzi traçou a trajetória de Ceres por um período de 40 dias. Durante este mesmo ano muitos cientistas, baseados nas observações de Piazzi, tentaram estimar a trajetória completa do asteroide, utilizando-se para tanto, as equações não-lineares de movimento de Kepler, as quais são muito difíceis de serem resolvidas. Muitas avaliações mostraram-se inúteis.

O único método preciso o suficiente para permitir ao astrônomo alemão Zach, calcular a trajetória de Ceres durante o período de um ano, foi o proposto por um jovem de 24 anos chamado Carl Friedrich Gauss. Em 1795, o próprio Gauss já tinha pensado nos fundamentos da abordagem dos mínimos quadrados, quando ainda tinha 18 anos. Entretanto, esse método não foi publicado até 1809, quando foi demonstrado no segundo volume de seu trabalho sobre mecânica celeste (Gauss, 1809).

Devido à publicação tardia por parte de Gauss, alguns historiadores costumam dar o mérito da autoria ao francês Adrien-Marie Legendre que, em 1806, publicou desenvolvimentos do mesmo método (Legendre, 1806).

Já, as distribuições de probabilidade do qui-quadrado, o próprio teste do qui-quadrado e o nome para o último foram introduzidos por Karl Pearson em 1900 (Pearson, 1900). Pearson tinha o hábito de escrever o expoente de determinada variável como $^{-1/2}\chi^2$ (Pearson, 1896) e, devido a isso, com o tempo, os estatísticos passaram a utilizar a letra grega χ associada ao expoente quadrático quando da referência a tal teste, ou a tal distribuição de probabilidade.

Apesar de a escolha do modelo por nós adotado, a princípio ser arbitrária, ainda asseguramos a qualidade e a validade do ajuste linear por meio do uso de dois critérios, ambos dependentes da estatística χ^2 . Como consequência, garantimos robustez, consistência e reprodutibilidade aos nossos resultados. Em adição, identificamos as tendências dos mesmos marcadores para cada grupo, de acordo com a classificação previamente explanada no capítulo referente ao método aplicado em nosso estudo.

Para que possamos aplicar tais métodos na avaliação de pessoas vivendo com HIV em seguimento clínico, inicialmente é importante descrever as características dos estudos longitudinais envolvendo esses indivíduos.

Sabe-se que alguns estudos de coortes de pacientes infectados por HIV buscaram incluir apenas indivíduos cujas datas de aquisição da infecção fossem conhecidas. Tais estudos de coortes, ditas incidentes, têm sido usados para avaliar a eficácia das intervenções, ou seja, da terapia anti-retroviral, em nível populacional (Detels et al, 1998; Veuglers et al, 1998; Dorruci et al, 1999). Entretanto, em se tratando da infecção por HIV tal abordagem é não-trivial, uma vez que na maioria das vezes, torna-se impossível conhecer com precisão absoluta a data na qual o indivíduo foi infectado. Em geral, o que se dispõe é de um conjunto de dados de indivíduos já infectados, as coortes prevalentes, como é o caso de nosso estudo. Segundo Alcabes e colaboradores (1997), no contexto da infecção por HIV, coortes prevalentes compreendem estudos de indivíduos que já eram infectados no momento da primeira observação.

Inicialmente, poderíamos questionar sobre a seqüência temporal distinta que temos disponível em nosso conjunto de dados de cada paciente em relação à data da infecção. No entanto, considerável informação sobre a progressão da aids tem sido fornecida por estudos de coorte de indivíduos com infecção por HIV prevalente (Brookmeyer et al, 1987; Alcabes et al, 1997; Tarwater et al, 2001; Cain et al, 2006; Lopez-Gatell et al, 2007), justificando o emprego dessa abordagem, mais factível nas situações clínicas habituais.

Com isso em mente, a partir da introdução dos dados disponíveis na Farmácia da Casa da Aids, inicialmente dividimos o conjunto de pacientes em tratados e

não-tratados. Em seguida, passamos a avaliar o registro de dados de cada paciente tratado de acordo com o primeiro esquema terapêutico recebido: se mono, bi ou triplo terapêutico.

Diferentemente dos ensaios clínicos, nosso estudo tem por característica a observação de uma coorte de pacientes, acompanhada de forma rotineira no serviço de saúde. Decisões baseadas em dados provenientes de ensaios clínicos *versus* estudos observacionais sobre o efeito de tratamento têm sido alvo de discussões na área de epidemiologia (Feinstein, 1989; Tarwater et al, 2001). O consenso tem sido de que o *padrão ouro* para a mensuração de eficácia são os ensaios clínicos. Contudo, um número elevado de artigos tem sido produzido usando estudos observacionais, que se mostram muito úteis, para avaliar a eficiência de terapias (Benson e Hartz, 2000; Concato et al, 2000), ou seja, seu resultado nas condições habituais em que os serviços de saúde são prestados.

O objetivo primordial da terapia anti-retroviral é suprimir a replicação viral (Cohen, 2006), daí nossa prévia classificação dos grupos de pacientes estar sempre centralizada na carga viral: detectável ou não-detectável. Pesquisas mostraram que suprimindo a replicação viral ocorre o controle da infecção, reduzindo-se assim, de forma significativa, o dano ao sistema imune, e permitindo, ainda ao sistema imunológico, recuperar-se desse dano.

Na avaliação do sucesso ou falha terapêutica podem ser utilizados critérios distintos: virológico, imunológico ou clínico. O sucesso ou falência virológica, ou seja, diminuição ou aumento, respectivamente, da carga viral plasmática, corresponde ao indicador mais precoce. Segue-se, freqüentemente e mais tarde, o sucesso ou falência imunológica da terapêutica, isto é, aumento ou diminuição,

respectivamente, do número de células T CD4+. Normalmente, a falência clínica da terapêutica torna-se aparente muito mais tarde, com o advento de complicações da doença. O sucesso imunológico é provavelmente tão importante quanto o sucesso virológico, a fim de garantir o sucesso clínico da terapêutica (Grabar et al, 2000; Piketty et al, 2001).

A diminuição da carga viral abaixo do nível de detecção de 400 cópias/ml é considerada normalmente como sucesso virológico da terapêutica, pois quanto mais rápido e completo for o decréscimo da carga viral, mais durará o efeito terapêutico (Kempf et al, 1998; Raboud et al, 1998; Powderly et al, 1999). O limite inferior (do inglês, *cut-off point*) de 400 cópias/ml é arbitrário e baseado nos ensaios atualmente disponíveis para medir a carga viral. Já o sucesso imunológico da terapêutica é normalmente definido como um aumento no número de células T CD4+. A falência é freqüentemente descrita como a ausência de um aumento ou como o decréscimo no número de células T CD4+ em pacientes tratados (Hoffmann e Mulcahy, 2006).

Desde a introdução de múltiplas drogas no tratamento da infecção por HIV, a denominada HAART (do inglês, *Highly Active AntiRetroviral Therapy*), a taxa de mortalidade por aids diminuiu consideravelmente. Regimes de drogas anti-retrovirais eficazes alteraram por completo as conseqüências da infecção por HIV, a qual passou de uma doença invariavelmente fatal para uma doença crônica controlável (Schumarry, 2006; Zabinski, 2006).

Contudo, para garantir a eficácia do tratamento a longo prazo, é fundamental que um elevado grau de adesão aos esquemas terapêuticos de drogas anti-retrovirais seja alcançado (Cohen, 2006; Zabinski, 2006). A falta de, ou a pouca adesão ao

tratamento pode expor o HIV a concentrações sub-inibidoras das drogas e, dessa forma, podem ocorrer mutações genéticas, surgindo resistência aos medicamentos anti-retrovirais. Como consequência, pacientes pouco aderentes ao tratamento aumentam o fardo econômico no controle da epidemia (Zabinski, 2006). A não adesão ao tratamento resulta no declínio do status imunológico, como indicado pela queda do número de células CD4+ periféricas, sinalizando a progressão da disfunção imunológica e, conforme a falência do tratamento progride, os custos totais que o envolvem, subseqüentemente, aumentam. Um estudo conduzido nos EUA por Bozzette e colaboradores (2001) revelou que o custo incremental do tratamento quando ocorre a falha de adesão é de aproximadamente US \$26 700 por ano.

A terapia anti-retroviral eficiente é aquela que é capaz de suprimir a replicação viral provocando o decaimento da carga viral e o aumento no número de células CD4+ periféricas (Cohen, 2006), o que caracterizamos em nosso estudo como desfecho favorável.

Espera-se que pacientes em tratamento respondam à terapia anti-retroviral, o que implica, a princípio, a diminuição de carga viral, mesmo que de forma gradativa e sem necessariamente vir a ser indetectável. Mesmo se a carga viral não decrescer abaixo do nível de detecção, a morbidade e a mortalidade podem ser significativamente diminuídas (Mezzaroma et al, 1999; Deeks, 2000; Grabar et al, 2000). Nossos resultados não apontam efeito benéfico em nenhum dos regimes terapêuticos para a maioria dos pacientes (80%) com viremia persistente. Uma possível explicação é que o sucesso virológico no sentido estrito pode não ser possível em pacientes com vírus multi-resistentes. Nesse caso, a estabilização do número de T CD4+ deve ser a principal prioridade. Muitas vezes, os pacientes

permanecem imunologicamente estáveis durante períodos relativamente longos, mesmo com supressão viral insuficiente (Kaufmann et al, 1998; Mezzaroma et al., 1999; Ledergerber et al, 2004; Hoffmann e Mulcahy, 2006).

Para 79% dos pacientes com carga viral todas não-detectáveis (Grupo ND) ou para 93% dos pacientes cuja única mensuração de carga viral detectável é a primeira e todas as outras são não-detectáveis (Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Início), ou ainda para 69% dos que possuem mensurações de carga viral que são inicialmente detectáveis, mas que em determinada data passam a ser não-detectáveis e assim permanecem até a última data referente ao período analisado (Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – D – N), nossos resultados mostram que, independentemente do primeiro esquema anti-retroviral recebido, o desfecho foi o mesmo e favorável. Estudos mostram claramente que, garantindo-se a não interrupção da terapêutica, a carga viral pode permanecer inferior ao nível de detecção durante muitos anos, talvez até décadas (Gulick et al, 2003; Gulick et al, 2004). Especificamente, para o último grupo uma explicação plausível para o sucesso da terapêutica pode estar associada a intervenções médicas envolvendo reforço da adesão ou mesmo trocas de esquemas terapêuticos durante o seguimento, visando otimizar seus resultados.

Nossos resultados revelam desfechos desfavoráveis, independentemente do primeiro esquema anti-retroviral recebido, para a maioria dos pacientes (69%) ou para todos os pacientes cuja única mensuração de carga viral está localizada no meio (Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Meio) ou no final do seguimento (Grupo D_ND – Subgrupo 1_Escape_Fim), respectivamente, ou ainda para todos que possuem mensurações de carga viral que são inicialmente não-detectáveis, mas que

em determinada data passam a ser detectáveis e assim permanecem até a última data referente ao período analisado (Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – N – D). O aparecimento de linhagens virais resistentes à terapia anti-retroviral e a seleção positiva dessas linhagens poderia ser uma explicação para esse comportamento (Coffin, 1995).

Para os pacientes que têm mensurações de carga viral que são ora não-detectáveis e ora detectáveis sendo que a última mensuração de carga viral observada no registro de dados corresponde a uma medida detectável (Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto D) ou não-detectável (Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto N), nossos resultados mostram que o primeiro esquema anti-retroviral recebido foi capaz de provocar desfechos distintos. A maioria dos pacientes que iniciaram o tratamento com duas ou três drogas é respondedora à terapia anti-retroviral, ao passo que a maioria que iniciou o tratamento com uma única droga não é. Esse resultado pode ser justificado, levando-se em consideração o estudo de Jordan e colaboradores (2002), o qual mostrou que o aumento no número de drogas na terapia anti-retroviral é capaz de promover maior eficiência no tratamento da infecção por HIV.

O tratamento e a análise que aplicamos a este banco de dados de 1391 pacientes geraram resultados que, por um lado, sob o ponto de vista matemático, podem ser utilizados no desenvolvimento de modelos capazes de simular tanto a progressão da doença como o efeito de diferentes esquemas terapêuticos. Por outro lado, podem ser utilizados para avaliar se houve, no período em que ocorreu a mudança de estado da carga viral, passando de detectável para não-detectável, ou vice-versa, eventuais intervenções médicas, sejam por troca de regime terapêutico ou

por reforço da adesão ao tratamento ou ainda se desfechos desfavoráveis estariam efetivamente relacionados ao aparecimento de resistência às classes de anti-retrovirais: ITRN, ITRNN e IP.

Como sugestão de continuidade do estudo, podemos:

- investigar a ocorrência de intervenções terapêuticas para os pacientes que iniciaram tratamento com duas ou três drogas, para os Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto – N e Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – D – N;
- averiguar o aparecimento de mutações genéticas capazes de conferir resistência aos medicamentos, para o Grupo D, Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – Misto – D e Grupo D_ND – Subgrupo Mais_que_1_Escape – N – D;
- desenvolver modelos matemáticos que envolvam o conhecimento até aqui obtido, ou ainda, que abranjam eventos tais como a resistência às classes de anti-retrovirais;
- utilizar este banco de dados para a validação de outros métodos matemáticos que estejam relacionadas ao mesmo tema, HIV/aids.

CONCLUSÕES

*“Valeu a pena? Tudo vale a pena
Se a alma não é pequena.
Quem quer passar além do Bojador
Tem que passar além da dor.
Deus ao mar o perigo e o abismo deu,
Mas nele é que espelhou o céu.”*

Fernando Pessoa

Neste trabalho, identificamos as tendências evolutivas tanto de carga viral como de células T CD4+, a partir de dados disponíveis no Laboratório de Investigação Médica em Virologia (LIM - 52) do HC - FMUSP, responsável pela monitoração virológica e imunológica dos pacientes acompanhados no Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes com HIV/aids, partindo-se das séries temporais desses marcadores e dos esquemas terapêuticos anti-retrovirais utilizados por esses indivíduos.

Inicialmente, classificamos uma coorte de 1391 pacientes, o que estatisticamente corresponde a um excepcional conjunto de dados, em grupos de acordo com as mensurações de carga viral em: detectável e não-detectável. Em seguida, utilizamos os dados referentes ao tratamento, disponíveis na Farmácia da Casa da Aids, para identificar qual esquema anti-retroviral inicial cada paciente recebeu.

Com a utilização dos métodos matemáticos, descritos no capítulo Métodos, os quais garantiram consistência, robustez e reprodutibilidade de nossos resultados, determinamos estas tendências evolutivas.

Finalmente, qualificamos o desfecho em favorável ou desfavorável dependendo da tendência evolutiva associada a cada marcador para a maioria dos

pacientes de cada grupo e com isso, analisamos o impacto da terapia anti-retroviral inicial sobre a resposta ao tratamento.

Para a maioria dos grupos que analisamos, concluímos que o desfecho favorável ou desfavorável independe do primeiro esquema anti-retroviral recebido. Essa conclusão é de fundamental importância, na medida em que fornece respaldo às decisões clínicas e mesmo às condutas médicas aplicadas. Embora os consensos em relação à terapia anti-retroviral tenham se alterado ao longo desses anos, verificamos que entre pacientes que puderam se beneficiar dos esquemas terapêuticos, hoje entendidos como mais eficazes, o uso inicial de esquemas menos potentes não alterou o desfecho.

Para o Grupo D_ND – Subgrupos Misto – D e Misto – N, nossos resultados revelaram desfechos distintos, associados ao primeiro esquema anti-retroviral recebido. A maioria dos pacientes que iniciou a terapia anti-retroviral com duas ou três drogas apresentou desfecho favorável, distintamente, da maioria que iniciou com uma única droga, que exibiu desfecho desfavorável. Essa conclusão também é notável, pois aparece apenas nos subgrupos cujas mensurações de carga viral são oscilatórias podendo ainda ser objeto de investigação com maior detalhe no futuro.

GLOSSÁRIO

Células T CD4+: Sub-população de células do sistema imune com papel chave no sistema imunológico e principal alvo do HIV. Quando o número dessas células está abaixo de 200 células/mm³, identifica-se que o sistema imunológico está gravemente comprometido.

Clareamento: depuração; eliminação.

Clivagem: fragmentação; quebra.

Inibidores de fusão (IF): impedem a entrada do vírus na célula.

Inibidor de protease (IP): os inibidores de protease fazem com que as células infectadas produzam vírions não-infectantes. No entanto, vírions que já foram produzidos anteriormente permanecem infectantes.

Inibidor de transcriptase reversa (ITR): se a transcriptase reversa é inibida, o vírus HIV pode penetrar na célula-alvo, porém não irá infectá-la com sucesso. Uma cópia do genoma do DNA viral não será feita e, portanto, a replicação viral na célula-alvo não se completará.

Inibidores de transcriptase reversa, análogos de nucleosídeos ou nucleotídeo (ITRN): atuam na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de DNA que o vírus cria. Tornam essa cadeia defeituosa, impedindo que o vírus se replique.

Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN): bloqueiam diretamente a ação da enzima, impedindo a replicação viral no organismo.

Latente: a taxa de carga viral é aproximadamente constante, em função de uma infecção persistente, sem replicação viral ativa.

Prevalência global: número de pessoas vivendo com HIV no mundo.

Taxa de incidência de aids: número de novos casos diagnosticados de aids por 100 000 habitantes.

Taxa de incidência de infecção pelo HIV: número de novas infecções por HIV dividido pela população de indivíduos não infectados. Muitas vezes, toma-se como denominador o correspondente a 100 000 habitantes.

Transmissão vertical: transmissão materno-infantil, ou seja, da gestante para o nascituro, em qualquer momento da gestação.

Viremia: presença de vírus no sangue.

ANEXO

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 10.08.05, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 494/05, intitulado: **Variabilidade e determinação de limiares de parâmetros, definidos em modelos matemáticos da dinâmica do HIV, baseadas em dados clínicos de pacientes assistidos na Casa da AIDS.** apresentado pelo Departamento de **MOLÉSTIAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: Profº Drº Aluísio Augusto Cotrim Segurado (Orientador)

Pesquisador (a) Executante: Srª Claudia de Lello Courtouké Guedes (Pós-Graduanda)

CAPPesq, 10 de Agosto de 2005.

Prof. Associado Aluísio Augusto Cotrim Segurado
Coordenador da Comissão de Pós-Graduação "stricto-sensu"
Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
SP. 08.09.2005

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax : 011 - 3069 6492 - e-mail : cappesq@hcfnet.usp.br / secretariacappesq@hcfnet.usp.br
VCN

RECEBIDO SPG
ASS.

REFERÊNCIAS

-
- ⓧ Aalen OO, Farewell VT, De Angelis D, Day NE, Gill ON. New therapy explains the fall in AIDS incidence with a substantial rise in number of persons on treatment expected. *AIDS*. 1999; 13(1):103-108.
- ⓧ AIDS epidemic update [UNAIDS]. Geneva; 2007.
- ⓧ Alcabes P, Pezzotti P, Phillips AN, Rezza G, Vlahov D. Long-term perspective on the prevalent-cohort biases in studies of human immunodeficiency virus progression. *Am J Epidemiol*. 1997; 146:543 – 51.
- ⓧ Anderson RM, May RM. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. London: Oxford University Press; 1991.
- ⓧ Araújo de ESA, Neumann A, Courtouké C et al. Early HCV kinetics predict sustained virological response to treatment with peginterferon-A2A and ribavirin in brazilian HIV/HCV co-infected patients. In: 12th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses; Montréal. Abstract Book; 2005. p. 94.
- ⓧ Auvert B, Males S, Puren A, Taljaard D, Carael M, Williams B. Can highly active antiretroviral therapy reduce the spread of HIV?: a study in a township of South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 36(1):613-621.
- ⓧ Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Eng J Med*. 2000; 342:1878-86.
- ⓧ Berkman A, Garcia J, Muñoz-Laboy M, Paiva V, Parker R. A critical analysis of the Brazilian response to HIV/AIDS: lessons learned for controlling and mitigating the epidemic in developing countries. *Am J Pub Heal*. 2005; 95(7): 1162-1172.
- ⓧ Bevington PR, Robinson DK. *Data Reduction and Error Analysis for the Physical Sciences*. New York: McGraw-Hill; 2003.

-
- ⓧ Blower SM, Gershengorn HB, Grant RM. A tale of two futures: HIV and antiretroviral therapy in San Francisco. *Science*. 2000; 287:650-654.
- ⓧ Boily MC, Bastos FI, Desai K, Masse B. Changes in the transmission dynamics of the HIV epidemic after the wide-scale use of antiretroviral therapy could explain increases in sexually transmitted infections: results from mathematical models. *Sex Transm Dis*. 2004; 31(2):100-113.
- ⓧ Boletim Epidemiológico - Aids e DST [Ministério da Saúde do Brasil]. Brasília; 2005.
- ⓧ Boletim Epidemiológico - Aids e DST [Ministério da Saúde do Brasil]. Brasília; 2007.
- ⓧ Boletim Epidemiológico de Aids, HIV/DST e Hepatites B e C do Município de São Paulo [Ministério da Saúde do Brasil]. Brasília; 2007.
- ⓧ Bozzette SA, Joyce G, McCaffrey DF, et al. Expenditures for the care of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2001; 344:817-23.
- ⓧ Brookmeyer R, Gail MH, Polk BF. The prevalent cohort study and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Epidemiol*. 1987; 126:14-24.
- ⓧ Cain LE, Cole SR, Chmiel JS, Margolick JB, Rinaldo Jr. CR, Detels R. Effect of highly active antiretroviral therapy on multiple AIDS-defining illnesses among male HIV seroconverters. *Am J Epidemiol*. 2006; 163(4): 310 -315.
- ⓧ Callaway DS, Perelson AS. HIV-1 infection and low viral loads. *Bull Math Biol*. 2002; 64: 29–64.
- ⓧ Camargo JR KR, Chequer P. [on-line]. Aids vinte anos - Esboço histórico para entender o Programa Brasileiro. Brasília: Ministério da Saúde; 2005

[citado 28 jul 2006]. Disponível em

<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISBD1B398DPTBRIE.htm>

- ⓧ Care fact sheets [Pan American Health Organization – PAHO]. Washington; 2005.
- ⓧ Clements MS, Prestage G, Grulich A, Van De Ven P, Kippax S, Law MG. Modeling trends in HIV incidence among homosexual men in Australia 1995–2006. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 35(4):401-406.
- ⓧ Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis and therapy. *Science*. 1995; 267, 483-9.
- ⓧ Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE. *Retroviruses*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1997.
- ⓧ Cohen CJ. Successful HIV treatment: lessons learned. *J Manag Care Pharm*. 2006; 12(7) (suppl S - b): S6 - S11.
- ⓧ Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Eng J Med*. 2000; 342:1887-92.
- ⓧ Deeks SG. Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long-term strategies. *Clin Infect Dis*. 2000; 30 (suppl 2): S177-84.
- ⓧ Detels R, Muñoz A, McFarland G, et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with know HIV infection duration. *JAMA*. 1998; 280: 1497 -503.
- ⓧ Dorruci M, Balducci M, Pezzotti P, et al. Temporal changes in the rate of progression to death among Italians with known date of HIV seroconversion:

- estimates of the population effect of treatment. Italian HIV seroconversion study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999; 22:65-70.
- ✚ Dourado I, Milroy CA, Mello MAG, Ferraro GA et al. HIV-1 seroprevalence in the general population of Salvador, Bahia State, Northeast Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2007; 23(1): 25–32.
- ✚ Eckert DM, Kim PS. Mechanisms of viral membrane fusion and its inhibition. *Annu Rev Biochem*. 2001; 70: 777–810.
- ✚ Feinstein AR. Epidemiologic analyses of causation: the unlearned scientific lessons of randomized trials. *J Clin Epidemiol*. 1989; 42:481-9.
- ✚ Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, Cohen CJ, Seage GR, Craven DE, Zhang H, Kimmel AD, Goldie SJ. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med*. 2001; 344(11):824-831.
- ✚ Gauss KF. *Theoria Motus Corporum Coelestium in sectionibus conicis solem ambientium*, Hamburg: F. Perthes and I.H. Besser; 1809.
- ✚ Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of HAART. *Ann Intern Med*. 2000; 133: 401-10.
- ✚ Grafen A, Hails R. *Modern Statistics for the Life Sciences*. Oxford: Oxford University Press; 2002.
- ✚ Gray RH, Li X, Wawer MJ, Gange SJ, Serwadda D, Sewankambo NK, Moore R, Wabwire-Mangen F, Lutalo T, Quinn TC. Stochastic simulation of the impact of antiretroviral therapy and HIV vaccines on HIV transmission; Rakai, Uganda. *AIDS*. 2003; 17(13):1941-1951.

-
- ⓧ Gulick RM, Meibohm A, Havlir D, et al. Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *AIDS*. 2003; 17:2345-2349.
- ⓧ Gulick RM, da Silva B, McMillan F, et al. Lopinavir/ritonavir (LPV/r)-based therapy in antiretroviral (ARV)-naïve, HIV-infected patients: 6-year follow-up of study 720. In: 7th International Congress Drug Therapy HIV Infection; 2004; Glasgow. *Abstracts*. P28.
- ⓧ Ho PP, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM e Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*. 1995; 373: 123-126.
- ⓧ Hoffmann C, Mulcahy F. ART 2006. In: Hoffmann-Rockstroch-Kamps. *HIV Medicine 2006*. Paris: Flying Publisher; 2006. 89-267.
- ⓧ Jordan R, Gold L, Cummins C, Hyde C. Systematic review and meta-analysis of evidence for increasing numbers of drugs in antiretroviral combination therapy. *B M J*. 2002; 324: 1-10.
- ⓧ Kamina A, Makuch RW, Zhao H. A stochastic modeling of early HIV-1 population dynamics. *Math Biosci*. 2001; 170: 187–198.
- ⓧ Kanki PJ, M'Boup SM, Ricard D, et al. Human T-lymphotropic virus type-4 and the human immunodeficiency virus in West Africa. *Science*. 1987; 236: 827-31.
- ⓧ Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with HAART. Swiss HIV cohort study. *Lancet*. 1998; 351:723-4.
- ⓧ Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y, et al. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science*. 2006; 313: 523 –526.

-
- ⓧ Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS*. 1998; 12: 9-14.
- ⓧ Kirschner DE, Webb GF. Understanding drug resistance for monotherapy treatment of HIV infection. *Bull Math Biol*. 1997; 59: 763-785.
- ⓧ Korber B, Gaschen B, Yusim K, Thakallapally R, Kesmir C, Detours V. Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation. *Br Med Bull*. 2001; 58: 19–42.
- ⓧ Kovacs JA, Lempicki RA, Sidorov IA, et al. Identification of dynamically distinct subpopulations of T lymphocytes that are differentially affected by HIV. *J Exp Med*. 2001; 194: 1731 – 41.
- ⓧ Law MG, Prestage G, Grulich A, Van de Ven P, Kippax S. Modelling the effect of combination antiretroviral treatments on HIV incidence. *AIDS*. 2001; 15(10):1287-1294.
- ⓧ Le Corfec E, Le Pont F, Tuckwell HC, Rouzioux C, Costagliola D. Direct HIV testing in blood donations: variation of the yield with detection threshold and pool size. *Transfusion*. 1999; 39: 1141 – 4.
- ⓧ Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet*. 2004; 364:51-62.
- ⓧ Legendre AM. *Nouvelles méthodes pour la détermination des orbites des comètes*. Paris: Chez Courcier; 1806.

-
- ⓧ Lopez-Gatell H, Cole S, Hessol N, French A, Greenblatt R, Landesman S, Preston-Martin S, Anastos K. Effect of tuberculosis on the survival of women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Epidemiol.* 2007; 165(10): 1134 - 42.
- ⓧ Melbye M, Madhok R, Sarin PS, et al. HTLV-III seropositivity in European haemophiliacs exposed to factor VIII concentrate imported from the USA. *Lancet.* 1984; 1444-6.
- ⓧ Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E, et al. Clinical and immunologic response without decrease in virus load in patients with AIDS after 24 months of HAART. *Clin Infect Dis.* 1999; 29:1423-30.
- ⓧ Mitchell RS, Beitzel BF, Schroder AR, et al. Retroviral DNA integration: ASLV, HIV, and MLV show distinct target site preferences. *PLoS Biol.* 2005; 2: E234.
- ⓧ Mohri H, Perelson AS, Tung K, et al. Increased turnover of T lymphocytes in HIV-1 infection and its reduction by antiretroviral therapy. *J Exp Med.* 2001; 194: 1277–87.
- ⓧ Nowak MA, May, RM. *Virus Dynamics*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
- ⓧ Pearson K. Mathematical contributions to the theory of evolution. III. Regression. Heredity and panmixia. *JSTOR.* 1896; 187: 253-318.
- ⓧ Pearson K. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. *Phil Mag.* 1900; 50: 157-175.

-
- ⓧ Perelson AS, Essunger P, Cao Y, Vesanen M, Hurley A, Saksela K, Markowitz M, Ho DD. Decay characteristics of HIV-1 infected compartments during combination therapy. *Nature*. 1997; 387, 188–191.
- ⓧ Perelson, AS, Nelson, PW. Mathematical analysis of HIV-1 dynamics *in vivo*. *SIAM Review*. 2000; 41: 3–44.
- ⓧ Phillips AN, McLean A, Johnson MA, et al. HIV-1 dynamics after transient antiretroviral therapy: implications for pathogenesis and clinical management. *J Med Virol*. 1997; 53, 261–265.
- ⓧ Piketty C, Weiss L, Thomas F, et al. Long-term clinical outcome of HIV-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. *J Infect Dis*. 2001; 183:1328-35.
- ⓧ Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent ART. *AIDS*. 1999; 13:1873-80.
- ⓧ Press WH. *Numerical recipes in C: the art of Scientific Computing*. New York: Cambridge University Press; 2006.
- ⓧ Progress on global access to HIV antiretroviral therapy: a report on “3 by 5” and beyond [WHO/UNAIDS]. Geneva; 2006.
- ⓧ Raboud JM, Montaner JS, Conway B, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS*. 1998; 12: 1619-24.
- ⓧ Ramratnam B, Bonhoeffer S, Binley J, et al. Rapid production and clearance of HIV-1 and hepatitis C virus assessed by large volume plasma apheresis. *Lancet*. 1999; 354: 1782–85.

-
- ⓧ Ray N, Doms RW. HIV-1 coreceptors and their inhibitors. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006; 303:97-120.
- ⓧ Rouzine IM, Rodrigo A, Coffin JM. Transition between stochastic evolution and deterministic evolution in the presence of selection: general theory and application to virology. *Microbiol Molec Biol Reviews*. 2001; 65: 151-185.
- ⓧ Salomon JA, Hogan DR, Stover J, Stanecki KA, Walker N, Ghys PD, Swartzlander B.. Integrating HIV prevention and treatment: from slogans to impact. *PLoS Med*. 2005; 2(1):e16.
- ⓧ Scherdin U, Rhodes K, Breindl M. Transcriptionally active genome regions are preferred targets for retrovirus integration. *J Virol*. 1990; 64: 907
- ⓧ Schroder A. HIV-1 integration in the human genome favors active genes and local hotspots. *Cell*. 2002; 110: 521–29.
- ⓧ Schumarry HC. The HIV landscape in a managed care environment: current challenges and potential solutions. *J Manag Care Pharm*. 2006; 12(7) (suppl S-b):S2-S5.
- ⓧ Simon V, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: implications for therapy. *Nat Rev Microbiol*. 2003; 1: 181–90.
- ⓧ Simon V, Ho DD, Karim QA. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet*. 2006; 368: 489-504.
- ⓧ Tan, W-Y, Wu H. Stochastic modeling of the dynamics of CD4+ T-cell infection by HIV and some Monte Carlo studies. *Math Biosci*. 1998; 147: 173–205.
- ⓧ Tarwater PM, Mellors J, Gore ME, et al. Methods to assess population effectiveness of therapies in human immunodeficiency virus incident and prevalent cohorts. *Am J Epidemiol*. 2001; 154:675–81.

-
- ⓧ Thomson MM, Najera R. Molecular epidemiology of HIV-1 variants in the global AIDS pandemic: an update. *AIDS Rev.* 2005; 7: 210–24.
- ⓧ Tuckwell, HC. *Viral population growth models*: Encyclopedia of Biostatistics. New York: Wiley; 2004.
- ⓧ 2006 Report on the global AIDS epidemic [UNAIDS]. Geneva; 2006.
- ⓧ Velasco-Hernandez JX, Gershengorn HB, Blower SM. Could widespread use of combination antiretroviral therapy eradicate HIV epidemics? *Lancet Infect Dis.* 2002; 2:487-493.
- ⓧ Veuglers PJ, Cornelissa PGA, Craib KJP, et al. Models of survival in HIV infection and their use in the qualification of treatment benefits. *Am J Epidemiol.* 1998; 148:487–97.
- ⓧ Wei XP, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in HIV-1 infection. *Nature.* 1995; 373: 117-22.
- ⓧ Wein LM, Zenios SA, Nowak, MA. Dynamic multidrug therapies for HIV: a control theoretic approach. *J Theor Biol.* 1997; 185: 15–29.
- ⓧ Wilson DP, Blower SM. Designing Equitable Antiretroviral Allocation Strategies in Resource-Constrained Countries. *PLoS Med.* 2005; 2(2):132-141.
- ⓧ Wood E, Braitstein P, Montaner JS, Schechter MT, Tyndall MW, O'Shaughnessy MV, Hogg RS. Extent to which low-level use of antiretroviral treatment could curb the AIDS epidemic in sub-Saharan Africa. *Lancet.* 2000; 355 (9221): 2095-2100.
- ⓧ Zabinski RA. Evidence-based health benefits management: strategies to optimize antiretroviral medication adherence and outcomes in HIV/AIDS. *J Manag Care Pharm.* 2006; 12(7)(suppl S-b):S12-S16.