UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Farmácia
Área de Análises Clínicas

**Os efeitos da suplementação de N-acetilcisteína em
pacientes soropositivos para o HIV**

Arício Treitinger

**Tese para obtenção do grau de
DOUTOR**

Orientadora

Profa. Assoc. Dulcineia Saes Parra Abdalla

São Paulo

2002

FICHA CATALOGRÁFICA

T787e Treitinger, Arício

Os efeitos da suplementação de N-acetilcisteína em pacientes soropositivos para o HIV / Arício Treitinger; orientadora, Dulcineia Saes Parra Abdalla. – São Paulo, 2002.

178 f. : il. , grafs. , tabs.

Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Farmácia, 2002.

Inclui bibliografia

I. N-acetilcisteína – Efeito fisiológico. 2. AIDS (Doença) - Tratamento. 3. Apoptose. I. Abdalla, Dulcineia Saes Parra. II. Universidade de São Paulo. Programa de Pós-Graduação em Farmácia. III. Título.

CDU: 615.4

Catálogo na fonte por: Onélia Silva Guimarães CRB-14/071

Arício Treitinger

Os efeitos da suplementação de N-acetilcisteína em pacientes soropositivos
para o HIV

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor

Profª. Assoc. Dulcineia Saes Parra Abdalla
Orientadora/presidente

Prof. Adjunto Paulo José Ogliari
1º examinador

Profª. Titular Silvia Berlanga de Moraes Barros
2º examinador

Profª. Dra. Kioko Takei
3º examinador

Prof. Dr. Magnus Ake Gidlund
4º examinador

São Paulo, 18 de junho de 2002.

À minha mãe, Emília , e ao meu pai, Alberto, (em memória) por terem me dado a oportunidade de participar desta experiência fascinante que é a vida.

Aos meus irmãos Efi, Dorly e Gerd pelo apoio à minha formação.

À Maricy, minha esposa, pela compreensão, carinho e apoio dispensados ao longo desta jornada.

Aos meus filhos Thiago e Thaís, por entenderem as dificuldades que juntos enfrentamos.

À Professora Dulcineia Saes Parra Abdalla pela orientação e pelo apoio.

Ao Professor Celso Spada pela amizade e pelo apoio dispensado em todos os momentos.

Ao Médico, Júlio César Vidal Verdi, pelo apoio e pela colaboração.

Aos colegas Maria de Lourdes Rovaris, Marcos José Machado e Edson Luiz da Silva, do Departamento de Análises Clínicas da Universidade Federal de Santa Catarina pelo apoio

Aos portadores do HIV, que colaboraram com este estudo, pelas lições de esperança.

A vocês, que dedico este trabalho, meus mais profundos e sinceros agradecimentos

EXPRESSO MINHA SINCERA GRATIDÃO E CARINHO

À Universidade Federal de Santa Catarina, em nome do seu reitor, professor Rodolfo Joaquim Pinto da Luz.

Ao Centro de Ciências da Saúde, em nome do seu direto, professor Carlos Alberto Justo da Silva.

Ao Departamento de Análises Clínicas, no qual estou lotado, em nome da, professora Maria de Lourdes Rovaris, chefe do departamento.

À CAPES, pela bolsa de estudo concedida.

Ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da UFSC, em nome de seu chefe, professor Luiz Alberto Peregrino Ferreira.

À DPC Medlab, em nome do Senhor Luiz Alberto Marin, pelo fornecimento dos conjuntos reagentes.

À Zambon Laboratório Farmacêutico Ltda, em nome de seu diretor Dr. Raul Pedro Fisher, pelo fornecimento da medicação suplementar.

À Dade Behring, em nome de seu diretor científico Senhor Claucus Mercatelli, pelo fornecimento dos conjuntos reagentes.

Aos médicos Júlio César Vidal Verdi, Ivete Yoshico Masokawa, Mariette Van Der Sander Silveira, Magali Chaves Luis, Osvaldo Vitorino de Oliveira pela triagem e encaminhamento de pacientes.

À Médica Silvia I. A. C. de Pires Ferreira, à Farmacêutica Marisa Goulart Menezes Napoli e à Débora Füllgraf Petry pelo apoio na realização dos ensaios de viabilidade celular

Aos Farmacêuticos do Hospital Universitário da UFSC, Laura Maria D'Ávila Silva, Elizabeth Martins Hermes, Jorge Antônio Amaral, Stefani Ostroski, Marcellus Reis, Juçara Deitos Bernardini e Márcia Terezinha Volpato Siqueira pela colaboração profissional.

Aos colegas Cleonice Maria Michelin, Ione Dilma de Oliveira Gil e Silvio Ávila Junior pela participação e colaboração à este trabalho.

Ao colega Edimar Cristiano Pereira, pelo apoio nos ensaios realizados através de eletroforese capilar.

Aos professores Marcelo Reis e Paulo José Ogliari, pelo apoio na análise estatística dos resultados.

OBRIGADO

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Considerações Gerais	1
1.2 Classificação da infecção pelo HIV	3
1.2.1 Categoria clínica A	3
1.2.2 Categoria clínica B	3
1.2.3 Categoria clínica C	4
1.3 Alterações nos níveis plasmáticos de ARN do HIV	4
1.4 Alterações no número de linfócitos CD4+	6
1.5 Apoptose	7
1.5.1 Apoptose induzida pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e ligante Fas (Fas-L)	8
1.5.2 Apoptose induzida por linfócitos T citotóxicos	9
1.5.3 Apoptose induzida por hipóxia, radiações, drogas, toxinas e pela ausência de estímulos de sobrevivência	9
1.6 A apoptose na infecção pelo HIV	11
1.7 Alterações imunológicas, humorais e bioquímicas na infecção pelo HIV	11
1.7.1 Citocinas	12
1.7.2 Proteínas	13
1.7.3 Lipídeos	15
1.8 Tratamento anti-retroviral	16
1.9 N-acetilcisteína	17
2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	21
3 MATERIAIS E MÉTODOS	22
3.1 Casuística	22
3.2 Distribuição dos pacientes, nos grupos estudados, de acordo com o sexo, a raça, a idade e a forma mais provável de infecção	24
3.3 Determinação dos níveis plasmáticos de ARN do HIV	25
3.4 Contagem de linfócitos CD4+	26
3.5 Isolamento das células mononucleares	27
3.6 Estimulação das células mononucleares	27

3.7	Ensaio para verificação de viabilidade celular, apoptose e inviabilidade celular	27
3.8	Fracionamento do sangue	35
3.9	Armazenamento das amostras de soro	35
3.10	Determinação dos níveis séricos das citocinas (TNF- α , IL-6 e IL-8) e de β_2 microglobulina	36
3.11	Determinação dos níveis séricos de haptoglobina, α_1 glicoproteína ácida, IgA, IgG e IgM	36
3.12	Determinação dos níveis séricos de proteínas totais, albumina e globulinas	36
3.13	Determinação dos níveis séricos de colesterol total, do colesterol das frações lipoprotéicas e dos triglicerídeos	37
3.14	Determinação dos níveis séricos de cisteína e glutathiona	37
3.15	Análise estatística	38
4	RESULTADOS	39
4.1	Constituição dos grupos	39
4.2	Níveis plasmáticos de ARN do HIV	39
4.3	Número de linfócitos CD4+	39
4.4	Número de linfócitos CD8+	41
4.5	Relação entre o número de linfócitos CD4+ e o número de linfócitos CD8+	42
4.6	Níveis de linfócitos viáveis	43
4.7	Níveis de linfócitos em apoptose	45
4.8	Níveis de linfócitos inviáveis	46
4.9	Níveis séricos de TNF- α	46
4.10	Níveis séricos de IL-6	47
4.11	Níveis séricos de IL-8	48
4.12	Níveis séricos de proteínas totais, albumina e globulinas	50
4.13	Níveis séricos de IgA, IgG e IgM	53
4.14	Níveis séricos de α_1 glicoproteína ácida, haptoglobina e β_2 microglobulina	57

4.15	Níveis séricos de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicerídeos	60
4.16	Níveis séricos de cisteína e glutathiona	66
4.17	Correlações entre os marcadores avaliados	69
5	DISCUSSÃO	70
5.1	Níveis plasmáticos de ARN do HIV	70
5.2	Linfócitos CD4+, linfócitos CD8+ e relação CD4/CD8	71
5.3	Linfócitos viáveis, em apoptose e inviáveis	73
5.4	TNF- α , IL-6 e IL-8	76
5.5	Proteínas totais, albumina, globulinas, IgA, IgG e IgM	78
5.6	β_2 microglobulina, haptoglobina e α_1 glicoproteína ácida	81
5.7	Colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicerídeos	82
5.8	N-acetilcisteína e glutathiona	84
6	CONCLUSÕES	87
7	RESUMO	88
8	ABSTRACT	89
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90
ANEXO 1	Comprovantes da aprovação do projeto de pesquisa no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos	125
ANEXO 2	Tabelas com os resultados estatísticos dos marcadores estudados .	129
ANEXO 3	Quadros com as correlações entre os níveis dos marcadores estudados com carga viral, linfócitos CD4+, linfócitos CD8+, relação CD4/CD8, linfócitos viáveis e linfócitos em apoptose	143
ANEXO 4	Quadros contendo os resultados, dos marcadores estudados, de cada paciente dos grupos estudo e controle	152

ABREVIATURAS

AIDS: Síndrome da imunodeficiência adquirida

HIV: Vírus da imunodeficiência humana

HIV-1: Vírus da imunodeficiência humana tipo 1

HIV-2: Vírus da imunodeficiência humana tipo 2

HIV-O: Vírus da imunodeficiência humana sub-tipo O

RNA: Ácido ribonucleico

DNA: Ácido desoxirribonucleico

gp160: Glicoproteína 160

gp120: Glicoproteína 120

gp41: Glicoproteína 41

LAV: Vírus associado à linfadenopatia

ARV: Retrovírus associado à AIDS

HLTV III: Vírus tipo III da leucemia/linfotrófica das células T humanas

HLA: Antígeno linfocitário humano

CDC: Centro de controle de doenças

IL-1: Interleucina 1

IL-2: Interleucina 2

IL-3: Interleucina 3

IL-4: Interleucina 4

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

IFN- α : Interferon alfa

NF- κ B: Fator de necrose tumoral κ B

IgA: imunoglobulina A

IgG: imunoglobulina G

IgM: imunoglobulina M

ICAM: Molécula de adesão intracelular

VCAM: Molécula de adesão vascular

HDL: Lipoproteína de alta densidade

LDL: Lipoproteína de baixa densidade
VLDL: Lipoproteína de muito baixa densidade
Fas-L: Ligante Fas
TNFR1: Receptor 1 do fator de necrose tumoral
TRADD: Domínio de morte TNFR1
FADD: Domínio de morte Fas
DISC: Complexo sinalizador de indução da morte
Apaf-1: Fator de ativação de proteases pró-apoptóticas
CAD: Dnase caspase ativada
FLSH: Proteína FILCE associada
DED: Domínio efetor de morte
FLIP: Proteína inibitória FLICE
RIP: Proteína de interação com o receptor
TRAF-2: Fator 2 associado ao TNFR
MAP *kinase*: Proteína cinase ativada por mitógeno
PI-3: Inositol 1,4,5 trifosfato
NAC: N-acetilcisteína
HAART: Terapia anti-retroviral altamente ativa

1 INTRODUÇÃO

1.1 Considerações gerais

Os primeiros casos da epidemia da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), que atualmente se verifica, foram descritos em homossexuais masculinos em junho de 1981 nas cidades de Los Angeles, New York e San Francisco, nos Estados Unidos da América (EUA), pelo *Centers for Disease Control (CDC)* de Atlanta, Georgia, (EUA) (CDC, 1981). Destes primeiros casos relatados, cinco eram homens jovens, anteriormente saudáveis, de Los Angeles, que apresentavam uma pneumonia extremamente rara, causada por um fungo oportunista denominado *Pneumocystis carinii*, até então verificada apenas em indivíduos com imunodeficiência. Além destes, outros vinte e seis apresentavam Sarcoma de Kaposi, um tipo de câncer de pele até então bastante raro nos Estados Unidos. Uma avaliação mais completa destes pacientes mostrou que todos tinham em comum uma acentuada deficiência da resposta imune celular e a diminuição significativa na população de linfócitos que expressam a proteína CD4. Além disso, quando os epidemiologistas analisaram a vida pregressa destes primeiros pacientes, eles verificaram que estes tinham em comum o fato de serem homossexuais (CDC, 1981; CDC, 1981a) HEYWARD & CURRAN, 1989; FARTHING et al., 1989; BLATNER, 1991). Após estes relatos, a mesma síndrome foi descrita em hemofílicos (CDC, 1982), em usuários de drogas injetáveis (CDC, 1982b), hemotransfundidos (CDC, 1982a), em crianças nascidas de mães infectadas (CDC, 1982c) e em parceiros sexuais de indivíduos que apresentavam a doença (CDC, 1983).

Em 1983, Montagnier et. al. (BARRÉ-SINOUSSE et. al., 1983) e Gallo et. al. (1983) isolaram, a partir do linfonodo de um paciente com linfadenopatia persistente e de um paciente com AIDS, um vírus com característica retroviral. No ano seguinte, Levy et. al. (1984) isolaram o mesmo tipo de vírus em indivíduos assintomáticos. Este retrovírus descrito, hoje denominado de vírus da imunodeficiência humana (HIV-1), foi inicialmente denominado de forma diferente por cada pesquisador que o descreveu. Barré-Sinoussi et. al. (1983) denominaram-no de *Lymphadenopathy-associated virus* (LAV), enquanto Gallo et. al. (1984) denominaram-no de *Human T cell leukemia/lymphotropic virus type III* (HTLV-III) e Levy et. al. (1985) por sua vez denominaram-no de *AIDS associated retrovirus* (ARV).

Clavel et. al. (1986) isolaram outro retrovírus a partir de dois pacientes com AIDS na região Ocidental da África e o denominaram de vírus da imunodeficiência humana 2 (HIV-2). Este vírus parece causar imunodeficiência menos severa que aquela causada pelo HIV-1 (KANKI, 1988; KONG et al., 1988). Posteriormente foi isolado, em indivíduos residentes na República de Camarões e do Gabão, o HIV-1 do grupo “O” (*outlier*) (AGUT et al., 1992; NKENGASONG et al., 1993; GÜRTLER et al., 1994).

O HIV parece ser originário da África Central, onde amostras de soro armazenadas, colhidas no início da década de 50, foram comprovadamente positivas para a presença de anticorpos anti HIV. Nos Estados Unidos da América do Norte, onde esta infecção foi inicialmente descrita, não foram verificados casos positivos em amostras armazenadas, colhidas antes da década de 70 (FAHRTING et al., 1989; BLATTNER, 1991).

A presença do HIV foi detectada em diferentes fluidos biológicos, como: sangue (FRIEDLAND & KLEIN, 1987; BARRÉ-SINOUSSE et al., 1983; GALLO et al., 1984; HO et al., 1984), esperma (HO et al., 1984; FRIEDLAND & KLEIN, 1987), líquido cefalorraquiano (HO et al., 1985), secreção vaginal (WOFSEY et al., 1986), urina (LEVY et al., 1985), lágrima (FUJIKAWA et al., 1985), saliva (GROOPMAN et al., 1984; HO et al., 1985a; LAPOINTE et al., 1985) e leite materno (THIRY et al., 1985; ZIEGLER et al., 1985; FRIEDLAND & KLEIN, 1987). Contudo, em indivíduos adultos, o contacto com sangue e esperma são as principais formas de transmissão (MADHOK et al., 1987).

Os padrões epidemiológicos mostram que a transmissão da infecção pelo HIV ocorre essencialmente através do contato sexual, pelo compartilhamento de seringas e agulhas para o uso de drogas injetáveis, entre os indivíduos jovens e adultos e por via transplacentária, no caso da transmissão materno-fetal (FRIEDLAND & KLEIN, 1987). A transmissão do HIV, através da transfusão de sangue e hemoderivados, perdeu significativamente importância, no início da década de 90, em consequência da realização prévia de testes sorológicos para seleção de todos os doadores de sangue e devido ao tratamento térmico dos concentrados de fatores de coagulação (SERB & YEUNG, 1994).

No Brasil, desde 1980, até o mês de junho de 2001, a Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS registrou 215.810 casos de AIDS, sendo que, destes aproximadamente 3.000 são pessoas residentes na região Metropolitana de

Florianópolis (BRASIL, 2001). Estima-se que no Brasil, em 2001, aproximadamente, 600.000 indivíduos estavam infectados pelo HIV (BRASIL, 2001a).

1.2 Classificação da infecção pelo HIV

O sistema de classificação da infecção pelo HIV, entre adultos e adolescentes com mais de 13 anos de idade, atualmente utilizado, foi revisado pelo *Centers for Disease Control* (CDC), em 1992, e inclui a contagem de linfócitos CD4 como um marcador para a imunodeficiência decorrente da infecção pelo HIV. Esta classificação estabelece subgrupos em que o espectro das condições clínicas é integrado com a contagem de linfócitos CD4. As modificações introduzidas por esta revisão tiveram como objetivo simplificar a classificação da infecção pelo HIV, refletir o padrão de acompanhamento médico dos indivíduos infectados, bem como, categorizar de forma mais precisa a morbidade relacionada ao HIV. O sistema é baseado em três ordens de contagens de linfócitos CD4 e três categorias clínicas, sendo representado por uma matriz constituída de nove categorias, conforme se verifica na tabela 1 (CDC, 1992).

TABELA 1. Classificação da infecção pelo HIV, proposta pelo CDC e utilizada a partir de 1993.

Contagem de linfócito CD4	Categorias Clínicas		
	A	B	C
$\geq 500/\mu\text{L}$	A1	B1	C1
200 - 499/ μL	A2	B2	C2
$< 200/\mu\text{L}$	A3	B3	C3

1.2.1 Categoria clínica “A”

Esta categoria inclui os pacientes que até então apresentaram apenas: infecção aguda, infecção assintomática ou linfadenopatia generalizada persistente (CDC, 1992).

1.2.2 Categoria clínica “B”

A categoria clínica B inclui os indivíduos infectados que apresentam sintomas que satisfazem pelo menos um dos seguintes critérios: a) as condições são atribuídas à

infecção pelo HIV ou são indicativas de deficiência da imunidade celular, ou b) as condições verificadas pelo médico apresentam evolução clínica ou requer tratamento que é complicado pela infecção pelo HIV. Esta categoria inclui os pacientes que apresentam: angiomatose bacilar, candidíase orofaríngea, candidíase vulvovaginal persistente, freqüente, ou que não responde bem à terapia, displasia cervical, carcinoma cervical, febre (38,5°C), diarreia persistente, leucoplasia oral, leucoplasia capilar, dois episódios distintos de herpes zoster, púrpura trombocitopênica idiopática, listeriose, doença inflamatória pélvica e neuropatia periférica (CDC, 1992).

1.2.3 Categoria clínica “C”

A categoria C inclui os pacientes que apresentam condições clínicas como: criptosporidiose, isosporíase, sarcoma de Kaposi, linfoma imunoblástico, linfoma cerebral, pneumonia pelo *Pneumocystis carinii*, leucoencefalopatia multifocal progressiva, toxoplasmose, coccidioidomicose, criptococose, histoplasmose, citomegalovirose, retinite por citomegalovírus, candidíase de esôfago, candidíase de brônquios, traquéia ou pulmões, tuberculose, encefalopatia, perda de peso involuntária superior a 10% do peso corporal, em consequência de diarreia por 30 dias ou mais, ou ainda, enfraquecimento crônico, pneumonia recorrente, dentre outras (CDC, 1992).

1.3 Alterações nos níveis plasmáticos de ARN viral

A possibilidade da quantificação do ARN do HIV-1, ou seja, a determinação da carga viral diretamente no plasma ou soro de indivíduos infectados pelo HIV-1 permitiu o conhecimento mais amplo da história natural da infecção pelo HIV-1 (MELLORS et al., 1997).

O HIV após infectar as células alvo e integrar-se ao seu genoma, inicia seu processo de replicação, sendo os níveis plasmáticos de ARN do HIV detectáveis precocemente. Em consequência da intensa atividade de replicação viral e da ausência de uma resposta imunológica, os níveis séricos de ARN do HIV-1 elevam-se rapidamente na infecção aguda, alcançando, nesta fase, os níveis mais elevados após o período de três a seis semanas, podendo alcançar concentrações que variam de 10^5 a 10^7 cópias/mL (PIATAK et al., 1993).

Neste período, ainda, o HIV se dissemina pelo sistema linfóide e ocorre uma intensa resposta imunológica humoral e celular, envolvendo a produção de anticorpos e dos linfócitos T citotóxicos, que reprimem a replicação viral, resultando em redução drástica, de aproximadamente 100 vezes, na viremia (DAAR et al., 1991; HENRARD et al., 1995). Entretanto, esta resposta imunológica é aparentemente inadequada para suprimir completamente a replicação viral, visto que a replicação do HIV persiste nos linfonodos, mesmo quando os níveis plasmáticos de ARN do HIV são dificilmente detectados (GRAZIOSI et al., 1992). Com a manutenção da replicação viral e em consequência das mutações e das recombinações do HIV, que resultam na formação de *quasiespecies* virais, que não são imediatamente reconhecidos por linfócitos T citotóxicos e linfócitos T auxiliares, os níveis plasmáticos de ARN do HIV voltam a elevar-se lentamente (GOULDER et al., 1997, HARCOURT et al., 1998, SABIN et al., 2000). Neste período, denominado de latência clínica ou fase assintomática, que pode permanecer por anos (FAUCI et al., 1991), o sistema de defesa imune celular sofre deterioração progressiva (PANTALEO et al., 1993a), elevando-se com maior velocidade no período que precede a AIDS (HENRARD et al., 1995).

O tempo de progressão dos indivíduos infectados pelo HIV para a AIDS, em consequência do comprometimento do sistema de defesa imune celular, geralmente, não é inferior a oito anos, sendo caracterizado pelo aumento rápido da quantidade de ARN viral. Entretanto, aproximadamente 5% dos indivíduos infectados, denominados de “progressores” rápidos, desenvolvem a AIDS, em até três anos após sua infecção, enquanto se supõe que em torno de 12% dos indivíduos infectados permanecem vinte anos ou mais sem desenvolver a AIDS (MUÑOZ, 1996; PHAIR et al., 1992; SHEPPARD et al., 1993) (FIGURA 1). Esta progressão lenta da infecção pelo HIV, observada nestes estudos é decorrente da depleção heterozigótica do nucleotídeo 32, na região que codifica o co-receptor CCR5, verificada entre indivíduos da população caucasiana (SAMSON et al., 1996).

Através da avaliação seriada dos níveis de ARN do HIV, pode-se claramente verificar a eficácia das drogas anti-retrovirais a que o paciente foi submetido e, acima de tudo, quando as drogas anti-retrovirais utilizadas tornaram-se ineficazes. Contudo, nenhuma decisão clínica deve ser tomada com base no resultado de uma única avaliação da carga viral visto que, doenças concomitantes e a administração de vacinas podem resultar na elevação temporária de ARN do HIV (STANLEY et al., 1996).

FIGURA 1. Perfil do número de linfócitos CD4+ e dos níveis plasmáticos de ARN do HIV durante a infecção pelo HIV (GOLDSBY et al., 2000).

Durante a progressão da infecção pelo HIV, o aumento dos níveis de ARN do HIV no plasma apresenta correlação significativa com a diminuição do número de linfócitos CD4+, mas os níveis de ARN do HIV-1, isoladamente, apresentam melhor valor preditivo de uma rápida progressão da infecção pelo HIV para AIDS, que a contagem do número de linfócitos CD4+ (IULIANO et al., 1997), porque o aumento dos níveis séricos de ARN do HIV-1 precede a diminuição do número de linfócitos CD4+ (MELLORS et al., 1997).

1.4 Alterações no número de linfócitos CD4+

Na infecção pelo HIV, a perda progressiva da imunocompetência celular, decorrente da depleção gradual de linfócitos CD4+, permite a ocorrência de infecções oportunistas, tumores malignos e outras manifestações que caracterizam a AIDS (HO, 1987 et al.; SELIGMANN et al., 1987). Contudo, após anos de investigações, ainda persistem controvérsias a respeito do mecanismo pelo qual ocorre a depleção de linfócitos CD4+ em pacientes infectados pelo HIV.

O efeito citopático induzido nos linfócitos CD4+, em consequência da infecção pelo HIV, pode ocorrer através de mecanismos diretos e indiretos. Os mecanismos diretos incluem: a) a replicação viral intensa com consequente rompimento da membrana celular da célula hospedeira (PANTALEO et al., 1993); b) o acúmulo de ADN não integrado, alterando a homeostase da célula e levando-a à morte (ROSENBERG & FAUCI, 1991); c) a produção alterada do segundo-mensageiro, principalmente pela síntese de uma nova proteína gp 160 que se liga à proteína quinase p56lck no retículo endoplasmático, causando estímulos inadequados ou ineficazes que podem levar à morte celular (CRISE et al., 1990; CRISE, 1992); d) a formação de sincícios, que é consequência da interação da gp120, presente na superfície das células infectadas circulantes, com receptores CD4+ de células não infectadas, formando células gigantes multinucleadas e, consequentemente, a perda de linfócitos CD4+ circulantes (SODROSKI et al., 1986; LIFSON et al., 1986); e) a citotoxicidade, mediada por anticorpos anti-gp41 ou anti-gp120 (FAUCI et. al., 1991) e f) a atividade de linfócitos T citotóxicos e/ou das células *Natural Killer* (NK) (ROOS et al., 1992; LUZURIAGA et al., 1991; WALKER et al., 1987; NIXON et al., 1988). Entre os mecanismos indiretos de depleção dos linfócitos CD4+, encontramos: a) a resposta imunológica alogênica inadequada, na qual anticorpos específicos para a gp41 e a gp120 podem reagir com moléculas HLA da classe II, causando a depleção de linfócitos CD4+ e outras células (GOLDIN, 1988); b) a produção de superantígenos que se ligam a todas as células T, produzindo uma região variável comum na cadeia β (V β) do receptor da célula T, após a ligação com as células T, havendo uma intensa proliferação celular, seguida pela depleção das células que apresentam a região V β (IMBERTI et al., 1991) e c) a apoptose (AMEISEN, 1992).

1.5 Apoptose

Na infecção pelo HIV, a perda progressiva da função imune celular, acompanhada da depleção gradual de linfócitos CD4+, constitui um marco característico do qual resulta o desenvolvimento da AIDS. Contudo, apesar dos diferentes mecanismos pelos quais a depleção das células CD4+ pode ocorrer, atualmente, o modelo mais aceito é o da indução de apoptose por ativação das células, em decorrência da infecção pelo HIV, proposto por Ameisen e Carpon (1991).

1.5.1 Apoptose induzida pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e pelo ligante Fas (Fas-L)

Um dos mecanismos de apoptose mais caracterizados (FIGURA 2), envolve a ativação de receptores como o receptor-1 do fator de necrose tumoral (TNFR1) e Fas (CD95) através da ligação de proteínas como o TNF- α e Fas-L, respectivamente (MAGNUSON & VAUX, 1999). Os receptores TNFR1 e Fas contêm domínios citoplasmáticos que são essenciais para gerar sinais de morte, denominados de domínios da morte (BOLDIN et al., 1995; HOFMANN & TSCHOPP, 1995). Após a ligação do TNF- α e Fas-L aos seus receptores, os domínios da morte destes receptores são ativados e formam complexos homodímeros, que recrutam as suas respectivas proteínas adaptadoras intracelulares, a proteína associada ao domínio da morte TNFR1 (TRADD) (HSU et al., 1995) e a proteína associada ao domínio da morte Fas (FADD) (CHINNAIYN et al., 1995), para formar complexos sinalizadores da indução da morte (DISC), que ativam a enzima iniciadora caspase 8, que ativa a enzima efetora a caspase 3. A atividade da caspase 3 resulta na degradação de proteínas nucleares e celulares, bem como a decomposição do ADN cromossômico. A caspase 8 pode ainda ativar a caspase 3, através da clivagem da proteína Bid, que, em seguida, interage com as proteínas externas da membrana mitocondrial formando poros que permitem a liberação do citocromo C, ativando a enzima iniciadora caspase 9 em consequência da ativação do fator de ativação de proteases pro-apoptóticas (Apaf-1) (LI et al., 1998; LUO et al., 1998). A caspase 9, por sua vez, ativa a caspase 3, responsável pela degradação das proteínas celulares e nucleares (SAIKUMAR et al., 1999) e pela ativação da CAD (*Caspase-activated DNase*). Contudo, outras proteínas adaptadoras como a FLASH (*FLICE-associated huge protein*), que interage com os domínios efetores de morte (DED) da caspase 8 (IMAI et al., 1999), proteínas inibidoras como a FLIP (*FLICE inhibitory protein*) e proteínas envolvidas em mecanismos de sobrevivência, como a proteína denominada RIP, podem participar deste mecanismo complexo que pode determinar a vida ou a morte celular (SAIKUMAR et al., 1999).

O complexo TNF- α /TNFR1 pode iniciar uma resposta anti-apoptótica, pelo recrutamento do TRAF-2 (*TNFR-associated factor 2*) devido ao aumento da expressão de genes anti-apoptóticos, mediado pela ativação do NF- κ B. (SAIKUMAR et al., 1999)

FIGURA 2.

FIGURA 3. Mecanismo de apoptose, induzida, por hipóxia, drogas, radiações e pela ausência de fatores de sobrevivência (SAIKUMAR et al., 1999).

mediados, geralmente, pela formação de radicais livres, que geram dano ao ADN e envolvem o gene supressor de tumores *p53*. O *p53* acumula-se quando o ADN é danificado e interrompe o ciclo celular para permitir um aumento do tempo de reparo. Entretanto, se o processo de reparo falhar, o *p53* inicia o processo de apoptose (WEBB et al., 1997; MIYASHITA & REED, 1995), pela transcrição de proteínas como *Bax* (SAIKUMAR et al., 1999). A hipóxia e a depleção de ATP atuam diretamente sobre a *Bax*, que se transloca para a mitocôndria, onde interage com a proteína da membrana externa para formar poros que permitem a liberação do citocromo C (SAIKUMAR et al., 1998; SHIMIZU et al., 1999). O citocromo C liberado no citoplasma pode, assim, ativar a enzima iniciadora caspase 9 em consequência da ativação do Apaf-1 (SHIMIZU et al., 1999; FINUCANE et al., 1999). A caspase 9 por sua vez ativa a caspase 3, responsável pela degradação das proteínas celulares e nucleares (SAIKUMAR et al., 1999) e pela ativação da CAD (*Caspase-activated Dnase*). Entretanto, o aumento da expressão de proteínas anti-apoptóticas como Bcl-2 e Bcl-x_L podem inibir a apoptose

induzida por diferentes estímulos como agentes quimioterápicos (YANG et al., 1997) e irradiação γ (FLOMERFELT & MIESFELD, 1994), através da inibição da permeabilização da membrana celular, ou, em decorrência da ligação com a Apaf-1 e conseqüente inibição da mesma. Contudo, estas proteínas não inibem a apoptose, mediada pelos receptores TNFR e Fas, em todas as células (STRASSER et al., 1995 e ITOH et al., 1993) (Figura 3).

1.6 A apoptose na infecção pelo HIV

Harper et. al.(1986) demonstraram que o número de células T infectadas pelo HIV é muito reduzido, aproximadamente 0,01% do total de células mononucleares, enquanto a quantidade de células CD4⁺ que morrem é avaliada em 2×10^9 células CD4⁺/dia (HO et al., 1995; WEI et al., 1995). A elevada morte de células CD4⁺ pode ser atribuída ao aumento de apoptose que é verificada não apenas em linfócitos CD4⁺ infectados, mas também em grande número de linfócitos CD4⁺ não infectados (HAVLIR & RICHMAN, 1996; NARDELLI et al., 1995).

Os níveis de apoptose de linfócitos T em indivíduos infectados pelo HIV são superiores àqueles verificados entre os indivíduos soronegativos para o HIV (MEYAARD et al., 1992; COTTON et al., 1997; PRATI, 1997) e aumentam em conseqüência da progressão da infecção pelo HIV (JALECO et al., 1994; COTTON et al., 1997; SAMUELSSON et al., 1997; PRATI et al., 1997). Entretanto, os níveis de apoptose diminuem em conseqüência da terapia anti-retroviral com inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (JOHNSON & PARKIN, 1998). Esta diminuição é ainda maior nos pacientes submetidos a tratamento através da terapia anti-retroviral altamente ativa, constituída de dois inibidores da transcriptase reversa e um inibidor de protease (ROGER et al., 1999).

1.7 Alterações imunológicas, humorais e bioquímicas na infecção pelo HIV

A ativação do sistema imunológico ocorre no início da infecção pelo HIV e persiste durante o processo infeccioso (SHEPPARD et al., 1991; PANTALEO et al., 1995). Esta ativação é importante porque as células linfóides devem estar ativadas para tornarem-se produtivamente infectadas pelo HIV; portanto, a amplitude da infecção inicial pode ser proporcional ao estado de ativação linfóide no momento da exposição

destas células ao vírus (SHI et al., 1997). A ativação imunológica das células linfóides envolve a produção aumentada de citocinas como IL-1, IL-6 e o TNF- α , um dos principais indutores da replicação viral (PANTALEO et al., 1995; FAUCI, 1996).

1.7.1 Citocinas

O desenvolvimento de uma resposta inflamatória efetiva envolve células linfóides, células inflamatórias e células hematopoiéticas. A interação entre estas células é mediada por um grupo de proteínas coletivamente denominado de citocinas, que são glicoproteínas reguladoras de baixo peso molecular secretadas por leucócitos e outros tipos de células do organismo, em resposta a diferentes estímulos. Estas proteínas auxiliam na regulação e no desenvolvimento de células imuno-efetoras, enquanto algumas apresentam funções efetoras próprias. A produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8 ocorre em linfócitos CD4⁺, monócitos e macrófagos (BEUTLER & CERAMI, 1986; DINARELLO, 1988; HEINRICH et al., 1990; FUJISHIMA et al., 1993; ULLUM et al., 1996; RESINO et al., 2000).

Após a incorporação do provírus no ADN da célula hospedeira, o ciclo de replicação do vírus se inicia apenas quando a célula infectada é ativada por estímulos, que podem ser decorrentes da ação de várias citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio, que promovem a separação do componente inibidor do complexo NF- κ B. A migração do NF- κ B ativado para o núcleo da célula resulta, além da transcrição do HIV, também na transcrição de genes para a síntese de moléculas associadas à função imune, incluindo proteínas marcadoras do processo inflamatório e citocinas pró-inflamatórias (SCHRECK et al., 1991; GRIFFIN et al., 1991; GRIMBLE, 1998).

O aumento da síntese de citocinas inflamatórias como o TNF- α , IL-1 e IL-6 pelos macrófagos, responsáveis pela resposta inflamatória, resulta na ativação e na modulação do sistema imune celular através das citocinas IL-2, IL-3, IL-4 e IL-8, em efeitos metabólicos que podem resultar distúrbios como febre, anorexia, alteração da velocidade de síntese de proteínas de fase aguda, proteínas transportadoras, alterações no metabolismo de lipídeos (GRIMBLE, 1998) e na resposta imune-humoral, decorrente da ativação dos linfócitos B e macrófagos, resultando em aumento dos níveis séricos de IgG, IgA, IgM e β_2 microglobulina, moléculas de adesão como ICAM (molécula de adesão intracelular), VCAM (molécula de adesão de células vasculares e

p-selectina) (GOLDSBY et al., 2000), além de outras proteínas (PHILLIPS et al., 1993; JAHOOOR et al., 1999). Além disso, o aumento da síntese de citocinas inflamatórias como o TNF- α parece ser responsável, pelo menos em parte, pela indução de apoptose de linfócitos CD4+(CLERICI et al., 1994a; CLÉRICI et al., 1996; SAIKUMAR et al., 1999). Contudo, citocinas inflamatórias como TNF- α , IL-6 e IL-8 são marcadores não específicos da progressão da infecção pelo HIV, pois níveis elevados, no soro e em células mononucleares do sangue periférico, são indicadores do aumento da atividade imune celular verificada em diferentes processos infecciosos e inflamatórios (FAHEY, 1998a).

1.7.2 Proteínas

As proteínas sintetizadas pelo fígado, como a albumina, a α_1 glicoproteína ácida, a haptoglobina, que são conhecidas como proteínas de fase aguda, bem como as imunoglobulinas e a β_2 microglobulina sofrem alterações na velocidade de síntese, ainda nas fases iniciais de processos infecciosos e outros processos em que se verificam a ativação imunológica e o aumento da produção de citocinas inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF- α , cuja consequência é o aumento da atividade dos linfócitos B e o aumento dos níveis séricos de imunoglobulinas (HUANG et al., 1988; FLECK, 1989; CALDERÓN et al., 1990; FAHEY et al., 1990; CIRASINO et al., 1993; CLERICI & SHEARER, 1994).

As proteínas de fase aguda, de acordo com o comportamento de sua síntese, em resposta aos processos patológicos, são denominadas de: a) positivas, quando seus níveis séricos estão aumentados devido a uma maior síntese hepática e b) negativas, quando os seus níveis séricos estão diminuídos, após o início do processo inflamatório, em decorrência de uma menor síntese hepática. A α_1 -glicoproteína ácida e a haptoglobina são proteínas de fase aguda positivas, enquanto a albumina é uma proteína de fase aguda negativa (ROTHSCHILD et al., 1988; FLECK, 1989).

A albumina é a proteína encontrada em maior concentração no plasma, sendo sua vida média de 17 a 20 dias. É uma proteína de fase aguda negativa, mas que serve também como um marcador do estado nutricional, uma vez que a velocidade de sua síntese depende também de uma adequada ingestão protéico-calórica (HUANG et al., 1988; CALDERÓN et al., 1990).

A hipoalbuminemia é, freqüentemente, verificada em pacientes HIV positivos, mas, principalmente naqueles que estão nos estágios finais da doença (HUANG et al., 1988; CHLEBOWSKI et al., 1989; MORSE et al., 1990). Esta deficiência verificada nestes pacientes pode ocorrer devido aos seguintes fatores: a) ingestão de menor quantidade de alimentos, devido à anorexia, decorrente da ação de citocinas como IL-1, IL-6 (CALDERÓN et al., 1990; KEUSCH, 1993b), TNF (CALDERÓN et al., 1990; GRUNFELD, 1991; KEUSCH, 1993b) e IFN- α (KEUSCH, 1993b); b) diminuição da síntese hepática, causada diretamente pelo aumento dos níveis plasmáticos de IL-1, IL-6 e TNF (CALDERÓN et al., 1990) e c) anorexia, decorrente do aumento dos níveis plasmáticos de gama-aminobutirato, formado pela descarboxilação do glutamato (MORELEY & LEVINE, 1983).

O glutamato foi observado, em níveis aumentados, nos pacientes contaminados pelo HIV (DRÖGE et al., 1988; ECK et al., 1989; OLLENSCHLÄGER et al., 1988; ECK et al., 1992). Isto pode ser devido a processos diarreicos decorrentes das infecções intestinais comuns nestes pacientes, causados mais freqüentemente por protozoários como *Cryptosporidium sp.*, *Isospora belli* e do filo *Microspora*, ou por agentes bacterianos como a *Salmonella sp.* e, até mesmo, de origem viral (NELSON et al., 1988; ANTONY et al., 1988; FOX et al., 1989; KOTLER et al., 1990; SUN, 1994).

O estado emocional a que estes pacientes encontram-se submetidos, devido ao fato de serem portadores desta infecção, é também importante, podendo causar anorexia e, desta forma, contribuir para o estado de desnutrição e, conseqüentemente, para a diminuição dos níveis séricos de albumina (RESLER, 1988).

β_2 -microglobulina é uma proteína de baixo peso molecular, que forma os antígenos de cadeia leve constante de classe 1 do MHC, presentes na superfície da maioria das células somáticas (SHI et al., 1997). Os níveis séricos da β_2 -microglobulina aumentam, em conseqüência da ativação imunológica e da destruição de células linfóides (HOFMANN et al., 1990; HOFMANN, et al., 1992) e apresentam significativa capacidade de prognosticar a evolução da infecção pelo HIV para AIDS, independentemente do número de linfócitos CD4+ no sangue (PASCALE et al., 1997; MOCROFT et al., 1997). Níveis séricos elevados de β_2 -microglobulina são, ainda, altamente preditivos para a diminuição subsequente do número de linfócitos CD4+ (SCHWATSLANDER et al., 1993; ASHTON et al., 1998).

Os níveis séricos das imunoglobulinas IgG, IgA e IgM, produzidas pelos linfócitos B, encontram-se aumentados logo no início da infecção pelo HIV (FARTHING et al., 1989; BREEN et al., 1990; FAHEY et al., 1990; PASCALE et al., 1997). Este aumento ocorre em consequência da ativação policlonal destas células pelas citocinas IL-1, IL-6 e TNF- α , cuja síntese encontra-se aumentada (PANTALEO et al., 1995; FAUCI et al., 1996). Níveis séricos elevados de IgA, durante a infecção pelo HIV, demonstraram valor preditivo da subsequente diminuição do número de linfócitos CD4+ (PHILLIPS et al., 1993). Contudo, este valor preditivo de níveis elevados de IgA é mais significativo nos estágios iniciais da infecção (SCHWARTLNDER et al., 1993).

1.7.3 Lipídeos

Os processos infecciosos, qualquer que seja o agente etiológico, podem induzir dislipidemias (SAMMALKORPI et al., 1988; ALVAREZ & RAMOS, 1986). Estas alterações no metabolismo lipídico, verificadas durante os processos infecciosos, podem ser resultantes da ação de citocinas como interferon alfa (IFN- α), IL-1 e TNF- α que modulam a resposta imunológica (FEINGOLD et al., 1989; GRUNFELD & FEINGOLD, 1991a; GRUNFELD & FEINGOLD, 1992; ZANGERLE et al., 1994).

As alterações lipídicas verificadas nos processos infecciosos, que incluem o aumento dos níveis séricos de triglicerídeos bem com a diminuição dos níveis séricos de colesterol total, HDL-colesterol e LDL-colesterol, foram descritas nos estágios iniciais da infecção pelo HIV e tornam-se mais evidentes com a progressão da infecção para AIDS (GRUNFELD et al., 1989; COODLEY & COODLEY, 1991; SHOR-POSNER, 1993; ZANGERLE et al., 1994). Fernandez-Miranda et. al. (1998) demonstraram que os níveis séricos de IFN- α e TNF- α apresentam correlação positiva com as concentrações plasmáticas de triglicerídeos e negativa com os níveis plasmáticos de HDL-colesterol, principalmente, em pacientes que apresentam número de linfócitos CD4+ menor que $400 \times 10^6/L$.

A elevação dos níveis séricos de triglicérides nestes processos pode ser causada pelo aumento da síntese hepática de ácidos graxos e, consequentemente a uma maior secreção de VLDL, pelo aumento da lipólise, sendo os ácidos graxos mobilizados, re-esterificados a triglicérides no fígado e re-secretados como VLDL, ou ainda, pela redução na velocidade de remoção da VLDL plasmática devido à menor atividade da lipase lipoprotéica (GRUNFELD et al., 1992a).

Os níveis séricos de colesterol total e LDL-colesterol podem estar diminuídos devido à ação do TNF e da IL-1, no sentido de estimular a expressão gênica e a função de receptores hepáticos de LDL, verificada por Sotpeck et. al. (1993), através de estudos realizados *in vitro* com células HepG2.

1.8 Tratamento anti-retroviral

A terapia anti-retroviral tem como objetivo prevenir a progressão da infecção pelo HIV e, portanto, prolongar e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos infectados (CARPENTER et al., 1997). Em termos práticos, isto implica na utilização da combinação de esquemas terapêuticos com o objetivo de reduzir ao máximo os níveis plasmáticos de ARN do HIV, pelo maior tempo possível, a fim de reverter ou diminuir o dano imunológico (DHHS, 2001; BRASIL, 2000). Neste contexto, além da combinação dos fármacos prescritos, a aderência dos pacientes ao esquema terapêutico proposto é o ponto crítico no sentido de maximizar a magnitude e a durabilidade do efeito do tratamento (HECHT, 1998). É, portanto, particularmente importante verificar-se o momento mais adequado para que o tratamento seja iniciado, visto que a terapia anti-retroviral é longa e incômoda, e que o não cumprimento adequado do esquema terapêutico prescrito, em relação às doses, horários, restrição de outras drogas, ou dieta, pode ser suficiente para que o HIV continue a se replicar em níveis que permitam o aparecimento de variantes resistentes àquele esquema terapêutico (MONTANER et al., 1999).

O Ministério da Saúde recomenda que a terapia anti-retroviral deva ser iniciada em pacientes que apresentam contagem de linfócitos CD4+ menor que 350/ μ L e que o esquema terapêutico inicial deva ser composto por, pelo menos, dois inibidores da transcriptase reversa, análogo de nucleosídeo (ITRN), podendo-se associar um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN), ou, um inibidor de protease viral (IP), em situações específicas. Contudo, em pacientes que apresentam contagem de linfócitos CD4+ entre 350 e 500/ μ L, o início da terapia anti-retroviral com esquema terapêutico duplo ou triplo, pode ser considerado, mesmo que a carga viral seja inferior a 30.000 cópias/mL. Entretanto, a decisão de se iniciar um dos esquemas terapêuticos recomendados pelo Ministério da Saúde (Quadro 1) não deve ocorrer com base em uma única avaliação do número de linfócitos CD4+ e da carga viral (BRASIL, 2000).

QUADRO 1: Esquemas recomendados para início da terapia anti-retroviral

Esquema terapêutico	Combinação de fármacos
2 ITRN	Zidovudina + Didanosina Estavudina + Didanosina
3 ITRN	Zidovudina + Lamivudina + Abacavir
2 ITRN + 1 ITRNN	Zidovudina + Didanosina + Efavirenz ou Nevirapina Estavudina + Didanosina + Efavirenz ou Nevirapina Estavudina + Lamivudina + Efavirenz ou Nevirapina
2 ITRN + 1 IP	Zidovudina + Didanosina + Indinavir ou Nelfinavir ou Ritonavir Zidovudina + Lamivudina + Indinavir ou Nelfinavir ou Ritonavir Estavudina + Didanosina + Indinavir ou Nelfinavir ou Ritonavir Estavudina + Lamivudina + Indinavir ou Nelfinavir ou Ritonavir
2 ITRN + 2 IP	Zidovudina + Didanosina + Indinavir + Ritonavir Zidovudina + Lamivudina + Indinavir + Ritonavir Estavudina + Didanosina + Indinavir + Ritonavir Estavudina + Lamivudina + Indinavir + Ritonavir

1.9 N-acetilcisteína

A N-acetilcisteína (NAC) é um precursor acetilado da L-cisteína, um aminoácido descoberto, na sua forma oxidada, por Wollatson em 1810 (WOLLATSON, 1810). A L-cisteína é, por sua vez, indispensável para a síntese de proteínas que apresentam grupos sulfidril e da glutathione, um tripeptídeo intracelular, encontrado em concentrações milimolares em todas as células e que constitui a principal defesa intracelular contra o estresse oxidativo (BEUTLER, 1989; DRÖGE et al., 1994).

Entretanto, a intervenção terapêutica com L-cisteína não é adequada para o tratamento da infecção pelo HIV porque se trata de uma substância instável que se oxida facilmente. Além disso, a forma oxidada da L-cisteína é pouco solúvel em água e sua absorção intestinal é reduzida. Contudo, a L-cisteína em sua forma acetilada, como N-acetilcisteína (NAC), apresenta maior resistência à oxidação (COTGREAVE, 1997) o que facilita sua utilização terapêutica.

Historicamente, a NAC é utilizada como agente mucolítico em doenças respiratórias crônicas e como antídoto nas intoxicações pelo acetaminofeno (paracetamol). Mais recentemente, estudos com animais e com humanos demonstraram

que a NAC é um potente antioxidante e um potencial agente terapêutico no tratamento de câncer, doenças cardíacas, intoxicações por metais, infecção pelo HIV e outras doenças, nas quais se verifica o aumento de espécies reativas de oxigênio ou dano oxidativo (COTGREAVE, 1997; N-ACETYLCYSTEINE, 2000).

Quando administrada por via oral, em doses de 600mg, a NAC é absorvida e metabolizada rapidamente pelo trato gastrointestinal e fígado, respectivamente, de modo que os seus níveis plasmáticos máximos são verificados uma hora após a ingestão, sendo que depois de 12 horas seus níveis plasmáticos são indetectáveis (DE CARO et al., 1989). Estes autores descrevem, ainda, que a biodisponibilidade da NAC, administrada por via oral na dose de 600mg/dia, é de aproximadamente 10% e não apresenta efeitos colaterais indesejáveis.

A glutatona protege as células da ação de agentes oxidantes, radicais livres e espécies reativas de oxigênio, tanto diretamente através de sua oxidação a dissulfeto de glutatona (ARUOMA et al., 1989), como através da ação das enzimas glutatona peroxidase e glutatona-S-redutase (STAAL et al., 1992, STAAL, 1998). Além disso, a manutenção da função dos linfócitos é particularmente dependente dos níveis adequados de glutatona, incluindo o aumento da proliferação das células T, a síntese de interleucina 2, a atividade citotóxica e a atividade *natural killer* (STAAL, 1992 et al., STAAL, 1998).

Estudos realizados com indivíduos soropositivos para o HIV, das diferentes categorias clínicas, demonstraram que estes apresentam diminuição significativa dos níveis de glutatona e cisteína no plasma (DRÖGE et al., 1988; ECK et al., 1989, STAAL et al., 1992), em linfócitos CD4+ e linfócitos CD8+ (ROEDERER et al., 1992; ROEDERER et al., 1993; DRÖGE, 1993) e em células mononucleares (WALMSLEY et al., 1997; STAAL et al., 1992a), em comparação àqueles verificados em indivíduos soronegativos.

Estudos, *in vitro*, demonstraram que a estimulação de células mononucleares por citocinas inflamatórias como o TNF e pelo acetado de forbol miristrato (PMA), resulta em redução significativa dos níveis intracelulares de glutatona e pode resultar na ativação do NF- κ B e, conseqüentemente, no aumento da replicação do HIV, os quais podem ser inibidos pela N-acetilcisteína, cisteína e por derivados da cisteína (STAAL et al., 1990; MIHM et al., 1991). Além destes, outros estudos referem-se à indução da transcrição do ARN do HIV, através de ativação do NF- κ B, por citocinas como TNF- α .

(BAEUERLE, 1991), IL-1 (OSBORN, 1989), IL-6 (STAAL, 1992) e espécies reativas de oxigênio (SCHRECK et al., 1991; PIETTE, 1994).

Em outros estudos, *in vitro*, realizados por Kalebic et. al. (1988), Roederer et. al. (1990), Ho & Douglas (1992) e Raju et. al. (1994), utilizando monócitos e células das linhagens U1 e ACH-2, U937, e MOLT 4 demonstraram que a adição de NAC, uma substância não tóxica que é comumente utilizada para repor os níveis de glutatona e outros tióis, resulta na inibição da ativação do NF- κ B e na inibição da transcrição do HIV, estimulada pelo TNF e pelo PMA. Estes estudos sugerem, ainda, que a NAC pode ser útil para reduzir a velocidade da progressão da infecção pelo HIV para AIDS. Além disso, Ho e Douglas (1992) sugeriram a realização de estudos, *in vivo*, para que sejam avaliados os benefícios terapêuticos decorrentes da suplementação de pacientes soropositivos para o HIV, submetidos ou não à terapia anti-retroviral. Entretanto, antes da realização de estudos *in vivo*, Malorni et. al. (1993) demonstraram, em estudo *in vitro* realizado com células da linhagem U937 cronicamente infectadas pelo HIV, que a NAC pode inibir a apoptose induzida pelo TNF. O aumento da morte celular, induzida pelo TNF- α e pelo estresse oxidativo foi também demonstrado, posteriormente, por Fernandez et. al. (1995) e Sandstrom et. al. (1994), respectivamente. Contudo, outros estudos *in vitro* demonstraram que o aumento dos níveis de TNF resulta na diminuição da vida-média de células (ADAMSON & BILLINGS, 1992).

Com base nos resultados dos estudos *in vitro*, foram realizados vários estudos *in vivo*, para avaliar os efeitos da suplementação de pacientes soropositivos para o HIV com NAC. Olivier (1995), suplementando 15 pacientes com doses que variaram de 600 a 1800mg/dia, durante 6 meses ou mais, de acordo com a tolerância digestiva de cada paciente, verificou diminuição significativa de linfócitos inviáveis e em apoptose, em comparação aos pacientes não suplementados, ou recentemente suplementados. Entretanto, é importante ressaltar que neste estudo os pacientes cuja contagem de linfócitos CD4⁺ se situava entre 50 e 350 células/ μ L foram submetidos, além da suplementação com NAC, à tratamento com AZT (400 a 600mg/dia) e rovamicina (6 X 10⁶ IU/dia).

Äkerlund et. al. (1996), em estudo duplo cego controlado por placebo realizado com 45 pacientes assintomáticos não submetidos à terapia anti-retroviral, verificaram que o grupo estudo, suplementado com 800mg/dia de NAC durante 4 meses, apresentou normalização dos níveis plasmáticos de cisteína, diminuição dos níveis de

TNF- α e menor redução dos níveis de linfócitos CD4+. Look et. al. (1998), em estudo randômico de fase II realizado com 24 pacientes assintomáticos, não submetidos à terapia anti-retroviral, verificaram aumento do percentual de linfócitos CD4+ e o aumento da relação CD4/CD8, em decorrência da diminuição da contagem de linfócitos CD8+, em um grupo de 13 pacientes submetidos ao tratamento com 1800mg/dia de NAC e 500 μ g de selenito de sódio, durante 24 semanas. Herzenberg et. al. (1997), em estudo realizado com 204 pacientes soropositivos para o HIV não submetidos à terapia anti-retroviral, classificados como assintomáticos, que apresentavam contagem de linfócitos CD4+ menor que 500 células/ μ L, verificaram que os pacientes submetidos durante 8 semanas à suplementação com 3.200mg a 8.000mg/dia de NAC, para repor os níveis de glutathione, apresentaram maior sobrevida que os pacientes não submetidos à suplementação

Em estudo mais recente realizado com pacientes classificados como assintomáticos não submetidos à terapia anti-retroviral, que apresentavam contagem de linfócitos CD4+ inferior a 500 células/ μ L, De Rosa et. al. (2000) verificaram que é possível restaurar os níveis de glutathione no plasma e em linfócitos CD4+ através da administração de 8.000mg/dia de NAC.

2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Estudos anteriores demonstraram que pacientes infectados pelo HIV, classificados como assintomáticos ou com AIDS apresentavam níveis de cisteína e glutathione diminuídos no plasma e em células mononucleares, quando comparados com aqueles verificados em indivíduos clinicamente saudáveis soronegativos para o HIV. O efeito inibidor da replicação viral, assim como a atividade imunomoduladora da N-acetilcisteína, verificada em diferentes estudos *in vitro*, sugere que pacientes infectados tratados com fármacos anti-retrovirais, quando suplementados com esse antioxidante, poderiam apresentar significativa inibição da progressão clínica da infecção pelo HIV, bem como significativa recuperação do sistema de defesa imune celular, permitindo assim maior sobrevida, sem a manifestação de doenças resultantes da depressão do sistema imune celular.

Portanto, o objetivo desse estudo, duplo cego controlado por placebo, foi investigar a associação do efeito inibidor da replicação viral dos anti-retrovirais com a atividade imunomoduladora da N-acetilcisteína, através de parâmetros virológicos, celulares, imuno-inflamatórios e bioquímicos em pacientes soropositivos para o HIV, submetidos à terapia anti-retroviral. Para a consecução do objetivo proposto, foram avaliados os níveis de ARN do HIV, linfócitos CD4+, linfócitos CD8+, relação CD4/CD8, TNF- α , IL-6, IL-8, β_2 microglobulina, haptoglobina, α_1 glicoproteína ácida, IgA, IgG, IgM, proteínas totais, albumina, globulinas, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, triglicerídeos, cisteína e glutathione reduzida, antes dos pacientes iniciarem o tratamento anti-retroviral (basal) e 60, 90 e 180 dias após o início da terapia anti-retroviral, acompanhada ou não da suplementação, via oral, com N-acetilcisteína 600 mg/dia.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Casuística

Participaram deste estudo 62 voluntários comprovadamente soropositivos para o HIV, diagnosticados por dois métodos com princípios metodológicos distintos e confirmados por imunofluorescência indireta, conforme recomendado pelo Ministério da Saúde e aceito pela Organização Mundial da Saúde (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1996), com indicação clínica para iniciarem o tratamento com drogas anti-retrovirais com base nos critérios determinados pela Coordenação Nacional de DST/AIDS. A triagem clínica dos pacientes foi realizada por médicos infectologistas do Ambulatório do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Nereu Ramos e do Ambulatório de DST/AIDS do Centro de Saúde II da Secretaria da Saúde do Município de Florianópolis. Os pacientes devidamente esclarecidos, que aceitaram participar do estudo, após assinarem o termo de consentimento, foram encaminhados ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina para realizarem a coleta de amostra de sangue para se determinar os níveis basais dos parâmetros laboratoriais propostos. A realização deste estudo, foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, conforme consta do processo nº 026/99, cujo parecer encontra-se em anexo (ANEXO 1).

Entre os 62 pacientes que participaram deste estudo verificaram-se 29 desistências e 3 exclusões. Os 29 pacientes que desistiram não retornaram para a colher nova amostra após 60 dias (21) e após 120 dias (8). As desistências foram decorrentes de efeitos colaterais indesejáveis das drogas que constituíram o “coquetel” anti-retroviral como indisposição gástrica, rush cutâneo, náuseas acompanhadas ou não de vômito (13), da utilização de drogas ilícitas ou alcoolismo (6), de transferência de residência para outra cidade (4), de problemas nas relações familiares (4) e da atividade profissional (2). As 3 exclusões foram decorrentes da verificação de rebote dos níveis de carga viral. Todos os pacientes que participaram deste estudo foram classificados como assintomáticos, de acordo com as Recomendações do Ministério da Saúde e como portador do HIV (Z-21) de acordo com o Código Internacional de Doenças (BRASIL, 2000; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1998). Os 30 pacientes que concluíram sua participação no estudo foram submetidos à terapia anti-retroviral conforme consta do quadro 2.

QUADRO 2. Protocolos dos tratamentos anti-retrovirais a que foram submetidos os pacientes durante o estudo.

Tratamento anti-retroviral	Grupo Controle n=16	Grupo Estudo n=14
AZT + 3TC + NVP	9	6
AZT + ddI + NVP	2	4
AZT + 3TC + ddI	1	-
AZT + 3TC	2	1
AZT + 3TC + IDV	2	2
ddI + 3TC + NFV	-	1

n = número de pacientes; AZT = zidovudina; 3TC = lamivudina; NVP = nevirapina; ddI = didanosina; NFV = nelfinavir

As amostras de sangue venoso dos pacientes foram colhidas por punção antero cubital, pela manhã, após jejum de 12 a 14 horas, utilizando-se sistema a vácuo. Foram colhidos, aproximadamente, 10 mililitros de sangue em tubo contendo heparina, 12 mililitros em tubos sem anticoagulante e 8 mililitros em tubos contendo EDTA.

Após esta coleta de sangue, todos os participantes deste estudo iniciaram o tratamento com as drogas anti-retrovirais prescritas pelos médicos, assim como iniciaram o tratamento com medicação suplementar, constituída de placebo ou N-acetilcisteína. O conteúdo era desconhecido pelos médicos, pelo pesquisador e pelos pacientes, portanto, o estudo realizado foi do tipo **duplo cego, randomizado, controlado por placebo**. Todos os pacientes que concluíram sua participação neste estudo apresentaram-se regularmente para acompanhamento clínico e terapêutico durante os 180 dias de duração do mesmo. Os pacientes submeteram-se, ainda, às coletas de sangue para determinação dos níveis basais de carga viral, linfócitos CD4+, linfócitos CD8+, relação CD4/CD8, linfócitos viáveis, linfócitos em apoptose, linfócitos inviáveis, TNF- α , IL-6, IL-8, proteínas totais, albumina, IgG, IgA, IgM, α_1 glicoproteína ácida, haptoglobina, β_2 microglobulina, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, triglicérides, cisteína e glutathione, 60 120 e 180 dias após o início dos tratamentos propostos, para avaliação dos mesmos.

Os pacientes que participaram do estudo foram divididos em dois grupos, de acordo com a medicação suplementar ingerida. O grupo controle foi constituído pelos pacientes que, além da medicação anti-retroviral, ingeriram placebo, enquanto o grupo

de estudo foi constituído pelos pacientes que, além da medicação anti-retroviral, ingeriram diariamente 600mg/dia de NAC durante a realização do estudo. A NAC utilizada neste estudo é produzida pela ZAMBON Laboratórios Farmacêuticos LTDA e comercializado com a denominação de Fluimicil®.

A dose diária de 600 mg foi utilizada neste estudo devido aos seguintes motivos:

(i) esta é a dose terapêutica recomendada para tratamentos prolongados (AQUILANI et al., 1985); (ii) os estudos de biodisponibilidade foram realizados com doses de 200 a 600 mg/dia (OLSON et al., 1988 DE CARO et al., 1989) e (iii) devido à ausência de efeitos colaterais indesejáveis em doses diárias de até 600mg (AQUILANI et al., 1985; OLIVIER, 1995).

3.2 Distribuição dos pacientes nos grupos estudados, de acordo com o sexo, a raça, a idade e a forma mais provável de infecção

Os pacientes ficaram distribuídos nos grupos estudados de acordo com o sexo, raça, idade e forma provável de transmissão da infecção conforme consta das tabelas 1 a 3.

TABELA 1. Distribuição dos pacientes de acordo com a idade, nos grupos estudados.

GRUPO	n	Média	Desvio Padrão	Mínima	Máxima
Controle	16	27,00	7,18	18	41
Estudo	14	34,64	8,45	21	54

n = Número de pacientes estudados.

TABELA 2. Distribuição dos pacientes de acordo com a forma provável de transmissão da infecção pelo HIV, nos grupos estudados.

GRUPO	Heterossexual		Homossexual		Usuário de Drogas Ilícitas		Transfusão de Sangue	
	N	%	n	%	N	%	n	%
Controle	12	75,00	1	6,25	2	12,50	1	6,25
Estudo	9	64,29	3	21,43	2	14,28	-	-

n = Número de pacientes estudados.

TABELA 3. Distribuição dos pacientes de acordo com o sexo e a raça, nos grupos estudados.

GRUPO	Feminino		Masculino		Branca		Negra	
	N	%	n	%	n	%	n	%
Controle	8	50,00	8	50,00	14	87,50	2	12,50
Estudo	5	35,71	9	64,29	11	78,57	3	21,43

n = Número de pacientes estudados.

3.3 Determinação dos níveis plasmáticos de ARN do HIV

A quantificação das partículas virais foi realizada por metodologia NASBA (*nucleic acid sequence-based amplification*) através do teste NucliSens HIV-1 QT, produzido pela Organon Teknika BV (Boxtel, NL), que é um teste de amplificação do ARN do HIV-1 presente na amostra. A quantidade do ARN amplificado é medida por eletroquimioluminescência (ECL).

O teste NucliSens HIV-1 QT compreende quatro conjuntos reativos diferentes, um para cada fase distinta:

- NucliSens Lysis Buffer* para a liberação de ácidos nucleicos
- NucliSens HIV QT* para o isolamento dos ácidos nucleicos
- NucliSens HIV QT* para a amplificação dos ácidos nucleicos
- NucliSens HIV QT* para a detecção dos ácidos nucleicos

A liberação dos ácidos nucleicos é realizada através da adição de 2000µL de amostra de plasma ao tampão de lise, que contém tiocianato de guanidina e Triton X-100. Nesta etapa são desintegradas quaisquer partículas virais e células, bem como, inativadas as ARNs e ADNases presentes na amostra. Aos ácidos nucleicos liberados, presentes no tampão de lise, são adicionados três ARN sintéticos (Qa, Qb e Qc) de concentração conhecida, respectivamente, alta, média e baixa, os quais servem como calibradores internos. Cada um destes ARN sintéticos, utilizados como calibradores internos, difere do ARN do HIV de tipo selvagem (WT, do inglês *wild type*), presente na amostra, em apenas uma pequena sequência de bases. Em meio de elevada concentração salina, os ácidos nucleicos presentes no tampão ligam-se ao dióxido de silício adicionado à solução. As partículas de dióxido de silício funcionam como fase sólida e são lavadas várias vezes com o tampão de lavagem (2X), etanol 70% (2X) e

acetona (1X). Em seguida, os ácidos nucleicos são eluídos da fase sólida com tampão de eluição.

A amplificação dos ácidos nucleicos eluídos baseia-se na transcrição repetida, onde são sintetizadas múltiplas cópias de cada HIV de tipo selvagem e da sequência alvo do calibrador de ARN, pela polimerase de ARN do T7, através de uma molécula de ADN intermediária que contém o promotor de cadeia dupla para a polimerase de ARN do T7. Cada cópia formada entra em um novo ciclo de amplificação. A metodologia utilizada não requer separação de cadeias, deste modo, o processo de amplificação é isotérmico e contínuo.

A detecção do ARN do HIV-1 presente na amostra baseia-se no princípio da eletroquimioluminescência do leitor *NucliSens Reader*. Para diferenciar os ARN amplificados (WT, Qa, Qb e Qc) adicionam-se alíquotas da amostra a quatro diferentes soluções de hibridização específicas para um dos ARN amplificados. Os ARN são hibridizados com esferas-oligo (um oligo ligado a esferas revestidas com estreptavidina) e uma sonda marcada com rutênio. As esferas paramagnéticas que transportam as sondas hibridizadas amplificadas são capturadas à superfície de um eletrodo por meio de um campo magnético. A voltagem aplicada ao eletrodo desencadeia a reação de eletroquimioluminescência. A luz emitida pelas sondas hibridizadas marcadas com rutênio é proporcional à quantidade de ARN amplificado. Os cálculos baseados nas quantidades relativas dos quatro ARN amplificados revelam a quantidade de ARN do HIV originalmente presente na amostra.

3.4 Contagem de linfócitos CD4+ e CD8+

As contagens de linfócitos CD4+ e CD8+ foram realizadas através de citômetro de fluxo modelo Facs CountTM (*Becton Dickinson U.S.A.*), em amostras de sangue total, colhidas em tubos contendo EDTA, por sistema de vácuo, utilizando conjuntos reativos contendo anticorpos monoclonais CD4/CD3 e CD8/CD3 (*Becton Dickinson U.S.A.*) para quantificar os linfócitos CD3+, CD4+ e CD8+. A relação CD4/CD8 foi obtida pela divisão do número de linfócitos CD4+ pelo número de linfócitos CD8+. Para calibração do sistema foram utilizados os conjuntos FACSCountTM Control que contém os controles: zero, baixo, médio e alto. As contagens de linfócitos CD4+ e CD8+ foram realizadas no Laboratório Didático do Departamento de Análises Clínicas, da Universidade Federal de Santa Catarina.

3.5 Isolamento das células mononucleares

Após centrifugação do sangue a 1500 rpm (378 g) por 15 minutos, a camada de glóbulos brancos formada, entre o plasma e as hemácias, foi removida com pipeta de Pasteur e ressuspensa com 8 mL de solução salina tamponada com fosfato 0,01M (PBS), pH 7,4. Em seguida, a suspensão de células, contendo leucócitos e hemácias, foi transferida lentamente para outro tubo contendo 2,5 mL de Ficoll-Paque, densidade 1,077 g/mL (*Sigma Chemical Company, Sant Louis, U.S.A.*) e centrifugadas a 1500 rpm (378 g) durante 20 minutos em centrífuga clínica Celm, modelo LS-II. A camada de células localizada entre o tampão e o Ficoll-Paque foi retirada com pipeta de Pasteur, lavada duas vezes em PBS e sedimentada por centrifugação a 1000 rpm (168 g) por 10 minutos. Após, as células mononucleares terem sido ressuspensas em meio RPMI 16 com 25 mM de HEPES e 2 mM de L-glutamina (*Sigma Chemical Company, Sant Louis, U.S.A.*), suplementado com 10% com soro bovino fetal inativado pelo calor, adicionou-se 10 UI/mL de penicilina, 10 µg/mL de estreptomicina e 2,5 µg/mL de Fungison.

3.6 Estimulação das células mononucleares

As células mononucleares (5×10^5) foram mantidas em 2,0 mL de meio RPMI 1640 com 25 mM de HEPES e 2 mM de L-glutamina (*Sigma Chemical Company, Sant Louis, U.S.A.*), suplementado com 10% de soro bovino fetal inativado pelo calor (*Sigma Chemical Company, Sant Louis, U.S.A.*), 10 IU/mL de penicilina, 10 µg/mL de estreptomicina e 2,5 µg/mL de Fungison, durante 48 horas a 37° Celsius, em estufa com 5% de CO₂.

3.7 Ensaio para verificação da viabilidade e apoptose de linfócitos

A determinação dos linfócitos viáveis, em apoptose e mortos foi realizada utilizando-se o conjunto reativo para determinação de viabilidade e citotoxicidade LIVE/DEAD® (L-3224), contendo calceína AM e homodímero-1 de etídio (EthD-1) (*Molecular Probes Incorporation, Eugene, Oregon, EUA*).

Neste método, as células viáveis são distinguidas pela presença de atividade intracelular da esterase, a qual é determinada pela conversão enzimática da calceína AM não fluorescente, que penetra na célula através de sua membrana íntegra, em calceína intensamente fluorescente. A fluorescência da calceína polianiónica é retida nas células

viáveis, produzindo nestas uma intensa e uniforme fluorescência verde. Nas células em processo de morte celular verifica-se, progressivamente, menor atividade das esterases e maiores alterações físicas e/ou bioquímicas da membrana celular. Em consequência destas alterações, as células em apoptose tornam-se progressivamente incapazes de impedir a entrada de EthD-1, o qual tem sua fluorescência aumentada em 40 vezes após ligar-se aos ácidos nucleicos, produzindo deste modo, uma fluorescência vermelha. As células inviáveis, por apresentarem atividade esterásica são marcadas intensamente pelo EthD-1, o que as distingue das demais células.

Neste estudo, para a avaliação da viabilidade, através do conjunto reativo *LIVE/DEAD*[®] (L-3224), as células mononucleares foram mantidas em 2,0 mL de meio RPMI 1640 com 25 mM de HEPES e 2 mM de L-glutamina, suplementado com 10% de soro bovino fetal inativado, 10 IU/mL de penicilina, 10 µg/mL de estreptomicina e 2,5 µg/mL de Fungison, durante 48 horas a 37° Celsius, em estufa com atmosfera com 5% de CO₂. Após este tempo, as células foram lavadas por centrifugação a 1000 rpm (168 g) por 10 minutos e ressuspensas com solução de PBS pH 7,4. Após a segunda centrifugação, as células foram marcadas com 200 µL da solução de uso de calceína AM 1 µM e brometo de etídio 8 µM em solução de PBS, pH 7,4. Após 5 minutos em repouso, o ensaio de viabilidade das células foi realizado no Laboratório Médico Santa Luzia, em citômetro de fluxo modelo FACSCallibur (*Becton Dickinson Immunocytometry Systems, San Jose, CA, U.S.A.*), através de dois programas, o CELLQuest e o PAINT-A-GATE.

Inicialmente, após as células mononucleares marcadas serem adquiridas no citômetro de fluxo modelo FACSCallibur (*Becton Dickinson. U.S.A.*), através do programa CELLQuest, as células e/ou estruturas foram selecionadas de acordo com o seu volume e sua granulosidade, sendo que as células e/ou estruturas maiores, entre os quais encontram-se os monócitos, foram excluídas visto que a análise de sua viabilidade não foi objeto deste estudo. A seleção inicial das células foi realizada conforme pode ser observado na figura 4.

Na figura 5 verifica-se que entre as células selecionadas existem três grupos distintos, os quais podem ser classificados como: a) as células viáveis, que constituem o grupo de células localizadas no quadrante inferior direito e que foram marcadas mais intensamente pela calceína; b) as células em apoptose, que constituem o grupo de células localizado no quadrante inferior esquerdo e que foram marcadas pela calceína e

pelo EthD-1, com intensidade variada, de acordo com o estágio do processo de apoptose em que se encontram e c) as células mortas, que se encontram nos quadrantes superiores, as quais foram intensamente marcadas pelo brometo de etídio. Entretanto, é importante ressaltar que este programa não permite excluir todas as células e/ou estruturas que não se deseja analisar, bem como não permite quantificar cada um dos grupos descritos anteriormente. Portanto, as imagens das células e/ou estruturas selecionadas devem ser salvas em arquivo específico de modo que seja possível a sua análise através de outro programa, o PAINT-A-GATE

FIGURA 4. Seleção das células e/ou estruturas, de acordo com o seu volume e sua granulosidade, através do programa CELLQuest.

No PAINT A GATE realiza-se novamente a seleção das células e/ou estruturas de acordo com o seu volume e sua granulosidade, como pode ser observado na figura 6. Assim, as células mononucleares maiores, como os monócitos e as células que apresentam granulações, como os segmentados, que não foram separadas através do isolamento das células mononucleares pelo Ficoll-Paque, foram excluídas. Deste modo pode-se afirmar, com elevado grau de confiabilidade, que foi avaliada a viabilidade dos linfócitos.

FIGURA 5. Distribuição das células e/ou estruturas selecionadas, através do CELLQuest, de acordo com a intensidade com que estas foram marcadas pela calceína e/ou brometo de etídio

FIGURA 6. Células selecionadas e analisadas através do PAINT A GATE, de acordo com o seu volume e sua granulosidade.

Na tela, que constitui a figura 7, visualiza-se, todas as células (linfócitos) selecionadas, distribuídas de acordo com a sua granulosidade e a intensidade com que foram marcadas pela calceína. É importante ressaltar, contudo, que as imagens dos linfócitos nestas duas etapas da análise de sua viabilidade celular ainda não apresentam a coloração que é observada nas figuras 6 e 7.

Na imagem correspondente à figura 8 observa-se que a distribuição das células é semelhante àquela verificada na figura 5. Entretanto, o programa PAINT-A-GATE permite que os linfócitos dos três grupos distintos sejam selecionados e coloridos. Inicialmente são, então, excluídas as estruturas que se concentram próximo ao eixo y, visto que são, provavelmente, fragmentos celulares restantes. Em seguida colorimos os linfócitos marcados mais intensamente com calceína, que constituem o grupo localizado mais à direita, em verde. Após esta etapa, os linfócitos marcados mais intensamente pelo brometo de etídio, que formam o grupo localizado na parte superior, foram coloridos de vermelho, e os linfócitos marcados gradativamente com menos intensidade pela calceína e com mais intensidade pelo brometo de etídio, que constituem o grupo intermediário, foram coloridos de branco, mas que, em consequência do fato de o fundo da imagem na tela do computador ser negra, aparecem na figura 8 como pontos negros.

FIGURA 7. Distribuição das células selecionadas, através do PAINT A GATE, de acordo com a sua granulosidade e a intensidade com que foram marcadas pela calceína.

Assim, após a seleção das células e/ou estruturas através do CELLQuest e do PAINT A GATE, considerando sempre a granulosidade e o seu volume, e a exclusão final das estruturas que se encontram muito próximas ao eixo *y*, ou seja, foram marcadas praticamente apenas pelo brometo de etídio, pode-se afirmar, com elevado grau de certeza, que serão analisados apenas os linfócitos (Figura 8).

FIGURA 8. Distribuição dos linfócitos, obtida através do PAINT A GATE, de acordo com a intensidade de sua marcação pela calceína e/ou pelo brometo de etídio.

FIGURA 9. Distribuição gráfica dos linfócitos, obtida através do PAINT A GATE, de acordo com a intensidade de sua marcação pelo brometo de etídio.

A avaliação da viabilidade celular através do equipamento FACSCallibur, utilizando os recursos dos programas CELLQuest e PAINT A GATE, permite, ainda, visualizar a distribuição gráfica dos linfócitos marcados com calceína e brometo de etídio (Figuras 9 e 10).

FIGURA 10. Distribuição gráfica dos linfócitos, obtida através do PAINT A GATE, de acordo com a intensidade de sua marcação pela calceína.

FIGURA 11. Resultado final da avaliação da viabilidade celular de linfócitos.

Ao final da avaliação da viabilidade celular dos linfócitos, realizada como descrito, obtém-se a proporção (%) dos linfócitos viáveis, em processo de apoptose e inviáveis (Figura 11). Entretanto, é importante assinalar que os linfócitos não marcados

com uma das cores escolhidas são reconhecidos como eventos não classificados, devendo-se então proceder a correção da falha através da marcação com calceína e brometo de etídio, utilizando-se o PAINT A GATE.

O conjunto reativo *LIVE/DEAD*[®] (L-3224), contendo calceína AM e homodímero-1 de etídio (EthD-1) (*Molecular Probes Incorporation, Eugene, Oregon, EUA*), utilizado neste estudo, foi desenvolvido para quantificar simultaneamente células viáveis e células mortas, mas pode também ser utilizado para quantificar células em apoptose (JACOBSEN, 1996; WEIL, 1996; MOLECULAR PROBES INCORPORATION, 1999). Entretanto, é importante ressaltar que este método não é específico para quantificar células em apoptose.

Através deste método, as células viáveis são distinguidas das células inviáveis pela presença de atividade intracelular da esterase, a qual é determinada pela conversão enzimática da calceína AM não fluorescente, visto que a membrana celular íntegra é permeável a calceína, mas impermeável ao EthD-1. As células inviáveis, por apresentarem alterações físicas e químicas a membrana celular, permitem a entrada de EthD-1, o qual tem sua fluorescência aumentada em 40 vezes após ligar-se aos ácidos nucleicos, produzindo deste modo uma fluorescência vermelha nas células inviáveis (MOLECULAR PROBES INCORPORATION, 1999). Entretanto, as células em apoptose por apresentarem, ainda atividade esterásica e, também, alterações físicas e químicas variáveis na membrana celular são marcadas tanto pela calceína AM como pelo EthD-1.

Outro método para avaliar células em apoptose, utiliza a anexina-V e iodeto de propídio. A utilização da anexina-V como marcador de células em apoptose fundamenta-se na externalização da fosfatidilserina e da fosfatidiletanolamina, um evento característico das modificações verificadas na superfície celular durante este processo (KOOPMAN, et al., 1994; MARTIN et al., 1995; LECOEUR et al., 1997). Entretanto, é importante ressaltar que a razão pela qual a fosfatidilserina aparece na superfície externa das células não foi, ainda, estabelecida (WILLINGHAM, 1999), apesar de Rimón et. al. (1997) terem demonstrado que a inibição da atividade das caspases responsáveis pela apoptose inibe, também, o aparecimento da fosfatidilserina na superfície das células. Contudo, a marcação da fosfatidilserina pela anexina-V é verificada em apenas 1/3 das células em apoptose e também pode ser verificada nos processos de necrose (WILLINGHAM, 1999).

Além destes métodos, outros utilizando para a marcação das células o alaranjado de acridina com brometo de etídio ou, ainda, 7-aminoactinomicina (7-AAD) foram desenvolvidos e utilizados para se avaliar os níveis de apoptose de células mononucleares em pessoas infectadas pelo HIV (OLIVIER, 1995; GOUGEON, 1996).

Gatti et. al. (1998) comparando métodos que utilizam anexina-V para marcar a apoptose, em células aderentes, com métodos que utilizam calceína concluíram que os métodos utilizando anexina-V podem ser menos sensíveis. No entanto, Willingham (1999) descreve que nenhum dos métodos desenvolvidos recentemente para detectar a apoptose, o que inclui os métodos aqui citados, deve ser considerado como um método perfeito, ou seja, com alta especificidade e sensibilidade e que, ironicamente os ensaios mais específicos são, talvez, os mais antigos como, por exemplo, os testes de TUNEL e ISNT (*in situ nick translation*).

3.8 Fracionamento do sangue

O soro e o plasma foram obtidos por centrifugação do sangue, em centrífuga clínica Celm, modelo LS-II, a 2500 rpm (1050g), durante 10 minutos. O soro e o plasma obtidos foram novamente centrifugados, por 10 minutos a 2500 rpm (1050 g), para evitar a contaminação com hemácias. As determinações séricas de proteínas totais, albumina, α_1 - glicoproteína ácida, haptoglobina, triglicérides, colesterol total, HDL colesterol, o isolamento e a cultura das células mononucleares foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário, da Universidade Federal de Santa Catarina.

3.9 Armazenamento das amostras de soro para determinação de cisteína e glutathiona reduzida

As amostras de soro para a determinação de cisteína e glutathiona reduzida foram armazenadas, no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, em tubos de crio-armazenamento a -80° Celsius em congelador horizontal modelo ULT 2090-3-D14 produzido pela Revco Scientific Incorporation, Asheville U.S.A.

3.10 Determinação dos níveis séricos das citocinas (TNF- α , IL-6 E IL-8) e da β_2 microglobulina

Os níveis séricos das citocinas TNF- α , IL-6 e IL-8 e da β_2 microglobulina foram determinados através de ensaio enzimático imunométrico quimioluminescente de fase sólida, utilizando-se conjuntos reativos *IMMULITE[®] TNF- α* , *IMMULITE[®] IL-6*, *IMMULITE[®] IL-8* e *IMMULITE[®] Beta-2 Microglobulin*, produzidos pela DPC[®] (*Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, U.S.A.*). As amostras de soro para determinação das citocinas foram armazenadas por até 80 dias a -80° Celsius em congelador horizontal modelo ULT 2090-3-D14 produzido pela Revco Scientific Incorporation, Asheville U.S.A.

3.11 Determinação dos níveis séricos de haptoglobina, α_1 glicoproteína ácida, IgA, IgG e IgM

Os níveis séricos de haptoglobina, α_1 glicoproteína ácida, IgA, IgG e IgM foram determinados por nefelometria, utilizando-se anti-soros específicos produzidos pela Beckman Instruments Inc. USA. As determinações foram realizadas em analisador automático modelo Array[®] 360 System produzidos pela Beckman Instruments Inc. Brea, CA. U.S.A..

3.12 Determinação dos níveis séricos de proteínas totais, albumina e globulinas

Os níveis séricos de proteínas totais e de albumina foram determinados pelo método do biureto modificado por Henry et. al. (1957) e pelo método de púrpura de bromocresol descrito por Carter et. al. (1970) e Louderback et. al. (1968), produzido pela Dade Behring Incorporation, Newark, U.S.A.. Os níveis séricos das globulinas foram obtidos subtraindo-se a concentração de albumina da concentração de proteínas totais. A determinação da concentração sérica de proteínas totais e albumina foi realizada através do sistema automático Dimension AR[®] da Dade Behring Incorporation Newark, U.S.A..

3.13 Determinação dos níveis séricos de colesterol total, do colesterol das frações lipoprotéicas e dos triglicerídeos

Os níveis séricos de colesterol total foram determinados por método enzimático, através de conjunto reagente produzido pela Dade Behring Incorporation Newark, U.S.A.. Na determinação do colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol), foram inicialmente precipitadas as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e de muito baixa densidade (VLDL), em pH 5,7, pela adição do reativo fosfotúngstico tamponado, produzido pela Dade Behring Incorporation Newark, U.S.A.. A centrifugação do soro pré-tratado resulta em um sobrenadante límpido que contém o HDL-colesterol. O HDL-colesterol é determinado através do mesmo conjunto reagente utilizado para a determinação dos níveis séricos de colesterol total. Os níveis séricos de LDL-colesterol foram obtidos através da fórmula de Friedewald (FRIEDEWALD, 1972):

$$\text{LDL-colesterol} = \text{colesterol total} - (\text{triglicérides} \div 5 + \text{HDL-colesterol})$$

Os níveis séricos de VLDL-colesterol foram obtidos através da divisão da concentração de triglicérides por 5 (cinco).

Os níveis séricos dos triglicerídeos foram determinados por método enzimático, através de conjunto reagente produzido pela Dade Behring Incorporation Newark, U.S.A..

As determinações dos níveis séricos de colesterol total e HDL-colesterol e triglicérides foram realizadas através do sistema automático de química clínica Dimension AR® da Dade Behring Incorporation Newark, U.S.A..

3.14 Determinação dos níveis séricos de cisteína e glutatona reduzida

Os níveis séricos de cisteína e glutatona reduzida foram determinados por eletroforese capilar conforme descrito por Vecchione et. al. (1999), através do sistema de eletroforese capilar Biofocus® (Bio Rad Laboratories Incorporation, Califórnia, USA).

3.15 Análise estatística

As hipóteses de constância, coincidência e paralelismo, que avaliam o efeito dos fatores tempo, tratamento e a interação entre os fatores tempo e tratamentos foram testadas através de análise de variância multivariada de medidas repetidas através dos testes de Wilks' Lambda, Pillai's Trace, Hotelling-Lawley Trace e Roy's Greatest Root, utilizando-se os programas SPSS 10[®] e SAS 8e[®]. Quando foi observada significância estatística, prosseguiu-se a análise através de comparações pelos testes dos Contrastes de Helmert, Contraste de Perfil e Contraste de Diferença (GUPTA, 1998; DAVIDIAN, 1999)

Os resultados das análises dos testes das hipóteses de constância, coincidência e paralelismo foram apresentadas em figuras (capítulo 6) que demonstram o comportamento dos parâmetros virológicos, celulares, imuno-inflamatórios e bioquímicos investigados nos dois grupos estudados, bem como, descritivamente através de tabelas (Anexo 2) contendo a média, o desvio padrão, o valor máximo e o valor mínimo. Foram realizadas análises de correlação e os testes de significância foram feitos através de Correlação de Pearson.

As médias de cisteína e glutathiona do grupo de indivíduos hígidos foram comparadas com as médias dos grupos controle e estudo, aos 180 dias de tratamento, através de análise de variância.

Nesse estudo, foi utilizado o nível de significância de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1 Constituição dos grupos

Os grupos foram constituídos de forma aleatória, visto que o estudo realizado foi do tipo **duplo cego, randomizado e controlado com placebo**.

4.2 Níveis plasmáticos de ARN do HIV

A análise de variância multivariada de medidas repetidas mostrou que as médias dos níveis plasmáticos de ARN do HIV-1 apresentaram diminuição significativa em consequência do tempo de tratamento, nos grupos estudados ($p=0,0045$). Os pacientes do grupo estudo apresentaram, aos 60 dias de tratamento anti-retroviral, média dos níveis de ARN do HIV-1 significativamente menores que a média dos níveis basais. Aos 120 dias de tratamento, verificou-se diminuição significativa da média em relação à média basal e aquela verificada aos 60 dias de tratamento. Entretanto, entre 120 e 180 dias de tratamento não se verificou diminuição significativa da média dos níveis plasmáticos de ARN do HIV-1 (Figura 12).

O grupo estudo apresentou, aos 60 dias de tratamento, diminuição significativa da média de níveis plasmáticos de ARN do HIV-1 em relação à média dos níveis basais. Aos 120 dias de tratamento esta média foi menor que aos 60 dias de tratamento, mas esta diferença não foi significativa. Entretanto, aos 180 dias de tratamento verificou-se média maior que aquela verificada após 120 dias de tratamento, mas esta diferença, também, não foi significativa. Assim sendo, aos 120 e 180 dias de tratamento a média dos níveis plasmáticos de ARN do HIV-1 foi semelhante àquela verificada aos 60 dias, mas verificou-se diminuição significativa em relação à média basal (Figura 12).

Entretanto, os resultados da determinação dos níveis plasmáticos de ARN do HIV-1 não caracterizaram diferença entre os tratamentos a que os dois grupos de pacientes foram submetidos ($p=0,2587$), bem como não se verificou interação entre os fatores tempo e tratamentos ($p=0,1732$) (Figura 12).

4.3 Número de linfócitos CD4+

A determinação do número de linfócitos CD4+ demonstrou aumento significativo em consequência do tempo de tratamento nos dois grupos estudados ($p=0,0003$). Os pacientes dos dois grupos apresentaram, aos 60 dias de tratamento, aumento significativo

FIGURA 12. ARN do HIV-1 nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; n=14) ou não (Grupo Controle; n=16) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p = 0,0045$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p = 0,2587$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p = 0,1732$).

das médias de contagens do número de linfócitos CD4⁺ em relação às respectivas médias basais. Entretanto, aos 120 e 180 dias de tratamento não se verificou alteração significativa do número de linfócitos CD4⁺ em relação às médias verificadas aos 60 dias de tratamento, respectivamente. Entretanto, os resultados das determinações quantitativas do número de linfócitos CD4⁺ não caracterizaram diferença entre os tratamentos a que os dois grupos foram submetidos ($p = 0,3700$), bem como não se verificou diferença significativa entre os fatores tempo e tratamentos ($p = 0,3763$) (Figura 13).

FIGURA 13. Número de linfócitos CD4+ nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; p=14) ou não (Grupo Controle; p=16) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p = 0,0003$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p = 0,3700$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p = 0,3763$).

Valores de referência para o método utilizado: 540 a 1200 células/μL (BOFILL et al., 1992).

4.4 Número de linfócitos CD8+

As determinações de linfócitos CD8+ aos 60, 120 e 180 dias de tratamento anti-retroviral não apresentaram alteração significativa, quando comparados com os níveis séricos basais destas células nos dois grupos estudados ($p = 0,7205$). Os resultados mostram, ainda, que as contagens do número de linfócitos CD8+ no sangue não caracterizaram diferença significativa entre os tratamentos aos quais os grupos de pacientes foram submetidos ($p = 0,5973$), bem como, não se verificou interação entre os fatores tempo e tratamentos ($p = 0,4209$) (Figura 14).

FIGURA 14. Número de linfócitos CD8+ nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; n=14) ou não (Grupo Controle; n=16) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Não houve efeito significativo do fator tempo ($p = 0,7205$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p = 0,5973$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p = 0,4209$).

Valores de referência para o método utilizado: 500 a 800 células/μL (BOFILL et al., 1992).

4.5 Relação entre o número de linfócitos CD4+ e o número de linfócitos CD8+

A relação entre o número de linfócitos CD4+ e linfócitos CD8+ apresentou aumento significativo em consequência do tempo de tratamento, nos dois grupos estudados ($p = 0,0003$). Aos 180 dias de tratamento, verificou-se, nos dois grupos, aumento significativo das médias das relações CD4/CD8, em relação àquelas verificadas nos tempos basais. Aos 60 e 120 de tratamento, esta relação não apresentou alteração

significante no grupo estudo, enquanto no grupo controle esta diferença foi significativa. Contudo, os resultados da relação CD4/CD8 não caracterizaram diferença significativa entre os tratamentos a que os dois grupos foram submetidos ($p=0,5301$), bem como não se verificou diferença significativa da interação entre os fatores tempo e tratamentos ($p=0,4497$) (Figura 15).

FIGURA 15. Relação linfócitos CD4+/CD8+ nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; $n=14$) ou não (Grupo Controle; $n=16$) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p=0,0003$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p=0,5301$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p=0,4497$).

Valores de referência para o método utilizado: $> 1,0$ (BOFILL et al., 1992).

4.6 Níveis de linfócitos viáveis

A determinação da viabilidade dos linfócitos revelou aumento significativo das médias dos níveis de linfócitos viáveis em decorrência do tempo de tratamento, nos dois grupos

estudados ($p=0,0013$). No grupo estudo, verificou-se aos 120 e 180 dias de tratamento aumento significativo dos níveis de linfócitos viáveis, em relação à média basal e à média verificada aos 60 dias de tratamento. No grupo controle, verificou-se, apenas aos 180 dias de tratamento, aumento significativo da média dos níveis de linfócitos viáveis, em relação aos níveis basais e àqueles verificados aos 60 dias de tratamento.

FIGURA 16. Linfócitos viáveis nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; $n=14$) ou não (Grupo Controle; $n=16$) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p<0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p=0,0013$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p=0,4215$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p=0,4397$).

A média dos níveis de linfócitos viáveis, verificada no grupo controle, aos 120 dias de tratamento, não apresentou diferença significativa quando comparada com a média basal e com aquelas verificadas aos 60 e 180 dias de tratamento. Os resultados da determinação dos níveis de viabilidade dos linfócitos não indicam diferença significativa

entre os tratamentos ($p=0,4215$), bem como, não indicam a ocorrência de interação entre os fatores tempo e tratamentos ($p=0,4397$) (Figura 16).

4.7 Níveis de linfócitos em apoptose

A determinação dos níveis de apoptose dos linfócitos apresentou diminuição significativa em consequência do tempo de tratamento, nos grupos estudados ($p=0,0125$). Nos dois grupos verificaram-se níveis progressivamente menores de apoptose em consequência do tempo a que estavam submetidos aos tratamentos.

FIGURA 17. Linfócitos em apoptose nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; $n=14$) ou não (Grupo Controle; $n=16$) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p<0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p=0,0125$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p=0,4523$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p=0,9405$).

No grupo controle observou-se, aos 120 e 180 dias de tratamento, diminuição significativa dos níveis de apoptose em relação àqueles observados aos 60 dias de tratamento e antes de se iniciarem os tratamentos. O grupo estudo apresentou, apenas aos 180 dias de tratamento, diminuição significativa dos níveis de apoptose, quando comparado com aquele verificado no tempo basal. A média dos níveis de apoptose verificada aos 60 e 120 dias de tratamento, não apresentou alteração significativa em relação à média basal e a média dos níveis observados após 180 dias de tratamento (Figura 17).

Entretanto, assim como os resultados das determinações anteriores, os níveis de apoptose não caracterizaram diferença significativa entre os tratamentos a que os dois grupos de pacientes foram submetidos ($p=0,4523$), bem como não se verificou efeito significativo da interação entre os fatores tempo e tratamentos ($p=0,9405$) (Figura 17).

4.8 Níveis de linfócitos inviáveis

Os ensaios de viabilidade celular não apresentaram variação significativa dos níveis de linfócitos inviáveis em consequência do tempo de tratamento, nos grupos estudados ($p=0,2486$), bem como, também não foram verificadas diferenças significantes que caracterizassem diferença entre os tratamentos ($p=0,3988$), ou, da interação entre os fatores tempo e tratamentos a que os dois grupos foram submetidos ($p=0,2474$) (Figura 18).

4.9 Níveis séricos de TNF- α

As médias dos níveis séricos de TNF- α apresentaram diminuição significativa em consequência do tempo de tratamento nos dois grupos estudados ($p=0,0001$). As médias dos níveis de TNF- α verificadas aos 60 dias de tratamento apresentaram diferença significativa em relação às médias basais e aquelas verificadas aos 120 e 180 dias de tratamento nos dois grupos estudados. Mas quando comparamos a média dos níveis séricos verificados aos 180 dias de tratamento com aqueles observados aos 120 dias de tratamento não se caracterizou diferença significativa. A determinação dos níveis séricos de TNF- α não permitiu detectar diferença entre os dois tratamentos ($p=0,6495$), bem como a ocorrência de interação entre os fatores tempo e tratamentos ($p=0,6626$) (Figura 19).

FIGURA 18. Linfócitos inviáveis nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; n=14) ou não (Grupo Controle; n=16) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Não houve efeito significativo do fator tempo ($p = 0,2486$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p = 0,3988$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p = 0,2474$).

4.10 Níveis séricos de IL-6

A determinação dos níveis séricos de IL-6 não apresentou variação significativa em consequência do tempo de tratamento, nos grupos estudados ($p = 0,1196$). Bem como, também não foram verificadas diferenças significativas que caracterizassem diferença entre os tratamentos ($p = 0,4113$) ou da interação entre os fatores tempo e tratamentos a que os dois grupos foram submetidos ($p = 0,4311$) (Figura 20). É, contudo importante ressaltar que apenas 5 dos 30 pacientes estudados apresentaram níveis séricos basais superiores ao limite de detecção da metodologia utilizada (5,0 pg/mL) e

que após o início dos tratamentos, apenas um paciente apresentou, aos 180 dias de tratamento, nos dois grupos estudados, níveis séricos superiores a 5,0 pg/mL (Anexo 4, Quadro 9).

FIGURA 19. TNF- α nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; n=14) ou não (Grupo Controle; n=16) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p = 0,0001$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p = 0,6495$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p = 0,6626$).

Valores de referência para o método utilizado: até 8,1 pg/mL (DIAGNOSTIC PRODUCTS CORPORATION, 2000a).

4.11 Níveis séricos de IL-8

A determinação dos níveis séricos de IL-8 permitiu verificar a diminuição da média dos níveis séricos deste marcador em consequência dos tratamentos dos pacientes dos dois grupos estudados ($p = 0,0001$). As médias dos níveis séricos verificados aos 60

dias de tratamento nos dois grupos estudados apresentaram diminuição significativa em relação às respectivas médias basais. As médias verificadas aos 120 e 180 dias de tratamento, por sua vez, apresentaram diminuição significativa em relação às verificadas aos 60 dias de tratamento. Contudo, a diferença entre as médias verificadas aos 120 e 180 dias de tratamento não foi significativa.

FIGURA 20. IL-6 nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; n=14) ou não (Grupo Controle; n=16) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Não houve efeito significativo do fator tempo ($p = 0,1196$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p = 0,4311$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p = 0,4311$).

Valores de referência para o método utilizado: até 9,7 pg/mL (DIAGNOSTIC PRODUCTS CORPORATION, 2000b).

A determinação dos níveis séricos deste marcador, também não caracterizou diferença entre os tratamentos ($p = 0,8299$) bem como interação entre os fatores tempo e tratamentos ($p = 0,6965$) (Figura 21).

FIGURA 21. IL-8 nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; n=14) ou não (Grupo Controle; n=16) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p = 0,0001$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p = 0,8299$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p = 0,6965$).

Valores de referência para o método utilizado: até 6,2 pg/mL (DIAGNOSTIC PRODUCTS CORPORATION, 2000c).

4.12 Níveis séricos de proteínas totais, albumina e globulinas

Os níveis séricos das proteínas totais apresentaram diminuição significativa em consequência do tempo de tratamento ($p = 0,0265$), apenas no grupo controle, após 180 dias de tratamento em relação aos níveis basais (Figura 22).

A determinação dos níveis séricos de albumina, por sua vez, revelou aumento significativo em resposta aos tratamentos a que os dois grupos foram submetidos ($p = 0,0001$), após 60 dias. O aumento da média dos níveis séricos de albumina após 120

dias de tratamento foi significativa, em relação à média verificada aos 60 dias de tratamento, apenas no grupo controle. Os níveis séricos de albumina verificados após 180 dias de tratamento apresentaram aumento significativo em relação àqueles observados aos 60 dias de tratamento (Figura 23).

FIGURA 22. Proteínas totais nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; n=14) ou não (Grupo Controle; n=16) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Duas letras indicam que indicam a ausência de diferença significativa entre esta média e aquelas que apresentam uma letra igual.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p = 0,0265$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p = 0,4261$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p = 0,3169$).

Valores de referência para o método utilizado: 6,4 a 8,2 g/dL (DADE BEHRING INCORPORATION, 1999).

FIGURA 23. Albumina nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; n=14) ou não (Grupo Controle; n=16) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p = 0,0001$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p = 0,9552$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p = 0,9163$).

Valores de referência para o método utilizado: 3,4 a 5,0 g/dL (DADE BEHRING INCORPORATION, 1998a).

Os níveis séricos das globulinas apresentaram, assim como as proteínas totais, diminuição significativa em consequência do tratamento apenas no grupo controle ($p = 0,0001$). Neste grupo, os níveis séricos destas proteínas após 60 e 120 dias de tratamento apresentaram diminuição significativa em relação aos respectivos níveis basais. Aos 180 dias de tratamento, por sua vez, os níveis séricos de globulinas, do grupo controle, apresentaram diminuição significativa em relação àqueles verificados aos 60 e 120 dias de tratamento (Figura 24).

FIGURA 24. Globulinas nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; n=14) ou não (Grupo Controle; n=16) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p = 0,0001$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p = 0,2445$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p = 0,1335$).

Valores de referência para o método utilizado: 2,5 a 3,5 g/dL (ANNINO & GIESE, 1978) .

Entretanto, a determinação dos níveis séricos de proteínas totais, albumina e globulinas não caracterizou diferença significativa entre os tratamentos dos grupos estudados ($p = 0,4736$) ($p = 0,9552$) ($p = 0,2445$), bem como interação significativa entre os fatores tempo e tratamentos ($p = 0,3169$) ($p = 0,9163$) ($p = 0,1335$) (Figuras 22, 23 24).

4.13 Níveis séricos de IgA, IgG e IgM

Os níveis séricos de IgA e IgM apresentaram diminuição significativa em consequência do tempo de tratamento ($p = 0,0002$) ($p = 0,0001$), sendo que aos 60 dias de

tratamento verificaram-se diminuições significantes nos níveis destes marcadores quando comparados com os níveis basais verificados nos dois grupos estudados (Figuras 25 e 27). Após 120 e 180 dias de tratamento, nos dois grupos estudados, os níveis séricos de IgA não apresentaram alteração significativa em relação àqueles observados aos 60 dias. Entretanto, manteve-se a diferença significativa em relação aos níveis basais (Figura 25).

FIGURA 25. IgA nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; n=14) ou não (Grupo Controle; n=16) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significantes ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p = 0,0002$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p = 0,7735$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p = 0,7634$).

Valores de referência para o método utilizado: 68 a 378 mg/dL (BECKMAN INSTRUMENTS INCORPORATION, 1996).

A média dos níveis séricos de IgM dos dois grupos estudados apresentaram diminuição significativa em relação ao tempo basal, aos 60 dias de tratamento. Aos 120

dias de tratamento apenas os níveis séricos IgM no grupo estudo apresentaram diminuição significativa em relação aos 60 dias de tratamento. Entretanto, aos 180 dias de tratamento a média dos níveis séricos de IgM apresentaram do grupo estudo apresentaram aumento em relação àqueles níveis verificados aos 120 dias, de modo que não se verificou diferença significativa em relação às médias caracterizadas aos 60 e 120 dias de tratamento. O grupo controle, aos 120 e 180 dias de tratamento, não se verificou alteração significativa dos níveis de IgM em relação aos 60 dias de tratamento e manteve-se a diferença significativa em relação aos níveis basais (Figura 27).

FIGURA 26. IgG nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; n=14) ou não (Grupo Controle; n=16) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p = 0,0001$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p = 0,2363$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p = 0,1754$).

Valores de referência para o método utilizado: 694 a 1618 mg/dL (BECKMAN INSTRUMENTS INCORPORATION, 1996a).

A determinação dos níveis séricos de IgG, por sua vez, revelou diminuição em resposta aos tratamentos, mas a diferença foi significativa apenas no grupo controle após 60 dias de tratamento e não apresentou alterações significativas até o final do estudo ($p=0,0001$) (Figura 26).

FIGURA 27. IgM nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; $n=14$) ou não (Grupo Controle; $n=16$) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Duas letras indicam que indicam a ausência de diferença significativa entre esta média e aquelas que apresentam uma letra igual.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p=0,0001$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p=0,3701$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p=0,4033$).

Valores de referência para o método utilizado: 60 a 263 mg/dL (BECKMAN INSTRUMENTS INCORPORATION, 1996b).

Os níveis séricos de IgA, IgG e IgM, assim como as outras análises realizadas, não permitiram caracterizar diferença significativa entre os tratamentos ($p=0,7735$).

($p=0,2263$) ($p=0,3701$). Do mesmo modo, não se verificou qualquer interação significativa entre os fatores tempo e tratamentos ($p=0,7634$) ($p=0,1754$) ($p=0,4033$) (Figuras 25, 26 e 27).

4.14 Níveis séricos de haptoglobina, α_1 glicoproteína ácida e β_2 microglobulina

A determinação dos níveis séricos de haptoglobina, α_1 glicoproteína ácida e β_2 microglobulina apresentaram diminuição significativa em consequência do tempo de tratamento, nos grupos dois grupos de pacientes estudados ($p=0,0001$) ($p=0,0007$) ($p=0,0001$). A média dos níveis séricos de haptoglobina e α_1 glicoproteína ácida, verificadas aos 60 dias de tratamento, apresentaram diminuição significativa, quando comparadas com as médias dos respectivos tempos basais. Mas as médias dos níveis séricos destes marcadores, aos 120 e 180 dias de tratamento, não apresentaram alterações significantes em relação às médias verificadas aos 60 dias de tratamento (Figuras 28 e 29).

A média dos níveis séricos de β_2 microglobulina observadas aos 60 dias de tratamento apresentaram diminuição significativa em relação à média dos níveis basais, nos dois grupos estudados. No grupo controle não se verificou aos 120 e 180 dias de tratamento, diminuição significativa das médias, quando estas foram comparadas com aquelas observadas aos 60 dias de tratamento, enquanto no grupo estudo, aos 180 de tratamento, verificou-se diminuição significativa da média dos níveis séricos em relação àquela verificada aos 60 dias de tratamento. Contudo, ainda, neste grupo, aos 120 dias de tratamento a média dos níveis séricos não apresentou alteração significativa em relação às médias verificadas aos 60 e 180 dias, respectivamente (Figura 30).

Os resultados das determinações destes constituintes não revelaram diferenças significantes entre os tratamentos ($p=0,3686$) ($p=0,7456$) ($p=0,3830$), assim como, não demonstraram interação significativa entre os fatores tempo e tratamentos ($p=0,2331$) ($0,8647$) ($p=0,2532$) (Figuras 28, 29 e 30).

FIGURA 28. Haptoglobina nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; n=14) ou não (Grupo Controle; n=16) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p = 0,0001$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p = 0,3686$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p = 0,2331$).

Valores de referência para o método utilizado: 16 a 200 mg/dL (BECKMAN INSTRUMENTS INCORPORATION, 1996c).

FIGURA 29. α_1 -glicoproteína ácida nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; n=14) ou não (Grupo Controle; n=16) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p = 0,0007$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p = 0,7456$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p = 0,8647$).

Valores de referência para o método utilizado: 47 a 125 mg/dL (BECKMAN INSTRUMENTS INCORPORATION, 1996d).

FIGURA 30. β_2 -microglobulina nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; n=14) ou não (Grupo Controle; n=16) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Duas letras indicam que indicam a ausência de diferença significativa entre esta média e aquelas que apresentam uma letra igual.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p = 0,0001$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p = 0,3830$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p = 0,2532$).

Valores de referência para o método utilizado: 1010 a 1730 ng/mL (DIAGNOSTIC PRODUCTS CORPORATION, 2000d).

4.15 Níveis séricos de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicerídeos

Os níveis séricos de colesterol total e de LDL-colesterol do grupo estudo apresentaram aumento significativo em consequência do tempo de tratamento ($p = 0,0163$) ($p = 0,0245$), mas esta diferença foi significativa, apenas, aos 60 dias de tratamento (Figuras 31 e 33).

A determinação do HDL-colesterol revelou aumento significativo da média dos níveis séricos decorrente do tempo de tratamento nos dois grupos estudados ($p=0,0004$). No grupo estudo, aos 60, 120 e 180 dias, os níveis séricos apresentaram aumento em relação aos níveis basais. No entanto, não se verificaram diferenças significativas entre estas médias. No grupo controle, apenas os níveis séricos verificados aos 120 dias de tratamento apresentaram aumento significativo em relação ao tempo basal, enquanto aos 60 e 180 de tratamento as médias foram semelhantes àquelas no tempo basal e após 120 dias de tratamento (Figura 32).

Contudo, apesar destas diferenças verificadas, os resultados obtidos com a determinação destes constituintes não demonstraram existir diferença significativa entre os tratamentos ($p=0,8351$) ($p=0,2081$) ($p=0,7081$) ou interação significativa entre os fatores tempo e tratamentos ($p=0,8596$) ($p=0,1200$) ($p=0,5333$) (Figuras 31, 32 e 33).

Os níveis séricos de VLDL-colesterol e triglicerídeos não apresentaram alterações significantes em decorrência do tempo de tratamento ($p=0,5294$) ($p=0,5610$), entre os tratamentos ($p=0,0938$) ($p=0,0824$) ou da interação entre os fatores tempo e tratamentos ($p=0,0597$) ($p=0,0593$) (Figuras 34 e 35).

4.16 Níveis séricos de cisteína e glutathiona reduzida

Os níveis séricos de cisteína apresentaram aumentos progressivos em decorrência do fator tempo de tratamento nos dois grupos estudados ($p=0,0001$). O grupo controle apresentou aos 120 e 180 dias de tratamento, aumento significativo da média dos níveis séricos em relação àquelas verificadas no tempo basal e aos 60 dias. No grupo estudo, suplementado com 600 mg/dia de NAC, a média apresentou aumento significativo já aos 60 dias e aos 120 e 180 dias, as médias apresentaram aumento significativo em relação àquelas observadas aos 60 e 120 dias, respectivamente (Figura 36).

Os níveis séricos de cisteína verificados nos dois grupos estudados demonstraram, também, diferença significativa entre os tratamentos ($p=0,0205$), assim como se verificou interação entre os fatores tempo e tratamentos ($p=0,0089$) (Figura 36). Entretanto, média de níveis séricos de cisteína do grupo estudo, suplementado com 600mg/dia de NAC, aos 180 dias de tratamento foi de 112,73 μM enquanto o grupo de indivíduos hígidos, soronegativos para o HIV, apresentou média de 209,76 μM (Anexo 4, Quadro 25). A diferença entre a média dos níveis séricos de cisteína do grupo estudo,

verificados aos 180 dias de tratamento e aquela verificada no grupo de indivíduos hígidos, soronegativos para o HIV foi estatisticamente significante menores ($p=0,0001$).

FIGURA 31. Colesterol total nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; $n=14$) ou não (Grupo Controle; $n=16$) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p<0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Duas letras indicam que indicam a ausência de diferença significativa entre esta média e aquelas que apresentam uma letra igual.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p=0,0163$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p=0,8351$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p=0,8596$).

Valor desejável: $< 200\text{mg/dL}$ (DADE BEHRING INCORPORATION, 1998b).

FIGURA 32. HDL-colesterol nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; n=14) ou não (Grupo Controle; n=16) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Duas letras indicam que indicam a ausência de diferença significativa entre esta média e aquelas que apresentam uma letra igual.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p = 0,0004$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p = 0,2081$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p = 0,1200$).

Valores de referência para o método utilizado: Homens 32 a 72 mg/dL - Mulheres 39 a 96 mg/dL (DADE BEHRING INCORPORATION, 1999c).

FIGURA 33. LDL-colesterol nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; n=14) ou não (Grupo Controle; n=16) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Duas letras indicam que indicam a ausência de diferença significativa entre esta média e aquelas que apresentam uma letra igual.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p = 0,0245$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p = 0,7081$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p = 0,5333$).

Valores de referência para o método utilizado: < 130 mg/dL (ONAKA, 1993).

FIGURA 34 VLDL-colesterol nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; n=14) ou não (Grupo Controle; n=16) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p = 0,5294$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p = 0,0938$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p = 0,0597$).

FIGURA 35. Triglicerídeos nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; n=14) ou não (Grupo Controle; n=16) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p = 0,5610$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p = 0,0824$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p = 0,0543$).

Valores de referência para o método utilizado: 30 a 200 mg/dL (DADE BEHRING INCORPORATION, 1999d).

FIGURA 36. Cisteína nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; n=14) ou não (Grupo Controle; n=16) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significantes ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p = 0,0001$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p = 0,0205$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p = 0,0089$).

Os níveis séricos de glutathiona reduzida apresentaram aumentos progressivos nos dois grupos estudados em decorrência do tempo de tratamento ($p = 0,0001$), sendo que aos 60 e aos 120 de tratamento os dois grupos apresentaram aumento significativo dos níveis séricos, em relação aos níveis basais e aquelas observados aos 60 dias de tratamento, respectivamente. Mas os níveis séricos observados aos 180 dias não apresentaram diferença quando comparados com aqueles verificados aos 120 dias de tratamento (Figura 37).

FIGURA 37. Glutathiona reduzida nos pacientes portadores do HIV sob terapia anti-retroviral, suplementados (Grupo Estudo; n=14) ou não (Grupo Controle; n=16) com N-acetilcisteína (600 mg/dia).

Resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias dos tempos de cada tratamento.

Houve efeito significativo do fator tempo ($p = 0,0001$).

Não houve diferença significativa entre os tratamentos (placebo vs NAC) ($p = 0,0473$).

Não houve interação entre os fatores tempo e tratamento ($p = 0,0234$).

Os níveis séricos de glutathiona reduzida verificados nos dois grupos estudados demonstraram, também, diferença significativa entre os dois tratamentos ($p = 0,0473$) bem como interação significativa entre os fatores tempo e tratamentos ($p = 0,0234$) (Figura 37). Entretanto, o grupo estudo, suplementado com 600 mg/dia de NAC apresentou, aos 180 dias de tratamento, média dos níveis séricos de glutathiona de 1,566 μM enquanto no grupo de indivíduos hígidos, soronegativos para o HIV esta média foi de 4,812 μM (Anexo 4, Quadro 26) e diferença entre estas médias foi significativa ($p = 0,0001$).

4.17 Correlações entre os marcadores avaliados

A verificação da ocorrência de correlações dos marcadores avaliados neste estudo com carga viral, linfócitos CD4+, linfócitos CD8+, relação CD4/CD8, linfócitos viáveis e linfócitos em apoptose nos pacientes dos grupos controle e estudo demonstrou apenas correlação entre linfócitos viáveis e linfócitos em apoptose em todos os tempos e nos dois grupos estudados. Outros marcadores, entre os analisados, apresentaram correlação, mas esta não se verificou em todos os tempos avaliados (Anexo 3, Quadros 1 a 8).

5. DISCUSSÃO

5.1 Níveis plasmáticos de ARN de HIV

A redução dos níveis plasmáticos do número de cópias do ARN do HIV indica a adesão dos pacientes ao tratamento anti-retroviral e a ausência de resistência viral aos medicamentos. A determinação dos níveis do ARN viral durante a terapia anti-retroviral permite avaliar a eficácia dos medicamentos que constituem esta terapia (HAMMER, 1996) e permite que a terapia seja individualizada (BHIVA, 1997).

Neste estudo, randomizado, controlado por placebo, realizado em pacientes submetidos ao primeiro tratamento anti-retroviral, verificou-se após o início do tratamento, nos dois grupos estudados, diminuição significativa dos níveis plasmáticos de ARN do HIV. Entretanto, não se constatou efeito aditivo da suplementação de NAC, em relação à medicação anti-retroviral à qual os pacientes foram submetidos (Figura 12).

Os resultados deste estudo corroboram os resultados de Look et. al. (1998), que também não verificaram qualquer efeito terapêutico da suplementação, no sentido de induzir a diminuição da carga viral de pacientes infectados pelo HIV, utilizando 1800 mg/dia de NAC e 500µg/dia de selênio. Breitreutz et. al. (2000) usaram doses variadas de NAC (0,6g/dia a 3,2g/dia) e também não verificaram qualquer efeito sobre a carga viral, decorrente da suplementação com doses variadas de NAC, em pacientes com contagem de linfócitos CD4+ entre 200 e 500 células/µL. Neste último estudo, as doses diárias de NAC foram ajustadas de acordo com os níveis séricos de glutamina, tendo em vista que o excessivo catabolismo de cisteína no fígado pode estar associado com a produção de prótons, podendo inibir a produção de uréia em favor da produção de glutamina, resultando no excesso de glutamina e acúmulo de amônia (DRÖGE, 1997).

Esta ausência de efeito benéfico em relação à carga viral verificada neste estudo, pode ser decorrente da ingestão de uma dose diária de NAC insuficiente, no sentido de promover a recomposição dos níveis plasmáticos de cisteína e glutatona, conforme demonstram os nossos resultados (Figuras 36 e 37) (Anexo 4, Quadros 25 e 26). Quatro pacientes do grupo estudo e dois pacientes do grupo controle apresentaram aumento expressivo da carga viral. Estes pacientes se submeteram a novas determinações do ARN do HIV, verificando-se redução da carga viral sem que fosse modificada a combinação dos fármacos anti-retrovirais (Anexo 4, Quadro 1).

Aumentos expressivos e progressivos do número de cópias ARN do HIV, em pacientes submetidos à terapia anti-retroviral, podem ser decorrentes do desenvolvimento de resistência viral aos medicamentos, que ocorre naturalmente, ou, pela falta de aderência do paciente ao tratamento (VERONESI et al., 2000). Entretanto, aumentos transitórios do número de cópias do ARN do HIV podem ser observados devido à ocorrência de doenças concomitantes, ou ainda, em decorrência de vacinação (ERBELDING et al., 1996; SAAG, 1997). Contudo, é importante ressaltar que variações de até 2,5 vezes do número de cópias do ARN do HIV podem ser causadas por variações biológicas ou erros na determinação laboratorial (HUGHES et al., 1997).

5.2 Linfócitos CD4+, linfócitos CD8+ e relação CD4/CD8

A imunodeficiência verificada na progressão da infecção pelo HIV é decorrente de alterações no controle do ciclo celular observadas em linfócitos de pacientes infectados pelo HIV que apresentam replicação viral ativa (CANNAVO et al., 2001).

Atualmente, a reconstituição do sistema imunológico constitui o principal objetivo da terapia anti-retroviral, tendo em vista que os fármacos anti-retrovirais utilizados são capazes de inibir a replicação do HIV, reduzindo os níveis plasmáticos de ARN do HIV. Entretanto, são incapazes de impedir completamente a replicação viral.

Estudos realizados com pacientes que apresentavam contagem de linfócitos CD4+ menor que 350 células/ μ L, demonstraram que cada diminuição inicial de 1 $\log_{10}$ cópias/mL na carga viral, após oito semanas de terapia anti-retroviral, estava associada a um aumento, em média, de 15 células/ μ L na contagem de linfócitos CD4+, após 48 semanas deste tratamento e que cada redução adicional de 1 $\log_{10}$ cópias/mL na carga viral, neste mesmo período, estava associado a um aumento médio de 30 células/ μ L na contagem de linfócitos CD4+ (HUGHES, et al. 1997).

No presente estudo verificou-se aumento significativo do número de linfócitos CD4+, nos dois grupos estudados, após 60 dias de tratamento (Figura 13). Este aumento pode ter sido resultante da diminuição dos níveis plasmáticos de ARN do HIV e, conseqüentemente, da redução do efeito citopático sobre os linfócitos CD4+, decorrentes da infecção pelo HIV, tais como: (i) rompimento da membrana celular (PANTALEO et al., 1993); (ii) alteração da homeostase celular pelo acúmulo de ADN não integrado, ou, da inibição da síntese de proteínas celulares após a infecção da célula pelo HIV (GARRY, 1989; ROSENBERG & FAUCI, 1991); (iii) alteração na produção

de segundo-mensageiros, causando modificações nos estímulos (CRISE & ROSE, 1992); (iv) formação de sincícios (SODROSKI et al., 1986); (v) resposta imunológica halogênica inadequada (GOLDIN et al., 1988); (vi) produção de superantígenos (IMBERTI et al., 1991); (vii) apoptose (AMEISEN, 1991) e (viii) diminuição da expressão de proteínas virais, como *tat* (LI, 1995), *nef* (RASOLA et al., 2001) e *env* (VLAHAKIS et al., 2001) que induzem a apoptose em linfócitos.

Entretanto, não se verificou qualquer efeito imunomodulador adicional da suplementação de NAC, em relação à medicação anti-retroviral à qual os pacientes foram submetidos, através dos marcadores avaliados (Figura 13).

Åkerlund et. al. (1996) verificaram que a suplementação de pacientes assintomáticos com 800mg/dia de NAC resultou na preservação do número de linfócitos CD4+. No entanto, estes autores concluem que serão necessários novos estudos para verificar se realmente é possível demonstrar efeitos benéficos através do tratamento de pacientes portadores do HIV.

Em estudo mais recente, Breitreutz et. al. (2000) não observaram aumento dos níveis sanguíneos destas células em pacientes infectados pelo HIV, suplementados com NAC. Contudo, verificou-se o aumento da atividade *natural killer* nas células destes pacientes. Este resultado mostra que a suplementação de pacientes portadores do HIV, com NAC, pode ser útil uma vez que a diminuição da reatividade imunológica pode ser revertida apesar de não se verificar aumento do número de linfócitos CD4+ através desta suplementação.

No presente estudo, apesar de ter sido verificado aumento significativo do número de linfócitos CD4+, nos dois grupos estudados, assim como a diminuição significativa dos níveis de ARN do HIV, não foi possível demonstrar correlação entre as variações destes marcadores, quando comparamos os níveis destes em cada paciente durante os tratamentos (ANEXO 1, QUADROS 1 a 4). Os resultados deste estudo corroboram os resultados de estudos anteriores realizados por Mellors et. al. (1996) e por O'Brien et. al. (1996). Entretanto, em estudo mais recente, Masel et. al. (2000) verificaram que existe uma fraca correlação inversa entre estes marcadores, que pode ser descrita pela equação $f(v)=1/(\gamma v + \alpha)$, onde v representa a carga viral e $f(v)$ representa o número de células CD4+, enquanto γ e α são constantes específicas arbitrariamente estabelecidas para cada paciente.

Os níveis séricos do número de linfócitos CD8+ não apresentaram alteração significativa em consequência das terapias anti-retrovirais, mas a relação CD4/CD8

apresentou aumento significativo da média nos dois grupos estudados (Figuras 14 e 15). O aumento desta relação foi decorrente do aumento verificado no número de células CD4+, nos dois grupos estudados. Estes resultados corroboram, em parte, os resultados obtidos por Look et. al. (1998,) em estudo randomizado do tipo *cross-over*, no qual os pacientes submetidos à terapia anti-retroviral receberam medicação suplementar constituída de 1800 mg/dia de NAC e 500 mg/dia de selênio, no qual verificaram o aumento da relação CD4/CD8 em consequência do aumento percentual de linfócitos CD4+ e diminuição percentual de linfócitos CD8+.

A ausência de diminuição significativa do número de linfócitos CD8+, nos dois grupos estudados, além de não caracterizar qualquer efeito adicional da suplementação de NAC, em relação à medicação anti-retroviral à qual os pacientes foram submetidos, pode ser interpretado como uma deficiência da medicação anti-retroviral utilizada, visto que níveis elevados de células supressoras ativadas (CD8+ e CD38+) constituem indicador de uma progressão mais rápida para AIDS (FERBAS et al., 1995).

Contudo, é importante considerar que, nos pacientes submetidos à terapia anti-retroviral, a determinação de linfócitos CD4+ no sangue pode deixar de refletir, de modo preciso, as condições do sistema imune celular em consequência da troca de células entre o sangue e o tecido linfóide, ou ainda, em decorrência da influência de variações biológicas (BHIVA, 1997).

5.3 Linfócitos viáveis, em apoptose e inviáveis

O aumento da depleção de células T completamente desenvolvidas é, em parte, responsável pela diminuição progressiva do número de linfócitos CD4+ na infecção pelo HIV. Vários mecanismos foram propostos para esclarecer a depleção de linfócitos CD4+ no sangue periférico, sendo que os principais seriam a morte “indireta” de células não infectadas pelo HIV por apoptose induzida pela ativação anormal e a morte “direta” de células infectadas pelo HIV (VLAHAKIS et al., 2001).

Diferentes estudos mostraram diminuição dos níveis plasmáticos de cisteína e de glutathiona (DRÖGE et al., 1988; ECK et al., 1989; STAAL et al., 1992; ROEDERER et al., 1993), como observado no presente estudo, sugerindo que os pacientes infectados apresentam nível elevado de estresse oxidativo. Segundo Olivier (1995), estes resultados sugerem que a deficiência de glutathiona, além de facilitar a replicação viral e

a depressão geral do sistema imune celular, também estaria relacionada aos processos que resultam em dano e morte celular, como a apoptose.

É importante ressaltar, contudo, que o processo de morte celular por apoptose não é ativado apenas pelo aumento de espécies reativas de oxigênio, mas também, pelo aumento de Fas-L e TNF- α , pela perforina produzida pelos linfócitos B, pela diminuição dos níveis de fatores de sobrevivência que incluem integrinas como MAPK, PI-3 K, a diminuição de proteínas como Bcl-2 e ainda por drogas, toxinas e radiações (SAIKUMAR et al., 1999).

Os resultados deste estudo corroboram o resultados demonstrados por Johnson & Parkin (1998), que também verificaram diminuição dos níveis de linfócitos em apoptose em pacientes submetidos apenas à terapia anti-retroviral.

Os resultados deste estudo mostram que não houve efeito do fator tratamento sobre o aumento dos níveis de linfócitos viáveis e a diminuição dos níveis de linfócitos em apoptose (Figura 16). Assim, os resultados verificados podem ser atribuídos apenas à ação direta da terapia anti-retroviral que tem como consequências: a) a diminuição da expressão das proteínas virais *env tat nef* (LI, 1995; RASOLA et al., 2001) que induzem a apoptose através da diminuição da expressão das proteínas anti-apoptóticas *Bcl-2* e *Bcl-XL* (SASTRY et al., 1996; YANG et al., 1997) e b) a diminuição dos níveis plasmáticos e intracelulares de ARN do HIV, visto que a apoptose parece estar relacionada diretamente à replicação viral (JOHNSON & PARKIN, 1998). Entretanto, estes resultados podem, ainda, ser decorrentes da diminuição de citocinas pró-apoptóticas, como o TNF- α (SAIKUMAR, et al. 1999), cujos níveis séricos encontravam-se significativamente mais elevados, antes do início dos tratamentos, nos dois grupos de pacientes estudados.

Níveis aumentados de TNF- α , além de induzir diretamente a apoptose dos linfócitos, também induzem aumento da expressão de receptores Fas (GEHRI et al., 1996) e a diminuição da co-estimulação mediada por integrinas, favorecendo a apoptose dos linfócitos (NG et al., 1997; SAIKUMAR et al., 1999).

A diminuição significativa dos níveis de apoptose, atribuída por Olivier (1995) à suplementação dos pacientes infectados pelo HIV com doses que variavam de 600 a 1800 mg/dia, de acordo com a tolerância digestiva de cada paciente, não foi verificada no presente estudo, visto que a diminuição da apoptose também ocorreu nos pacientes submetidos apenas à terapia anti-retroviral. Os resultados deste estudo corroboram, em

parte, os resultados de estudo piloto realizado por Müller et. al. (2000), no qual a suplementação de NAC e de vitamina C não resultou em diminuição da apoptose dos linfócitos.

No entanto, é importante observar algumas questões relativas ao estudo realizado por Olivier (1995): a) seu estudo não foi do tipo duplo cego controlado por placebo; b) os pacientes que apresentavam contagem de linfócitos CD4⁺ inferior a 350 células/ml, foram submetidos à terapia anti-retroviral com zidovudina (AZT) (400 a 600 mg/dia) e, certamente, esta terapia contribuiu significativamente para a diminuição dos níveis de apoptose; c) a indução da ativação do NF- κ B por espécies reativas de oxigênio e pela proteína *vpr* do HIV, que controla a expressão de IL-8, TNF- α e outras citocinas (MAHIEUX et al., 2001), dependendo da natureza, da intensidade e da duração do estímulo, pode resultar em atividade pró-apoptótica, auxiliando o organismo a eliminar as células infectadas ou em atividade anti-apoptótica, evitando a morte de células em resposta a estímulos como TNF- α (KALTSCHMIDT et al., 2000) e na supressão da apoptose p53-independente através do oncogene *Ras* (MAYO et al., 1997) e d) os autores não determinaram os níveis séricos de glutathiona para caracterizar o grau de reposição decorrente da suplementação, ou, para comparar com os níveis séricos destes constituintes, em indivíduos hígidos, soronegativos para o HIV. Em consequência destas questões é provável que a diminuição dos níveis de apoptose atribuída à suplementação dos pacientes com NAC seja decorrente apenas da terapia anti-retroviral.

Neste estudo, verificamos diminuição significativa dos níveis de apoptose nos dois grupos estudados, mas não foi verificada diferença significativa entre o grupo estudo, que além da medicação anti-retroviral recebeu 600 mg/dia de NAC e o grupo controle, que além da medicação anti-retroviral recebeu placebo (Figura 17).

A análise dos resultados individuais dos pacientes mostra que níveis de apoptose semelhantes aos níveis basais foram observados, após 180 dias de tratamento, em três pacientes do grupo suplementado com NAC e em cinco pacientes do grupo controle, enquanto aumentos expressivos de apoptose foram verificados em três pacientes do grupo suplementado e um paciente do grupo controle. A comparação da intensidade de apoptose destes pacientes com os respectivos níveis plasmáticos de ARN do HIV mostra que em apenas um dos pacientes do grupo suplementado com NAC, no qual se verificou aumento de apoptose dos linfócitos, ocorreu também um aumento expressivo da carga viral entre 60 e 180 dias de tratamento (Anexo 4, Quadros 5 e 6).

Os resultados deste estudo mostram que para obtermos informações mais precisas é necessária uma análise ampla das condições que modificam a viabilidade dos linfócitos e não, apenas, avaliar os níveis de apoptose destas células. Além disto, demonstram também que os mecanismos de apoptose necessitam ser melhor esclarecidos, visto que quando analisamos os resultados obtidos de cada paciente, as diminuições nos níveis séricos de TNF- α e da carga viral não foram, necessariamente, acompanhados pela diminuição de apoptose e aumento da viabilidade dos linfócitos.

5.4 TNF- α , IL-8 e IL-6

Os níveis séricos de citocinas como o TNF- α e IL-8 foram superiores aos valores de referência, no basal e apresentaram diminuição significativa em consequência da terapia anti-retroviral, mas não se verificou diferença entre os grupos estudados (Figuras 19 a 21). No entanto, a maioria dos pacientes apresentou níveis séricos basais de IL-6 abaixo do limite de detecção do método utilizado e não se verificou variação significativa em consequência dos tratamentos nos dois grupos estudados.

Estudos anteriores demonstram que níveis séricos aumentados de TNF- α (HOBBER et al., 1989; KOBAYASHI et al., 1990; CONSTANS et al., 1993; AUKRUST et al., 1994), IL-8 (MATSUMOTO et al., 1993; OTT et al., 1998) e IL-6 (ULLUM et al., 1996) foram verificados em pacientes soropositivos para o HIV, principalmente, naqueles em que esta infecção está nos estágios mais avançados. Entretanto, neste estudo, os níveis séricos basais observados mostram que este aumento ocorre antes da fase sintomática da infecção, visto que todos os pacientes que participaram deste estudo eram apenas portadores do HIV. Deste modo, a diminuição significativa dos níveis séricos de TNF- α e IL-8, que acompanharam a diminuição dos níveis plasmáticos de ARN do HIV podem ser atribuídos, com segurança, à infecção pelo HIV.

Äkerlund et. al. (1996) observaram um declínio relativo dos níveis séricos de TNF em pacientes infectados pelo HIV, assintomáticos, submetidos apenas a 800mg/dia de NAC. Como no presente estudo a diminuição dos níveis séricos de TNF- α foi observada nos dois grupos estudados, a ausência do efeito benéfico demonstrado por Äkerlund et. al. (1996) poderiam ser decorrente da terapia anti-retroviral a que os pacientes deste estudo foram submetidos.

O aumento da secreção de TNF- α por monócitos e linfócitos T é induzido diretamente em decorrência da infecção destas células pelo HIV, assim como,

indiretamente pelas glicoproteínas gp160 e gp120 do envelope deste vírus e pelas proteínas virais Tat, Vpr, gp160 e gp120, que regulam a expressão do TNF- α e ativação do NF- κ B, bem como a expressão de IL-8 (GURRAN et al., 1994; ROUX, 2000 et al.; MAHIEUX et al., 2001). O aumento dos níveis de TNF- α produz amplo espectro de efeitos biológicos que incluem a resposta inflamatória, a ativação de linfócitos B, células *natural killer*, linfócitos T citotóxicos, a indução da permeabilidade vascular, febre (NATHAN & SPORN, 1991; HIRANO et al., 1990; KISHIMOTO, 1989) e a ativação do seu receptor específico (TNFR), localizado na membrana celular. Em consequência da ativação do TNFR verifica-se o aumento da geração de segundos mensageiros como espécies reativas de oxigênio e a ativação do fator de transcrição nuclear NF- κ B (VLAHOPOULOS et al., 1999), facilitando a transcrição do HIV (ROSENBERG & FAUCI, 1991) e contribuindo, deste modo, de forma decisiva na progressão da infecção (GURRAN et al., 1994) e na produção de outros mediadores da resposta inflamatória (FUJISHIMA, 1993).

Neste estudo, verificamos ainda, que existe relação entre os níveis plasmáticos de ARN do HIV e os níveis séricos de TNF- α e IL-8, visto que as diminuições dos níveis séricos de TNF- α e IL-8, verificadas nos dois grupos estudados após o início da terapia anti-retroviral, acompanharam as diminuições dos níveis plasmáticos de ARN do HIV de tal modo que, quando estes se encontram próximos ou abaixo do limite de detecção da metodologia utilizada, os níveis de TNF- α e IL-8 também situam-se próximos ou abaixo do limite de detecção (Anexo 4, Quadros 1, 8, 9 e 10).

Contudo, não verificamos qualquer correlação entre os níveis séricos destas citocinas e os níveis plasmáticos de ARN do HIV (Anexo 3, Quadros 1 a 8). A ausência destas correlações pode ser decorrente do fato dos níveis séricos de TNF- α e IL-8 não serem marcadores diretos e específicos da infecção pelo HIV, visto que são secretados, principalmente, por células como monócitos-macrófagos, linfócitos T e linfócitos B, ativadas em outros processos infecciosos ou inflamatórios (GURRAN et al., 1994).

A relação entre os níveis plasmáticos de ARN do HIV e os níveis séricos de TNF- α e IL-8 pode ser, em parte, atribuída à indução da expressão destas citocinas por linfócitos e monócitos-macrófagos pelas proteínas *vpr* e *tat* do HIV (WESTENDORP et al., 1995; ROUX et al., 2000; OTT et al., 1998; MAHIEUX et al., 2001). Entretanto, outros fatores devem estar envolvidos de modo a não se verificar correlação entre estes marcadores.

As alterações da produção de IL-6 na infecção pelo HIV não estão devidamente esclarecidas, visto que alguns estudos mostram sua elevação nos estágios iniciais da infecção pelo HIV-1 (LAFEUILLADE et al., 1991; ULLUM et al., 1996, TESMER et al., 1993), enquanto outros indicam que os aumentos são verificados, principalmente, nos estágio mais avançados (FAHEY et al., 1998), enquanto Anzala et. al. (2000) verificaram que o aumento da viremia na infecção pelo HIV está correlacionado com níveis diminuídos de IL-6.

Os resultados deste estudo mostram que os níveis séricos de IL-6 parecem não se relacionar com a produção de TNF- α e com a severidade da infecção pelo HIV, ou com o estado de ativação imune celular conforme descrito por Amirayan-Chevillard et. al. (2000), apesar de sua expressão, assim como a do TNF- α e da IL-8, ser induzida *in vitro* através da infecção de monócitos pelo HIV (ESSER et al., 1996).

Os níveis séricos basais de TNF- α , IL-8 e IL-6 nos dois grupos estudados, assim como os níveis séricos verificados aos 120 e 180 dias de tratamento, nos pacientes que apresentaram aumento da carga viral, sugerem que, provavelmente, o aumento da secreção de IL-6 depende de estímulos mais intensos ou até mesmo de mecanismos distintos daqueles que promovem o aumento da produção de TNF- α e IL-8. Entretanto, os níveis séricos de IL-6 viral diminuíram durante a terapia a que os pacientes foram submetidos, até se situarem abaixo do limite de detecção da metodologia utilizada (Anexo 3, Quadro 10).

5.5 Proteínas totais, albumina, globulinas, IgA, IgG e IgM

As proteínas totais, as globulinas e a IgG dos dois grupos estudados apresentaram diminuição, mas as diferenças foram significantes apenas no grupo controle (Figuras 22, 24 e 26). A ausência de diferenças significantes no grupo estudo pode ser decorrente dos níveis plasmáticos elevados de ARN do HIV verificados em dois pacientes deste grupo, após 180 dias de tratamento. Entretanto, os níveis séricos de IgA e IgM mostraram diminuição significativa após o início da terapia anti-retroviral nos dois grupos estudados (Figuras 25 e 27).

O aumento dos níveis séricos basais de IgA, IgG e IgM, observados neste estudo, podem ser atribuídos à ativação policlonal dos linfócitos B decorrente do aumento dos níveis de TNF- α (MACCHIA et al., 1993), ou, ao aparecimento de uma

sub-população de linfócitos B, que expressa níveis baixos de CD21, em pacientes que apresentam elevada viremia (MOIR et al., 2001).

Os níveis séricos de proteínas totais, por sua vez, são resultantes do somatório da concentração de albumina e das globulinas, assim as alterações de seus níveis séricos reflete, quando muito, a variação mais intensa das proteínas que a constituem.

Os resultados deste estudo mostraram que, entre as imunoglobulinas estudadas, os níveis séricos de IgA e IgM parecem acompanhar melhor a evolução da infecção pelo HIV, após o início do tratamento, que os níveis séricos de IgG. No entanto, é importante ressaltar que as médias dos níveis séricos de IgM dos dois grupos estudados é compatível com os valores de referência. Contudo, assim como outros estudos (GURRAN et al., 1994; DE MARTINO et al., 1999), as variações dos níveis de IgA, IgG e IgM verificadas em nosso estudo não permitem estabelecer relação entre os níveis séricos destas imunoglobulinas e os níveis de IL-6, como descrito anteriormente para IgA e IgG (COX et al., 1990).

Neste estudo, também não se verificou correlação significativa entre os níveis séricos destas imunoglobulinas com os níveis séricos das citocinas TNF- α e IL-8, bem como, com os níveis de ARN viral, linfócitos CD4+, linfócitos CD8+, apoptose e viabilidade dos linfócitos (Anexo 3, Quadros 1 a 8).

O valor prognóstico da determinação da IgA na infecção pelo HIV ainda não está devidamente esclarecido. Alguns estudos mostram que níveis séricos elevados de IgA podem indicar precocemente o desenvolvimento da AIDS, independentemente do número de linfócitos CD4+, da carga viral (PHILLIPS et al., 1993; PASCALLE et al., 1997; SABIN et al., 1998) e da ativação de linfócitos B (FAHEY et al., 1998). Outros estudos sugerem que a IgA não fornece informações adicionais importantes sobre a progressão da infecção pelo HIV, sendo útil apenas como controle para a determinação de linfócitos CD4+ (ALCABES et al., 1994; MUNOZ et al., 1992; ULLUM et al., 2000). Notermans et. al. (2001) mostraram que em pacientes nos quais o tratamento anti-retroviral se mostrou eficaz, os níveis séricos de IgG, utilizados como marcadores do estado de ativação dos linfócitos B, apresentaram diminuição, retornando lentamente aos níveis normais, indicando a restauração do sistema imune humoral.

Apesar de Macchia et. al. (1993) atribuírem o aumento dos níveis séricos de IgA, IgG e IgM, verificado em indivíduos soropositivos para o HIV à ativação policlonal dos linfócitos B decorrente do aumento dos níveis de TNF- α , as divergências

entre os níveis ARN do HIV-1, níveis séricos de TNF- α e IL-8 e os níveis séricos de IgA, IgG e IgM podem ser decorrentes de problemas técnicos, da influência de variações biológicas, de vacinações, ou ainda, da ocorrência de outros processos infecciosos e inflamatórios não relacionados à infecção pelo HIV, em período anterior ao da coleta do material biológico.

Contudo, em estudo recente, Moir et. al. (2001), estudando o efeito da replicação do HIV na função dos linfócitos B verificaram que as células de pacientes com elevada viremia apresentavam resposta proliferativa deficiente em resposta a vários estímulos. Estes autores demonstraram também que a viremia estava relacionada com o aparecimento de uma sub-população de linfócitos B, que expressa baixos níveis de CD21, redução muito acentuada da proliferação em resposta a diversos estímulos e secreção elevada de imunoglobulinas, quando comparada com a sub-população que expressa níveis elevados de CD21.

Os nossos resultados mostram, ainda, que apesar da relação existente entre a infecção pelo HIV e a ativação de linfócitos B, os níveis séricos das globulinas e imunoglobulinas, notadamente a IgG, constituem marcadores pouco confiáveis da evolução da infecção pelo HIV, após o início da terapia anti-retroviral. Os níveis séricos de IgA e IgM, por sua vez, se mostraram marcadores menos confiáveis da evolução da infecção após o início da terapia anti-retroviral que o TNF- α , a IL-8 e a carga viral, visto que refletem apenas o estado de ativação das células do sistema celular e imune humoral, decorrente da infecção dos linfócitos CD4+ pelo HIV e do conseqüente aumento da produção de TNF- α .

Entretanto, os níveis de TNF- α e outras citocinas, como descrito anteriormente, também não constituem uma resposta específica da infecção pelo HIV, e os níveis plasmáticos de ARN do HIV sofrem influência da resposta imunológica desencadeada por outros processos infecciosos, inflamatórios e até mesmo pelas vacinas (ERBELDING, 1996; SAAG, 1997).

Os níveis séricos de albumina apresentaram aumento significativo nos dois grupos estudados (Figura 23), indicando a recuperação progressiva do estado nutricional, bem como a diminuição da resposta inflamatória em conseqüência das terapias a que os pacientes foram submetidos. A diminuição dos níveis séricos de albumina ocorre ainda nos estágios iniciais da infecção pelo HIV, nos quais as infecções do trato gastrointestinal, decorrentes do comprometimento do sistema de defesa imune

celular ainda não são verificadas (CIRASINO et al., 1993). Entretanto, a redução de sua velocidade de síntese hepática está relacionada com o aumento da produção de citocinas como IL-1, IL-6 e TNF- α (GOLDSKY et al., 2000), ou ainda, ao menor aporte calórico-protético, que também está relacionado com os níveis séricos de citocinas como o TNF- α (KEUSH et al., 1993a). Os resultados deste estudo realizado com pacientes não submetidos à terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART), apresentaram recuperação semelhante àquela verificada por Brechtel et al. (2001) em pacientes que apresentavam a infecção pelo HIV em estágio avançado, submetidos à HAART, caracterizando que a diminuição dos níveis séricos de albumina são decorrentes, pelo menos em parte, da atividade anti-retroviral e, por conseguinte da resposta imunológica. Entretanto, Breitskreutz et al. (2000) verificaram aumento significativo dos níveis séricos de albumina nos pacientes submetidos à terapia anti-retroviral e suplementados com doses variáveis de NAC (0,6g a 3,6g/dia), ajustadas de acordo com os níveis séricos de glutamina. Este aumento dos níveis séricos de albumina foi atribuído pelos autores à menor degradação desta proteína por oxidação, ou ainda, pelo aumento da síntese hepática que pode ser decorrente da suplementação com NAC (HACK et al., 1998).

Corroborando os resultados dos estudos realizados por Hack et al. (1998) e Breitskreutz et al. (2000), não verificamos diminuição dos níveis séricos de albumina nos pacientes do grupo estudo que, após 180 dias de terapia anti-retroviral, apresentaram aumento dos níveis plasmáticos de ARN do HIV e de TNF- α .

5.6 β_2 microglobulina, haptoglobina e α_1 glicoproteína ácida

Os níveis séricos de β_2 microglobulina, haptoglobina e α_1 glicoproteína ácida apresentaram diminuição em consequência das terapias anti-retrovirais a que os dois grupos estudados foram submetidos, não havendo diferença entre eles (Figuras 28 a 30).

Os níveis séricos basais elevados de β_2 microglobulina, haptoglobina, α_1 glicoproteína ácida, assim como dos níveis séricos de IgA, IgG e IgM, refletem direta ou indiretamente o grau de ativação policlonal dos linfócitos B (VERHOFSTEDDE et al., 1994; WIGMORE et al., 1997; GOLDSBY et al., 2000), a ativação de macrófagos (FAUCI, 1988; WIGMORE et al., 1997) e o grau de disfunção de linfócitos T *helper* (CLERICI & SHEARER, 1994) decorrentes da infecção pelo HIV e do conseqüente aumento da expressão de citocinas.

A diminuição dos níveis séricos destes marcadores da ativação celular e do processo inflamatório verificada nos dois grupos estudados pode ser atribuída à eficiência da terapia anti-retroviral que tem como consequência a redução dos níveis de antígeno do HIV-1 (OGG et al., 1998), dos genes Tat e Vpr, que regulam a expressão da IL-8 e TNF- α através da ativação do NF- κ B, e das proteínas do vírus gp160 e gp120 (GURRAN et al., 1994; ROUX, 2000 et al.; MAHIEUX et al., 2001).

Contudo, neste estudo longitudinal não se verificaram nos diferentes tempos estudados, correlações significantes entre os níveis séricos de β_2 microglobulina, haptoglobina e α_1 glicoproteína ácida com outros marcadores estudados como os níveis plasmáticos de ARN do HIV, os níveis de citocinas e linfócitos CD4+.

O paralelismo entre os níveis séricos de β_2 microglobulina, haptoglobina e α_1 -glicoproteína ácida, nos dois grupos estudados, reflete, em parte, a ausência de efeito adicional da suplementação de 600 mg/dia de NAC sobre a expressão de TNF- α e IL-8 e sobre os níveis plasmáticos de ARN do HIV.

5.7 Colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicerídeos

Os níveis séricos de colesterol total e LDL-colesterol não apresentaram aumento significativo em consequência das terapias a que os pacientes foram submetidos (Figuras 31 e 33), apesar da diminuição significativa dos níveis plasmáticos de ARN do HIV e dos níveis séricos de TNF- α e outras citocinas.

Estudos anteriores mostraram que em pacientes infectados pelo HIV, assintomáticos, os níveis séricos de colesterol total e LDL-colesterol encontram-se diminuídos (GRUNFELD & FEINGOLD, 1992; COODLEY & COODLEY, 1991). No entanto, Constans et. al. (1994) verificaram diminuição dos níveis séricos de colesterol total e LDL-colesterol apenas em pacientes que apresentavam contagem de linfócitos CD4+ inferior a 200 células/ μ L. A diminuição dos níveis séricos de colesterol total e LDL-colesterol é associada à ativação imunológica (ZANGERLE et al., 1994), que é consequência do aumento da expressão de interleucinas como TNF- α , IL-1 e IL-6 (GOLDSBY et al., 2000).

Nos processos infecciosos, o aumento da expressão destas citocinas resulta em aumento da produção de antiinflamatórios naturais, como cortisona e hidrocortisona

secretadas pelo córtex adrenal (GOLDSBY et al., 2000), cuja síntese ocorre a partir da molécula de colesterol, fornecida principalmente pela lipoproteína de baixa densidade (LDL) (KAPLAN & PESCE, 1986). Assim, em consequência da diminuição da ativação das células do sistema imunológico, decorrente da terapia anti-retroviral, esperava-se aumento dos níveis séricos de colesterol total e LDL-colesterol, mesmo considerando que os pacientes não foram submetidos ao tratamento anti-retroviral altamente ativo (HAART), constituído predominantemente de inibidores de protease, que têm como consequência alterações no perfil lipídico que incluem a hiperlipidemia e a lipodistrofia periférica (BERTHOLD et al., 1999; ECHEVARRIA et al., 1999; BRINKMAN & KAKUDA, 2000).

As terapias anti-retrovirais, constituídas predominantemente de inibidores da transcriptase reversa, a que os pacientes deste estudo foram submetidos parecem não ter como consequência alterações no perfil lipídico, desde que não incluam d4T e neviraprina por tempo prolongado (LO et al., 1998; GERVASONI et al., 1999; MARTÍNEZ et al., 1999). Contudo, existem discordâncias quanto à ação hiperlipemizante da nevirapina (VAN DER VALK et al., 2001).

Os aumentos dos níveis séricos de colesterol total e LDL-colesterol não se observaram neste estudo, possivelmente, em decorrência da ativação do sistema de defesa imunológico na infecção pelo HIV apresentar menor intensidade que aquela verificada em infecções bacterianas, fúngicas ou até mesmo em algumas infecções parasitárias. Outra possibilidade é que os pacientes não apresentaram hipocolesterolemia significativa antes de iniciar a terapia anti-retroviral, pelo fato de serem portadores assintomáticos dos HIV e apresentarem, na maioria, contagem de linfócitos CD4+ superior a 200 células/ μ L.

O aumento dos níveis séricos de HDL-colesterol (Figura 32) pode ter sido decorrente da utilização da nevirapina no coquetel da terapia anti-retroviral, visto que, estudos anteriores, realizados por Van der Valk et. al. (2001), associaram a utilização deste fármaco ao aumento dos níveis séricos de HDL-colesterol e a outras modificações no perfil lipídico, que diminuem o risco de desenvolvimento de doenças cardíacas. Contudo, este aumento pode ser atribuído, também, à diminuição da ativação do sistema imunológico, em decorrência da redução dos níveis plasmáticos de ARN do HIV (ZANGERLE, 1994a).

Neste estudo, os níveis séricos dos triglicerídeos e do VLDL-colesterol apresentaram grande variação possivelmente em consequência de alterações na dieta

dos pacientes. Entretanto, os resultados obtidos não permitiram estabelecer relação entre os níveis de ARN do HIV, TNF- α e outros marcadores da ativação imunológica com os níveis de HDL-colesterol.

5.8 N-acetilcisteína e glutathiona

A reconstituição das funções imunológicas, com o objetivo de prolongar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes, é atualmente o principal objetivo a ser alcançado no tratamento de pacientes portadores do HIV. Neste sentido, vários estudos foram realizados com o objetivo de verificar os efeitos imunomoduladores benéficos decorrentes da suplementação com NAC em pacientes infectados pelo HIV.

Os resultados deste estudo não corroboram os resultados de Åkerlund et. al. (1996,) obtidos em estudo duplo cego controlado com placebo, no qual 45 pacientes foram tratados com 800 mg/dia de NAC, via oral, durante quatro meses, verificando-se diminuição dos níveis séricos de TNF- α e menor redução do número de linfócitos CD4+. Entretanto, é importante ressaltar que o estudo conduzido por estes autores não incluiu a terapia com drogas anti-retrovirais.

A ausência do efeito anti-retroviral da dose diária de 600 mg/dia de NAC, utilizada neste estudo, corrobora os resultados de Look et. al. (1998), que administraram NAC (1800 mg/dia) e selenito de sódio (500 μ g/dia), durante 24 semanas, a pacientes assintomáticos infectados pelo HIV. No entanto, o aumento do percentual de linfócitos CD4+ e da relação linfócitos CD4/CD8, atribuída por Look et. al. (1998) à ação da NAC, foi verificada neste estudo nos dois grupos estudados, não sendo observada diferença significativa decorrente da utilização de 600 mg/dia de NAC.

Olivier (1995), em um estudo não randomizado de suplementação com NAC (600 a 1800 mg/dia, durante 180 dias), em pacientes portadores do HIV, verificaram diminuição dos níveis de apoptose de linfócitos induzida pelo TNF. Estes resultados não foram confirmados no presente estudo, visto que, tanto o grupo controle quanto o grupo estudo apresentaram diminuição significativa dos níveis de apoptose. Contudo, é importante observar que um número expressivo de pacientes estudados por Olivier estava sob terapia anti-retroviral. Entretanto, nossos dados corroboram aqueles descritos por Müller et. al. (2000), que verificaram que a administração da NAC (infusão endovenosa de 300 mg/kg⁻¹ 24h⁻¹, por 72 horas, seguida de 5g/ 6hs, via oral) associada

com vitamina C (3g/6hs), durante 6 dias, não alterou os níveis plasmáticos de TNF- α , o número de linfócitos CD4+, a carga viral e os níveis de linfócitos em apoptose.

Breitkreutz et. al. (2000), em estudo randomizado controlado por placebo, observaram que o tratamento com cisteína (doses iniciais de 0,6 a 3,6 g/dia) pode reverter a redução da reatividade imunológica verificada em pacientes infectados pelo HIV.

No entanto, neste estudo randomizado controlado por placebo, realizado com pacientes submetidos ao primeiro tratamento anti-retroviral, não verificamos qualquer efeito aditivo da suplementação com NAC, em relação à medicação anti-retroviral à qual os pacientes foram submetidos, através dos marcadores avaliados. Contudo, a ausência de efeito aditivo, não exclui a possibilidade dos pacientes soropositivos para o HIV obterem benefícios, com doses diárias superiores de NAC, visto que a dose diária utilizada neste estudo foi insuficiente para reconstituir os níveis séricos de cisteína e glutatona na maioria dos pacientes estudados (Anexo 3, Quadros 25 e 26).

Estudos anteriores, realizados com pacientes assintomáticos com contagem de linfócitos CD4+ entre 200 e 500 células/ μ L, demonstraram que a reposição dos níveis séricos de cisteína e glutatona podem ser alcançados através de doses diárias de 4,0 a 8,0 g (HERZENBERG et al., 1997; DE ROSA et al., 1996). Entretanto, considerando-se os níveis séricos de cisteína e glutatona verificados neste estudo, após 180 dias de suplementação do grupo estudo com 600mg/dia de NAC, assim como as perdas diárias de cisteína (4g a 10g), verificadas em estudos realizados por Dröge & Breitkreutz (2000) e Breitkreutz et. al. (2000a), que não são diminuídas pela terapia anti-retroviral (BREITKREUTZ et al., 2000), parece recomendável que em estudos que têm como objetivo repor os níveis séricos de cisteína e glutatona, as concentrações destes constituintes sejam avaliadas, antes e durante a suplementação dos indivíduos soropositivos para o HIV, afim de que as doses diárias possam ser ajustadas até que seja alcançada a reposição destes níveis em cada paciente. Contudo, parece ser importante, ainda, que as doses diárias sejam ajustadas aos níveis séricos de glutamina para evitar o acúmulo de amônia no organismo (BREITKREUTZ et al., 2000).

No entanto, outros fatores importantes como a sua biodisponibilidade de aproximadamente 10%, em doses de até 600mg/dia (DE CARO et al., 1989) e os efeitos colaterais como enjôos, náuseas e distúrbios gastrointestinais que podem ser verificados quando são administradas doses elevadas de NAC (ZIMET, 1988), que acentuam estes mesmos efeitos colaterais apresentados pela medicação anti-retroviral, o que dificultaria

ainda mais a aderência dos pacientes ao tratamento, devem ser considerados para estudos posteriores sobre o tratamento suplementar de pacientes portadores do HIV com a NAC.

Os resultados verificados neste estudo, quanto à reposição dos níveis cisteína e glutathiona, sugerem que estudos posteriores, para avaliar os efeitos da suplementação de pacientes soropositivos para o HIV com NAC, devem considerar o nível de depleção de cada paciente, visto que a recomposição dos níveis séricos de cisteína e glutathiona pode ser alcançada com doses diárias que variam de acordo os níveis séricos basais destes constituintes.

6. CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo permitem concluir que:

1. A diminuição dos níveis plasmáticos de ARN do HIV verificada em pacientes submetidos à terapia anti-retroviral, suplementados ou não com 600 mg/dia de NAC, foi acompanhada do aumento do número de linfócitos CD4+, da relação CD4/CD8, da viabilidade de linfócitos e dos níveis séricos de albumina, bem como da diminuição dos níveis de apoptose de linfócitos, TNF- α , IL-8, haptoglobina, α_1 glicoproteína ácida, β_2 microglobulina, IgA e IgM.
2. O aumento dos níveis séricos de cisteína e glutathione ocorreu tanto nos pacientes submetidos à terapia anti-retroviral isolada como associada à NAC, mas o grupo estudo, suplementado com NAC, 600 mg/dia, apresentou maior elevação de cisteína e glutathione reduzida.
3. A dose diária de 600 mg de NAC foi insuficiente para recompor os níveis plasmáticos de glutathione em pacientes que apresentam acentuada depleção de glutathione.
4. A suplementação com 600 mg/dia de NAC, nos pacientes submetidos à terapia anti-retroviral, não apresentou benefício adicional mensurável através dos marcadores avaliados.

7. RESUMO

Na infecção pelo HIV o equilíbrio entre antioxidantes e pró-oxidantes e a produção de citocinas encontram-se alterados, causando estresse oxidativo crônico. Presume-se que o estresse oxidativo crônico e a ativação do sistema imunológico favorecem a replicação do vírus através da ativação do NF- κ B e a apoptose de células mononucleares do sangue periférico. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da suplementação, durante 180 dias, com 600mg/dia de N-acetilcisteína (NAC), sobre a carga viral, os níveis de subpopulações de linfócitos, a viabilidade de linfócitos e sobre os níveis séricos de citocinas, proteínas, lipídeos, β_2 microglobulina e outros marcadores da ativação do sistema imunológico em pacientes assintomáticos, submetidos ao primeiro tratamento anti-retroviral. Participaram deste estudo, duplo cego controlado por placebo, que teve a duração de 180 dias, 30 indivíduos que iniciaram a terapia anti-retroviral. O grupo estudo foi constituído por 14 indivíduos que além do tratamento anti-retroviral foram suplementados com NAC, enquanto o grupo controle foi constituído por 16 indivíduos que além do tratamento anti-retroviral receberam placebo. Os marcadores avaliados foram determinados no dia anterior ao início do tratamento a que foram submetidos e após 60, 120 e 180 dias. Verificou-se aumento significativo dos linfócitos CD4+, da relação CD4/CD8, de linfócitos viáveis, albumina, cisteína e glutatona, bem como diminuição significativa dos níveis de TNF- α , IL-8, haptoglobina e α_1 -glicoproteína ácida, β_2 -microglobulina, IgA e IgM, nos dois grupos estudados. Os níveis séricos de IL-6, colesterol total, LDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicerídeos não apresentaram alteração significativa ao final deste estudo. Concluindo, a suplementação com 600 mg/dia de NAC, em pacientes submetidos ao tratamento anti-retroviral, não proporcionou benefícios adicionais àqueles decorrentes deste tratamento.

8. ABSTRACT

In HIV infection, the balance between antioxidants and pró-oxidants and the production of cytokines are disturbed leading to a chronic state of oxidative stress and immune activation. It is presumed that HIV takes advantage of the proinflammatory and pro-oxidative environment to replicate through the NF- κ B pathway leading to the apoptosis of peripheral blood mononuclear cells. The aim of this work was to study the effect of oral administration of N-acetylcysteine (NAC) 600 mg per day during 180 days on viral load, viability of lymphocytes, cytokines, proteins, lipids, β_2 -microglobulin and other immune activation markers in asymptomatic patients under their first antiretroviral therapy. This was a double-blind, placebo-controlled study with 30 individuals who started antiretroviral therapy and were followed for 180 days. These individual were divided into two subgroups: the study group consisted of 14 participants who received NAC supplementation, whereas the control group had 16 individuals who received placebo. The studied markers were determined on the day before the beginning of treatment and after 60, 120 and 180 days of treatment. A significant increase was seen for CD4⁺ lymphocytes, the CD4/CD8 ratio, albumin, cysteine and glutathione; also, a significant reduction was found for levels of TNF- α , IL-8, β_2 microglobulin, IgA, IgG, IgM, haptoglobin, and acid α_1 -glycoprotein as a consequence of antiretroviral treatment. After 180 days of treatment, the levels of total protein, globulins and HDL-cholesterol presented significant alteration only in the control group, while the serum levels of IL-6, total cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol and triglyceride did not show significant alteration at the end of the present study. In conclusion, the supplementation of HIV-positive patients with 600 mg/day of NAC did not bring additional benefits to those resulting from antiretroviral treatment.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMSON, G.M., BILLINGS, R.E. Tumor necrosis factor induced oxidative stress in isolated mouse hepatocytes. *Arch. Biochem. Biophys.*, New York, v.294, n.1, p.223-229, 1992.
- AGUT, H., CANDOTTI, D., RABANEL, B., HURAUX, J.M., REMY, G., INGRAND, D., TABARY, T., CHIPPAUX, C., CHAMARET, S., GUETARD, D. Isolation of atypical HIV-1-related retrovirus from AIDS patient. *Lancet*, London, v.340, n.8820, p.681-682, 1992.
- AKERLUND, B., JARSTRAND, C., LINDEKE, B., SONNERBORG, A., AKERBLAD, A.C., RASOOL, O. Effect of N-acetylcysteine (NAC) treatment on HIV-1 infection: a double-blind placebo-controlled trial. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, Berlin, v.50, n.6, p.457-461, 1996.
- ALCABES, P., SELWYN, P.A., DAVENNY, K., HARTEL, D., BUONO, D., SCHOENBAUM, E.E., KLEIN, R.S., FRIEDLAND, G.H. Laboratory markers and the risk of developing HIV-1 disease among injecting drug users. *AIDS*, London, v.8, n.1, p.107-115, 1994.
- ALVAREZ, C., RAMOS, A. Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection. *Clin. Chem.*, Winston Salem, v.32, p.142-145, 1986.
- AMEISEN, J.C. Programmed cell death and AIDS: from hypothesis to experiment. *Immunol. Today*, Cambridge, v.13, n.10, p.388-391, 1992.
- AMEISEN, J.C., CAPRON, A. Cell dysfunction and depletion in AIDS: the programmed cell death hypothesis. *Immunol. Today*, Cambridge, v.12, n.4, p.102-105, 1991.
- AMIRAYAN-CHEVILLARD, N., TISSOT-DUPONT, H., CAPO, C., BRUNET, C., DIGNAT-GEORGE, F., OBADIA, Y., GALLAIS, H., MEGE, J.L. Impact of highly active anti-retroviral therapy (HAART) on cytokine production and monocyte subsets in HIV-infected patients. *Clin. Exp. Immunol.*, Oxford, v.120, n.1, p.107-112, 2000.
- ANNINO J.S., GIESE, R.W. **Química clínica: princípios e métodos**. São Paulo. Editora Manole, 1978. 440p.

- ANTONY, M.A., BRANDT, L.J., KLEIN, R.S., BERNSTEIN, L.H. Infectious diarrhea in patients with AIDS. *Dig. Dis. Sci.*, New York, v.33, n.9, p.1141-1146, 1988.
- ANZALA, A.O., SIMONSEN, J.N., KIMANI, J., BALL, T.B., NAGELKERKE, N.J., RUTHERFORD, J., NGUGI, E.N., BWAYO, J.J., PLUMMER, F.A. Acute sexually transmitted infections increase human immunodeficiency virus type 1 plasma viremia, increase plasma type 2 cytokines, and decrease CD4+ cell counts. *J. Infect. Dis.*, Chicago, v.182, n.2, p.459-466, 2000.
- AQUILANI, R., FERRARIS, L., MAJANI, U., VENTRESCA, G.P. Clinical study of the therapeutic efficacy and tolerance of acetylcysteine administered orally once a day in the treatment of bronchopneumopathies, *Clin. Ter.*, Roma, v.11, n.6, p.459-503, 1985.
- ARUOMA, O.I., HALLIWELL, B., HOEY, B.M., BUTLER, J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radical. Biol. Med.*, New York, v.6, n.6, p.593-597, 1989.
- ASHTON, L.J., CARR, A., CUNNINGHAM, P.H., ROGGENSACK, M., McLEAN, K., LAW, M., ROBERTSON, M., COOPER, D.A., KALDOR, J.M. Predictors of progression in long-term nonprogressors. Australian Long-Term Nonprogressor Study Group. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, New York, v.14, n.2, p.117-121, 1998.
- AUKRUST, P., LIABAKK, N.B., MULLER, F., LIEN, E., ESPEVIK, T., FROLAND, S.S. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) and soluble TNF receptors in human immunodeficiency virus type 1 infection--correlations to clinical, immunologic, and virologic parameters. *J. Infect. Dis.*, Chicago, 1994 Feb; v.169, n.2, p.420-424, 1994.
- AUKRUST, P., MULLER, F., FROLAND, S.S. Elevated serum levels of interleukin-4 and interleukin-6 in patients with common variable immunodeficiency (CVI) are associated with chronic immune activation and low numbers of CD4+ lymphocytes. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, New York, v.70, n.3, p.217-224, 1994.
- BAEUEERLE, P.A. The inducible transcription activator NF-kappa B: regulation by distinct protein subunits. *Biochim. Biophys. Acta*, Amsterdam, v.1072, n.1, p.63-80, 1991.

- BARRE-SINOUSSE, F., CHERMANN, J.C., REY, F., NUGEYRE, M.T., CHAMARET, S., GRUEST, J., DAUGUET, C., AXLER-BLIN, C., VEZINET-BRUN, F., ROUZIOUX, C., ROZENBAUM, W., MONTAGNIER, L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, Washington, v.220, n.4599, p.868-871, 1983.
- BECKMAN INSTRUMENTS INCORPORATION. **Immunoglobulin A**. Brea. p.11, 1996. Manual Técnico.
- BECKMAN INSTRUMENTS INCORPORATION. **Immunoglobulin G**. Brea. p.11, 1996a. Manual Técnico.
- BECKMAN INSTRUMENTS INCORPORATION. **Immunoglobulin M**. Brea. p.11, 1996b. Manual Técnico.
- BECKMAN INSTRUMENTS INCORPORATION. **Haptoglobin**. Brea. p.11, 1996c. Manual Técnico.
- BECKMAN INSTRUMENTS INCORPORATION. **Alpha₁-acid glicoprotein**. Brea. p.11, 1996d. Manual Técnico.
- BERTHOLD, H.K., PARHOFER, K.G., RITTER, M.M., ADDO, M., WASMUTH, J.C., SCHLIEFER, K., SPENGLER, U., ROCKSTROH, J.K. Influence of protease inhibitor therapy on lipoprotein metabolism. *J. Intern. Med.*, Philadelphia, v.246, n.6, p.567-575, 1999.
- BEUTLER, B., CERAMI, A. Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature*, London, v.320, n.6063, p.584-588, 1986.
- BEUTLER, E. Nutritional and metabolic aspects of glutathione. *Annu. Rev. Nutr.*, Palo Alto, v.9, p.287-302, 1989.
- BHIVA. GUIDELINES COORDINATING COMMITTEE. British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. *Lancet*, London, v.349, n.9058, p.1086-1092, 1997.
- BOFILL, M., JANOSY, G., LEE., MACCONALD-BURNS, D., PHILLIPS, A.N., SABI, C., TIMMS, A., JOHNSON, M.A., KERNOFF, P.B. Laboratory control values for CD4 and CD8 T lymphocytes. Implications for HIV-1 diagnosis. *Clin. Exp. Immunol.*, London, v.88(2), p.243-252, 1992.
- BLATTNER, W.A. HIV epidemiology: past, present, and future. *FASEB J.*, Bethesda, v.5, n.10, p.2340-2348, 1991.

- BOLDIN , M.P., VARFOLOMEEV, E.E., PANCER, Z., METT, I.L., CAMONIS, J.H., WALLACH, D. A novel protein that interacts with the death domain of Fas/APO1 contains a sequence motif related to the death domain. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v.270, n.4, p.7795-7798, 1995.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Casos de AIDS, segundo o ano de diagnóstico e categoria de exposição. Brasil 1980 a 2001. *Bol. Epidemiol. AIDS*, Brasília, v.16, n.2, p.9-10, 2001.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Estimativa de número de indivíduos de 15 a 49 anos infectados pelo HIV, Brasil 2000. *Bol. Epidemiol. AIDS*, Brasília, v.16, n.1, p.35-40, 2001a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV – 2000**. Brasília: Ministério da saúde, 2000. 30p.
- BRECHTL, J.R., BREIBART, W., GALIETTA, M., KRIVO, S., ROSENFELD, B. The use of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with advanced HIV infection: impact on medical palliative care, and quality of life outcomes. *J. Pain. Symptom. Manage.*, Wisconsin, v.21, n.1, p.41-51, 2001.
- BREEN, E.C., REZAI, A.R., NAKAJIMA, K., BEALL, G.N., MITSUYASU, R.T., HIRANO, T., KISHIMOTO, T., MARTINEZ-MAZA, O. Infection with HIV is associated with elevated IL-6 levels and production. *J. Immunol.*, Baltimore, v.144, n.2, p.480-484, 1990.
- BREITKREUTZ, R., HOLM, S., PITTACK, N., BEICHERT, M., BABYLON, A., YODOI, J., DRÖGE, W. Massive sulfur loss in HIV infection. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, New York, v.16, n.3, p.203-209, 2000a.
- BREITKREUTZ, R., PITTACK, N., NEBE, C.T., SCHUSTER, D., BRUST, J., BEICHERT, M., HACK, V., DANIEL, V., EDLER, L., DROGE, W. Improvement of immune functions in HIV infection by sulfur supplementation: two randomized trials. *J. Mol. Med.*, Heidelberg, v.78, n.1, p.55-62, 2000.
- BRINKMAN, K., KAKUDA, T.N. Mitochondrial toxicity of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: a looming obstacle for long-term antiretroviral therapy? *Curr. Opin. Infect. Dis.*, v.13, p.5-11, 2000.

- CALDERON, E., RAMIREZ, M.A., ARRIETA, M.I., FERNANDEZ-CALDAS, E., RUSSELL, D.W., LOCKEY, R.F. Nutritional disorders in HIV disease. *Prog. Food Nutr. Sci.*, Oxford, v.14, n.4, p.371-402, 1990.
- CANNAVO, G., PAIARDINI, M., GALATI, D., CERVASI, B., MONTRONI, M., DE VICO, G., GUETARD, D., BOCCHINO, M.L., PICERNO, I., MAGNANI, M., SILVESTRI, G., PIEDIMONTE, G. Abnormal intracellular kinetics of cell-cycle-dependent proteins in lymphocytes from patients infected with human immunodeficiency virus: a novel biologic link between immune activation, accelerated T-cell turnover, and high levels of apoptosis. *Blood*, New York, v.97, n.6, p.1756-1764, 2001.
- CARPENTER, C.C., FISCHL, M.A., HAMMER, S.M., HIRSCH, M.S., JACOBSEN, D.M., KATZENSTEIN, D.A., MONTANER, J.S., RICHMAN, D.D., SAAG, M.S., SCHOOLEY, R.T., THOMPSON, M.A., VELLA, S., YENI, P.G., VOLBERDING, P.A. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA, J. Am. Med. Assoc.*, Chicago, v.277, n.24, p.1962-1969, 1997.
- CARTER, P., Ultramicroestimation of human serum albumin: binding of the cationic dye 5,5'-dicromo-o-cresolsulfonphthalein. *Microchem. J.*, Amsterdam, v.15, p.539-539, 1970.
- CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, Atlanta, v.41, n.RR-17, p.1-19, 1992.
- CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Epidemiologic notes and reports immunodeficiency among female sexual partners of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, Atlanta, v.31, n. 52, p.697-698, 1983.
- CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Epidemiologic notes and reports *Pneumocystis carinii* pneumonia among persons with hemophilia A. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, Atlanta, v.31, n. 27, p.365-367, 1982.
- CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Epidemiologic notes and reports possible transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS) --

- California. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, Atlanta, v.31, n. 48, p.652-654, 1982a.
- CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Epidemiologic notes and reports update on Kaposi's sarcoma and opportunistic infections in previously healthy persons -- United States. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, Atlanta, v.31, n. 22, p.294-301, 1982b.
- CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men -- New York. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, Atlanta, v.30, n. 25, p.305-308, 1981a.
- CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, Atlanta, v.3, n.21, p.1-3, 1981.
- CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants -- New York, New Jersey, California. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, Atlanta, v.31, n.49, p.665-667, 1982c.
- CHINNAIYAN, A.M., O'ROURKE, K., TEWARI, M., DIXIT, V.M. FADD, a novel death domain-containing protein, interacts with the death domain of Fas and initiates apoptosis. *Cell*, Cambridge, v.81, n.4, p.505-512, 1995.
- CHLEBOWSKI, R.T., GROSVENOR, M.B., BERNHARD, N.H., MORALES, L.S., BULCAVAGE, L.M. Nutritional status, gastrointestinal dysfunction, and survival in patients with AIDS. *Am. J. Gastroenterol.*, New York, v.84, n.10, p.1288-1293, 1989.
- CIRASINO, L., LANDONIO, G., IMBRIANI, M. Hypoalbuminemia in human immunodeficiency virus infection: causes and possible prognostic value. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.*, Thorofare, v.17, n.1, p.101-102, 1993.
- CLAVEL, F., BRUN-VEZINET, F., GUETARD, D., CHAMARET, S., LAURENT, A., ROUZIOUX, C., REY, M., KATLAMA, C., REY, F., CHAMPELINAUD, J.L. LAV type II: a second retrovirus associated with AIDS in West Africa. *C. R. Acad. Sci. III*, Paris, v.302, n.13, p.485-488, 1986.
- CLERICI, M., BALOTTA, C., MERONI, L., FERRARIO, E., RIVA, C., TRABATTONI, D., RIDOLFO, A., VILLA, M., SHEARER, G.M., MORONI, M., GALLI, M. Type 1 cytokine production and low prevalence of viral isolation correlate with long-term nonprogression in HIV infection. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, New York, v.12, n.11, p.1053-1061, 1996.

- CLERICI, M., SARIN, A., COFFMAN, R.L., WYNN, T.A., BLATT, S.P., HENDRIX, C.W., WOLF, S.F., SHEARER, G.M., HENKART, P.A. Type 1/type 2 cytokine modulation of T-cell programmed cell death as a model for human immunodeficiency virus pathogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U SA.*, Washington, v.91, n.25, p.11811-11815, 1994a.
- CLERICI, M., SHEARER, G.M. The Th1-Th2 hypothesis of HIV infection: new insights. *Immunol. Today*, Cambridge v.15, n.12, p.575-581, 1994.
- CONSTANS, J., PELLEGRIN, J.L., PEUCHANT, E., DUMON, M.F., SERGEANT, C., SIMONOFF, M., BARBEAU, P., BROSSARD, G., CLERC, M., LENG, B., CONRI, C. Tumor necrosis factor-alpha in human immunodeficiency virus-infected patients: correlations with opportunistic infections and immunologic status. *J. Infect. Dis.*, Chicago, v.168, n.5, p.1327-1328, 1993.
- CONSTANS, J., PELLEGRIN, J.L., PEUCHANT, E., DUMON, M.F., PELLEGRIN, I., SERGEANT, C., SIMONOFF, M., BROSSARD, G., BARBEAU, P., CLERC, M., LENG, B., CONRI, C. plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur. J Clin. Invest.*, Berlin, v.24, p.416-420, 1994.
- COODLEY, G., COODLEY, M.K. Hypocholesterolemia and malabsorption in HIV infection. *West J. Med.*, San Francisco, v.154, n.6, p.735, 1991.
- COTGREAVE, I.A. N-acetylcysteine: pharmacological considerations and experimental and clinical applications. *Adv. Pharmacol.*, New York, v.38, p.205-227, 1997.
- COTTON, M.F., IKLE, D.N., RAPAPORT, E.L., MARSCHNER, S., TSENG, P.O., KURRLE, R., FINKEL, T.H. Apoptosis of CD4+ and CD8+ T cells isolated immediately ex vivo correlates with disease severity in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr. Res.*, Baltimore, v.42, n.5, p.656-664, 1997.
- COX, R.A., ANDERS, G.T., CAPPELLI, P.J., JOHNSON, J.E., BLANTON, H.M., SEAWORTH, B.J., TREASURE, R.L. Production of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 by alveolar macrophages from HIV-1-infected persons. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, New York, v.6, n.4, p.431-441, 1990.
- CRISE, B, BUONOCORE, L., ROSE, J.K. CD4 is retained in the endoplasmic reticulum by the human immunodeficiency virus type 1 glycoprotein precursor. *J. Virol.*, Baltimore, v.64, n.11, p.5585-5593, 1990.

- CRISE, B., ROSE, J.K. Human immunodeficiency virus type 1 glycoprotein precursor retains a CD4-p56lck complex in the endoplasmic reticulum. *J. Virol.*, Baltimore, v.66, n.4, p.2296-2301, 1992.
- DAAR, E.S., MOUDGIL, T., MEYER, R.D., HO, D.D. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.324, n.14, p.961-964, 1991.
- DADE BEHRING INCORPORATION. **Dimension Total Protein Flex**. Newark. p.2, 1999. Manual Técnico.
- DADE BEHRING INCORPORATION. **Dimension Albumin Flex**. Newark. p.2, 1998a. Manual Técnico.
- DADE BEHRING INCORPORATION. **Dimension Cholesterol Flex**. Newark. p.2, 1998b. Manual Técnico.
- DADE BEHRING INCORPORATION. **Dimension HDL cholesterol Flex**. Newark. p.2, 1998c. Manual Técnico.
- DADE BEHRING INCORPORATION. **Dimension Triglycerides Flex**. Newark. p.2, 1998d. Manual Técnico.
- DARMON, A.J., NICHOLSON, D.W., BLEAKLEY, R.C. Activation of the apoptotic protease CPP32 by cytotoxic T-cell-derived granzyme B. *Nature*, London, v.377, n.6548, p.446-448, 1995.
- DAVIDIAN, M. ST 732 applied longitudinal data analysis: Lecture notes. North Carolina State University/ Department of Statistics, 1999. 298p. [Apostila].
- DE CARO, L., GHIZZI, A., COSTA, R., LONGO, A., VENTRESCA, G.P., LODOLA, E. Pharmacokinetics and bioavailability of oral acetylcysteine in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*, Aulendorf, v.39, n.3, p.382-386, 1989.
- DE MARTINO, M., ROSSI, M.E., AZZARI, C., CHIARELLI, F., GALLI, L., VIERUCCI, A. Interleukin-6 synthesis and IgE overproduction in children with perinatal human immunodeficiency virus-type 1 infection. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, Saint. Paul, v.82, n.2, p.212-216, 1999.
- DE MARTINO, M., TOVO, P.A., GALLI, L., GABIANO, C., COZZANI, S., GOTTA, C., SCARLATTI, G., FIOCCHI, A., COCCHI, P., MARCHISIO, P. Prognostic significance of immunologic changes in 675 infants perinatally exposed to human immunodeficiency virus. The Italian Register for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children. *J. Pediatr.*, Saint. Louis, v.119, n.5, p.702-709, 1991.

DE ROSA, S.C., ZARETSKY, M.D., DUBS, J.G., ROEDERER, M., ANDERSON, M., GREEN, A., MITRA, D., WATANABE, N., NAKAMURA, H., TJIOE, I., DERESINSKI, S.C., MOORE, W.A., ELA, S.W., PARKS, D., HERZENBERG, L.A., HERZENBERG, L.A. N-acetylcysteine replenishes glutathione in HIV infection. *Eur. J. Clin. Invest.*, Berlin, v.30, n.10, p.915-929, 2000.

DHHS. Department of Health and Human Services. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. **Guidelines for use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents**. Disponível em: <http://www.hivatis.org> acesso em: 13 ago 2001.

DIAGNOSTIC PRODUSTS INCORPORATION. **Immulite TNF- α** . Los Angeles. p.3, 2000a. Manual Técnico.

DIAGNOSTIC PRODUSTS INCORPORATION. **Immulite IL-6**. Los Angeles. p.3, 2000b. Manual Técnico.

DIAGNOSTIC PRODUSTS INCORPORATION. **Immulite IL-8**. Los Angeles. p.4, 2000c. Manual Técnico.

DIAGNOSTIC PRODUSTS INCORPORATION. **Beta-2 Microglobulin**. Los Angeles. p.4, 2000d. Manual Técnico.

DINARELLO, C.A. Biology of interleukin 1. *FASEB J.*, v.2, n.2, p.108-115, 1988.

DRÖGE, W. Cysteine and glutathione deficiency in AIDS patients: a rationale for the treatment with N-acetyl-cysteine. *Pharmacology*, Basel, v.46, n.2, p.61-65, 1993.

DRÖGE, W., BREITKREUTZ, R. Glutathione and immune function. *Proc. Nutr. Soc.*, London, v. 59, n.4, p.595-600, 2000

DRÖGE, W., ECK, H.P., NAHER, H., PEKAR, U., DANIEL, V. Abnormal amino-acid concentrations in the blood of patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) may contribute to the immunological defect. *Biol. Chem. Hoppe Seyler*, Berlin, v.369, n.3, p.143-148, 1988.

DRÖGE, W., HOLM, E. Role of cysteine and glutathione in HIV infection and other diseases associated with muscle wasting and immunological dysfunction. *FASEB J.*, Bethesda, v.11, n.13, p.1077-1189, 1997.

DRÖGE, W., SCHULZE-OSTHOFF, K., MIHM, S., GALTER, D., SCHENK, H., ECK, H.P., ROTH, S., GMUNDER, H. Functions of glutathione and glutathione

- disulfide in immunology and immunopathology. *FASEB J.*, Bethesda, v.8, n.14, p.1131-1138, 1994.
- ECHEVARRIA, K.L., HARDIN, T.C., SMITH, J.A. Hyperlipidemia associated with protease inhibitor therapy. *Ann. Pharmacother.*, Cincinnati, v.33, n.7-8, p.859-863, 1999.
- ECK, H.P., GMUNDER, H., HARTMANN, M., PETZOLDT, D., DANIEL, V., DROGE, W. Low concentrations of acid-soluble thiol (cysteine) in the blood plasma of HIV-1-infected patients. *Biol. Chem. Hoppe Seyler*, Berlin, v.370, n.2, p.101-108, 1989.
- ECK, H.P., MERTENS, T., ROSOKAT, H., FATKENHEUER, G., POHL, C., SCHRAPPE, M., DANIEL, V., NAHER, H., PETZOLDT, D., DRINGS, P., DRÖGE, W. T4+ cell numbers are correlated with plasma glutamate and cystine levels: association of hyperglutamataemia with immunodeficiency in diseases with different aetiologies. *Int. Immunol.*, Oxford, v.4, n.1, p.7-13, 1992.
- ERBELDING, E.J., QUINN, T.C. The clinical utility of viral load monitoring in HIV infection: strengths and limitations. *Genitourin. Med.*, London, v.72, n.6, p.393-395, 1996
- ESSER, R., WOLFGANG, W., BRIESEN, H.V., RUBSAMEN-WAIGMANN, H., ANDREESSEN, R. Differential regulation of proinflammatory and hematopoietic cytokines in human macrophages after infection with immunodeficiency virus. *Blood*, New York, v.88, p.3474-3481, 1996.
- FAHEY, J.L. Cytokines, plasma immune activation markers, and clinically relevant surrogate markers in human immunodeficiency virus infection. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, Washington, v.5, n.5, p.597-603, 1998a.
- FAHEY, J.L., TAYLOR, J.M., DETELS, R., HOFMANN, B., MELMED, R., NISHANIAN, P., GIORGI, J.V. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.322, n.3, p.166-172, 1990.
- FAHEY, J.L., TAYLOR, J.M., MANNA, B., NISHANIAN, P., AZIZ, N., GIORGI, J.V., DETELS, R. Prognostic significance of plasma markers of immune activation, HIV viral load and CD4 T-cell measurements. *AIDS*, London, v.12, n.13, p.1581-1590, 1998.

- FARTHING, C. F., BROWN, S. E., STAUGHTON, R. C. D. **Atlas colorido de AIDS e da doença do HIV**. São Paulo: Artes Médicas, 1989. 103p.
- FAUCI, A.S. Host factors in the pathogenesis of HIV disease. *Antibiot. Chemother.*, Basel, v.48, p.4-12, 1996.
- FAUCI, A.S. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science*, Washington, v.239, n.4840, p.617-622, 1988.
- FAUCI, A.S., SCHNITTMAN, S.M., POLI, G., KOENIG, S., PANTALEO, G. NIH conference. Immunopathogenic mechanisms in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v.114, n.8, p.678-693, 1991.
- FEINGOLD, K.R., SOUED, M., SERIO, M.K., MOSER, A.H., DINARELLO, C.A., GRUNFELD, C. Multiple cytokines stimulate hepatic lipid synthesis in vivo. *Endocrinology*, Baltimore, v.125, n.1, p.267-274, 1989.
- FERBAS, J., KAPLAN, A.H., HAUSNER, M.A., HULTIN, L.E., MATUD, J.L., LIU, Z., PANICALI, D.L., NERNG-HO, H., DETELS, R., GIORGI, J.V. Virus burden in long-term survivors of human immunodeficiency virus (HIV) infection is a determinant of anti-HIV CD8⁺ lymphocyte activity. *J. Infect. Dis.*, Chicago, v.172, n.2, p.329-339, 1995.
- FERNANDEZ, A., KIEFER, J., FOSDICK, L., McCONKEY, D.J. Oxygen radical production and thiol depletion are required for Ca(2⁺)-mediated endogenous endonuclease activation in apoptotic thymocytes. *J. Immunol.*, Baltimore, v.155, n.11, p.5133-4139, 1995.
- FERNANDEZ-MIRANDA, C., PULIDO, F., CARRILLO, J.L., LARUMBE, S., GOMEZ IZQUIERDO, T., ORTUNO, B., RUBIO, R., DEL PALACIO, A. Lipoprotein alterations in patients with HIV infection: relation with cellular and humoral immune markers. *Clin. Chim. Acta.*, Amsterdam, v.274, n.1, p.63-70, 1998.
- FINUCANE, D.M., BOSSY-WETZEL, E., WATERHOUSE, N.J., COTTER, T.G., GREEN, D.R. Bax-induced caspase activation and apoptosis via cytochrome C release from mitochondria is inhibitable by Bcl-xL. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v.274, n.4, p.2225-2233, 1999.
- FLECK, A. Clinical and nutritional aspects of changes in acute-phase proteins during inflammation. *Proc. Nutr. Soc.*, Cambridge, v.48, n.3, p.347-354, 1989.

- FLOMERFELT, F.A., MIESFELD, R.L. Recessive mutations in a common pathway block thymocyte apoptosis induced by multiple signals. *J. Cell. Biol.*, New York, v.127, n.6, p.1729-1742, 1994.
- FOX, C.H., KOTLER, D., TIERNEY, A., WILSON, C.S., FAUCI, A.S. Detection of HIV-1 RNA in the lamina propria of patients with AIDS and gastrointestinal disease. *J. Infect. Dis.*, Chicago, v.159, n.3, p.467-471, 1989.
- FRIEDEWALD, W.T., LEVY, R.I., FREDERIKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.*, Winston Salem, v.18, n.6, p.499-502, 1972.
- FRIEDLAND, G.H., KLEIN, R.S. Transmission of the human immunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.317, n.18, p.1125-1135, 1987.
- FUJIKAWA, L.S., SALAHUDDIN, S.Z., PALESTINE, A.G., MASUR, H., NUSSENBLATT, R.B., GALLO, R.C. Isolation of human T-lymphotropic virus type III from the tears of a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet*, London, v.2, n.8454, p.529-530, 1985.
- FUJISHIMA, S., HOFFMAN, A.R., VU, T., KIM, K.J., ZHENG, H., DANIEL, D., KIM, Y., WALLACE, E.F., LARRICK, J.W., RAFFIN, T.A. Regulation of neutrophil interleukin 8 gene expression and protein secretion by LPS, TNF-alpha, and IL-1 beta. *J. Cell Physiol.*, Philadelphia, v.154, n.3, p.478-485, 1993.
- GALLO, R.C., SALAHUDDIN, S.Z., POPOVIC, M., SHEARER, G.M., KAPLAN, M., HAYNES, B.F., PALKER, T.J., REDFIELD, R., OLESKE, J., SAFAI, B., WHITE, G., FOSTER, R., MARKHAM, P.D. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science*, Washington, v.224, n.4648, p.500-503, 1984.
- GALLO, R.C., SARIN, P.S., GELMANN, E.P., ROBERT-GUROFF, M., RICHARDSON, E., KALYANARAMAN, V.S., MANN, D., SIDHU, G.D., STAHL, R.E., ZOLLA-PAZNER, S., LEIBOWITCH, J., POPOVIC, M. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, Washington, v.220, n.4599, p.865-867, 1983.
- GARRY, R.F. Potential mechanisms for the cytopathic properties of HIV. *AIDS*, London, v.3, n.11 p.683-694, 1989.

- GATTI, R., BELLETTI, S., ORLANDINI, G., BUSSOLATI, O., DALL'ASTA, V., GAZZOLA, G.C. Comparison of annexin V and calceína-AM as early vital markers of apoptosis in adherent cells by confocal laser microscopy. *J. Histochem. Cytochem.*, Baltimore, v.46, p.895-900, 1998.
- GEHRI, R., HAHN, S., ROTHEN, M., STEUERWALD, M., NUESCH, R., ERB, P. The Fas receptor in HIV infection: expression on peripheral blood lymphocytes and role in the depletion of T cells. *AIDS*, London, v.10, n.1, p.9-16, 1996.
- GERVASONI, C., RIDOLFO, A.L., TRIFIRO, G., SANTAMBROGIO, S., NORBIATO, G., MUSICCO, M., CLERICI, M., GALLI, M., MORONI, M. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS*, London, v.13, n.4, p.465-471, 1999.
- GOLDING, H., ROBEY, F.A., GATES, F.T. 3RD., LINDER, W., BEINING, P.R., HOFFMAN, T., GOLDING, B. Identification of homologous regions in human immunodeficiency virus I gp41 and human MHC class II beta 1 domain. I. Monoclonal antibodies against the gp41-derived peptide and patients' sera react with native HLA class II antigens, suggesting a role for autoimmunity in the pathogenesis of acquired immune deficiency syndrome. *J. Exp. Med.*, New York, v.167, n.3, p.914-923, 1988.
- GOLDSBY, R.A., KINDT, T.J., OSBORNE, B.A. **Kuby Immunology**. New York: W. H. Freeman, 2000. 670p.
- GOUGEON, M.L., LECOEUR, H., DULIOUST, A., ENOUF, M.G., CROUVOISIER, M., GOUJARD, C., DEBORD, T., MONTAGNIER, L. Programmed cell death in peripheral lymphocytes from HIV-infected persons: increased susceptibility to apoptosis of CD4 and CD8 T cells correlates with lymphocyte activation and with disease progression. *J. Immunol.*, Baltimore, v.156, p.3509-3520, 1996.
- GOULDER, P.J., PHILLIPS, R.E., COLBERT, R.A., McAdam, S., OGG, G., NOWAK, M.A., GIANGRANDE, P., LUZZI, G., MORGAN, B., EDWARDS, A., McMICHAEL, A.J., ROWLAND-JONES, S. Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. *Nat Med.*, New York, v.3, n.2, p.212-217, 1997.

- GRAZIOSI, C., PANTALEO, G., KOTLER, D.P., FAUCI, A.S. Dissociation between HIV expression in peripheral blood versus lymphoid organs of same patients. *Clin. Res.*, Thorofare, v.40, p.333, 1992.
- GRIFFIN, G.E., LEUNG, K., FOLKS, T.M., KUNKEL, S., NABEL, G.J. Induction of NF-kappa B during monocyte differentiation is associated with activation of HIV-gene expression. *Res. Virol.*, Amsterdam, v.142, n.2-3, p.233-238, 1991.
- GRIMBLE, R.F., Modification of inflammatory aspects of immune modulation by nutrients. *Nutr. Res.*, New York, v.18, n.7, p.1297-1317, 1998.
- GROOPMAN, J.E., SALAHUDDIN, S.Z., SARNGADHARAN, M.G., MARKHAM, P.D., GONDA, M., SLISKI, A., GALLO, R.C. HTLV-III in saliva of people with AIDS-related complex and healthy homosexual men at risk for AIDS. *Science*, Washington, v.226, p.447-449, 1984.
- GRUNFELD, C., DINARELLO, C.A., FEINGOLD, K.R. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1, and interferon alpha stimulate triglyceride synthesis in HepG2 cells. *Metabolism*, New York, v.40, n.9, p.894-898, 1991.
- GRUNFELD, C., FEINGOLD, K.R. The metabolic effects of tumor necrosis factor and other cytokines. *Biotherapy*, Dordrecht, v.3, n.2, p.143-158, 1991a.
- GRUNFELD, C., FEINGOLD, K.R. The role of the cytokines, interferon alpha and tumor necrosis factor in the hypertriglyceridemia and wasting of AIDS. *J. Nutr.*, Philadelphia, v.122, n.3, Suppl., p.749-753, 1992.
- GRUNFELD, C., KOTLER, D.P., HAMADEH, R., TIERNEY, A., WANG, J., PIERSON, R.N. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Med.*, New York, v.86, n.1, p.27-31, 1989.
- GRUNFELD, C., KOTLER, D.P., SHIGENAGA, J.K., DOERRLER, W., TIERNEY, A., WANG, J., PIERSON, R.N. JR., FEINGOLD, K.R. Circulating interferon-alpha levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Med.*, New York, v.90, n.2, p.154-162, 1991.
- GRUNFELD, C., PANG, M., DOERRLER, W., SHIGENAGA, J.K., JENSEN, P., FEINGOLD, K.R. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Philadelphia, v.74, n.5, p.1045-1052, 1992a.

- GUPA, V. SPSS for beginners. [s.l.], 1998. [Constitui parte do programa de computador para estatística SPSS 9.0].
- GURRAM, M., CHIRMULE, N., WANG, X.P., PONUGOTI, N., PAHWA, S. Increased spontaneous secretion of interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha by peripheral blood lymphocytes of human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, Baltimore, v.13, n.6, p.496-501, 1994.
- GÜRTLER, L.G., HAUSER, P.H., EBERLE, J., VON BRUNN, A., KNAPP, S., ZEKENG, L., TSAGUE, J.M., KAPTUE, L. A new subtype of human immunodeficiency virus type 1 (MVP-5180) from Cameroon. *J. Virol.*, Baltimore, v.68, n.3, p.1581-1585, 1994.
- HACK, V., BREITKREUTZ, R., GKINSCHERF, R., RÖHRER, h., BÄRTSCH, P., TAUT, F., BENNNER, A., DRÖGE, W. The redox state as a correlate of senescence and wasting and as a target for therapeutic intervention. *Blood*, New York, v.92, p.59-67, 1998.
- HAMMER, S.M. Advances in antiretroviral therapy and viral load monitoring. *AIDS*, London, v.10, Suppl. 3, p.1-11, 1996.
- HARCOURT, G.C., GARRARD, S., DAVENPORT, M.P., EDWARDS, A., PHILLIPS, R.E. HIV-1 variation diminishes CD4 T lymphocyte recognition. *J. Exp. Med.*, New York, v.188, n.10, p.1785-1793, 1998.
- HARPER, M.E., MARSELLE, L.M., GALLO, R.C., WONG-STAAAL, F. Detection of lymphocytes expressing human T-lymphotropic virus type III in lymph nodes and peripheral blood from infected individuals by in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, Washington, v.83, n.3, p.772-776, 1986.
- HAVLIR, D.V., RICHMAN, D.D. Viral dynamics of HIV: implications for drug development and therapeutic strategies. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v.124, n.11, p.984-994, 1996.
- HECHT, F.M. Measuring HIV treatment adherence in clinical practice. *AIDS Clin. Care*, Waltham, v.10, n.8, p.57-59, 1998.
- HEINRICH, P.C., CASTELL, J.V., ANDUS, T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem. J.*, London, v.265, n.3, p.621-636, 1990.

- HENRARD, D.R., PHILLIPS, J.F., MUENZ, L.R., BLATTNER, W.A., WIESNER, D., EYSTER, M.E., GOEDERT, J.J. Natural history of HIV-1 cell-free viremia. *JAMA. J. Am. Med. Assoc.*, Chicago, v.274, n.7, p.554-558, 1995.
- HENRY, R.J., SOBEL, C., BERKMAN, S. Interferences with biuret methods for serum proteins. *Anal. Chem.*, Washington, v.29, p.1491-1496, 1957.
- HERZENBERG, L.A., DE ROSA, S.C., DUBS, J.G., ROEDERER, M., ANDERSON, M.T., ELA, S.W., DERESINSKI, S.C., HERZENBERG, L.A. Glutathione deficiency is associated with impaired survival in HIV disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Washington, v.94, n.5, p.196719-72, 1997.
- HEUSEL, J.W., WESSELSCHMIDT, R.L., SHRESTA, S., RUSSELL, J.H., LEY, T.J. Cytotoxic lymphocytes require granzyme B for the rapid induction of DNA fragmentation and apoptosis in allogeneic target cells. *Cell*, Cambridge, v.76 n.6, p.977-987, 1994.
- HEYWARD, W. L., CURRAN, J. W. The epidemiology of AIDS in the U.S. In: GALLO, R. C., MONTAGNIER, L., HASELTINE, W. A., WONG-STAAAL, F., ESSEX, M., KANKI, J. P., HEYWARD, W. L., CURRAN, J. W., MANN, J. M., CHIN, J., PIOT, P., QUINN, T., REDFIELD, R. R., BURKE, D. S., WEBER, J. N., WEISS, R. A., YARCHOAN, R., MITSUYA, H., BRODER, S., MATTHEWS, T. J., BOLOGNESI, D. P., FINEBERG, H. V., THOMAS, L., eds. **The science of AIDS**. New York: W. H. Freeman, 1989. p.39-50.
- HIRANO, T., AKIRA, S., TAGA, T., KISHIMOTO, T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol. Today*, Cambridge, v.11, n.12, p.443-449, 1990.
- HO, D.D., BYINGTON, R.E., SCHOOLEY, R.T., FLYNN, T., ROTA, T.R., HIRSCH, M.S. Infrequency of isolation of HTLV-III virus from saliva in AIDS. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.313, n.25, p.1606, 1985a.
- HO, D.D., NEUMANN, A.U., PERELSON, A.S., CHEN, W., LEONARD, J.M., MARKOWITZ, M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*, London, v.373, n.6510, p.123-126, 1995.
- HO, D.D., POMERANTZ, R.J., KAPLAN, J.C. Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.317, n.5, p.278-286, 1987.

- HO, D.D., ROTA, T.R., SCHOOLEY, R.T., KAPLAN, J.C., ALLAN, J.D., GROOPMAN, J.E., RESNICK, L., FELSENSTEIN, D., ANDREWS, C.A., HIRSCH, M.S. Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.313, n.24, p.1493-1497, 1985.
- HO, D.D., SCHOOLEY, R.T., ROTA, T.R., KAPLAN, J.C., FLYNN, T., SALAHUDDIN, S.Z., GONDA, M.A., HIRSCH, M.S. HTLV-III in the semen and blood of a healthy homosexual man. *Science*, Washington, v.226, n.4673, p.451-453, 1984.
- HO, W.Z., DOUGLAS, S.D. Glutathione and N-acetylcysteine suppression of human immunodeficiency virus replication in human monocyte/macrophages *in vitro*. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, New York, v.8, n.7, p.1249-1253, 1992.
- HOBER, D., HAQUE, A., WATTRE, P., BEAUCAIRE, G., MOUTON, Y., CAPRON, A. Production of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interleukin-1 (IL-1) in patients with AIDS. Enhanced level of TNF-alpha is related to a higher cytotoxic activity. *Clin. Exp. Immunol.*, London, v.78, n.3, p.329-333, 1989.
- HOFMANN, B., BASS, H., NISHANIAN, P., FAISAL, M., FIGLIN, R.A., SARNA, G.P., FAHEY, J.L. Different lymphoid cell populations produce varied levels of neopterin, beta 2-microglobulin and soluble IL-2 receptor when stimulated with IL-2, interferon-gamma or tumour necrosis factor-alpha. *Clin. Exp. Immunol.*, London, v.88, n.3, p.548-584, 1992.
- HOFMANN, B., WANG, Y.X., CUMBERLAND, W.G., DETELS, R., BOZORGMEHRI, M., FAHEY, J.L. Serum beta 2-microglobulin level increases in HIV infection: relation to seroconversion, CD4 T-cell fall and prognosis. *AIDS*, London, v.4, n.3, p.207-214, 1990.
- HOFMANN, K., TSCHOPP, J. The death domain motif found in Fas (Apo-1) and TNF receptor is present in proteins involved in apoptosis and axonal guidance. *FEBS Lett.*, Amsterdam, v.371, n.3, p.321-323, 1995.
- HSU, H., XIONG, J., GOEDEL, D.V. The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF-kappa B activation. *Cell*, Cambridge, v.81, n.4, p.495-504, 1995.

- HUANG, C.M., RUDDER, M., ELIN, R.J. Nutritional status of patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin. Chem.*, Winston Salem, v.34, n.10, p.1957-1959, 1988.
- HUGHES, M.D., JOHNSON, V.A., HIRSCH, M.S., BREMER, J.W., ELBEIK, T., ERICE, A., KURITZKES, D.R., SCOTT, W.A., SPECTOR, S.A., BASGOZ, N., FISCHL, M.A., D'AQUILA, R.T. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v.126, n.12, p.929-938, 1997.
- IMAI, Y., KIMURA, T., MURAKAMI, A., YAJIMA, N., SAKAMAKI, K., YONEHARA, S. The CED-4-homologous protein FLASH is involved in Fas-mediated activation of caspase-8 during apoptosis. *Nature*, London, v.398, n.6730, p.777-785, 1999.
- IMBERTI, L., SOTTINI, A., BETTINARDI, A., PUOTI, M., PRIMI, D. Selective depletion in HIV infection of T cells that bear specific T cell receptor V beta sequences. *Science*, Washington, v.254, n.5033, p.860-862, 1991.
- ITOH, N., TSUJIMOTO, Y., NAGATA, S. Effect of bcl-2 on Fas antigen-mediated cell death. *J. Immunol.*, Baltimore, v.151, n.2, p.621-627, 1993.
- IULIANO, R., FORASTIERI, G., BRIZZI, M., MECOCCHI, L., MAZZOTTA, F., CECCHERINI-NELLI, L. Correlation between plasma HIV-1 RNA levels and the rate of immunologic decline. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, New York, v.14, n.5, p.408-414, 1997.
- JACOBSEN, M.D., WEIL, M., RAFF, M.C. Role of Ced-3/ICE-family proteases in staurosporine-induced programmed cell death. *J. Cell Biol.* New York, v.133, p.1041-1051, 1996.
- JAHOOR, F., GAZZARD, B., PHILLIPS, G., SHARPSTONE, D., DELPROSARIO, M., FRAZER, M.E., HEIRD, W., SMITH, R., JAKSON, A. The acute-phase protein response to human immunodeficiency virus infection in human subjects. *Am. J. Physiol.*, Bethesda, v.39, p. E1092-E1098, 1999.
- JALECO, A.C, COVAS, M.J., VICTORINO, R.M. Analysis of lymphocyte cell death and apoptosis in HIV-2-infected patients. *Clin. Exp. Immunol.*, London, v.98, n.2, p.185-189, 1994.

- JOHNSON, N., PARKIN, J.M. Anti-retroviral therapy reverses HIV-associated abnormalities in lymphocyte apoptosis. *Clin. Exp. Immunol.*, London, v.113, n.2, p.229-234, 1998.
- KALEBIC, T., KINTER, A., POLI, G., ANDERSON, M.E., MEISTER, A., FAUCI, A.S. Suppression of human immunodeficiency virus expression in chronically infected monocytic cells by glutathione, glutathione ester, and N-acetylcysteine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Washington, v.88, n.3, p.986-990, 1991.
- KALTSCHMIDT, B., KALTSCHMIDT, C., HOFMANN, T. G., HEHNER, S., DRÖGE, W., SCTMITZ, M.L. The pro- or anti-apoptotic function of NF- κ B is determined by the nature of the apoptotic stimulus. *Eur. J. Biochem.*, Berlin, v.267, p.3828-3835, 2000.
- KANKI, P.J. Clinical significance of HIV-2 infection in West Africa. *AIDS Clin. Rev.*, New York, p.95-108, 1988.
- KAPLAN, L.A., PESCE, A.J. **Química Clínica: técnicas de laboratório, fisiopatologia, métodos de análisis: teotría, análisis y correlación.** Buenos Aires: Editora Panamericana, 1986. 1739p.
- KEUSCH, G.T. Antioxidants in infection. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, Tokyo, v.39, Suppl 1, p.23-33, 1993b.
- KEUSCH, G.T., THEA, D.M. Desnutrição na AIDS. *Clínicas médicas da América do Norte*. Rio de Janeiro, v.77, n.4, p.855-878, 1993a.
- KISHIMOTO, T. The biology of interleukin-6. *Blood*, New York, v.74, n.1, p.1-10, 1989.
- KOBAYASHI, S., HAMAMOTO, Y., KOBAYASHI, N., YAMAMOTO, N. Serum level of TNF alpha in HIV-infected individuals. *AIDS*, London, v.4, p.169-170, 1990.
- KONG, L.I., LEE, S.W., KAPPES, J.C., PARKIN, J.S., DECKER, D., HOXIE, J.A., HAHN, B.H., SHAW, G.M. West African HIV-2-related human retrovirus with attenuated cytopathicity. *Science*, Washington, v.240, n.4858, p.1525-1529, 1988.
- KOOPMAN G., REUTELINGSPERGER, C.P. KUIJTEN G.A. KEEHNEN, R.M., PASLA, S.T., VAN OERS, M.H. Annexin V for flow cytometric detection of pksphatidylserine expression on B cells undergoing apoptosis. *Blood*, New York, v.84, p.1415-1420, 1994.

- KOTLER, D.P., FRANCISCO, A., CLAYTON, F., SCHOLLES, J.V., ORENSTEIN, J.M. Small intestinal injury and parasitic diseases in AIDS. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v.113, n.6, p.444-449, 1990.
- LAFEUILLADE, A., POIZOT-MARTIN, I., QUILICHINI, R., GASTAUT, J.A., KAPLANSKI, S., FARNARIER, C., MEGE, J.L., BONGRAND, P. Increased interleukin-6 production is associated with disease progression in HIV infection. *AIDS*, London, v.5, n.9, p.1139-1140, 1991.
- LAPOINTE, N., MICHAUD, J., PEKOVIC, D., CHAUSSEAU, J.P., DUPUY, J.M. Transplacental transmission of HTLV-III virus. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.312, n.20, p.1325-1326, 1985.
- LECOEUR, H., LEDRU, E., PREVOST, M.C., GOUGEON M.L. Strategies for phenotyping apoptotic peripheral humans lymphocytes comparing ISNT, annexin-V 7-AAD cytofluorometric staining methods. *J. Immunol. Methods*, Amsterdam, v.209, n.2, p.111-123, 1997.
- LEVY, J.A., HOFFMAN, A.D., KRAMER, S.M., LANDIS, J.A., SHIMABUKURO, J.M., OSHIRO, L.S. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science*, Washington, v.225, n.4664, p.840-842, 1984.
- LEVY, J.A., KAMINSKY, L.S., MORROW, W.J., STEIMER, K., LUCIW, P., DINA, D., HOXIE, J., OSHIRO, L. Infection by the retrovirus associated with the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical, biological, and molecular features. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v.103, n.5, p.694- 699, 1985.
- LI, C.J., FRIEDMAN, D.J., WANG, C., METELEV, V., PARDEE, A.B. Induction of apoptosis in uninfected lymphocytes by HIV-1 Tat protein. *Science*, Washington, v.268, n.5209, p.429-431, 1995.
- LI, H., ZHU, H., XU, C.J., YUAN, J. Cleavage of BID by caspase 8 mediates the Mitochondrial damage in the Fas pathway of apoptosis. *Cell*, Cambridge, v.94, n.4, p.491-501, 1998.
- LIFSON, J.D., FEINBERG, M.B., REYES, G.R., RABIN, L., BANAPOUR, B., CHAKRABARTI, S., MOSS, B., WONG-STAAAL, F., STEIMER, K.S., ENGLEMAN, E.G. Induction of CD4-dependent cell fusion by the HTLV-III/LAV envelope glycoprotein. *Nature*, London, v.323, n.6090, p.725-728, 1986.

- LO, J.C., MULLIGAN, K., TAI, V.W., ALGREN, H., SCHAMBELAN, M. "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet*, London, v.351, n.9106, p.867-870, 1998.
- LOOK, M.P., ROCKSTROH JK, RAO GS, BARTON S, LEMOCH H, KAISER R, KUPFER B, SUDHOP T, SPENGLER U, SAUERBRUCH T. Sodium selenite and N-acetylcysteine in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: a randomized, controlled pilot study. *Eur. J. Clin. Invest.*, Berlin, v.28, n.5, p.389-397, 1998.
- LOOK, M.P., ROCKSTROH, J.K., RAO, G.S., KREUZER, K.A., BARTON, S., LEMOCH, H., SUDHOP, T., HOCH, J., STOCKINGER, K., SPENGLER, U., SAUERBRUCH, T. Serum selenium, plasma glutathione (GSH) and erythrocyte glutathione peroxidase (GSH-Px)-levels in asymptomatic versus symptomatic human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)-infection. *Eur. J. Clin. Nutr.*, London, v.51, n.4, p.266-272, 1997.
- LOUDERBACK, A., MEASLEY, E.H., TAYLOR, N.A. A new dye binder technic using bromocresol purple for determination of albumin in serum. *Clin. Chem.*, Winston Salem, v. 14, n.8, p. 793-794, 1968.
- LUO, X., BUDIHardjo, I., ZOU, H., SLAUGHTER, C., WANG, X. Bid, a Bcl2 interacting protein, mediates citocromo c release from mitochondria in response to activation of cell surface death receptors. *Cell*, Cambridge, v.94, n.4, p.481-490, 1998.
- LUZURIAGA, K., KOUP, R.A., PIKORA, C.A., BRETTLER, D.B., SULLIVAN, J.L. Deficient human immunodeficiency virus type 1-specific citotóxica T cell responses in vertically infected children. *J. Pediatr.*, Saint. Louis, v.119, n.2, p.230-236, 1991.
- MACCHIA, D., ALMERIGOGNA, F., PARRONCHI, P., RAVINA, A., MAGGI, E., ROMAGNANI, S. Membrane tumour necrosis factor- α is involved in the polyclonal B-cell activation induced by HIV-infected human T cells. *Nature*, London, v.363, n.6428, p.464-466, 1993.
- MADHOK, R., FORBES, C.D., EVAT, B.L. **Blood, blood products and AIDS.** London: Chapman and Hall, 1987. 230p.
- MAGNUSSON, C., VAUX, D.L. Signalling by CD95 and TNF receptors: not only life and death. *Immunol. Cell. Biol.*, Adelaide, v.77, n.1, p.41-46, 1999.

- MAHIEUX, R., LAMBERT, P.F., AGBOTTAH, E., HALANSKI, M.A., DENG, L., KASHANCHI, F., BRADY, J.N. Cell cycle regulation of human interleukin-8 gene expression by the human immunodeficiency virus type 1 Tat protein. *J. Virol.*, Washington, v.75, n.4, p.1736-1743, 2001.
- MALORNI, W., RIVABENE, R., SANTINI, M.T., DONELLI, G. N-acetylcysteine inhibits apoptosis and decreases viral particles in HIV-chronically infected U937 cells. *FEBS Lett.*, Amsterdam, v.327, n.1, p.75-78, 1993.
- MARTIN, S.J. REUTELINGSPERGER, C.P., MCGAHON, A.J., RADER, J.A., VAN SCHIE, R.C., LAFACE, D.M., GREEN, D.R. Early redistribution of plasma membrane phosphatidylserine is a general feature of apoptosis regardless of the initiating stimulus: inhibition by overexpression of Bcl-2 and Abl. *J. Exp. Med.*, New York, v.182, n.5, p.1545-1556, 1995.
- MARTINEZ, E., CONGET, I., LOZANO, L., CASAMITJANA, R., GATELL, J.M. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS*, London, v.13, n.7, p.805-810, 1999.
- MASEL, J., ARNAOUT, R.A., O'BRIEN, T.R., GOEDERT, J.J., LLOYD, A.L. Fluctuations in HIV-1 viral load are correlated to CD4+ T-lymphocyte count during the natural course of infection. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, New York, v.23, n.5, p.375-379, 2000.
- MATSUMOTO, T., MIIKE, T., NELSON, R.P., TRUDEAU, W.L., LOCKEY, R.F., YODOI, J. Elevated serum levels of IL-8 in patients with HIV infection. *Clin. Exp. Immunol.*, London, v.93, n.2, p.149-151, 1993.
- MAYO, M.W., WANG, C.Y., COGSWELL, P.C., ROGERS-GRAHAM, K.S., LOWE, S.W., DER, C.J., BALDWIN, A.S.Jr. Requirement of NF-kappaB activation to suppress p53-independent apoptosis induced by oncogenic Ras. *Science*, Washington, v.278, n.5344, p.1812-1815, 1997.
- MELLORS, J.W., MUNOZ, A., GIORGI, J.V., MARGOLICK, J.B., TASSONI, C.J., GUPTA, P., KINGSLEY, L.A., TODD, J.A., SAAH, A.J., DETELS, R., PHAIR, J.P., RINALDO, C.R. JR. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v.126, n.12, p.946-954, 1997.

- MELLORS, J.W., RINALDO, C.R. JR., GUPTA, P., WHITE, R.M., TODD, J.A., KINGSLEY, L.A. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*, Washington, v.272, n.5265, p.1167-1170, 1996.
- MEYAARD, L., OTTO, S.A., JONKER, R.R., MIJNSTER, M.J., KEET, R.P., MIEDEMA, F. Programmed death of T cells in HIV-1 infection. *Science*, Washington, v.257, n.5067, p.217-219, 1992.
- MIHM, S., ENNEN, J., PESSARA, U., KURTH, R., DROGE, W. Inhibition of HIV-1 replication and NF-kappa B activity by cysteine and cysteine derivatives. *AIDS*, London, v.5, n.5, p.497-503, 1991.
- MIYASHITA, T., REED, J.C. Tumor suppressor p53 is a direct transcriptional activator of the human bax gene. *Cell*, Cambridge, v.80, n.2, p.293-299, 1995.
- MOCROFT, A., JOHNSON, M.A., SABIN, C.A., BOFILL, M., JANOSSY, G., PHILLIPS, A.N. The relationship between beta-2-microglobulin, CD4 lymphocyte count, AIDS and death in HIV-positive individuals. *Epidemiol. Infect.*, Cambridge, v.118, n.3, p.259-266, 1997.
- MOIR, S., MALASPINA, A., OGWARO, K.M., DONOGHUE, E.T., HALLAHAN, C.W., EHLE, L.A., LIU, S., ADELSBERGER, J., LAPOINTE, R., HWU, P., BASELER, M., ORENSTEIN, J.M. CHUN, T.W., MICAN, J.A.M. FAUCI, A.S. hiv-1 induces phenotypic and functional perturbations on B cells in chronically infected individuals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Washington, v.98, n.18, p.10362-10367, 2001.
- MOLECULAR PROBES INCORPORATION. **Live/Dead Viability/Cytotoxicity Kit (L-3224)**. Eugene, 1999. 6p. Manual Técnico.
- MONTANER, J.S., MONTESSORI, V., HARRIGAN, R., O'SHAUGHNESSY, M., HOGG, R. Antiretroviral therapy: 'the state of the art'. *Biomed. Pharmacother.*, Paris, v.53, n.2, p.63-72, 1999.
- MORENO, S., MARTINEZ, E. Lipodystrophy and long-term therapy with nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS*, London, v.14, n.7, p.905-906, 2000.
- MORLEY, J.E., LEVINE, A.S. The central control of appetite. *Lancet*, London, v.1, n.8321, p.398-401, 1993.

- MORSE, D.L., TRUMAN, B.I., HANRAHAN, J.P., MIKL, J., BROADDUS, R.K., MAGUIRE, B.H., GRABAU, J.C., KAIN-HYDE, S., HAN, Y., LAWRENCE, C.E. AIDS behind bars. Epidemiology of New York State prison inmate cases, 1980-1988. *N. Y. State J. Med.*, New York, v.90, n.3, p.133-138, 1990.
- MÜLLER, F., SVARDAL, A.M., NORDOYL, I., BERGE, R.K., AUKRUST, P., FROLAND, S.S. Virological and immunological effects of antioxidant treatment in patients with HIV infection. *Eur. J. Clin. Invest.*, Berlin, v.30, n.10, p.905-914, 2000.
- MUÑOZ, A., VLAHOV, D., SOLOMON, L., MARGOLICK, J.B., BARETA, J.C., COHN, S., ASTEMBORSKI, J., NELSON, K.E. Prognostic indicators for development of AIDS among intravenous drug users. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, New York, v.5, n.7, p.694-700, 1992.
- MUÑOZ, A., XU, J. Models for the incubation of AIDS and variations according to age and period. *Stat. Med.*, Chichester, v.15, n.21/22, p.2459-2473, 1996.
- N-ACETYLCYSTEINE. *Altern. Med. Rev.*, Saindpoint, v.5, n.5, p.467-471, 2000.
- NARDELLI, B., GONZALEZ, C.J., SCHECHTER, M., VALENTINE, F.T. CD4+ blood lymphocytes are rapidly killed in vitro by contact with autologous human immunodeficiency virus-infected cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Washington, v.92, n.16, p.7312-7316, 1995.
- NATHAN, C., SPORN, M. Cytokines in context. *J. Cell Biol.*, New York, v.113, n.5, p.981-986, 1991.
- NELSON, J.A., WILEY, C.A., REYNOLDS-KOHLER, C., REESE, C.E., MARGARETTEN, W., LEVY, J.A. Human immunodeficiency virus detected in bowel epithelium from patients with gastrointestinal symptoms. *Lancet*, London, v.1, n.8580, p.259-262, 1988.
- NG, T.T., KANNER, S.B., HUMPHRIES, M.J., WICKREMASINGHE, R.G., NYE, K.E., ANDERSON, J., KHOO, S.H., MORROW, W.J. The integrin-triggered rescue of T lymphocyte apoptosis is blocked in HIV-1-infected individuals. *J. Immunol.*, Baltimore, v.158, n.6, p.2984-2999, 1997.
- NIXON, D.F., TOWNSEND, A.R., ELVIN, J.G., RIZZA, C.R., GALLWEY, J., MCMICHAEL, A.J. HIV-1 gag-specific cytotoxic T lymphocytes defined with

- recombinant vaccinia virus and synthetic peptides. *Nature*, London, v.336, n.6198, p.484-487, 1988.
- NKENGASONG, J.N., PEETERS, M., VAN DEN HAEESEVELDE, M., MUSI, S.S., WILLEMS, B., NDUMBE, P.M., DELAPORTE, E., PERRET, J.L., PIOT, P., VAN DEN GROEN, G. Antigenic evidence of the presence of the aberrant HIV-1ant70 virus in Cameroon and Gabon. *AIDS*, London, v.7, n.11, p.1536-1538, 1993.
- NOTERMANS, D.W., DE JONG, J.J., GOUDSMIT, J., BAKKER, M., ROOS, M.T., NIJHOLT, L., CREMERS, J., HELLINGS, J.A., DANNER, S.A., DE RONDE, A. Potent antiretroviral therapy initiates normalization of hypergammaglobulinemia and a decline in HIV type 1-specific antibody responses. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, New York, v.17, n.11, p.1003-1008, 2001.
- O'BRIEN, W.A., HARTIGAN, P.M., MARTIN, D., ESINHART, J., HILL, A., BENOIT, S., RUBIN, M., SIMBERKOFF, M.S., HAMILTON, J.D. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.334, n.7, p.426-431, 1996.
- OGG, G.S., JIN, X., BONHOEFFER, S., DUNBAR, P.R., NOWAK, M.A., MONARD, S., SEGAL, J.P., CAO, Y., ROWLAND-JONES, S.L., CERUNDOLO, V., HURLEY, A., MARKOWITZ, M., HO, D.D., NIXON, D.F., McMICHAEL, A.J. Quantitation of HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and plasma load of viral RNA. *Science*, Washington, v.279, n.5359, p.2103-2106, 1998.
- OLIVIER R. Flow cytometry technique for assessing effects of N-acetylcysteine on apoptosis and cell viability of human immunodeficiency virus-infected lymphocytes. *Methods Enzimol.*, New York, v.251, p.270-278, 1995.
- OLLENSCHLÄGER, G., JANSEN, S., SCHINDLER, J., RASOKAT, H., SCHRAPPE-BÄCHER, M., ROTH, E. Plasma amino acid pattern of patients with HIV infection. *Clin Chem.*, Winston Salem, v.34, p.1787-1789, 1998.
- OLSON, B., JOHANSON, M., GABRIELSON, J., BOLME, P. Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, Berlin, v.34, p.77-82, 1988.

- ONAKA, L.L. Lipids. In: ANDERSON S.C., COCKAYNE, S., eds. **Clinical chemistry: concepts and applications**. 9.ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1993. 165-182.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Centro de Colaborador da OMS para classificação de doenças em português. **CID-10 classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde**. 3.ed. São Paulo: EDUSP, 1998. 999p.
- OSBORN, L., KUNKEL, S., NABEL, G.J. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 stimulate the human immunodeficiency virus enhancer by activation of the nuclear factor kappa B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Washington, v.86, n.7, p.2336-2340, 1989.
- OTT, M., LOVETT, J.L., MUELLER, L., VERDIN, E. Superinduction of IL-8 in T cells by HIV-1 Tat protein is mediated through NF-kappaB factors. *J. Immunol.*, v.160, n.6, p.2872-2880, 1998.
- PANTALEO, G., GRAZIOSI, C., DEMAREST, J.F., BUTINI, L., MONTRONI, M., FOX C.H., ORENSTEIN, J.M., KOTLER, D.P., FAUCI, A.S. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature*, London, v.362, n.6418, p.355-358, 1993a.
- PANTALEO, G., GRAZIOSI, C., FAUCI, A.S. The role of lymphoid organs in the immunopathogenesis of HIV infection. *AIDS*, London, v.7, Suppl.1, p. 19-23, 1993.
- PANTALEO, G., MENZO, S., VACCAREZZA, M., GRAZIOSI, C., COHEN, O.J., DEMAREST, J.F., MONTEFIORI, D., ORENSTEIN, J.M., FOX, C., SCHRAGER, L.K., MARGOLICK, J.B., BUCHBINDER, S., GIORGI, J.V., FAUCI, A.S. Studies in subjects with long-term non progressive human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.332, n.4, p.209-216, 1995.
- PASCALE, J.M., ISAACS, M.D., CONTRERAS, P., GOMEZ, B., LOZANO, L., AUSTIN, E., DE MARTIN, M.C., GREGORY, R.L., McLAUGHLIN, G.L., AMADOR, A. Immunological markers of disease progression in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, Washington, v.4, n.4, p.474-477, 1997.
- PHAIR, J., JACOBSON, L., DETELS, R., RINALDO, C., SAAH, A., SCHRAGER, L., MUNOZ, A. Acquired immune deficiency syndrome occurring within 5 years of

- infection with human immunodeficiency virus type-1: the Multicenter AIDS Cohort Study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, New York, v.5, n.5, p.490-496, 1992.
- PHILLIPS, A.N., SABIN, C.A., ELFORD, J., BOFILL, M., LEE, C.A., JANOSSY, G. CD8+ lymphocyte counts and serum immunoglobulin A levels early in HIV infection as predictors of CD4 lymphocyte depletion during 8 years of follow-up. *AIDS*, London, v.7, n.7, p.975-980, 1993.
- PIATAK JR., M., SAAG, M.S., YANG, L.C., CLARK, S.J., KAPPES, J.C., LUK, K.C., HAHN, B.H., SHAW, G.M., LIFSON, J.D. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science*, Washington, v.259, n.5102, p.1749-1754, 1993.
- PIETTE, J., LEGRAND-POELS, S. HIV-1 reactivation after an oxidative stress mediated by different reactive oxygen species. *Chem. Biol. Interact.*, Shannon, v.91, n.2-3, p.79-89, 1994.
- PRATI, E., GORLA, R., MALACARNE, F., AIRO, P., BRUGNONI, D., GARGIULO, F., TEBALDI, A., CASTELLI, F., CAROSI, G., CATTANEO, R. Study of spontaneous apoptosis in HIV+ patients: correlation with clinical progression and T cell loss. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, New York, v.13, n.17, p.1501-1508, 1997.
- RAJU, P.A., HERZENBERG, L.A., HERZENBERG, L.A., ROEDERER, M. Glutathione precursor and antioxidant activities of N-acetylcysteine and oxothiazolidine carboxylate compared in in vitro studies of HIV replication. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, New York, v.10, n.8, p.961-967, 1994.
- RASOLA, A., GRAMAGLIA, D., BOCCACCIO, C., COMOGLIO, P.M. Apoptosis enhancement by the HIV-1 Nef protein. *J. Immunol.*, Baltimore, v.166, n.1, p.81-88, 2001.
- RESLER, S.S. Nutrition care of AIDS patients. *J. Am. Diet. Assoc.*, Chicago, v.88, n.7, p.828-832, 1988.
- RIMON, G., BAZENET, C.E., PHILIPOTT, K.L., RUBIN, L.L. Increased phosphatidilserine is an early marker of neuronal apoptosis. *J. Neurosci. Res.*, New York, v.48, p.1169-1177, 1997.
- ROEDERER, M., ELA, S.W., STAAL, F.J., HERZENBERG, L.A., HERZENBERG, L.A. N-acetylcysteine: a new approach to anti-HIV therapy. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, New York, v.8, n.2, p.209-217, 1992.

- ROEDERER, M., STAAL, F.J., ELA, S.W., HERZENBERG, L.A., HERZENBERG, L.A. N-acetylcysteine: potential for AIDS therapy. *Pharmacology*, Basel, v.46, n.3, p.121-129, 1993.
- ROEDERER, M., STAAL, F.J.T., RAJU, P.A., ELA, S.W., HERZENBERG, L.A., HERZENBERG, L.A. Cytokine-stimulated human immunodeficiency virus replication is inhibited by N-acetyl-L-cysteine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, New York, v.87, p.4884-4888, 1990.
- ROGER, P.M., BREITTMAYER, J.P., ARLOTTO, C., PUGLIESE, P., PRADIER, C., BERNARD-POMIER, G., DELLAMONICA, P., BERNARD, A. Highly active anti-retroviral therapy (HAART) is associated with a lower level of CD4+ T cell apoptosis in HIV-infected patients. *Clin. Exp. Immunol.*, London, v.118, n.3, p.412-416, 1999.
- ROOS, M.T., LANGE, J.M., DE GOEDE, R.E., COUTINHO, R.A., SCHELLEKENS, P.T., MIEDEMA, F., TERSMETTE, M. Viral phenotype and immune response in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J. Infect. Dis.*, Chicago, v.165, n.3, p.427-432, 1992.
- ROSENBERG, Z.F., FAUCI, A.S. Immunopathogenesis of HIV infection. *FASEB J.*, Bethesda, v.5, n.10, p.2382-2390. 1991.
- ROTHSCHILD, M.A., ORATZ, M., SCHREIBER, S.S. Serum albumin. *Hepatology*, Baltimore, v.8, n.2, p.385-401, 1988.
- ROUX, P., ALFIERI, C., HRIMECH, M., COHEN, E.A., TANNER, J.E. Activation of transcription factors NF-kappaB and NF-IL-6 by human immunodeficiency virus type 1 protein R (Vpr) induces interleukin-8 expression. *J. Virol.*, Washington, v.74, n.10, p.4658-4665, 2000.
- SAAG, M.S. Use of virologic markers in clinical practice. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, New York, v.16, Suppl. 1, p.3-13, 1997.
- SABIN, C.A., DEVEREUX, H., PHILLIPS, A.N., HILL, A., JANOSSY, G., LEE, C.A., LOVEDAY, C. Course of viral load throughout HIV-1 infection. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, New York, v.23, n.2, p.172-177, 2000.
- SABIN, C.A., DEVEREUX, H., PHILLIPS, A.N., JANOSSY, G., LOVEDAY, C., LEE, C.A. Immune markers and viral load after HIV-1 seroconversion as predictors

- of disease progression in a cohort of haemophilic men. *AIDS*, London, v.12, n.11, p.1347-1352, 1998.
- SAIKUMAR, P., DONG, Z., MIKAILOW, V., DENTON, M., WEINBERG, J.M., VENKATACHALAM, M.A. Apoptosis: definition, mechanisms, and relevance to disease. *Am. J. Med.*, New York, v.107, n.5, p.489-506, 1999.
- SAIKUMAR, P., DONG, Z., PATEL, Y., HALL, K., HOPFER, U., WEINBERG, J.M., VENKATACHALAM, M.A. Role of hypoxia-induced Bax translocation and cytochrome c release in reoxygenation injury. *Oncogene*, Basingstoke, v.17, n.26, p.3401-3415, 1998.
- SAMMALKORPI, K., VALTONEN, V., KERTTULA, Y., NIKKILA, E., TASKINEN, M.R. Changes in serum lipoprotein pattern induced by acute infections. *Metabolism*, New York, v.37, n.9, p.859-865, 1988.
- SAMSON, M., STORDEUR, P., LABBE, O., SOULARUE, P., VASSART, G., PARMENTIER, M. Molecular cloning and chromosomal mapping of a novel human gene, ChemR1, expressed in T lymphocytes and polymorphonuclear cells and encoding a putative chemokine receptor. *Eur. J. Immunol.*, Weinheim, v.26, n.12, p.3021-3028, 1996.
- SAMUELSSON, A., BROSTROM, C., VAN DIJK, N., SONNERBORG, A., CHIODI, F. Apoptosis of CD4+ and CD19+ cells during human immunodeficiency virus type 1 infection--correlation with clinical progression, viral load, and loss of humoral immunity. *Virology*, New York, v.238, n.2, p.180-188, 1997.
- SANDSTROM, P.A., MANNIE, M.D., BUTTKE, T.M. Inhibition of activation-induced death in T cell hybridomas by thiol antioxidants: oxidative stress as a mediator of apoptosis. *J. Leukoc. Biol.*, New York, v.55, n.2, p.221-226, 1994.
- SASTRY, K.J., MARIN, M.C., NEHETE, P.N., MCCONNELL, K., EL-NAGGAR, A.K., McDONNELL, T.J. Expression of human immunodeficiency virus type I tat results in down-regulation of bcl-2 and induction of apoptosis in hematopoietic cells. *Oncogene*, Basingstoke, v.13, n.3, p.487-493, 1996.
- SCHRECK, R., RIEBER, P., BAEUERLE, P.A. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-kappa B transcription factor and HIV-1. *EMBO J.*, Oxford, v.10, n.8, p.2247-2258, 1991.

- SCHWARTLANDER, B., BEK, B., SKARABIS, H., KOCH, J., BURKOWITZ, J., KOCH, M.A. Improvement of the predictive value of CD4+ lymphocyte count by beta 2-microglobulin, immunoglobulin A and erythrocyte sedimentation rate. The Multicentre Cohort Study Group. *AIDS*, London, v.7, n.6, p.813-821, 1993.
- SELIGMANN, M., PINCHING, A.J., ROSEN, F.S., FAHEY, J.L., KHAITOV, R.M., KLATZMANN, D., KOENIG, S., LUO, N., NGU, J., RIETHMULLER, G., SPIRA, T.J. Immunology of human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome: An update. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v.107, n.2, p.234-242, 1987.
- SERB, P., YEUNG, S. HIV infection and the dentist. 1. The presence of HIV in saliva and its implications to dental practice. *Aust. Dent. J.*, Sydney, v.39, n.2, p.67-72, 1994.
- SHEPPARD, H.W., ASCHER, M.S., McRAE, B., ANDERSON, R.E., LANG, W., ALLAIN, J.P. The initial immune response to HIV and immune system activation determine the outcome of HIV disease. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, New York, v.4, n.7, p.704-712, 1991.
- SHEPPARD, H.W., LANG, W., ASCHER, M.S., VITTINGHOFF, E., WINKELSTEIN, W. The characterization of non-progressors: long-term HIV-1 infection with stable CD4+ T-cell levels. *AIDS*, London, v.7, n.9, p.1159-1166, 1993.
- SHI, M., TAYLOR, J.M., FAHEY, J.L., HOOVER, D.R., MUNOZ, A., KINGSLEY, L.A. Early levels of CD4, neopterin, and beta 2-microglobulin indicate future disease progression. *J. Clin. Immunol.*, New York, v.17, n.1, p.43-52, 1997.
- SHIMIZU, S., NARITA, M., TSUJIMOTO, Y. Bcl-2 family proteins regulate the release of apoptogenic cytochrome c by the mitochondrial channel VDAC. *Nature*, London, v.399, n.6735, p.483-487, 1999.
- SHOR-POSNER, G., BASIT, A., LU, Y., CABREJOS, C., CHANG, J., FLETCHER, M., MANTERO-ATIENZA, E., BAUM, M.K. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. *Am. J. Med.*, New York, v.94, n.5, p.515-519, 1993.

- SODROSKI, J., GOH, W.C., ROSEN, C., CAMPBELL, K., HASELTINE, W.A. Role of the HTLV-III/LAV envelope in syncytium formation and cytopathicity. *Nature*, London, v.322, n.6078, p.470-474, 1986.
- STAAL, F.J. Glutathione and HIV infection: reduced reduced, or increased oxidized? *Eur. J. Clin. Invest.*, New York, v.28, n.3, p.194-196, 1998.
- STAAL, F.J., ELA, S.W., ROEDERER, M., ANDERSON, M.T., HERZENBERG, L.A., HERZENBERG, L.A. Glutathione deficiency and human immunodeficiency virus infection. *Lancet*, London, v.339, n.8798, p.909-912, 1992.
- STAAL, F.J., ROEDERER, M., HERZENBERG, L.A., HERZENBERG, L.A. Intracellular thiols regulate activation of nuclear factor kappa B and transcription of human immunodeficiency virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Washington, v.87, n.24, p.9943-947, 1990.
- STAAL, F.J., ROEDERER, M., ISRAELSKI, D.M., BUBB, J., MOLE, L.A., McSHANE, D., DERESINSKI, S.C., ROSS, W., SUSSMAN, H., RAJU, P.A. Intracellular glutathione levels in T cell subsets decrease in HIV-infected individuals. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, New York, v.8, n.2, p.305-311, 1992a.
- STANLEY, S., OSTROWSKI, M.A., JUSTEMENT, J.S., GANTT, K., HEDAYATI, S., MANNIX, M., ROCHE, K., SCHWARTZENTRUBER, D.J., FOX, C.H., FAUCI, A.S. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N. Engl. J. Med., Boston*, v.334, n.19, p.1222-1230, 1996.
- STOPECK, A.T., NICHOLSON, A.C., MANCINI, F.P., HAJJAR, D.P. Cytokine regulation of low density lipoprotein receptor gene transcription in HepG2 cells. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v.268, n.23, p.17489-17494, 1993.
- STRASSER, A., HARRIS, A.W., HUANG, D.C., KRAMMER, P.H., CORY, S. Bcl-2 and Fas/APO-1 regulate distinct pathways to lymphocyte apoptosis. *EMBO J.*, Oxford, v.14, n.24, p.6136-6147, 1995.
- SUN, T. Current topics in protozoal diseases. *Am. J. Clin. Pathol.*, Baltimore, v.102, n.1, p.16-29, 1994.
- TESMER, V.M., RAJADHYAKSHA, A., BABIN, J., BINA, M. NF-IL6-mediated transcriptional activation of the long terminal repeat of the human

immunodeficiency virus type 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Washington, v.90, n.15, p.7298-7302, 1993.

THIRY, L., SPRECHER-GOLDBERGER, S., JONCKHEER, T., LEVY, J., VAN DE PERRE, P., HENRIVAUX, P., COGNIAUX-LECLER, C.J., CLUMECK, N. Isolation of AIDS virus from cell-free breast milk of three healthy virus carriers. *Lancet*, London, v.2, n.8460, p.891-892, 1985.

ULLUM, H., DIAMANT, M., VICTOR, J., GOTZSCHE, P.C., BENDTZEN, K., SKINHOJ, P., PEDERSEN, B.K. Increased circulating levels of interleukin-6 in HIV-seropositive subjects. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, New York, v.3, n.1, p.93-94, 1996.

ULLUM, H., LEPRI, A.C., KATZENSTEIN, T.L., PHILLIPS, A.N., SKINHOJ, P., GERSTOFT, J., PEDERSEN, B.K. Prognostic value of single measurements of beta-2-microglobulin, immunoglobulin A in HIV disease after controlling for CD4 lymphocyte counts and plasma HIV RNA levels. *Scand. J. Infect. Dis.*, Stockholm, v.32, n.4, p.371-376, 2000.

ULLUM, H., DIAMANT, M., VICTOR, J., GOTZSCHE, P.C., BENDTZEN, K., SKINHOJ, P., PEDERSEN, B.K. Increased circulating levels of interleukin-6 in HIV-seropositive subjects. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, New York, v. 3, n.1, p.93-94, 1996.

VAN DER VALK, M., KASTELEIN, J.J., MURPHY, R.L., VAN LETH, F., KATLAMA, C., HORBAM, A., GLESBY, M., BEHRENS, G., CLOTET, B., STELLATO, R.K., MOLHUIZEN, H.O., REISS, P. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS*, London, v.15, n.18, p.2407-2414, 2001.

VECCHIONE, G., MARGAGLIONE, M., GRANDONE, E., COLAIZZO, D., CAPPUCCI, G., FERMO, I., D'ANGELO, A., MINNO, G. Determining sulfur-containing amino acids by capillary electrophoresis: a fast novel method for total homocyst(e)in human plasma. *Electrophoresis*, Weinheim, v. 20, n.3, p.569-574, 1999.

VERHOFSTED, C., RENIERS, S., VAN WANZEELE, F., PLUM, J. Evaluation of proviral copy number and plasma RNA level as early indicators of progression in

- HIV-1 infection: correlation with virological and immunological markers of disease. *AIDS*, London, v.8, n.10, p.1421-1427, 1994.
- VERONESI, R., FOCACCIA, R., LOMAR, A.V. **Retrovíroses humanas - HIV/AIDS: etiologia, patogenia, patología clínica, tratamento e prevenção.** São Paulo: Editora Atheneu, 2000. 436p.
- VLAHAKIS, S.R., ALGECIRAS-SCHIMNICH, A., BOU, G., HEPPELMANN, C.J., VILLASIS-KEEVER, A., COLLMAN, R.C., PAYA, C.V. Chemokine-receptor activation by env determines the mechanism of death in HIV-infected and uninfected T lymphocytes. *J. Clin. Invest.*, Berlin, v.107, n.2, p.207-215, 2001.
- VLAHOPOULOS, S., BOLDOGH, I., CASOLA, A., BRASIER, A.R. Nuclear factor-kappaB-dependent induction of interleukin-8 gene expression by tumor necrosis factor alpha: evidence for an antioxidant sensitive activating pathway distinct from nuclear translocation. *Blood*, New York, v.94, n.6, p.1878-1889, 1999.
- WALKER, B.D., CHAKRABARTI, S., MOSS, B., PARADIS, T.J., FLYNN, T., DURNO, A.G., BLUMBERG, R.S., KAPLAN, J.C., HIRSCH, M.S., SCHOOLEY, R.T. HIV-specific cytotoxic T lymphocytes in seropositive individuals. *Nature*, London, v.328, n.6128, p.345-348, 1987.
- WALMSLEY, S.L., WINN, L.M., HARRISON, M.L., UETRECHT, J.P., WELLS, P.G. Oxidative stress and thiol depletion in plasma and peripheral blood lymphocytes from HIV-infected patients: toxicological and pathological implications. *AIDS*, London, v.11, n.14, p.1689-1697, 1997.
- WEBB, S.J., HARRISON, D.J., WYLLIE, A.H. Apoptosis: an overview of the process and its relevance in disease. *Adv. Pharmacol.*, New York, v.41, p.1-34, 1997.
- WEI, X., GHOSH, S.K., TAYLOR, M.E., JOHNSON, V.A., EMINI, E.A., DEUTSCH, P., LIFSON, J.D., BONHOEFFER, S., NOWAK, M.A., HAHN, B.H., SAAG, M.S., SHAW, G.M. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*, London, v.373, n.6510, p.117-122, 1995.
- WEIL, M., JACOBSON, M.D., COLES, H.S., DAVIES, T.J., GARDNER, R.L., RAFF, K.D., RAFF, M.C. Constitutive expression of the machinery for programmed cell death. *J. Cell Biol.*, New York, v.133, p.1053-1059, 1996.

- WESTENDORP, M.O., FRANK, R., OCHSENBAUER, C., STRICKER, K., DHEIN, J., WALCZAK, H., DEBATIN, K.M., KRAMMER, P.H. Sensitization of T cells to CD95-mediated apoptosis by HIV-1 Tat and gp120. *Nature*, London, v.375, n.6531, p.497-500, 1995.
- WIGMORE, S.J., FEARON, K.C., MAINGAY, J.P., LAI, P.B., ROSS, J.A. Interleukin-8 can mediate acute-phase protein production by isolated human hepatocytes. *Am. J. Physiol.*, Bethesda, v.273, n.4, Pt 1, p.720-726, 1997.
- WILLINGHAM, M.C. Cytochemical methods for the detection of apoptosis. *J. Histochem. Cytochem.*, Baltimore, v.47, n.9, p.1101-1109, 1999.
- WOFSY, C.B., COHEN, J.B., HAUER, L.B., PADIAN, N.S., MICHAELIS, B.A., EVANS, L.A., LEVY, J.A. Isolation of AIDS-associated retrovirus from genital secretions of women with antibodies to the virus. *Lancet*, London, v.1, n.8480, p.527-529, 1986.
- WOLLATSON, W.H. On cystic oxide: a new species of urinary calculus. *Philos. Trans. R. Soc.*, London, v.100, p.223-230, 1810.
- YANG, J., LIU, X., BHALLA, K., KIM, C.N., IBRADO, A.M., CAI, J., PENG, T.I., JONES, D.P., WANG, X. Prevention of apoptosis by Bcl-2: release of cytochrome c from mitochondria blocked. *Science*, Washington, v.275, n.5303, p.1129-1132, 1997.
- ZANGERLE, R., GALLATI, H., SARCLETTI, M., WACHTER, H., FUCHS, D. Tumor necrosis factor alpha and soluble tumor necrosis factor receptors in individuals with human immunodeficiency virus infection. *Immunol. Lett.*, Amsterdam, v.41, n.2/3, p.229-234, 1994.
- ZANGERLE, R., GALLATI, H., SARCLETTI, M., WEISS, G., DENZ, H., WACHTER, H., FUCHS, D. Increased serum concentrations of soluble tumor necrosis factor receptors in HIV-infected individuals are associated with immune activation. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, New York, v.7, n.1, p.79-85, 1994.
- ZANGERLE, R., SARCLETTI, M., GALLATI, H., REIBNEGGER, G., WACHTER, H., FUCHS, D. Decreased plasma concentrations of HDL cholesterol in HIV-infected individuals are associated with immune activation. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, New York, v.7, n.11, p.1149-1156, 1994a.

ZIEGLER, J.B., COOPER, D.A., JOHNSON, R.O., GOLD, J. Postnatal transmission of AIDS-associated retrovirus from mother to infant. *Lancet*, London, v.1, n.8434, p.896-898, 1985.

ZIMET, I. N-acetylcysteine: a drug that is much more than mucokinetic. *Biomed. Pharmacother.*, Paris, v.42, p.513-520, 1988.

ANEXO 1

**COMPROVANTES DA APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA NO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS**

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS UNIVERSITÁRIO - TRINDADE - CAIXA POSTAL 476
CEP 88.010-970 - FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA
TEL.: (048) 234-1000 - FAX: (048) 234-4069

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS

Parecer

Processo nº: 026/99

Projeto de Pesquisa: Os Efeitos da Suplementação de N-acetilcisteína, vitamina C e vitamina E sobre a infecção pelo HIV

Pesquisador Responsável: Arício Treitinger

Instituição: UFSC

Parecer dos Relatores:

- ☒ aprovado
- ☐ com pendência (detalhes pendência)*
- ☐ retirado
- ☐ aprovado e encaminhado ao CONEP

Justificativa: O projeto é bem descrito e fundamentado, contendo todas as etapas necessárias; o tema é relevante; o pesquisador revela conhecimentos sobre o assunto. Inclui toda a documentação necessária e está de acordo com os termos das Resoluções 196/96 e 251/97 e que todas as pendências foram adequadamente esclarecidas pelo pesquisador responsável. O parecer é pela aprovação do presente projeto e consentimento informado.

Informamos que o parecer dos relatores foi aprovado, por unanimidade, em reunião deste Comitê na data de 19/07/99.

Florianópolis, 03/08/99.

Profª Marcia Margaret Menezes Pizzichini
Coordenadora

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Projeto de Pesquisa: Os efeitos da suplementação de N-acetilcisteína, vitamina C e vitamina E sobre a infecção pelo HIV				
2. Área do Conhecimento (Conforme relação no verso) Farmácia		3. Código: 4.03	4. Nível: (Para áreas do conhecimento 2 a 4) T	
5. Área(s) Temática(s) (Conforme relação no verso) Medicamentos- Indicações diferentes		6. Código(s): 3	7. Fase: (Para área temática 3) -----	
8. Unitermos: (3) AIDS - N-acetilcisteína - Ascorbato - Alfa tocoferol				
PESQUISADOR RESPONSÁVEL				
9. Nome: Arício Treitinger				
10. Identidade: 3.415.930	11. CPF.: 249.174.789-87	17. Endereço (Rua, nº): RUA ARACUÃ, 287		
12. Nacionalidade: Brasileiro	13. Profissão: Farmacêutico	18. CEP: 88040-310	19. Cidade: Fpolis	20. U.F.: SC
14. Maior Titulação: Mestrado	15. Cargo: Professor	21. Fone: 2332720	22. Fax: 3319542	
16. Instituição a que pertence: Universidade Federal de Santa Catarina			23. E.mail: aricio.ces.ufsc	
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas Complementares e aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.				
Assinatura				
INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO				
24. Nome: Hospital Nereu Ramos		28. Endereço (Rua, nº): Rua Rui Barbosa sn		
25. Unidade/Órgão: Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias		29. CEP: 88025-301	30. Cidade: Fpolis	31. U.F.: SC
26. Projeto Multicêntrico: Sim () Não (x)	Participação Estrangeira: () Sim (x) Não	32. Fone: (048) 2285333	33. Fax.: (048) 2283079	
27. Outras Instituições participantes, inclusive, estrangeiras (Use folha anexa SN)				
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução				
		Nome: Antônio Cesar Cavallazzi		
		Cargo: DIRETOR GERAL		
		Data: 17 / 06 / 1999		
Assinatura				
PATROCINADOR				
Não se aplica ()				
34. Nome:		37. Endereço		
35. Responsável:		38. CEP:		
36. Cargo/Função:		39. Cidade:		
		40. UF:		
		41. Fone:		
		42. Fax:		
COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP				
43. Data de Entrada: 18 / 06 / 99	44. Protocolo: 026 / 99	45. Conclusão: Aprovado (x) Data: 19 / 04 / 99		46. Não Aprovado () Data: ____ / ____ / ____
47. Relatório(s) do Pesquisador responsável previsto(s) para: ____ / ____ / ____				
Encaminho a CONEP: 48. Os dados acima para registro (x) 49. O projeto para apreciação () 50. Data: 03 / 08 / 99		51. Coordenador/Nome: Assinatura		
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP				
52. Protocolo		54. Registro no banco de dados:		
		55. Observações:		

Anexar
parecer
consubstanciado

ANEXO 2

TABELAS COM OS RESULTADOS ESTATÍSTICOS DOS MARCADORES NOS GRUPOS ESTUDADOS

TABELA 01. Níveis plasmáticos basais de ARN do HIV-1, em número de cópias/mL, e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	144.000,00 ^a	180.299,75	29.000	720.000	93.142,86 ^a	87.575,78	26.000	310.000
60	5.065,00 ^b	7.013,95	80	28.000	13.211,43 ^b	28.845,54	110	110.000
120	2.311,25 ^c	5.901,61	80	24.000	2.054,29 ^b	2.899,22	80	8.000
180	2.241,88 ^c	4.419,61	80	18.000	7.220,71 ^b	15.151,71	80	47.000

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,0045$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,2587$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,1732$

* Comparações múltiplas através do Contrate de Diferença. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre as médias, dos tempos de cada tratamento, ao nível de 0,05.

n = Número de pacientes estudados

TABELA 02. Níveis sanguíneos basais de linfócitos CD4+, em células/ μ L, e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	296,19 ^a	168,44	45,00	639,00	221,00 ^a	114,48	69,00	449,00
60	388,75 ^b	246,16	57,00	793,00	275,50 ^b	107,95	88,00	453,00
120	406,81 ^b	229,72	64,00	808,00	271,07 ^b	85,95	129,00	415,00
180	440,56 ^b	257,81	67,00	885,00	287,50 ^b	111,56	127,00	471,00

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,0003$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,3700$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,3763$

* Comparações múltiplas através do Contrate de Diferença. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre as médias, dos tempos de cada tratamento, ao nível de 0,05.

n = Número de pacientes estudados

TABELA 03. Níveis sanguíneos basais de linfócitos CD8+, em células/ μ L, e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos controle e estudo.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo N=14			
	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	900,12	475,05	380,00	1.987,00	918,14	439,66	277,00	1998,00
60	818,19	389,06	340,00	1.614,00	1.011,93	518,70	437,00	1.986,00
120	827,75	288,91	300,00	1.316,00	860,79	404,83	357,00	1.683,00
180	830,18	203,97	487,00	1.414,00	913,57	540,15	445,00	1.986,00

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,7205$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,5973$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,4209$

n = Número de pacientes estudados

TABELA 04. Níveis basais da relação CD4/CD8, e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	0,35 ^a	0,20	0,10	0,87	0,28 ^a	0,14	0,08	0,50
60	0,51 ^b	0,31	0,06	1,23	0,34 ^a	0,24	0,01	0,73
120	0,51 ^b	0,25	0,07	0,89	0,38 ^{ab}	0,19	0,17	0,67
180	0,53 ^b	0,28	0,07	0,98	0,40 ^b	0,24	0,14	0,75

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,0003$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,5301$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,4497$

* Comparações múltiplas através do Contraste de Diferença. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre as médias, dos tempos de cada tratamento, ao nível de 0,05.

n = Número de pacientes estudados

TABELA 05. Níveis basais de linfócitos viáveis, em percentual (%), e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	33,31 ^a	17,87	2,51	55,55	19,09 ^a	16,76	1,95	47,2
60	30,35 ^a	15,94	7,33	56,31	21,14 ^a	15,86	3,29	61,16
120	37,37 ^{ab}	21,13	2,85	72,66	33,57 ^b	19,24	1,135	70,45
180	44,24 ^b	18,35	15,16	73,22	35,53 ^b	20,95	9,85	78,39

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,0013$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,4215$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,4397$

* Comparações múltiplas através do Contrate de Diferença. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre as médias, dos tempos de cada tratamento, ao nível de 0,05.

n = Número de pacientes estudados

TABELA 06. Níveis de linfócitos em apoptose, em percentual (%), e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	66,04 ^a	16,34	38,22	88,14	71,30 ^a	15,87	38,39	93,00
60	61,62 ^a	17,73	38,14	87,05	69,34 ^{ab}	18,80	25,08	93,82
120	47,81 ^b	16,88	21,35	80,91	57,77 ^{ab}	18,15	25,26	89,37
180	48,74 ^b	16,83	22,03	82,95	55,43 ^b	19,72	17,45	86,79

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,0215$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,4523$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,9405$

* Comparações múltiplas através do Contrate de Diferença. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre as médias, dos tempos de cada tratamento, ao nível de 0,05.

n = Número de pacientes estudados

TABELA 07. Níveis basais de linfócitos inviáveis, em percentual (%), e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudado e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	11,46	7,68	1,36	25,81	9,61	7,83	1,17	25,39
60	8,05	6,64	0,42	24,98	9,48	6,23	0,65	21,69
120	14,69	13,42	1,32	50,84	8,69	5,17	1,66	18,70
180	7,08	5,79	1,89	21,91	8,83	7,56	2,24	30,30

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,2486$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,3988$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,2474$

n = Número de pacientes estudados

TABELA 08. Níveis séricos de fator de necrose tumoral alfa, em pg/mL antes do início do tratamento e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	16,22 ^a	8,58	4,30	31,70	15,46 ^a	4,67	8,50	25,00
60	6,77 ^b	5,19	4,00	24,10	7,03 ^b	3,42	4,00	14,80
120	5,06 ^c	2,38	4,00	13,20	4,56 ^c	0,85	4,00	6,70
180	5,04 ^c	2,01	4,00	10,20	5,34 ^c	2,89	4,00	14,50

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,0001$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,6495$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,6626$

* Comparações múltiplas através do Contrate de Diferença. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre as médias, dos tempos de cada tratamento, ao nível de 0,05.

n = Número de pacientes estudados

TABELA 09. Níveis séricos basais de interleucina 6, em pg/mL, e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos, nos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	6,67	4,39	5,00	20,20	5,61	1,34	5,00	9,60
60	5,00	0,00	5,00	5,00	5,00	0,00	5,00	5,00
120	5,00	0,00	5,00	5,00	5,00	0,00	5,00	5,00
180	5,13	0,52	5,00	7,10	5,00	0,00	5,00	5,00

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,1196$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,4311$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,4311$

n = Número de pacientes estudados

TABELA 10. Níveis séricos de interleucina 8, em pg/mL antes do início do tratamento e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle N=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	13,91 ^a	10,69	5,00	38,70	14,77 ^a	9,00	6,60	35,40
60	6,05 ^b	1,81	5,00	10,80	5,85 ^b	2,00	5,00	12,50
120	5,18 ^c	0,46	5,00	6,40	5,35 ^c	1,14	5,00	9,30
180	5,67 ^c	2,10	5,00	13,50	6,45 ^c	4,03	5,00	19,70

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,0001$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,8299$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,6965$

* Comparações múltiplas através do Contraste de Diferença. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre as médias, dos tempos de cada tratamento, ao nível de 0,05.

n = Número de pacientes estudados

TABELA 11. Níveis séricos basais de proteínas totais, em g/dL, e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	7,91 ^a	0,57	7,10	9,20	7,84 ^a	0,70	6,90	9,10
60	7,65 ^{ab}	0,60	6,80	8,90	7,81 ^a	0,78	6,90	9,50
120	7,74 ^{ab}	0,46	6,90	8,60	7,80 ^a	0,81	6,60	9,40
180	7,44 ^b	0,47	6,70	8,20	7,85 ^a	0,94	6,90	10,10

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,5610$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,0824$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,0543$

* Comparações múltiplas através do Contrate de Diferença. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre as médias, dos tempos de cada tratamento, ao nível de 0,05.

n = Número de pacientes estudados

TABELA 12. Níveis séricos basais de albumina, em g/dL, e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	3,51 ^a	0,39	2,70	4,30	3,57 ^a	0,45	2,70	4,10
60	3,74 ^b	0,44	2,70	4,40	3,82 ^b	0,38	3,00	4,40
120	3,95 ^c	0,41	3,00	4,60	3,97 ^b	0,26	3,40	4,40
180	3,93 ^c	0,41	2,70	4,40	4,01 ^c	0,30	3,40	4,60

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,0001$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,9552$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,9163$

* Comparações múltiplas através do Contrate de Diferença. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre as médias, dos tempos de cada tratamento, ao nível de 0,05.

n = Número de pacientes estudados

TABELA 13. Níveis séricos basais de globulina, em g/dL, e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	4,40 ^a	0,55	3,40	5,30	4,29 ^a	0,91	3,00	6,40
60	3,91 ^b	0,66	2,80	5,20	3,99 ^a	0,92	3,10	6,10
120	3,79 ^b	0,58	3,00	5,00	3,83 ^a	0,91	2,50	5,50
180	3,51 ^c	0,58	2,60	4,50	3,84 ^a	0,95	2,80	5,90

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,0001$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,2445$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,1335$

* Comparações múltiplas através do Contrate de Diferença. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre as médias, dos tempos de cada tratamento, ao nível de 0,05.

n = Número de pacientes estudados

TABELA 14. Níveis séricos basais de imunoglobulina A, em mg/dL, e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	369,56 ^a	281,47	119,00	983,00	417,71 ^a	218,33	183,00	1000,00
60	306,94 ^b	210,73	103,00	774,00	361,50 ^b	226,47	111,00	976,00
120	281,12 ^b	195,60	93,00	819,00	321,29 ^b	170,36	117,00	732,00
180	305,56 ^b	217,28	105,00	993,00	320,93 ^b	188,16	69,00	682,00

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,0002$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,7735$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,7634$

* Comparações múltiplas através do Contrate de Diferença. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre as médias, dos tempos de cada tratamento, ao nível de 0,05.

n = Número de pacientes estudados

TABELA 15. Níveis séricos basais de imunoglobulina G, em mg/dL, e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	2.335,00 ^a	716,78	1.070,00	3.450,00	2.138,93 ^a	743,96	1.020,00	3.820,00
60	1.685,69 ^b	434,45	981,00	2.490,00	1.903,57 ^a	725,32	930,00	3.550,00
120	1.741,13 ^b	512,97	748,00	1.640,00	1.790,00 ^a	681,04	1.020,00	3.460,00
180	1.655,50 ^b	509,06	767,00	2.810,00	1.876,43 ^a	884,01	850,00	3.560,00

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,0001$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,2363$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,1754$

* Comparações múltiplas através do Contrate de Diferença. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre as médias, dos tempos de cada tratamento, ao nível de 0,05.

n = Número de pacientes estudados

TABELA 16. Níveis séricos basais de imunoglobulina M, em mg/dL, e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	178,77 ^a	75,71	65,00	298,00	240,63 ^a	110,13	63,90	418,00
60	119,26 ^b	52,43	42,00	254,00	172,59 ^b	90,25	53,00	382,00
120	110,81 ^b	58,87	38,60	228,00	137,46 ^c	53,35	53,10	239,00
180	127,51 ^b	75,75	52,00	350,00	166,56 ^{bc}	78,89	53,80	354,00

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,0001$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,3701$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,4033$

* Comparações múltiplas através do Contrate de Diferença. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre as médias, dos tempos de cada tratamento, ao nível de 0,05.

n = Número de pacientes estudados

TABELA 17. Níveis séricos basais de haptoglobina, em mg/dL, e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	175,58 ^a	78,24	71,60	395,00	159,40 ^a	66,50	81,80	325,00
60	117,27 ^b	73,27	31,40	348,00	114,13 ^b	38,89	29,90	186,00
120	103,21 ^b	65,16	24,00	264,00	101,39 ^b	54,55	12,80	211,00
180	95,22 ^b	53,77	26,70	215,00	108,30 ^b	60,05	5,90	212,00

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,0001$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,3686$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,2231$

* Comparações múltiplas através do Contrate de Diferença. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre as médias, dos tempos de cada tratamento, ao nível de 0,05.

n = Número de pacientes estudados

TABELA 18. Níveis séricos basais de α_1 -glicoproteína ácida, em mg/dL, e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	105,95 ^a	46,09	65,20	242,00	119,31 ^a	51,72	66,90	239,00
60	84,21 ^b	26,25	45,20	164,00	89,76 ^b	27,76	55,30	161,00
120	77,62 ^b	19,22	51,30	117,00	83,73 ^b	23,90	50,10	147,00
180	76,31 ^b	25,06	52,80	156,00	85,89 ^b	21,64	46,30	134,00

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,0007$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,7456$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,8647$

* Comparações múltiplas através do Contrate Diferença. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre as médias, dos tempos de cada tratamento, ao nível de 0,05.

n = Número de pacientes estudados

TABELA 19. Níveis séricos basais de β_2 -microglobulina, em ng/mL, e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	2.872,25 ^a	543,06	1.911,00	4.028,00	3.010,14 ^a	843,62	2.031,00	5.248,00
60	2.389,69 ^b	447,88	1.341,00	3.070,00	2.657,29 ^b	732,51	1.804,00	4.100,00
120	2.305,94 ^b	458,58	1308,00	3.411,00	2.441,00 ^{bc}	769,52	1.632,00	3.879,00
180	2.238,56 ^b	562,44	1.225,00	3.206,00	2.215,29 ^c	681,68	1656,00	4.223,00

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,0001$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,3830$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,2532$

* Comparações múltiplas através do Contraste de Diferença. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre as médias, dos tempos de cada tratamento, ao nível de 0,05.

n = Número de pacientes estudados

TABELA 20. Níveis séricos basais de colesterol total, em mg/dL, e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	158,19 ^a	38,78	89,00	218,00	161,79 ^a	45,26	78,00	228,00
60	170,50 ^b	35,27	120,00	227,00	180,00 ^a	29,46	113,00	211,00
120	169,00 ^{ab}	39,67	114,00	270,00	173,21 ^a	32,25	125,00	239,00
180	162,12 ^{ab}	37,32	115,00	251,00	170,29 ^a	31,91	118,00	238,00

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,0163$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,8596$

* Comparações múltiplas através do Contraste de Diferença. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre as médias, dos tempos de cada tratamento, ao nível de 0,05.

n = Número de pacientes estudados

TABELA 21. Níveis séricos basais de HDL-colesterol, em mg/dL, e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	36,69 ^a	10,15	17,00	52,00	35,00 ^a	15,27	11,00	65,00
60	41,44 ^{ab}	12,77	19,00	70,00	45,86 ^b	17,56	19,00	88,00
120	45,25 ^b	12,06	21,00	67,00	45,46 ^b	17,46	24,00	84,00
180	42,31 ^{ab}	12,96	22,00	71,00	46,00 ^b	18,50	21,00	89,00

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,0004$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,2081$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,1200$

* Comparações múltiplas através do Contrate de Diferença. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre as médias, dos tempos de cada tratamento, ao nível de 0,05.

n = Número de pacientes estudados

TABELA 22. Níveis séricos basais de LDL-colesterol, em mg/dL, e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	106,27 ^a	31,39	50,80	152,80	99,10 ^a	33,98	41,00	153,40
60	112,37 ^b	30,04	60,60	154,00	116,49 ^a	28,91	62,40	155,00
120	106,10 ^{ab}	29,16	62,40	172,20	108,44 ^a	25,62	79,40	153,00
180	103,90 ^{ab}	32,14	52,80	151,80	103,60 ^a	26,36	68,80	159,00

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,0245$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,7081$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,5333$

* Comparações múltiplas através do Contrate de Diferença. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre as médias, dos tempos de cada tratamento, ao nível de 0,05.

n = Número de pacientes estudados

TABELA 23. Níveis séricos basais de VLDL-colesterol, em mg/dL, e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	15,22	7,16	7,00	30,00	27,83	20,24	5,80	73,40
60	17,00	7,15	5,00	27,60	20,51	11,15	6,20	44,60
120	17,65	7,58	6,20	30,80	19,27	11,00	3,60	39,40
180	17,60	7,52	9,40	37,60	20,69	9,79	9,80	47,60

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,5294$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,0938$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,0597$

n = Número de pacientes estudados

TABELA 24. Níveis séricos basais de triglicerídeos, em mg/dL, e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo e controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	76,12	35,81	35,00	150,00	139,14	101,21	29,00	367,00
60	83,37	34,58	25,00	138,00	101,21	54,34	31,00	223,00
120	88,25	37,89	31,00	154,00	96,36	55,03	18,00	197,00
180	88,06	37,58	47,00	188,00	103,42	48,94	49,00	238,00

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,5610$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,0824$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,0543$

n = Número de pacientes estudados

TABELA 25. Níveis séricos basais de cisteína, em μM , e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	82,28 ^a	31,06	28,67	169,69	77,71 ^a	24,89	35,84	129,15
60	90,78 ^a	33,39	34,59	180,92	95,27 ^b	28,90	56,16	155,02
120	103,67 ^b	31,69	36,96	182,65	104,07 ^c	34,73	55,94	187,67
180	105,97 ^b	32,35	35,30	174,08	112,73 ^d	32,35	73,57	195,45

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,0205$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,0001$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,0089$

* Comparações múltiplas através do Contraste de Diferença. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre as médias, dos tempos de cada tratamento, ao nível de 0,05.

n = Número de pacientes estudados

TABELA 26. Níveis séricos basais de glutathiona reduzida, em μM , e 60, 120 e 180 dias depois de iniciados os tratamentos dos pacientes dos grupos estudo controle.

TEMPO (DIAS)	Grupo Controle n=16				Grupo Estudo n=14			
	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média*	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
0	0,989 ^a	0,938	0,055	2,702	0,876 ^a	0,891	0,045	3,396
60	1,114 ^b	1,269	0,117	2,620	1,234 ^b	0,903	0,262	5,042
120	1,266 ^c	1,229	0,098	2,910	1,474 ^c	1,004	0,309	5,084
180	1,247 ^c	1,015	0,163	2,582	1,566 ^c	0,911	0,580	4,475

Análise de variância para as hipóteses H_0 :

Não existe diferença entre os tempos: $F = 0,0473$

Não existe diferença entre os tratamentos: $F = 0,0001$

Não existe diferença entre os tratamentos ao longo do tempo: $F = 0,0234$

* Comparações múltiplas através do Contraste de Diferença. Letras diferentes indicam diferenças significantes entre as médias, dos tempos de cada tratamento, ao nível de 0,05.

n = Número de pacientes estudados

ANEXO 3

**QUADROS COM AS CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS BASAIS DOS
MARCADORES ANALISADOS COM CARGA VIRAL, LINFÓCITOS CD4+,
LINFÓCITOS CD8+, RELAÇÃO CD4/CD8, LINFÓCITOS VIÁVEIS E
LINFÓCITOS EM APOPTOSE**

QUADRO 1. Coeficientes de correlação e respectivos níveis de significância entre os níveis basais dos marcadores analisados com carga viral, linfócitos CD4+, linfócitos CD8+, relação CD4/CD8, linfócitos viáveis e linfócitos em apoptose nos pacientes do grupo controle.

	CARGA VIRAL	CD4+	CD8+	CD4/CD8	LINFÓCITOS VIÁVEIS	LINFÓCITOS EM APOPTOSE
CD4+	0,1154 0,6703	- -	- -	- -	- -	- -
CD8+	0,2523 0,3459	0,7027 0,0024	- -	- -	- -	- -
CD4/CD8	-0,0361 0,8945	0,4623 0,0714	-0,2587 0,3333	- -	- -	- -
LINFÓCITOS VIÁVEIS	-0,3417 0,1952	-0,0630 0,8168	-0,2494 0,3515	0,0964 0,7224	- -	- -
LINFÓCITOS EM APOPTOSE	0,4406 0,0876	-0,0476 0,8611	0,0998 0,7131	-0,0555 0,8384	-0,8987 0,0001	- -
LINFÓCITOS INVIÁVEIS	-0,1265 0,6406	0,2559 0,3387	0,3532 0,1796	-0,0877 0,7467	-0,3910 0,1343	-0,0505 0,8528
TNF- α	-0,0442 0,8708	-0,0071 0,9791	-0,0744 0,7843	-0,0122 0,9642	0,1196 0,6590	-0,0291 0,9148
CISTEÍNA	0,6730 0,0043	0,1089 0,6880	0,3361 0,2031	-0,2436 0,3633	0,2388 0,3731	-0,1627 0,5471
GLUTATIONA	0,2565 0,3377	-0,0704 0,7956	0,1582 0,5585	-0,2242 0,4039	0,0478 0,8605	0,1209 0,6555
IL-6	-0,0967 0,7217	-0,1150 0,6714	0,1642 0,5433	-0,3160 0,2332	-0,0498 0,8546	0,1119 0,6800
IL-8	-0,1205 0,6566	0,0764 0,7786	-0,2106 0,4338	0,1890 0,4832	0,0264 0,9227	-0,1666 0,5373
PROTEÍNAS TOTAIS	0,2210 0,4108	-0,1824 0,4990	-0,0475 0,8615	-0,2886 0,2783	-0,1794 0,5061	0,1888 0,4837
ALBUMINA	0,4280 0,0981	0,0639 0,8141	0,3321 0,2088	-0,3274 0,2158	-0,0589 0,8284	0,0165 0,9518
GLOBULINAS	-0,0761 0,7793	-0,2346 0,3818	-0,2860 0,2830	-0,0657 0,8089	-0,1439 0,5949	0,1840 0,4952
IgA	0,3099 0,2428	-0,4965 0,0504	-0,1308 0,6292	-0,4985 0,0494	-0,0410 0,8800	0,1562 0,5635
IgG	0,0951 0,7260	-0,1634 0,5453	-0,4495 0,0807	0,1879 0,4859	-0,0745 0,7838	0,2121 0,4303
IgM	0,0763 0,7788	-0,1707 0,5274	-0,1144 0,6732	-0,2215 0,4098	-0,0289 0,9154	0,0583 0,8302
HAPTOGLOBINA	0,1204 0,6568	-0,0355 0,8961	-0,3143 0,2357	0,3585 0,1728	0,0423 0,8763	0,0472 0,8623
α_1 -GLICOPROTEÍNA ÁCIDA	0,0606 0,8235	-0,4913 0,3182	-0,2666 0,0533	0,2756 0,3015	0,2316 0,3882	-0,0492 0,8565
β_2 -MICROGLOBULINA	-0,1116 0,6806	-0,3226 0,2230	-0,0917 0,7354	-0,3575 0,1740	-0,0505 0,8527	0,1559 0,5643
COLESTEROL TOTAL	-0,2524 0,3457	-0,1959 0,4673	-0,0841 0,7569	-0,1867 0,4887	0,2311 0,3893	-0,3984 0,1264
HDL-COLESTEROL	-0,3405 0,1969	-0,0970 0,7209	0,1658 0,5395	-0,3386 0,1995	0,3103 0,2422	-0,4440 0,0849
LDL-COLESTEROL	-0,2709 0,3102	-0,0907 0,7384	-0,1385 0,6089	0,0057 0,9834	0,1912 0,4781	-0,3679 0,1609
VLDL-COLESTEROL	0,3031 0,2539	-0,5257 0,0365	-0,0831 0,7595	-0,5559 0,0254	-0,0266 0,9221	0,0844 0,7559
TRIGLICERÍDEOS	0,3031 0,2539	-0,5257 0,0365	-0,0831 0,7595	-0,5559 0,0254	-0,0266 0,9221	0,0844 0,7559

Cor diferente indica correlação significativa ao nível de 0,05

QUADRO 2. Coeficientes de correlação e respectivos níveis de significância, após 60 dias de terapia, entre os níveis basais dos marcadores analisados com carga viral, linfócitos CD4+, linfócitos CD8+, relação CD4/CD8, linfócitos viáveis e linfócitos em apoptose nos pacientes do grupo controle.

	CARGA VIRAL	CD4+	CD8+	CD4/CD8	LINFÓCITOS VIÁVEIS	LINFÓCITOS EM APOPTOSE
CD4+	-0,3216 0,2243	- -	- -	- -	- -	- -
CD8+	0,0566 0,8351	0,4828 0,0582	- -	- -	- -	- -
CD4/CD8	-0,2897 0,2764	0,6607 0,0053	-0,2966 0,2647	- -	- -	- -
LINFÓCITOS VIÁVEIS	-0,3744 0,1531	-0,0152 0,9556	-0,4368 0,0907	0,2848 0,2849	- -	- -
LINFÓCITOS EM APOPTOSE	0,3934 0,1317	-0,0804 0,7673	0,4667 0,0684	-0,4389 0,0889	-0,9290 0,0001	- -
LINFÓCITOS INVIÁVEIS	-0,1537 0,5698	0,2560 0,3386	-0,1978 0,4628	0,4946 0,0515	0,0675 0,8039	-0,4316 0,0951
TNF- α	-0,1391 0,6061	-0,1449 0,5924	0,0518 0,8489	-0,1481 0,5842	-0,2064 0,4432	0,1655 0,5401
CISTEÍNA	0,0595 0,8268	-0,1441 0,5944	0,3798 0,1468	-0,4329 0,0940	-0,0050 0,9855	0,0510 0,8513
GLUTATIONA	0,5511 0,0269	-0,1284 0,6354	0,4307 0,0958	-0,4284 0,0978	-0,2187 0,4159	0,3249 0,2195
IL-6	- -	- -	- -	- -	- -	- -
IL-8	0,1283 0,6359	0,0201 0,9412	0,1196 0,6591	-0,1288 0,6345	-0,2141 0,4260	0,2869 0,2813
PROTEÍNAS TOTAIS	-0,1938 0,4720	0,0626 0,8177	-0,0545 0,8411	0,0579 0,8312	-0,0208 0,9391	0,1654 0,5404
ALBUMINA	-0,3802 0,1463	0,0767 0,7776	0,0033 0,9903	0,0707 0,7947	-0,0681 0,8018	0,0594 0,8272
GLOBULINAS	0,0785 0,7727	0,0055 0,9838	-0,0517 0,8491	0,0053 0,9845	0,0268 0,9216	0,1106 0,6836
IgA	0,4426 0,0860	-0,5117 0,0428	-0,0082 0,9761	-0,5352 0,0327	-0,0240 0,9297	0,1712 0,5261
IgG	-0,1895 0,4821	-0,0795 0,7697	-0,3083 0,2453	0,2044 0,4476	-0,1246 0,6458	0,1591 0,5561
IgM	-0,3828 0,1433	0,0648 0,8115	0,1822 0,4993	-0,1247 0,6454	0,0603 0,8244	0,1117 0,6804
HAPTOGLOBINA	0,3233 0,2219	-0,0066 0,9806	0,1332 0,6229	-0,1550 0,5666	0,1507 0,5776	-0,0605 0,8239
α_1 -GLICOPROTEÍNA ÁCIDA	0,2653 0,3207	-0,0588 0,8287	0,0353 0,8969	-0,0640 0,8140	0,3671 0,1619	-0,2884 0,2788
β_2 -MICROGLOBULINA	0,1483 0,5835	-0,3954 0,1296	-0,2144 0,4252	-0,2000 0,4556	-0,0211 0,9382	-0,0125 0,9635
COLESTEROL TOTAL	0,2429 0,3647	0,0620 0,8197	0,2277 0,3965	-0,1810 0,5024	-0,1629 0,5467	0,1076 0,6918
HDL-COLESTEROL	-0,2322 0,3869	0,2959 0,2658	0,1847 0,4935	0,1046 0,6999	-0,2185 0,4162	0,0637 0,8147
LDL-COLESTEROL	0,3153 0,2342	-0,0364 0,8935	0,2131 0,4281	-0,2832 0,2879	-0,1554 0,5656	0,1489 0,5821
VLDL-COLESTEROL	0,2664 0,3185	-0,1447 0,5928	-0,1423 0,5992	0,0381 0,8887	0,2795 0,2945	-0,2169 0,4198
TRIGLICERÍDEOS	0,3002 0,2585	-0,0821 0,7625	-0,1217 0,6535	0,1083 0,6897	0,2690 0,3138	-0,2280 0,3957

Cor diferente indica correlação significativa ao nível de 0,05

QUADRO 3. Coeficientes de correlação e respectivos níveis de significância, após 120 dias de terapia, entre os níveis basais dos marcadores analisados com carga viral, linfócitos CD4+, linfócitos CD8+, relação CD4/CD8, linfócitos viáveis e linfócitos em apoptose nos pacientes do grupo controle.

	CARGA VIRAL	CD4+	CD8+	CD4/CD8	LINFÓCITOS VIÁVEIS	LINFÓCITOS EM APOPTOSE
CD4+	-0,4269 0,0992	- -	- -	- -	- -	- -
CD8+	0,0480 0,8599	0,4330 0,0939	- -	- -	- -	- -
CD4/CD8	-0,5157 0,0409	0,7695 0,0005	-0,2087 0,4379	- -	- -	- -
LINFÓCITOS VIÁVEIS	-0,5103 0,0434	0,1830 0,4975	-0,0721 0,7908	0,2967 0,2645	- -	- -
LINFÓCITOS EM APOPTOSE	0,0835 0,7585	-0,0222 0,9351	-0,0089 0,9741	-0,1073 0,6925	-0,7749 0,0004	- -
LINFÓCITOS INVIÁVEIS	0,7019 0,0024	-0,2572 0,3362	0,1136 0,6752	-0,3239 0,2210	-0,6081 0,0125	-0,0302 0,9117
TNF- α	-0,1004 0,7114	-0,3328 0,2079	-0,0758 0,7803	-0,3865 0,1392	-0,1689 0,5317	0,2749 0,3028
CISTEÍNA	-0,0177 0,9481	-0,1912 0,4781	0,3348 0,2050	-0,3415 0,1955	0,1749 0,5171	-0,4058 0,1189
GLUTATIONA	0,3660 0,1633	-0,2397 0,3713	0,1640 0,5438	-0,2664 0,3187	0,2278 0,3961	-0,5411 0,0304
IL-6	- -	- -	- -	- -	- -	- -
IL-8	0,6946 0,0028	0,0072 0,9789	0,3269 0,2164	-0,2891 0,2774	-0,4538 0,0774	0,2472 0,3559
PROTEÍNAS TOTAIS	0,1531 0,5713	-0,2402 0,3701	0,3479 0,1866	-0,5250 0,0368	-0,2207 0,4113	0,0353 0,8968
ALBUMINA	-0,5927 0,0155	-0,0912 0,7371	-0,1996 0,4585	0,1077 0,6915	0,1212 0,6547	0,0805 0,7669
GLOBULINAS	0,5471 0,0283	-0,1341 0,6204	0,4246 0,1012	-0,5056 0,0457	-0,2759 0,3010	-0,0066 0,9806
IgA	0,7119 0,0020	-0,6464 0,0068	-0,1282 0,6360	-0,6170 0,0109	-0,0067 0,9804	-0,2836 0,2871
IgG	0,1019 0,7073	-0,2224 0,4078	0,0988 0,7158	-0,4152 0,1097	-0,0142 0,9583	-0,1315 0,6275
IgM	-0,2937 0,2695	0,0147 0,9570	0,0828 0,7604	-0,1421 0,5997	0,0268 0,9215	0,2542 0,3422
HAPTOGLOBINA	0,6277 0,0092	-0,0428 0,8748	0,4150 0,1100	-0,3695 0,1590	-0,0640 0,8139	-0,1342 0,6203
α_1 -GLICOPROTEÍNA ÁCIDA	0,4912 0,0534	-0,1995 0,4588	0,2344 0,3822	-0,3031 0,2538	-0,3321 0,2088	-0,0101 0,9704
β_2 -MICROGLOBULINA	0,6632 0,0051	-0,5788 0,0188	-0,0358 0,8953	-0,5648 0,0226	-0,1113 0,6815	-0,2809 0,2920
COLESTEROL TOTAL	0,1959 0,4672	-0,0454 0,8675	0,1491 0,5817	-0,2153 0,4233	-0,2037 0,4491	-0,0576 0,8323
HDL-COLESTEROL	0,1491 0,5816	0,1186 0,6619	0,1923 0,4755	-0,0074 0,9782	-0,3333 0,2071	0,2009 0,4557
LDL-COLESTEROL	0,2102 0,4347	-0,0339 0,9010	0,1138 0,6746	-0,2072 0,4412	-0,1263 0,6411	-0,1001 0,7122
VLDL-COLESTEROL	-0,0208 0,9391	-0,2958 0,2660	0,0360 0,8946	-0,3176 0,2307	-0,0500 0,8541	-0,2357 0,3795
TRIGLICERÍDEOS	-0,0208 0,9391	-0,2879 0,2660	0,0360 0,8946	-0,3176 0,2307	-0,0500 0,8541	-0,2357 0,3795

Cor diferente indica correlação significativa ao nível de 0,05

QUADRO 4. Coeficientes de correlação e respectivos níveis de significância, após 180 dias de terapia, entre os níveis basais dos marcadores analisados com carga viral, linfócitos CD4+, linfócitos CD8+, relação CD4/CD8, linfócitos viáveis e linfócitos em apoptose nos pacientes do grupo controle.

	CARGA VIRAL	CD4+	CD8+	CD4/CD8	LINFÓCITOS VIÁVEIS	LINFÓCITOS EM APOPTOSE
CD4+	-0,3138 0,2366	- -	- -	- -	- -	- -
CD8+	0,1266 0,6402	0,4393 0,0887	- -	- -	- -	- -
CD4/CD8	-0,3971 0,1278	0,8727 0,0001	-0,0323 0,9054	- -	- -	- -
LINFÓCITOS VIÁVEIS	0,0348 0,8981	-0,4276 0,0985	-0,5298 0,0348	-0,1980 0,4623	- -	- -
LINFÓCITOS EM APOPTOSE	-0,0904 0,7392	0,4258 0,1001	0,5699 0,0212	0,1734 0,5206	-0,9498 0,0001	- -
LINFÓCITOS INVIÁVEIS	0,1480 0,5845	0,1103 0,6842	0,0141 0,9586	0,1182 0,6629	-0,4010 0,1238	0,0947 0,7273
TNF- α	0,0194 0,9432	-0,0709 0,7942	-0,0310 0,9093	-0,0984 0,7170	-0,1654 0,5405	0,1095 0,6864
CISTEÍNA	-0,1092 0,6874	-0,2096 0,4358	0,0934 0,7307	-0,2659 0,3196	0,1289 0,6342	-0,1678 0,5345
GLUTATIONA	0,4069 0,1178	-0,3073 0,2469	0,0037 0,9893	-0,3361 0,2031	0,5335 0,0333	-0,4907 0,0536
IL-6	0,1242 0,6468	0,3190 0,2284	0,0795 0,7698	0,3014 0,2566	-0,1814 0,5014	0,0866 0,7497
IL-8	0,1719 0,5243	0,3069 0,2475	0,1020 0,7069	0,2707 0,3105	-0,1586 0,5573	0,0607 0,8234
PROTEÍNAS TOTAIS	-0,2167 0,4202	0,1879 0,4859	0,2084 0,4386	0,0529 0,8457	-0,0089 0,9738	0,0397 0,8840
ALBUMINA	-0,9040 0,0001	0,3494 0,1846	-0,0303 0,9112	0,4085 0,1162	-0,0968 0,7215	0,1514 0,5756
GLOBULINAS	0,4663 0,0687	-0,0953 0,7255	0,1915 0,4774	-0,2474 0,3557	0,0615 0,8209	-0,0754 0,7815
IgA	0,7693 0,0005	-0,5672 0,0219	-0,0093 0,9726	-0,5774 0,0192	0,1894 0,4823	-0,2102 0,4347
IgG	0,0212 0,9379	0,3266 0,2170	0,4106 0,1142	0,0996 0,7136	-0,2832 0,2879	0,3234 0,2218
IgM	-0,2196 0,4138	0,1770 0,5119	0,3876 0,1380	-0,0679 0,8027	-0,2322 0,3869	0,3906 0,1347
HAPTOGLOBINA	0,4223 0,1032	0,0267 0,9219	0,2183 0,4166	-0,0792 0,7705	0,0249 0,9271	-0,1234 0,6488
α_1 -GLICOPROTEÍNA ÁCIDA	-0,0910 0,7375	0,0361 0,8945	-0,1969 0,4649	0,1586 0,5574	0,1790 0,5072	-0,1683 0,5333
β_2 -MICROGLOBULINA	0,6259 0,0095	-0,2396 0,3714	-0,1541 0,5687	-0,2226 0,4073	0,0860 0,7514	-0,1842 0,4947
COLESTEROL TOTAL	0,0155 0,9547	0,0767 0,7778	0,2493 0,3519	-0,0819 0,7629	0,1485 0,5832	-0,1330 0,6233
HDL-COLESTEROL	0,0653 0,8101	0,0839 0,7575	-0,0246 0,9278	0,0908 0,7381	-0,1103 0,6844	0,0394 0,8847
LDL-COLESTEROL	-0,2000 0,4577	0,1249 0,6449	0,2806 0,2925	-0,0700 0,7966	0,2326 0,3861	-0,1774 0,5110
VLDL-COLESTEROL	0,7318 0,0013	-0,4770 0,0617	-0,1964 0,4659	-0,3660 0,1632	0,2605 0,3299	-0,3283 0,2144
TRIGLICERÍDEOS	0,7319 0,0013	-0,4792 0,0604	-0,1978 0,4627	-0,3681 0,1607	0,2599 0,3310	-0,3276 0,2155

Cor diferente indica correlação significativa ao nível de 0,05

QUADRO 5. Coeficientes de correlação e respectivos níveis de significância entre os níveis basais dos marcadores analisados com carga viral, linfócitos CD4+, linfócitos CD8+, relação CD4/CD8, linfócitos viáveis e linfócitos em apoptose nos pacientes do grupo estudo.

	CARGA VIRAL	CD4+	CD8+	CD4/CD8	LINFÓCITOS VIÁVEIS	LINFÓCITOS EM APOPTOSE
CD4+	-0,4496 0,1065	- -	- -	- -	- -	- -
CD8+	0,1367 0,6412	0,0290 0,9217	- -	- -	- -	- -
CD4/CD8	-0,3780 0,1827	0,7414 0,0024	-0,5597 0,0374	- -	- -	- -
LINFÓCITOS VIÁVEIS	-0,4643 0,0944	-0,0088 0,9761	-0,2184 0,4533	-0,0174 0,9529	- -	- -
LINFÓCITOS EM APOPTOSE	0,6399 0,0137	-0,2494 0,3898	0,1488 0,6116	-0,1559 0,5946	-0,8863 0,0001	- -
LINFÓCITOS INVIÁVEIS	-0,3027 0,2928	0,5244 0,0542	0,1659 0,5708	0,3533 0,2153	-0,3450 0,2271	-0,1289 0,6605
TNF- α	0,3467 0,2246	-0,0118 0,9681	0,0117 0,9684	-0,0858 0,7706	-0,5933 0,0253	0,5137 0,0602
CISTEÍNA	-0,2656 0,3587	-0,1155 0,6943	-0,3510 0,2185	0,1251 0,6699	0,1760 0,5472	-0,1885 0,5186
GLUTATIONA	0,0197 0,9467	-0,2054 0,4811	-0,1363 0,6422	0,1403 0,6324	-0,2054 0,4812	0,0701 0,8117
IL-6	-0,2925 0,3102	-0,1289 0,6606	-0,0899 0,7600	-0,0956 0,7455	0,3390 0,2357	-0,4306 0,1243
IL-8	-0,2525 0,3837	0,4095 0,1459	-0,1402 0,6326	0,3291 0,2506	0,1317 0,6536	-0,3787 0,1818
PROTEÍNAS TOTAIS	0,0182 0,9509	0,0244 0,9340	0,1497 0,6094	0,0885 0,7636	-0,2651 0,3597	0,1237 0,6737
ALBUMINA	-0,5111 0,0618	0,6151 0,0192	-0,1719 0,5568	0,4381 0,1171	0,0063 0,9830	-0,0955 0,7455
GLOBULINAS	0,2618 0,3660	-0,2934 0,3087	0,1941 0,5062	-0,1521 0,6037	-0,1981 0,4973	0,1377 0,6387
IgA	0,3117 0,2780	-0,4760 0,0853	-0,4612 0,0970	-0,0170 0,9541	0,1520 0,6041	-0,1016 0,7296
IgG	0,2671 0,3560	-0,4241 0,1307	0,4733 0,0874	-0,4891 0,0759	-0,1303 0,6570	0,1661 0,5703
IgM	0,3565 0,2109	-0,6189 0,0183	0,3113 0,2786	-0,5938 0,0252	-0,3217 0,2620	0,3925 0,1651
HAPTOGLOBINA	0,7832 0,0009	-0,3525 0,2164	0,1143 0,6971	-0,1991 0,4950	-0,5137 0,0603	0,5246 0,0540
α_1 -GLICOPROTEÍNA ÁCIDA	0,6836 0,0070	-0,3114 0,2786	-0,2296 0,4297	-0,0211 0,9429	-0,5214 0,0559	0,5642 0,0356
β_2 -MICROGLOBULINA	0,0916 0,7556	-0,5772 0,0307	0,5469 0,0430	-0,7230 0,0035	-0,1564 0,5934	0,1652 0,5713
COLESTEROL TOTAL	-0,4440 0,1117	0,6067 0,0214	-0,1363 0,6422	0,4512 0,1054	0,1997 0,4937	-0,2924 0,3106
HDL-COLESTEROL	-0,2273 0,4346	0,4779 0,0840	-0,4019 0,1543	0,5543 0,0397	0,0947 0,7475	-0,0935 0,7507
LDL-COLESTEROL	0,2928 0,3097	0,6654 0,0094	-0,1510 0,6064	0,5378 0,0473	-0,0620 0,8333	-0,0171 0,9515
VLDL-COLESTEROL	-0,3357 0,2406	-0,1161 0,6926	0,2482 0,3923	-0,3049 0,2891	0,4832 0,0801	-0,5571 0,0382
TRIGLICERÍDEOS	-0,3357 0,2406	-0,1161 0,6926	0,2482 0,3923	-0,3049 0,2891	0,4832 0,0801	-0,5571 0,0382

Cor diferente indica correlação significante ao nível de 0,05

QUADRO 6. Coeficientes de correlação e respectivos níveis de significância, após 60 dias de terapia, entre os níveis basais dos marcadores analisados com carga viral, linfócitos CD4+, linfócitos CD8+, relação CD4/CD8, linfócitos viáveis e linfócitos em apoptose nos pacientes do grupo estudo.

	CARGA VIRAL	CD4+	CD8+	CD4/CD8	LINFÓCITOS VIÁVEIS	LINFÓCITOS EM APOPTOSE
CD4+	-0,2629 0,3638	- -	- -	- -	- -	- -
CD8+	0,5993 0,0235	-0,1042 0,7229	- -	- -	- -	- -
CD4/CD8	-0,4875 0,0771	0,7314 0,0030	-0,7082 0,0046	- -	- -	- -
LINFÓCITOS VIÁVEIS	-0,2171 0,4559	-0,2711 0,3485	-0,0842 0,7749	-0,2173 0,4555	- -	- -
LINFÓCITOS EM APOPTOSE	0,1276 0,6634	0,2621 0,3653	0,1133 0,6997	0,1489 0,6114	-0,9488 0,0001	- -
LINFÓCITOS INVIÁVEIS	0,1653 0,5723	-0,0843 0,7746	-0,1219 0,6781	0,1082 0,7127	0,3211 0,2629	-0,6037 0,0222
TNF- α	0,2177 0,4546	-0,1810 0,5359	-0,1142 0,6975	0,0234 0,9366	-0,4032 0,1528	0,2934 0,3086
CISTEÍNA	-0,2113 0,4684	0,3098 0,2811	0,0970 0,7416	0,0756 0,7972	-0,1655 0,5717	0,3397 0,2347
GLUTATIONA	-0,2668 0,3566	-0,0868 0,7678	-0,1197 0,6837	0,0139 0,9625	-0,2553 0,3784	0,2459 0,3969
IL-6	- -	- -	- -	- -	- -	- -
IL-8	0,9712 0,0001	-0,1606 0,5834	0,5642 0,0356	-0,3807 0,1793	-0,2934 0,3087	0,1695 0,5623
PROTEÍNAS TOTAIS	0,4883 0,0764	-0,2345 0,4196	0,3316 0,2468	-0,2497 0,3892	-0,5603 0,0372	0,4775 0,0842
ALBUMINA	-0,4407 0,1147	0,3921 0,1656	-0,4375 0,1177	0,5382 0,0471	-0,3114 0,2784	0,3539 0,2145
GLOBULINAS	0,5964 0,0244	-0,3613 0,2044	0,4624 0,0960	-0,4348 0,1203	-0,3452 0,2267	0,256 0,3740
IgA	0,1305 0,6564	-0,2835 0,3259	0,0061 0,9834	-0,2095 0,4723	0,1442 0,6230	-0,1802 0,5375
IgG	0,5946 0,0249	-0,4360 0,1191	0,4145 0,1407	-0,4639 0,0948	-0,2223 0,4450	0,1472 0,6155
IgM	0,5900 0,0264	-0,2881 0,3179	0,2551 0,3788	-0,2486 0,3913	-0,4524 0,1043	0,3231 0,2599
HAPTOGLOBINA	0,2305 0,4279	-0,5192 0,0571	0,4734 0,0873	-0,6992 0,0054	-0,2627 0,3643	0,2808 0,3309
α_1 -GLICOPROTEÍNA ÁCIDA	0,2852 0,3230	-0,4696 0,0902	-0,1087 0,7114	-0,2414 0,4057	-0,2961 0,3040	0,2788 0,3344
β_2 -MICROGLOBULINA	0,4129 0,1423	-0,5057 0,0650	0,7157 0,0040	-0,7930 0,0007	0,0554 0,8509	-0,0156 0,9578
COLESTEROL TOTAL	-0,5343 0,0491	0,1134 0,6996	-0,5470 0,0429	0,3434 0,2293	-0,0978 0,7394	0,1637 0,5760
HDL-COLESTEROL	-0,4518 0,1049	-0,0599 0,8388	-0,5954 0,0247	0,3982 0,1585	0,0648 0,8257	-0,0030 0,9918
LDL-COLESTEROL	-0,3818 0,1780	0,1927 0,5092	-0,3865 0,1722	0,3239 0,2586	-0,2110 0,4691	0,1868 0,5225
VLDL-COLESTEROL	0,1684 0,5649	0,1052 0,7204	0,2494 0,3898	-0,2026 0,4873	-0,0037 0,9899	0,0234 0,9368
TRIGLICERÍDEOS	0,1847 0,5274	0,0874 0,7664	0,2799 0,3325	-0,2427 0,4032	0,0147 0,9602	0,0171 0,9537

Cor diferente indica correlação significativa ao nível de 0,05

QUADRO 7. Coeficientes de correlação e respectivos níveis de significância, após 120 dias de terapia, entre os níveis basais dos marcadores analisados com carga viral, linfócitos CD4+, linfócitos CD8+, relação CD4/CD8, linfócitos viáveis e linfócitos em apoptose nos pacientes do grupo estudo.

	CARGA VIRAL	CD4+	CD8+	CD4/CD8	LINFÓCITOS VIÁVEIS	LINFÓCITOS EM APOPTOSE
CD4+	0,2113 0,4685	- -	- -	- -	- -	- -
CD8+	0,1526 0,6026	0,1010 0,7312	- -	- -	- -	- -
CD4/CD8	-0,0289 0,9218	0,5051 0,0655	-0,7481 0,0021	- -	- -	- -
LINFÓCITOS VIÁVEIS	0,3317 0,2467	-0,2131 0,4645	0,0428 0,8845	-0,2058 0,4803	- -	- -
LINFÓCITOS EM APOPTOSE	-0,3812 0,1787	0,2679 0,3544	-0,1047 0,7218	0,2724 0,3461	-0,9643 0,0001	- -
LINFÓCITOS INVIÁVEIS	0,1162 0,6925	-0,1487 0,6120	0,2164 0,4574	-0,1969 0,4999	-0,3308 0,2480	0,0690 0,8147
TNF- α	0,7133 0,0042	-0,2434 0,4017	0,3780 0,1827	-0,4740 0,0868	0,5220 0,0555	-0,5731 0,0322
CISTEÍNA	-0,5443 0,0442	-0,0257 0,9304	0,1118 0,7035	-0,0422 0,8861	-0,0492 0,8675	0,1474 0,6151
GLUTATIONA	-0,3832 0,1763	-0,2503 0,3882	-0,2054 0,4812	0,0106 0,9714	-0,2521 0,3845	0,1277 0,6635
IL-6	- -	- -	- -	- -	- -	- -
IL-8	0,6210 0,0178	-0,0699 0,8124	0,3880 0,1704	-0,3149 0,2729	0,2878 0,3184	-0,4343 0,1207
PROTEÍNAS TOTAIS	0,2184 0,4532	-0,4269 0,1279	0,3949 0,1623	-0,5404 0,0460	-0,1052 0,7204	-0,0700 0,8121
ALBUMINA	-0,4476 0,1085	0,1940 0,5063	0,0938 0,7497	-0,0038 0,9898	-0,2717 0,3474	0,3647 0,1998
GLOBULINAS	0,3208 0,2635	-0,4334 0,1216	0,3232 0,2596	-0,4778 0,0840	-0,0160 0,9567	-0,1657 0,5714
IgA	-0,0420 0,8867	-0,3110 0,2791	0,0813 0,7823	-0,1910 0,5131	-0,0379 0,8976	-0,0256 0,9309
IgG	0,2065 0,4787	-0,5164 0,0587	0,2470 0,3945	-0,4829 0,0803	0,0013 0,9964	-0,1854 0,5257
IgM	0,0290 0,9216	-0,6877 0,0066	-0,1457 0,6191	-0,2904 0,3139	0,1001 0,7336	-0,2264 0,4363
HAPTOGLOBINA	-0,1426 0,6269	-0,1926 0,5094	0,5206 0,0563	-0,6364 0,0144	-0,3123 0,2771	0,2817 0,3293
α_1 -GLICOPROTEÍNA ÁCIDA	-0,4844 0,0792	-0,1925 0,5097	0,2062 0,4795	-0,3526 0,2162	-0,2020 0,4885	0,2801 0,3322
β_2 -MICROGLOBULINA	0,0841 0,7750	-0,0029 0,9921	0,7186 0,0038	-0,5688 0,0338	-0,1966 0,5005	0,1240 0,6729
COLESTEROL TOTAL	-0,3854 0,1736	-0,1435 0,6245	-0,1652 0,5726	0,0504 0,8641	-0,2342 0,4203	0,3432 0,2296
HDL-COLESTEROL	-0,3554 0,2123	-0,2961 0,3040	-0,4905 0,0750	0,3095 0,2815	0,0839 0,7755	-0,0453 0,8779
LDL-COLESTEROL	-0,2282 0,4326	-0,0252 0,9318	0,0176 0,9523	-0,1059 0,7187	-0,1049 0,7211	0,2250 0,4392
VLDL-COLESTEROL	-0,0310 0,9161	0,1035 0,7248	0,2543 0,3803	-0,0990 0,7363	-0,5719 0,0326	0,5504 0,0414
TRIGLICERÍDEOS	-0,0310 0,9161	0,1035 0,7248	0,2543 0,3803	-0,0990 0,7363	-0,5719 0,0326	0,5504 0,0414

Cor diferente indica correlação significativa ao nível de 0,05

QUADRO 8. Coeficientes de correlação e respectivos níveis de significância, após 180dias de terapia, entre os níveis basais dos marcadores analisados com carga viral, linfócitos CD4+, linfócitos CD8+, relação CD4/CD8, linfócitos viáveis e linfócitos em apoptose nos pacientes do grupo estudo.

	CARGA VIRAL	CD4+	CD8+	CD4/CD8	LINFÓCITOS VIÁVEIS	LINFÓCITOS EM APOPTOSE
CD4+	0,1564 0,5935	- -	- -	- -	- -	- -
CD8+	0,1942 0,5058	0,1541 0,5988	- -	- -	- -	- -
CD4/CD8	-0,0203 0,9451	0,6198 0,0181	-0,6544 0,0111	- -	- -	- -
LINFÓCITOS VIÁVEIS	-0,5001 0,0686	-0,1412 0,6303	-0,0248 0,9330	-0,0323 0,9127	- -	- -
LINFÓCITOS EM APOPTOSE	0,3297 0,2496	0,1985 0,4962	-0,1262 0,6673	0,1764 0,5464	-0,9341 0,0001	- -
LINFÓCITOS INVÍVEIS	0,5281 0,0522	-0,0826 0,7789	0,4233 0,1315	-0,3549 0,2131	-0,3010 0,2956	-0,0575 0,8452
TNF- α	0,8239 0,0003	0,1426 0,6267	-0,0130 0,9648	0,1097 0,7090	-0,4158 0,1392	0,3933 0,1642
CISTEÍNA	-0,4212 0,1337	0,1739 0,5522	0,1378 0,6386	-0,0178 0,9518	0,1401 0,6329	0,0260 0,9296
GLUTATIONA	-0,1654 0,5721	-0,1363 0,6423	0,0476 0,8715	-0,1118 0,7035	-0,2629 0,3638	0,3305 0,2485
IL-6	- -	- -	- -	- -	- -	- -
IL-8	0,9250 0,0001	0,0831 0,7774	0,3385 0,2365	-0,1703 0,5604	-0,3771 0,1838	0,1262 0,6673
PROTEÍNAS TOTAIS	0,5463 0,0433	-0,3807 0,1793	0,3524 0,2166	-0,5160 0,0589	-0,2332 0,4224	0,0276 0,9255
ALBUMINA	0,2271 0,4350	0,2304 0,4281	-0,1753 0,5488	0,2869 0,3200	-0,1118 0,7035	0,1161 0,6927
GLOBULINAS	0,4716 0,0887	-0,4534 0,1035	0,4075 0,1481	-0,6064 0,0215	-0,1965 0,5007	-0,0098 0,9735
IgA	-0,0066 0,9821	-0,0631 0,8302	0,2971 0,3023	-0,3484 0,2221	-0,4340 0,1210	0,3480 0,2227
IgG	0,6264 0,0165	-0,1982 0,4969	0,4648 0,0940	-0,4561 0,1012	-0,2077 0,4761	0,0402 0,8916
IgM	0,3877 0,1708	-0,0151 0,9592	0,3086 0,2830	-0,1881 0,5197	-0,3637 0,2011	0,3563 0,2112
HAPTOGLOBINA	0,4189 0,1360	-0,2419 0,4047	0,6152 0,0192	-0,6576 0,0106	-0,2418 0,4050	0,0684 0,8163
α_1 -GLICOPROTEÍNA ÁCIDA	0,2907 0,3133	-0,1335 0,6492	0,3021 0,2938	-0,3106 0,2797	-0,1492 0,6106	-0,0846 0,7737
β_2 -MICROGLOBULINA	0,6161 0,0190	-0,1268 0,6657	0,5633 0,0359	-0,5029 0,0668	-0,1516 0,6049	-0,1607 0,5831
COLESTEROL TOTAL	-0,2979 0,3009	-0,0557 0,8500	-0,2702 0,3502	0,1316 0,6539	-0,2396 0,4093	0,2471 0,3944
HDL-COLESTEROL	-0,2307 0,4274	-0,0798 0,7864	-0,4046 0,1513	0,2586 0,3721	-0,2778 0,3363	0,3181 0,2677
LDL-COLESTEROL	-0,2354 0,4179	-0,2839 0,3253	-0,1189 0,6856	-0,1390 0,6356	-0,0522 0,8595	0,0089 0,9758
VLDL-COLESTEROL	0,0988 0,7369	0,7339 0,0028	0,2041 0,4840	0,3146 0,2734	-0,1157 0,6937	0,1803 0,5373
TRIGLICERÍDEOS	0,0988 0,7369	0,7339 0,0028	0,2041 0,4840	0,3146 0,2734	-0,1157 0,6937	0,1803 0,5373

Cor diferente indica correlação significativa ao nível de 0,05

ANEXO 4

**QUADRO CONTENDO OS RESULTADOS, DOS MARCADORES
ESTUDADOS, OBTIDOS DE CADA PACIENTE DOS GRUPOS CONTROLE E
ESTUDO**

QUADRO 1. ARN do HIV-1 (cópias/mL) no plasma dos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle n=16				Paciente	Grupo Estudo n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	100.000	1.100	80	930	121	55.000	110	120	270
127	29.000	5.400	4.900	350	123	193.000	1.600	80	5.900
136	61.000	1.100	1.200	670	126	45.000	1.000	80	270
139	110.000	5.300	780	4.300	129	38.000	19.000	1.900	2.700
140	64.000	80	840	410	131	26.000	2.100	1.600	400
143	190.000	6.800	80	560	138	310.000	110.000	8.000	47.000
144	75.000	12.000	370	160	142	72.000	1.800	5.900	38.000
145	48.000	1.600	80	80	148	37.000	670	1.100	4.200
147	110.000	2.300	850	770	150	45.000	730	130	830
149	50.000	28.000	24.000	18.000	152	42.000	3.800	600	80
151	55.000	2.500	1.400	2.000	161	26.000	850	7.800	720
153	720.000	80	120	1.100	166	150.000	3.700	840	360
156	80.000	4.100	370	4.600	168	210.000	39.000	190	180
163	72.000	80	80	180	175	55.000	600	420	180
167	430.000	9.000	430	460	-	-	-	-	-
171	110.000	1.600	1.400	1.300	-	-	-	-	-
Média	144.000,00	5.065,00	2311,25	2.241,88	Média	93.142,86	13.211,43	2.054,29	7.220,71
Desvio					Desvio				
Padrão	180.299,75	7.013,95	5.901,61	4.419,61	Padrão	87.575,78	28.845,54	2.899,22	15.151,71

n = número de pacientes

QUADRO 2. Número de linfócitos CD4+/ μ L nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, s tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle n=16				Paciente	Grupo Estudo n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	124	213	206	180	121	449	358	315	343
127	241	267	251	346	123	106	143	129	127
136	487	619	737	825	126	312	433	363	238
139	420	715	728	749	129	149	166	238	158
140	123	149	140	190	131	291	364	239	347
143	190	284	420	274	138	125	194	256	288
144	230	272	291	346	142	393	251	415	390
145	291	271	498	762	148	304	453	330	471
147	639	793	808	885	150	134	290	359	453
149	85	67	64	67	152	198	309	213	277
151	298	300	410	394	161	138	203	287	165
153	413	388	415	336	166	69	88	149	211
156	471	784	517	545	168	175	286	174	185
163	446	647	582	554	175	251	319	328	372
167	236	394	346	471	-	-	-	-	-
171	45	57	96	125	-	-	-	-	-
Média	296,19	388,75	406,81	440,56	Média	221,00	275,50	271,07	287,50
Desvio Padrão	168,44	246,16	229,72	257,81	Desvio Padrão	114,48	107,95	85,95	111,56

n = número de pacientes

QUADRO 3. Número de linfócitos CD8+/ μ L nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle				Paciente	Grupo Estudo			
	n=16					n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	559	962	700	692	121	900	551	540	563
127	1190	646	988	908	123	277	437	406	459
136	841	698	825	856	126	960	594	768	445
139	482	550	1010	891	129	1157	1049	1335	1111
140	747	392	300	624	131	710	538	357	561
143	481	770	1235	679	138	1605	1986	1405	1679
144	380	444	403	487	142	1019	1420	800	590
145	808	340	707	775	148	794	919	490	637
147	1987	1614	1270	1414	150	638	1456	1683	1986
149	786	1059	855	889	152	1998	1798	1187	1852
151	919	613	920	729	161	579	832	681	584
153	1688	1305	1316	887	166	817	618	718	945
156	1641	1494	718	881	168	836	1345	1014	879
163	1109	800	682	683	175	564	534	667	499
167	532	778	619	959	-	-	-	-	-
171	432	626	696	929	-	-	-	-	-
Média	900,12	818,19	827,75	830,18	Média	918,14	1.011,93	860,79	913,57
Desvio Padrão	475,05	389,06	288,91	203,97	Desvio Padrão	439,66	518,70	404,83	540,15

n = número de pacientes

QUADRO 4. Relação do número de linfócitos CD4+ e linfócitos CD8+ nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle n=16				Paciente	Grupo Estudo n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	0,22	0,22	0,30	0,26	121	0,50	0,65	0,58	0,61
127	0,20	0,41	0,25	0,38	123	0,38	0,33	0,32	0,28
136	0,58	0,89	0,89	0,96	126	0,31	0,73	0,47	0,53
139	0,87	1,23	0,72	0,84	129	0,13	0,16	0,18	0,14
140	0,16	0,38	0,47	0,30	131	0,41	0,68	0,67	0,62
143	0,40	0,37	0,34	0,40	138	0,08	0,01	0,18	0,17
144	0,61	0,61	0,72	0,71	142	0,39	0,18	0,52	0,66
145	0,36	0,80	0,70	0,98	148	0,38	0,49	0,67	0,74
147	0,32	0,49	0,64	0,63	150	0,21	0,19	0,21	0,23
149	0,11	0,06	0,07	0,08	152	0,10	0,17	0,18	0,15
151	0,32	0,48	0,45	0,54	161	0,24	0,24	0,42	0,28
153	0,24	0,30	0,32	0,38	166	0,08	0,12	0,21	0,22
156	0,32	0,52	0,72	0,53	168	0,21	0,21	0,17	0,21
163	0,40	0,81	0,85	0,81	175	0,45	0,60	0,49	0,75
167	0,44	0,51	0,58	0,49	-	-	-	-	-
171	0,10	0,09	0,14	0,13	-	-	-	-	-
Média	0,35	0,51	0,51	0,53	Média	0,28	0,34	0,38	0,40
Desvio Padrão	0,20	0,31	0,25	0,28	Desvio Padrão	0,14	0,24	0,19	0,24

n = número de pacientes

QUADRO 5. Percentual de linfócitos viáveis (%) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle n=16				Paciente	Grupo Estudo n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	5,94	18,34	17,53	35,78	121	1,95	10,22	10,50	17,20
127	4,71	14,67	10,78	18,03	123	4,51	13,24	36,05	12,01
136	27,30	35,29	24,94	24,74	126	4,51	11,34	19,10	28,90
139	3,56	38,86	49,47	31,76	129	27,72	32,54	47,02	45,41
140	20,60	49,47	49,48	51,21	131	28,10	19,95	44,84	37,08
143	23,83	49,85	54,43	55,49	138	1,96	5,26	49,92	16,14
144	51,47	47,37	27,24	73,22	142	32,23	21,97	24,36	9,85
145	18,94	21,80	21,68	23,05	148	45,86	18,45	1,35	26,66
147	2,51	16,03	21,69	15,16	150	27,84	33,45	28,47	24,26
149	17,57	7,33	2,85	44,13	152	2,24	2,39	15,36	56,36
151	52,54	30,72	20,50	48,57	161	36,55	61,16	57,05	60,00
153	4,77	38,47	56,05	37,97	166	15,53	16,14	30,18	55,09
156	26,47	11,98	72,66	68,42	168	13,15	21,76	49,88	46,65
163	55,55	56,31	58,70	62,27	175	5,77	14,39	70,45	78,39
167	10,50	11,15	62,66	63,56	-	-	-	-	-
171	30,76	36,61	47,19	54,51	-	-	-	-	-
Média	33,31	30,35	37,37	44,24	Média	19,09	21,14	33,57	35,53
Desvio Padrão	17,87	15,94	21,13	18,35	Desvio Padrão	16,76	15,86	19,24	20,95

n = número de pacientes

QUADRO 6. Percentual de linfócitos em apoptose (%) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle n=16				Paciente	Grupo Estudo n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	77,27	73,95	69,17	58,90	121	77,60	74,14	79,17	68,39
127	75,49	72,80	80,91	71,12	123	82,69	76,06	50,20	79,71
136	46,89	39,73	54,01	53,35	126	70,10	71,63	71,66	69,67
139	86,58	44,58	37,77	54,21	129	54,63	57,95	50,39	32,90
140	59,64	45,60	45,60	44,08	131	60,79	74,55	48,25	54,25
143	68,06	47,04	34,42	36,40	138	93,00	80,02	32,53	53,56
144	42,16	46,82	47,96	22,03	142	62,61	71,55	69,63	86,79
145	73,77	73,71	64,09	74,88	148	38,39	76,97	89,37	66,96
147	73,24	82,69	73,57	82,95	150	62,39	57,24	65,36	70,42
149	68,32	87,05	46,31	46,12	152	79,94	93,82	65,94	35,55
151	38,93	53,25	44,84	48,71	161	62,28	25,08	38,59	35,38
153	81,28	50,00	21,35	47,82	166	82,35	80,89	66,35	33,57
156	72,17	83,11	26,02	28,71	168	84,52	77,59	48,46	49,67
163	38,22	38,14	37,32	35,69	175	91,13	78,38	25,26	17,45
167	88,14	84,55	34,65	34,38	-	-	-	-	-
171	66,53	62,96	46,94	40,52	-	-	-	-	-
Média	66,04	61,62	47,81	48,74	Média	71,30	69,34	27,77	55,43
Desvio Padrão	16,34	17,73	16,88	16,83	Desvio Padrão	15,87	18,80	18,15	19,72

n = número de pacientes

QUADRO 7. Percentual de linfócitos inviáveis (%) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle n=16				Paciente	Grupo Estudo n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	16,79	7,70	13,30	5,32	121	20,45	15,64	10,33	14,49
127	16,95	12,53	8,13	10,85	123	12,80	10,07	13,75	5,28
136	25,81	21,05	21,91	14,70	126	25,39	17,03	9,24	2,24
139	9,86	16,76	12,76	14,03	129	17,65	9,51	2,59	21,69
140	19,76	4,93	4,70	4,71	131	11,11	5,50	6,91	8,67
143	8,11	2,04	9,15	9,11	138	5,04	14,63	17,95	30,30
144	6,37	5,83	24,80	4,75	142	5,16	6,48	6,01	3,35
145	7,29	4,48	14,23	2,07	148	15,75	4,88	9,28	6,38
147	24,25	1,27	4,94	1,99	150	9,77	9,31	6,17	5,32
149	14,11	6,52	50,84	9,75	152	17,82	2,89	18,70	8,09
151	8,53	16,03	34,66	2,72	161	1,17	13,76	4,35	4,62
153	13,95	11,43	22,60	14,21	166	2,12	2,97	3,46	9,34
156	1,36	4,91	1,32	2,87	168	2,34	0,65	1,66	3,68
163	6,23	5,58	3,98	2,04	175	3,10	7,23	4,29	4,16
167	1,36	4,30	2,69	2,09	-	-	-	-	-
171	2,74	0,42	5,87	4,97	-	-	-	-	-
Média	11,46	8,05	14,69	7,08	Média	9,61	9,48	8,69	8,83
Desvio Padrão	7,68	6,64	13,42	5,79	Desvio Padrão	7,83	6,23	5,17	7,56

n = número de pacientes

QUADRO 8. Níveis séricos de fator de necrose tumoral alfa (pg/mL) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle				Paciente	Grupo Estudo			
	n=16					n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	31,7	24,1	13,2	9,9	121	25,0	12,4	4,0	4,0
127	20,2	7,1	4,7	4,3	123	15,6	14,8	4,0	4,9
136	14,7	4,0	4,0	4,0	126	20,3	7,3	4,0	4,1
139	22,1	12,3	5,6	10,2	129	15,5	5,9	4,8	4,9
140	11,7	4,0	4,2	4,0	131	11,5	4,0	4,0	4,0
143	7,0	4,0	4,0	4,6	138	17,8	9,0	6,7	8,3
144	6,4	4,0	4,0	4,0	142	8,5	4,5	4,1	14,5
145	9,9	4,0	4,0	4,0	148	8,6	4,0	4,0	4,2
147	4,3	4,0	4,0	4,0	150	16,0	4,0	4,0	4,0
149	5,5	5,1	4,3	4,1	152	12,7	7,7	4,1	4,0
151	19,5	4,0	4,0	4,0	161	12,5	5,5	5,8	5,2
153	15,9	6,6	5,2	5,3	166	18,0	5,4	4,6	4,1
156	21,5	5,5	4,1	4,7	168	20,6	10,2	5,4	4,5
163	31,5	4,0	4,0	4,2	175	13,8	4,9	4,2	4,0
167	15,1	6,2	4,0	4,0	-	-	-	-	-
171	22,5	9,5	7,7	5,3	-	-	-	-	-
Média	16,22	6,77	5,06	5,04	Média	15,46	7,03	4,56	5,34
Desvio Padrão	8,58	5,19	2,38	2,01	Desvio Padrão	4,67	3,42	0,85	2,89

n = número de pacientes

QUADRO 9. Níveis séricos de interleucina 6 (pg/mL) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle n=16				Paciente	Grupo Estudo n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	5,0	5,0	5,0	5,0	121	5,0	5,0	5,0	5,0
127	5,0	5,0	5,0	5,0	123	5,0	5,0	5,0	5,0
136	5,0	5,0	5,0	5,0	126	5,0	5,0	5,0	5,0
139	5,0	5,0	5,0	7,1	129	5,0	5,0	5,0	5,0
140	5,0	5,0	5,0	5,0	131	5,0	5,0	5,0	5,0
143	5,0	5,0	5,0	5,0	138	5,0	5,0	5,0	5,0
144	5,0	5,0	5,0	5,0	142	5,0	5,0	5,0	5,0
145	5,0	5,0	5,0	5,0	148	7,5	5,0	5,0	5,0
147	5,0	5,0	5,0	5,0	150	9,6	5,0	5,0	5,0
149	20,2	5,0	5,0	5,0	152	6,0	5,0	5,0	5,0
151	5,0	5,0	5,0	5,0	161	5,0	5,0	5,0	5,0
153	6,6	5,0	5,0	5,0	166	5,0	5,0	5,0	5,0
156	15,0	5,0	5,0	5,0	168	5,0	5,0	5,0	5,0
163	5,0	5,0	5,0	5,0	175	5,0	5,0	5,0	5,0
167	5,0	5,0	5,0	5,0	-	-	-	-	-
171	5,0	5,0	5,0	5,0	-	-	-	-	-
Média	6,67	5,00	5,00	5,13	Média	5,61	5,00	5,00	5,00
Desvio Padrão	4,39	0,00	0,00	0,52	Desvio Padrão	1,34	0,00	0,00	0,00

n = número de pacientes

QUADRO 10. Níveis séricos de interleucina 8 (pg/mL) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle				Paciente	Grupo Estudo			
	n=16					n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	38,7	5,0	5,0	5,0	121	30,4	5,0	5,0	5,0
127	8,3	5,0	5,0	5,0	123	11,7	5,0	5,0	5,6
136	38,7	5,0	5,0	5,0	126	17,7	6,4	5,0	5,1
139	15,6	7,9	5,0	13,5	129	12,9	5,6	5,0	5,2
140	9,9	5,0	5,0	5,0	131	14,2	5,0	5,0	5,0
143	6,0	5,0	5,0	5,4	138	7,6	12,5	9,3	8,3
144	6,2	5,1	5,0	5,0	142	8,4	5,0	5,0	10,0
145	5,0	5,0	5,0	5,0	148	35,4	5,0	5,0	5,1
147	5,7	5,0	6,3	5,2	150	11,0	5,0	5,0	5,0
149	7,1	6,7	6,4	5,4	152	9,4	5,4	5,0	5,0
151	12,8	5,0	5,0	5,1	161	6,6	5,1	5,3	5,0
153	8,0	5,0	5,1	5,4	166	24,0	5,1	5,0	5,0
156	10,9	9,2	5,0	5,7	168	7,7	6,8	5,3	5,2
163	22,1	5,0	5,0	5,0	175	9,8	5,0	5,0	5,0
167	15,5	7,1	5,0	5,0	-	-	-	-	-
171	12,1	10,8	5,1	5,1	-	-	-	-	-
Média	13,91	6,05	5,18	5,67	Média	14,77	5,85	5,35	6,45
Desvio Padrão	10,69	1,81	0,46	2,10	Desvio Padrão	9,00	2,00	1,14	4,03

n = número de pacientes

QUADRO 11. Níveis séricos de proteínas totais (g/dL) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle n=16				Paciente	Grupo Estudo n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	8,1	6,9	7,4	7,7	121	8,1	7,8	7,4	7,1
127	7,1	7,1	7,6	7,2	123	9,1	9,1	8,6	9,2
136	8,3	7,5	7,0	7,6	126	7,6	7,3	6,7	7,5
139	7,9	8,1	7,5	8,0	129	7,3	7,1	8,3	7,3
140	8,4	8,0	7,9	7,2	131	8,4	8,3	7,9	8,0
143	7,7	7,9	8,2	7,7	138	7,6	9,5	8,7	10,1
144	7,2	6,8	7,4	6,7	142	7,9	7,9	8,3	7,7
145	8,3	8,2	8,2	7,6	148	7,3	7,4	6,9	6,9
147	7,7	8,3	8,1	7,3	150	7,2	7,8	7,8	7,1
149	7,6	7,3	8,0	6,8	152	9,1	8,4	9,4	8,8
151	7,9	7,1	8,6	7,5	161	8,4	6,9	7,3	7,4
153	8,6	7,2	8,0	6,7	166	7,1	7,6	7,7	8,2
156	8,0	7,6	7,4	7,8	168	7,8	7,1	7,6	7,7
163	7,1	7,3	6,9	7,0	175	6,9	7,1	6,6	6,9
167	7,5	8,2	7,6	8,0	-	-	-	-	-
171	9,2	8,9	8,0	8,2	-	-	-	-	-
Média	7,91	7,65	7,74	7,44	Média	7,84	7,81	7,80	7,85
Desvio Padrão	0,57	0,60	0,46	0,47	Desvio Padrão	0,70	0,78	0,81	0,94

n = número de pacientes

QUADRO 12. Níveis séricos de albumina (g/dL) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle				Paciente	Grupo Estudo			
	n=16					n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	3,7	3,6	3,9	4,1	121	4,0	4,4	4,2	4,3
127	3,7	3,7	4,1	4,0	123	2,7	3,6	3,6	4,0
136	3,5	4,0	4,0	4,3	126	4,1	4,2	4,2	4,2
139	2,9	3,5	3,3	3,5	129	2,9	3,0	3,8	3,4
140	3,8	4,1	4,5	4,1	131	3,8	4,0	3,9	4,0
143	3,0	2,7	3,7	3,7	138	2,9	3,4	3,9	4,2
144	3,7	3,8	4,4	4,1	142	4,0	3,9	4,1	4,2
145	3,6	4,0	4,2	4,3	148	3,6	3,9	3,9	3,9
147	3,6	3,9	4,0	4,1	150	3,4	4,1	4,1	4,0
149	2,7	3,2	3,0	2,7	152	3,4	3,5	3,9	3,7
151	3,3	3,3	4,0	3,8	161	3,9	3,6	3,4	3,6
153	4,3	4,4	4,6	4,1	166	3,8	4,3	4,4	4,6
156	3,5	3,6	3,7	3,6	168	3,6	3,7	4,1	4,0
163	3,5	3,7	3,7	4,1	175	3,9	3,9	4,1	4,1
167	3,5	4,4	4,1	4,4	-	-	-	-	-
171	3,9	4,0	4,0	4,0	-	-	-	-	-
Média	3,51	3,74	3,95	3,93	Média	3,57	3,82	3,97	4,01
Desvio Padrão	0,39	0,44	0,41	0,41	Desvio Padrão	0,45	0,38	0,26	0,30

n = número de pacientes

QUADRO 13. Níveis séricos de globulinas (g/dL) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle n=16				Paciente	Grupo Estudo n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	4,4	3,3	3,5	3,6	121	4,1	3,4	3,2	2,8
127	3,4	3,4	3,6	3,2	123	6,4	5,5	5,0	5,2
136	4,8	3,5	3,0	3,3	126	3,5	3,1	2,5	3,3
139	5,0	4,6	4,2	4,5	129	4,4	4,1	4,5	3,9
140	4,6	3,9	3,4	3,1	131	4,6	4,3	4,0	4,0
143	4,7	5,2	4,5	4,0	138	4,7	6,1	4,8	5,9
144	3,5	3,0	3,0	2,6	142	3,9	4,0	4,2	3,5
145	4,7	4,2	4,0	3,3	148	3,7	3,5	3,0	3,0
147	4,1	4,4	4,1	3,2	150	3,8	3,7	3,7	3,1
149	4,9	4,1	5,0	4,1	152	5,7	4,9	5,5	5,1
151	4,6	3,8	4,6	3,7	161	4,6	3,3	3,9	3,8
153	4,3	2,8	3,4	2,6	166	3,3	3,3	3,3	3,6
156	4,5	4,0	3,7	4,2	168	4,2	3,4	3,5	3,7
163	3,6	3,6	3,2	2,9	175	3,0	3,2	2,5	2,8
167	4,0	3,8	3,5	3,6	-	-	-	-	-
171	5,3	4,9	4,0	4,2	-	-	-	-	-
Média	4,40	3,91	3,79	3,51	Média	4,29	3,99	3,83	3,84
Desvio Padrão	0,55	0,66	0,58	0,58	Desvio Padrão	0,91	0,92	0,91	0,95

n = número de pacientes

QUADRO 14. Níveis séricos de IgA (mg/dL) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle n=16				Paciente	Grupo Estudo n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	142	131	123	107	121	285	203	201	203
127	188	254	207	230	123	1000	976	732	682
136	124	103	93	105	126	248	192	149	161
139	233	206	181	191	129	565	512	539	480
140	576	432	474	484	131	310	326	288	281
143	224	231	228	252	138	443	427	285	447
144	193	164	176	218	142	292	244	233	69
145	216	191	190	284	148	452	428	426	533
147	136	114	130	134	150	692	577	453	561
149	983	774	819	993	152	183	171	249	245
151	119	111	124	153	161	416	292	364	260
153	645	425	429	422	166	271	111	117	123
156	209	199	151	225	168	448	426	313	308
163	471	421	279	287	175	243	176	149	140
167	577	425	384	366	-	-	-	-	-
171	877	730	510	438	-	-	-	-	-
Média	369,56	306,94	281,12	305,56	Média	417,71	361,50	321,29	320,93
Desvio Padrão	218,47	306,94	281,12	305,56	Desvio Padrão	218,33	226,47	170,36	188,16

n = número de pacientes

QUADRO 15. Níveis séricos de IgG (mg/dL) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle n=16				Paciente	Grupo Estudo n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	1990	1840	1700	1560	121	1485	1400	1150	1050
127	1070	1470	1290	1380	123	3010	2970	2580	2380
136	2650	1530	1210	1490	126	1400	1390	1060	950
139	2080	2490	2460	2810	129	2400	1870	2200	1920
140	2610	1780	1990	1580	131	2480	2270	1960	1870
143	2760	1720	2060	1860	138	2530	3550	2230	3480
144	1360	981	1150	1030	142	1910	1830	1710	2780
145	3100	2430	1850	1930	148	1530	1320	1150	1290
147	2150	1470	1560	2150	150	1500	1390	1480	1190
149	1860	1430	1950	1350	152	3820	2640	3460	3560
151	2470	1280	2640	1930	161	2450	1960	1990	1870
153	1830	1340	1440	971	166	1970	1620	1600	1690
156	1610	1570	1580	1850	168	2440	1510	1470	1390
163	1980	1300	748	767	175	1020	930	1020	850
167	3390	2080	1840	1710	-	-	-	-	-
171	3450	2350	2390	2120	-	-	-	-	-
Média	2.335,00	1.685,69	1.741,13	1.655,50	Média	2.138,93	1.903,57	1.790,00	1.876,43
Desvio Padrão	716,78	434,45	512,97	509,06	Desvio Padrão	743,96	725,32	681,04	884,01

n = número de pacientes

QUADRO 16. Níveis séricos de IgM (mg/dL) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle n=16				Paciente	Grupo Estudo n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	281,0	254,0	228,0	193,0	121	191,0	175,0	144,0	154,0
127	65,0	73,0	63,0	84,0	123	314,0	263,0	239,0	222,0
136	113,0	42,5	39,6	52,0	126	187,0	194,0	146,0	152,0
139	146,0	120,0	114,0	100,0	129	180,0	140,0	148,0	141,0
140	218,0	141,0	160,0	141,0	131	221,0	199,0	160,0	169,0
143	298,0	173,0	174,0	223,0	138	354,0	382,0	152,0	190,0
144	122,0	86,8	50,2	120,0	142	63,9	53,0	53,1	297,0
145	158,0	126,0	101,0	116,0	148	140,0	99,1	79,6	124,0
147	269,0	173,0	213,0	350,0	150	169,0	102,0	82,4	130,0
149	73,3	54,4	55,5	65,3	152	418,0	276,0	188,0	354,0
151	200,0	102,0	105,0	151,0	161	416,0	142,0	196,0	105,0
153	163,0	76,8	58,0	72,9	166	329,0	206,0	122,0	112,0
156	121,0	134,0	145,0	125,0	168	260,0	119,0	153,0	128,0
163	170,0	141,0	38,9	69,1	175	126,0	66,1	61,4	53,8
167	165,0	92,7	85,8	70,9	-	-	-	-	-
171	298,0	118,0	113,0	107,0	-	-	-	-	-
Média	178,77	119,26	110,81	127,51	Média	240,63	172,59	137,46	166,56
Desvio Padrão	75,71	52,43	58,87	75,75	Desvio Padrão	110,13	90,25	53,35	78,89

n = número de pacientes

QUADRO 17. Níveis séricos de haptoglobina (mg/dL) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle				Paciente	Grupo Estudo			
	n=16					n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	71,6	57,6	43,5	26,7	121	168,0	114,0	90,9	114,0
127	142,0	139,0	65,0	90,3	123	325,0	111,0	107,0	178,0
136	185,0	96,8	71,2	75,0	126	127,0	96,7	45,5	47,1
139	262,0	127,0	124,0	215,0	129	136,0	11,7	94,1	91,0
140	91,7	31,4	63,9	70,5	131	81,8	29,9	12,8	5,9
143	395,0	91,3	63,6	50,9	138	273,0	139,0	76,6	212,0
144	184,0	91,3	63,6	50,9	142	153,0	145,0	134,0	108,0
145	102,0	36,0	24,0	29,2	148	127,0	91,1	65,8	57,0
147	191,0	143,0	187,0	106,0	150	122,0	108,0	177,0	132,0
149	171,0	169,0	264,0	162,0	152	171,0	168,0	211,0	186,0
151	169,0	94,7	47,2	45,0	161	94,8	88,7	76,2	59,2
153	151,0	64,9	80,5	69,1	166	182,0	186,0	163,0	153,0
156	100,0	97,6	79,0	83,8	168	158,0	125,0	112,0	119,0
163	155,0	132,0	109,0	119,0	175	113,0	78,4	53,5	54,0
167	200,0	104,0	93,5	92,0	-	-	-	-	-
171	239,0	144,0	135,0	102,0	-	-	-	-	-
Média	175,58	117,27	103,21	95,22	Média	159,40	114,13	101,39	108,30
Desvio					Desvio				
Padrão	78,24	73,27	65,16	53,77	Padrão	66,50	38,89	54,55	60,05

n = número de pacientes

QUADRO 18. Níveis séricos de α_1 glicoproteína ácida (mg/dL) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle n=16				Paciente	Grupo Estudo n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	77,0	71,0	67,3	58,1	121	162,0	115,0	97,4	94,9
127	89,4	68,0	65,5	72,1	123	239,0	91,4	65,3	97,4
136	68,7	89,4	65,8	66,8	126	89,6	67,9	89,3	84,1
139	133,0	83,5	60,6	68,1	129	83,5	82,8	80,3	81,3
140	65,2	45,2	51,3	52,8	131	66,9	65,4	56,8	83,2
143	242,0	164,0	111,0	156,0	138	177,0	117,0	76,9	134,0
144	146,0	113,0	107,0	98,3	142	104,0	55,3	62,5	60,4
145	72,2	69,7	84,6	82,2	148	78,6	76,7	80,3	63,5
147	76,2	87,8	86,0	84,8	150	128,0	91,1	103,0	88,7
149	103,0	91,8	117,0	75,4	152	75,1	71,4	81,1	73,3
151	82,0	72,3	69,6	62,3	161	68,6	65,7	50,1	46,3
153	79,2	89,8	77,9	60,5	166	180,0	161,0	147,0	109,0
156	67,3	63,7	60,9	65,2	168	109,0	94,0	91,0	94,3
163	136,0	81,3	73,0	96,0	175	109,0	102,0	91,2	92,0
167	123,0	68,3	65,4	62,0	-	-	-	-	-
171	135,0	88,5	79,0	60,3	-	-	-	-	-
Média	105,95	84,21	77,62	76,31	Média	119,31	89,76	83,73	85,89
Desvio Padrão	46,09	26,25	19,22	25,06	Desvio Padrão	51,72	27,76	23,90	21,64

n = número de pacientes

QUADRO 19. Níveis séricos de β_2 microglobulina (ng/mL) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle n=16				Paciente	Grupo Estudo n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	4028	3070	2300	2542	121	2031	1804	1750	1706
127	2930	2542	2611	2035	123	3370	2186	1673	1656
136	2201	1984	1935	2073	126	2569	1894	2013	1927
139	3034	2444	2530	3132	129	3136	2829	2649	2874
140	3001	2161	2427	1968	131	2400	2247	2058	2075
143	2796	2579	2378	2508	138	3304	3780	2948	4223
144	1911	2130	2267	1431	142	2636	2527	2456	1988
145	2776	2579	2009	2197	148	2341	2021	1976	1976
147	1976	1341	1308	1225	150	3674	3132	3879	2066
149	3108	2845	3411	3206	152	5248	4100	3846	2385
151	3202	2985	2271	1980	161	3161	3112	2169	2157
153	2837	2178	2579	2124	166	3648	3317	3264	2621
156	3505	2657	2620	3018	168	2476	2285	1632	1683
163	3243	2583	2132	2249	175	2148	1968	1861	1677
167	2493	1787	1727	1722	-	-	-	-	-
171	2915	2460	2390	2307	-	-	-	-	-
Média	2.872,25	2.389,69	2.305,94	2.238,56	Média	3.010,14	2.657,29	2.441,00	2.215,29
Desvio					Desvio				
Padrão	543,06	447,88	458,88	562,44	Padrão	843,62	732,51	769,52	681,68

n = número de pacientes

QUADRO 20. Níveis séricos de colesterol total (mg/dL) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle n=16				Paciente	Grupo Estudo n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	127	146	146	146	121	228	203	211	207
127	140	126	131	127	123	118	186	176	166
136	210	227	197	206	126	178	169	157	176
139	131	133	134	140	129	218	209	239	238
140	194	187	172	162	131	150	186	167	171
143	190	163	179	147	138	78	113	125	129
144	169	194	157	127	142	195	184	190	168
145	117	128	114	115	148	192	208	180	175
147	157	227	208	180	150	141	158	147	168
149	202	199	197	152	152	130	164	139	124
151	218	208	270	251	161	94	134	135	118
153	145	145	148	128	166	167	211	187	186
156	162	172	171	190	168	176	197	208	190
163	89	120	116	133	175	200	198	164	168
167	104	184	171	199	-	-	-	-	-
171	176	169	193	191	-	-	-	-	-
Média	158,19	170,50	169,00	162,12	Média	161,79	180,00	173,21	170,29
Desvio Padrão	38,78	35,27	39,67	37,32	Desvio Padrão	45,26	29,46	32,25	31,91

n = número de pacientes

QUADRO 21. Níveis séricos de HDL-colesterol (mg/dL) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle n=16				Paciente	Grupo Estudo n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	31,0	33,0	33,0	34,0	121	45,0	55,0	55,4	54,0
127	45,0	47,0	52,0	50,0	123	34,0	58,0	75,0	63,0
136	47,0	70,0	66,0	70,0	126	44,0	37,0	44,0	54,0
139	17,0	19,0	21,0	22,0	129	41,0	44,0	56,0	65,0
140	44,0	41,0	47,0	43,0	131	65,0	88,0	84,0	89,0
143	34,0	26,0	48,0	37,0	138	15,0	19,0	25,0	28,0
144	45,0	39,0	41,0	42,0	142	50,0	60,0	44,0	44,0
145	34,0	48,0	36,0	34,0	148	24,0	30,0	30,0	29,0
147	31,0	56,0	58,0	42,0	150	15,0	44,0	39,0	46,0
149	47,0	37,0	49,0	47,0	152	11,0	23,0	24,0	21,0
151	47,0	55,0	67,0	71,0	161	25,0	37,0	31,0	28,0
153	33,0	36,0	41,0	36,0	166	40,0	57,0	44,0	30,0
156	52,0	52,0	50,0	46,0	168	39,0	42,0	44,0	46,0
163	26,0	40,0	39,0	34,0	175	42,0	48,0	41,0	47,0
167	24,0	31,0	35,0	38,0	-	-	-	-	-
171	30,0	33,0	41,0	31,0	-	-	-	-	-
Média	36,69	41,44	45,25	42,31	Média	35,00	45,86	45,46	46,00
Desvio Padrão	10,15	12,77	12,06	12,96	Desvio Padrão	15,27	17,56	17,46	18,50

n = número de pacientes

QUADRO 22. Níveis séricos de LDL-colesterol (mg/dL) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle n=16				Paciente	Grupo Estudo n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	84,8	101,4	96,6	98,6	121	153,4	155,0	130,2	132,8
127	75,8	70,6	68,6	52,8	123	71,8	118,4	92,6	93,2
136	152,0	147,2	124,8	119,5	126	112,8	125,6	107,0	110,4
139	103,0	87,0	89,2	97,8	129	103,6	152,4	152,4	159,0
140	137,6	133,6	111,4	106,2	131	81,2	91,8	79,4	68,8
143	141,2	113,8	106,2	131,2	138	41,0	62,4	87,2	83,0
144	113,8	127,4	86,4	62,4	142	133,6	105,0	127,8	95,8
145	73,0	60,6	62,4	71,0	148	114,0	133,4	100,6	98,4
147	119,0	154,0	137,2	128,6	150	69,2	92,0	84,0	91,0
149	126,6	140,6	130,0	67,4	152	81,2	119,8	80,4	80,4
151	152,8	130,0	172,2	151,8	161	51,6	68,8	82,2	71,8
153	86,0	90,6	87,8	78,6	166	108,2	129,2	120,0	133,8
156	101,4	104,0	113,2	129,6	168	124,0	142,6	153,0	128,4
163	50,8	70,4	68,0	82,6	175	141,8	134,4	11,4	103,6
167	66,6	148,0	116,2	149,4	-	-	-	-	-
171	116,0	118,8	127,4	134,8	-	-	-	-	-
Média	106,27	112,37	106,10	103,90	Média	99,10	116,49	108,44	103,60
Desvio Padrão	31,39	30,04	29,16	32,14	Desvio Padrão	33,98	28,91	25,62	26,36

n = número de pacientes

QUADRO 23. Níveis séricos de VLDL-colesterol (mg/dL) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle n=16				Paciente	Grupo Estudo n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
124	11,2	9,6	16,4	13,4	121	29,6	33,0	25,4	20,2
127	19,2	8,4	10,4	14,2	123	12,2	9,6	8,4	9,8
136	11,0	9,8	6,2	16,4	126	21,2	6,4	5,4	11,6
139	11,0	27,0	23,8	20,2	129	73,4	12,6	30,6	14,0
140	12,4	12,4	13,6	12,8	131	5,8	6,2	3,6	13,2
143	14,8	23,2	24,8	15,8	138	22,0	31,6	12,8	18,0
144	10,2	27,6	29,6	22,6	142	11,4	19,0	18,2	28,2
145	10,0	19,4	15,6	10,0	148	54,0	44,6	39,4	47,6
147	7,0	17,0	12,8	9,4	150	56,8	22,0	24,0	31,0
149	28,4	21,4	18,0	37,6	152	37,8	21,2	34,6	22,6
151	18,2	23,0	30,8	28,2	161	17,4	28,2	21,8	18,2
153	26,0	18,4	19,2	13,4	166	18,8	24,8	23,0	22,2
156	8,6	16,0	7,8	14,4	168	13,0	12,4	11,0	15,6
163	12,2	9,6	9,0	16,4	175	16,2	15,6	11,6	17,4
167	13,4	5,0	19,8	11,6	-	-	-	-	-
171	30,0	24,2	24,6	25,2	-	-	-	-	-
Média	15,22	17,00	17,65	17,60	Média	27,83	20,51	19,27	20,69
Desvio Padrão	7,16	7,15	7,58	7,52	Desvio Padrão	20,24	11,15	11,00	9,79

n = número de pacientes

QUADRO 24. Níveis séricos de triglicerídeos (mg/dL) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180.

Paciente	Grupo Controle n=16				Paciente	Grupo Estudo n=14			
	Tempo (dias)					Tempo (dias)			
	0	60	120	180		0	60	120	180
121	148	146	127	101	124	56	48	82	68
123	61	48	42	49	127	96	42	52	71
126	106	32	27	58	136	55	49	31	82
129	367	63	153	70	139	55	135	119	101
131	29	31	18	66	140	62	62	68	64
138	110	158	64	90	143	74	116	124	79
142	57	95	91	141	144	51	138	148	113
148	270	223	197	238	145	50	97	78	50
150	284	110	120	155	147	35	85	64	47
152	189	106	173	113	149	142	107	90	188
161	87	141	109	91	151	91	115	154	141
166	94	124	115	111	153	130	92	96	67
168	65	62	55	78	156	43	80	39	72
175	81	78	58	87	163	61	48	45	82
-	-	-	-	-	167	67	25	99	58
-	-	-	-	-	171	150	95	123	126
Média	139,14	101,21	96,36	103,42	Média	76,12	83,37	88,25	88,06
Desvio Padrão	101,21	54,34	55,03	48,94	Desvio Padrão	35,81	34,58	37,89	37,58

n = número de pacientes

QUADRO 25. Níveis séricos de cisteína (μM) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180 e do grupo dos indivíduos do grupo Controle hígido.

Paciente	Grupo Controle n=16				Paciente	Grupo Estudo n=14				Controle	hígido n=12
	Tempo (dias)					Tempo (dias)					
	0	60	120	180		0	60	120	180		
124	54,58	57,20	80,81	97,76	121	44,19	82,70	88,52	101,43	1	241,86
127	65,00	51,57	85,89	83,09	123	80,20	105,31	106,89	112,22	2	233,10
136	90,15	88,54	101,60	127,54	126	72,54	87,30	99,21	108,54	3	198,87
139	28,67	34,59	36,96	35,30	129	60,30	62,55	77,56	96,07	4	134,79
140	52,18	54,79	89,28	90,15	131	88,13	92,44	107,32	107,51	5	135,67
143	90,91	117,26	122,47	125,78	138	35,84	58,53	74,58	73,57	6	218,25
144	99,71	88,00	90,58	87,97	142	69,67	97,93	89,20	89,41	7	223,05
145	86,20	85,60	92,18	84,19	148	97,05	111,19	138,76	131,53	8	217,93
147	78,50	89,07	98,62	104,11	150	129,15	144,71	151,81	154,51	9	211,32
149	94,55	101,39	104,75	104,18	152	82,80	92,60	90,02	120,44	10	200,14
151	117,08	105,13	141,66	144,21	161	57,01	56,16	55,94	79,98	11	256,00
153	169,69	180,92	182,65	174,08	166	68,74	81,65	79,84	83,21	12	249,31
156	86,41	92,26	100,82	91,35	168	104,01	155,02	187,67	195,45	-	-
163	89,52	74,17	84,67	89,88	175	98,29	105,76	109,71	124,37	-	-
167	102,48	112,81	129,81	146,17	-	-	-	-	-	-	-
171	90,80	109,26	115,99	109,79	-	-	-	-	-	-	-
Média	87,28	90,78	103,67	105,97	Média	77,71	95,27	104,07	112,73	Média	209,76
Desvio					Desvio					Desvio	
Padrão	31,06	33,39	31,69	32,35	Padrão	24,89	28,90	34,73	32,35	Padrão	39,17

n = número de pacientes

QUADRO 26. Níveis séricos de glutathiona reduzida (μM) nos pacientes portadores do HIV submetidos à terapia anti-retroviral, dos grupos Controle e Estudo, nos tempos (dias) 0, 60, 120 e 180 e do grupo nos indivíduos do grupo Controle hígido.

Paciente	Grupo Controle n=16				Paciente	Grupo Estudo n=14				Controle	Controle hígido n=12
	Tempo (dias)					Tempo (dias)					
	0	60	120	180		0	60	120	180		
124	0,559	0,555	0,568	0,564	121	0,234	0,763	1,111	1,066	1	3,097
127	0,182	0,299	0,432	0,402	123	3,396	5,042	5,084	4,475	2	3,669
136	0,061	0,138	0,157	0,181	126	0,412	0,941	1,851	1,943	3	3,845
139	0,099	0,117	0,098	0,163	129	0,123	0,406	0,564	1,013	4	4,239
140	0,055	0,135	0,165	0,174	131	0,438	0,605	1,382	1,410	5	3,825
143	2,417	2,612	2,611	2,582	138	0,251	0,483	0,769	1,115	6	3,474
144	0,980	1,427	1,582	1,593	142	0,775	0,787	0,946	0,841	7	3,052
145	0,811	0,902	0,906	1,033	148	1,332	1,746	1,794	1,739	8	8,056
147	0,715	0,660	0,710	0,875	150	1,388	1,980	2,019	2,052	9	5,219
149	2,702	2,620	2,910	2,574	152	2,148	2,355	2,589	2,631	10	6,428
151	1,172	1,065	1,587	1,449	161	0,406	0,490	0,550	0,702	11	7,439
153	1,694	2,146	1,981	1,745	166	0,341	0,411	0,369	0,580	12	5,204
156	2,461	2,351	2,785	2,523	168	0,045	0,262	0,583	0,988	-	-
163	0,550	0,549	0,658	0,614	175	0,973	1,013	1,020	1,369	-	-
167	1,129	1,674	2,664	2,500	-	-	-	-	-	-	-
171	0,239	0,583	0,651	0,988	-	-	-	-	-	-	-
Média	0,989	1,114	1,266	1,247	Média	0,876	1,234	1,474	1,566	Média	4,812
Desvio Padrão	0,938	1,269	1,229	1,015	Desvio Padrão	0,891	0,903	1,004	0,911	Desvio Padrão	1,687

n = número de pacientes