

CORRELAÇÃO ENTRE IMUNOSSUPRESSÃO POR HIV E O DESENVOLVIMENTO DE INFECÇÕES OPORTUNISTAS EM PACIENTES ATENDIDOS EM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA DE BARBACENA-MG

Correlation between HIV immunosuppression and the development of opportunistic infections in patients treated at a reference outpatient clinic in Barbacena – MG

Geovana Karoline Rezende Reis¹ , Maria Fernanda Silva e Reis Alves¹ ,
Franciele Cecília Tavares Chaves¹ , João Pedro Abras Ferreira¹ , Luna Guimarães Gontijo¹ ,
Cristina Maria Bello¹ , Renato Santos Laboissière¹ .

1 Faculdade de Medicina
de Barbacena. Barbacena,
Minas Gerais – Brasil.

Autor correspondente:
Geovana Karoline
Rezende Reis. E-mail:
Reis.geovanar@gmail.com

RESUMO

Introdução: O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um vírus da família Retroviridae que possui tropismo pelos linfócitos T, que expressam CD4. Devido à sua replicação intracelular, ocorre a lise dessas células de defesa e, consequentemente, imunossupressão, denominada clinicamente como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Com o aumento da carga viral no organismo e diminuição de TCD4 o paciente se torna predisposto a desenvolver infecções oportunistas, tais como, candidíase oro-esofágica, tuberculose, pneumocistose, meningoencefalite criptocócica e toxoplasmose cerebral. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo principal correlacionar a imunossupressão causada pelo HIV e o desenvolvimento de infecções oportunistas, além de identificar os tipos de infecções mais frequentes, considerando os microrganismos e os sítios de infecção, e possíveis associações com a carga viral, o nível de TCD4 e com informações sobre o uso de terapia antirretroviral (TARV). **Metodologia:** Estudo observacional de corte transversal baseado na análise retrospectiva de prontuários eletrônicos e físicos dos pacientes portadores de HIV, armazenados no CTA (Centro de Testagem e Aconselhamento) de Barbacena – MG. Foi preenchida uma ficha de dados dos pacientes, contendo data de nascimento, data do diagnóstico, início de tratamento, presença ou não de comorbidades, uso de TARV e quais os medicamentos usados, níveis de CD4 e carga viral, data final do prontuário, desenvolvimento de infecção. **Resultados:** O estudo examinou prontuários de 135 pacientes com HIV, com idade mínima ao diagnóstico de 18 anos, armazenados no centro de referência. Dentre as variáveis sociodemográficas o sexo masculino foi o mais comum (61,5%), dentre as variáveis clínicas a comorbidade mais frequente foi a dependência química (32,1%), e a infecção por *Candida albicans* foi a infecção oportunista mais prevalente (31,9%). Totalizando 1.225 anos de acompanhamento para os 135 pacientes, aqueles sem infecção foram acompanhados por mais tempo, em meses, do que pacientes com infecção ($p=0,025$), seguindo o mesmo padrão para o tempo de tratamento em meses ($p=0,045$). Em contrapartida, a idade ao diagnóstico foi maior nos pacientes que apresentaram alguma infecção ($p=0,060$). A correlação entre infecções oportunistas e níveis de CD4 e carga viral foi vista no presente estudo, sendo a carga de CD4 máximo ($p=0,020$), mínimo ($p=0,010$) e médio ($p=0,008$) bem menor nos pacientes com infecção e o nível de carga viral maior ($p=0,040$), evidenciando o mesmo padrão que é visto na literatura. **Conclusão:** A partir dos resultados obtidos foi possível afirmar que houve correlação entre os níveis de CD4 e carga viral com o desenvolvimento de infecções oportunistas nos pacientes acompanhados no centro de referência. Diante dos valores máximos e mínimos de CD4 e carga viral o paciente era mais predisposto a alguns tipos de infecções, como os vistos no trabalho, candidíase oroesofágica, meningite criptocócica, neurotoxoplasmose, pneumocistose e herpes zoster.

Palavras-chave: HIV. SIDA. Infecções oportunistas. TCD4. Carga viral.

ABSTRACT

Introduction: The Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a virus from the Retroviridae family that has tropism for T lymphocytes expressing CD4. Due to its intracellular replication, the lysis of these immune cells occurs, leading to immunosuppression, clinically known as Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). With the increase in viral load in the body and the decrease in TCD4, the patient becomes predisposed to developing opportunistic infections such as oroesophageal candidiasis, tuberculosis, pneumocystosis, cryptococcal meningoencephalitis, and cerebral toxoplasmosis. **Objective:** This study aimed to correlate HIV-induced immunosuppression with the development of opportunistic infections, as well as identify the most frequent types of infections, considering the microorganisms and infection sites, and possible associations with viral load, TCD4 levels, and information on the use of antiretroviral therapy (ART). **Methods:** Observational cross-sectional study based on a retrospective analysis of electronic and physical medical records of HIV-positive patients stored at the Testing and Counseling Center (CTA) in Barbacena – MG. A data sheet was completed for each patient, including birth date, diagnosis date, treatment initiation, presence or absence of comorbidities, ART usage and specific medications, CD4 levels, viral load, final record date, and infection development. **Results:** The study examined medical records of 135 HIV-positive patients, with a minimum diagnosis age of 18 years, stored at the reference center. Among sociodemographic variables, male gender was the most common (61.5%), and among clinical variables, the most frequent comorbidity was substance dependence (32.1%), while *Candida albicans* was the most prevalent opportunistic infection (31.9%). A total of 1,225 patient-years of follow-up were analyzed, with those without infections being monitored longer ($p=0.025$) and undergoing treatment for a longer duration ($p=0.045$). Conversely, diagnosis age was higher in patients who developed infections ($p=0.060$). A correlation between opportunistic infections and CD4 levels/viral load was observed, with maximum CD4 levels ($p=0.020$), minimum ($p=0.010$), and average ($p=0.008$) being significantly lower in infected patients, while viral load was higher ($p=0.040$), following the same pattern observed in the literature. **Conclusion:** Based on the results obtained, it was possible to affirm that there is a correlation between CD4 levels and viral load with the development of opportunistic infections in patients monitored at the reference center. Given the maximum and minimum values of CD4 and viral load, patients were more predisposed to certain types of infections, such as those observed in this study: oroesophageal candidiasis, cryptococcal meningitis, neurotoxoplasmosis, pneumocystosis, and herpes zoster.

Keywords: HIV. AIDS. Opportunistic infections. CD4. Viral load.

INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) pertence à família *Retroviridae* e do gênero *Lentivirus*. A infecção por HIV segue três fases: infecção aguda, latência clínica e SIDA. A fase aguda, chamada Síndrome Retroviral Aguda (SRA), manifesta-se com febre, adenopatia, exantema e outros sintomas inespecíficos ¹. Durante a latência, a replicação viral continua, mas os sintomas são escassos. Na fase a qual a infecção pelo HIV evolui para Síndrome da Imunodeficiência Humana (SIDA), a imunossupressão é paralela à redução de células T (<200 céls/mm³) e aumento da carga viral (>20.000 cópias/mL) no sangue e leva ao surgimento de infecções oportunistas, acometendo especialmente os sistemas gastrointestinal, pulmonar e sistema nervoso central ². As infecções mais prevalentes incluem candidíase oroesofágica, pneumocistose, tuberculose, meningoencefalite criptocócica e toxoplasmose cerebral, comum em pacientes com TCD4 <100 céls/mm³ ³. O presente estudo engloba pacientes atendidos no centro de referência para testagem e aconselhamento da cidade de Barbacena-MG e sua macrorregião de 51 municípios do sudeste de Minas Gerais. O mesmo investiga o aumento entre imunossupressão e infecções oportunistas, considerando a carga viral, níveis de CD4 e adesão à terapia antirretroviral (TARV) dos pacientes, com o objetivo de embasar políticas públicas e estratégias de prevenção.

CASUÍSTICA

Foram analisados 135 prontuários armazenados no Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA) de Barbacena, Minas Gerais, que foram examinados no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2015. Esses pacientes foram incluídos no estudo com base nos critérios de idade mínima de 18 anos e diagnóstico confirmado de HIV, independente do sexo ou comorbidades. Foram excluídos prontuários com dados insuficientes.

MÉTODOS

Estudo observacional de corte transversal baseado na análise retrospectiva de prontuários eletrônicos e físicos dos pacientes portadores de HIV, armazenados no Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA) de Barbacena, Minas Gerais, que foram diagnosticados no período de janeiro 2005 a dezembro de 2015. A partir dos prontuários, foi preenchida uma ficha de dados de todos os pacientes incluídos no estudo com as seguintes variáveis: data de nascimento, data do diagnóstico, início do tratamento, presença ou não de comorbidades, uso de TARV e qual TARV foi utilizada, níveis de carga viral, níveis de CD4, data final dos dados, diagnóstico de infecções oportunistas, desenvolvimento de neoplasias, desfecho final. As variáveis de estudo constantes dos prontuários foram transcritas para fichas e posteriormente para planilha eletrônica e processados em software estatístico STATA v 9.2. Foram produzidas tabelas do tipo linhas por colunas com

frequências absoluta e relativa. Foram calculadas medidas de tendência central, dispersão e posição das variáveis quantitativas. A existência de relação entre variáveis de estudo foi medida através de testes de Qui-quadrado, Wilcoxon, teste U Mann-Whitney e análise de variância, conforme indicação. Foram consideradas significativas as diferenças observadas com valor $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta características sociodemográficas, idade ao diagnóstico e sexo, e clínicas, comorbidades e uso regular de TARV, dos 135 pacientes incluídos neste estudo. Quanto ao gênero, o sexo mais prevalente foi o masculino, representando 61,5%. Em relação a idade, a média foi de 34,6 com desvio padrão de 11,9 anos. Das comorbidades analisadas, a mais comum entre os pacientes foi a dependência química. O uso regular da TARV foi analisado em 59,3% dos pacientes, dentre eles 54,8% apresentaram algum tipo de infecção durante o tratamento. Das infecções oportunistas a candidíase foi a mais prevalente, caracterizando 31,9% dos pacientes que desenvolveram alguma infecção.

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes (n = 135).

Variáveis	Valores
Sociodemográficas	
Idade ao diagnóstico, anos	34,6 ± 11,9
Sexo masculino	83 (61,5)
Sexo feminino	52 (38,5)
Clínicas	
Presença de comorbidades	53 (39,3)
Hipertensão	13 (24,5)
Transtornos do humor	9 (17,0)
Diabetes Mellitus	5 (9,4)
Dislipidemia	5 (9,4)
Dependência química	17 (32,1)
Comorbidades diversas	17 (32,1)
Uso regular da TARV	80 (59,3)
Infecção oportunista	47 (34,8)
Candidíase	15 (31,9)
Sífilis	10 (21,3)
Tuberculose	6 (12,8)
Toxoplasmose	9 (19,1)
Infecções diversas	27 (57,4)

Valores expressos em média ± desvio padrão ou número (porcentagem). TARV: Terapia antirretroviral

A Tabela 2 faz uma análise por ano de acompanhamento de cada paciente, totalizando 1.225 anos para os 135 pacientes, para detalhar as variáveis ao longo do tempo, considerando a possível variação nos resultados durante o período de acompanhamento. A média de acompanhamento por paciente foi de 9,07 anos. Em relação ao gênero a média de anos sobressaiu no sexo masculino, com 738 anos. No decorrer do acompanhamento das pacientes do sexo feminino, 11,3% dos anos foram detectadas infecções oportunistas. Os pacientes apresentaram em 41,5% dos anos algum tipo de comorbidade, sendo 12,8% para pacientes com comorbidades e infecções oportunistas e 12,3% para pacientes sem comorbidades e infecções oportunistas. Na maioria dos anos de acompanhamento (93,6%), os pacientes estavam em uso de TARV, dentre os quais houve o diagnóstico de infecções oportunistas em 12,4%. Houve diferença estatisticamente de infecções oportunistas em pacientes em uso regular ou não de TARV ($p=0,247$), porém sem significância, tendenciando para pacientes sem tratamento regular com TARV (16,9% *versus* 12,4%) corroborando para o que a literatura já retrata.

Tabela 2. Distribuição da frequência de infecções oportunistas de acordo com as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes durante o acompanhamento anual.

Variáveis	Com Infecção	Sem Infecção	Total	Valor de p
Sexo Feminino	55 (11,3)	432 (88,7)	487 (39,8)	0,304
Sexo Masculino	98 (13,3)	640 (86,7)	738 (60,2)	
Presença de comorbidades	65 (12,8)	444 (87,2)	509 (41,5)	0,802
Pacientes sem uso de TARV	13 (16,9)	64 (83,1)	77 (6,4)	0,247
Pacientes em uso de TARV	140 (12,4)	993 (87,6)	1133 (93,6)	
Uso irregular da TARV	29 (13,9)	180 (86,1)	209 (18,3)	0,437
Uso regular da TARV	111 (11,9)	820 (88,1)	931 (81,7)	

Valores expressos em número (porcentagem) TARV: Terapia antirretroviral

A Tabela 3 associa variáveis de tempo com infecções oportunistas, sendo que pacientes com infecções oportunistas tiveram tempo mediano de acompanhamento de 62,3 meses, enquanto aqueles sem infecção apresentaram um tempo mediano maior de 71,9 meses ($p=0,025$). O tempo de tratamento para

pacientes infectados foi de 53,1 meses, enquanto os não infectados foi maior, 60,3 meses.

Tabela 3. Associação das variáveis de tempo com infecções oportunistas expressa em mediana e intervalo interquartil

Variáveis	Com Infecção	Sem Infecção	Valor de p
Idade ao diagnóstico da infecção do HIV	37 (30-41)	34 (28-42)	0,060
Tempo de acompanhamento (em meses)	62,3 (14,9-116,1)	71,9 (35,7-117,1)	0,025*
Tempo de tratamento (em meses)	53,1 (10-101,7)	60,3 (25,9-105,8)	0,045*

Valores expressos em mediana (intervalo interquartil) HIV: Vírus da imunodeficiência humana

* $p \leq 0,05$

A Tabela 4 indica que os pacientes com infecções apresentaram durante o estudo níveis de CD4 menores que aqueles que não se contagiaram. A mediana do nível de CD4 máximo foi de 429 céls/mm³ para pacientes com infecções e 521 céls/mm³ para pacientes sem infecção ($p=0,020$). Seguindo a mesma tendência em relação aos níveis de carga viral, sendo níveis máximos nos pacientes contagiados, intervalo interquartil de 0 a 4548,5 cópias/mL, sendo 0 a 147,7 cópias/mL para pacientes sem algum tipo de infecção.

Tabela 4. Associação entre as variáveis laboratoriais e infecções oportunistas, expressa em mediana e intervalo interquartil

Variáveis	Com Infecção	Sem Infecção	Valor de p
Nível de CD4 máximo	429 (236-671)	521 (314-768)	0,020*
Nível de CD4 mínimo	411,5 (206,5-666,5)	494 (296-727)	0,010*
Nível de CD4 médio	428 (208-677,5)	527,5 (318,5-755,25)	0,008*
Nível de carga viral máxima	0 (0-4548,5)	0 (0-147,7)	0,040*

CD4: LinfócitosTCD4

* $p \leq 0,05$

O Gráfico 1 (GRÁFICO 1) representa em porcentagem os pacientes acompanhados a cada ano, prevalecendo uma média para o ano de 2017, com 104 pacientes. Vale ressaltar que, nos anos de pandemia (2020-2021), houveram apenas 17 pacientes acompanhados, com média de infecções de 11,8% e 6,3%, respectivamente.

Figura 1 - Percentual de pacientes com infecções por ano.



*dados expressos em porcentagem

DISCUSSÃO

A partir da Tabela 1 o estudo conseguiu analisar que o sexo mais comum foi o masculino e que a comorbidade mais prevalente foi a dependência química. De acordo com Guerreiro e Ayres (2024), o sexo masculino possui mais predisposição para adquirir infecções sexualmente transmissíveis e, consequentemente infecções oportunistas em eventos futuros, pela alta exposição a situações de risco ⁴. O mesmo ocorre com o efeito da cocaína e álcool etílico em dependentes químicos, reduzindo a capacidade de discernimento do usuário, deixando-o vulnerável a situações de risco ⁵.

A infecção mais recorrente nos pacientes portadores de HIV foi a candidíase, indicando os primeiros sinais clínicos da imunossupressão, causada principalmente pelo fungo *Candida albicans*, um organismo comensal no corpo humano, que faz parte da microbiota natural da cavidade oral, trato gastrointestinal, respiratório e geniturinário. Em pacientes imunossuprimidos pelo HIV, a manifestação esofágica é a forma mais comum. O desenvolvimento do comensalismo para uma doença infecciosa depende diretamente da integridade do sistema imunológico, dessa forma, essa infecção se relaciona diretamente com níveis de TCD4 20.000 cópias/mL) ^{6,7}.

A imunossupressão grave começa quando os níveis de CD4 do paciente está inferior a 100 células/mm³ chegando a níveis indetectáveis. Quando isso acontece, algumas infecções oportunistas mais graves começam a se instalar como neurotoxoplasmose, meningite criptocócica, herpes zoster e pneumocistose. As manifestações do sistema nervoso central, quando instaladas geram danos neurológicos significativos e podem levar até mesmo à morte ^{8,9}. As manifestações pulmonares já estão mais relacionadas com a morbimortalidade de pacientes com HIV, devido à rápida progressão para insuficiência respiratória aguda ¹⁰.

O curso da doença depende da adesão do paciente ao tratamento proposto para ele, com isso o estudo quis analisar o uso regular ou não da TARV, comparando entre esses pacientes a presença ou não de infecções oportunistas, sendo analisado 13,9%

dos anos para uso irregular com infecção e 11,9% dos anos para uso regular ($p=0,437$). Acredita-se que essa é uma variável que possui relação direta com o relato do paciente para o médico, porém não anula a importância do uso regular da TARV para diminuir a morbimortalidade dos pacientes HIV positivos ¹⁰.

Além disso, o estudo corroborou com a literatura quando analisou que os marcadores de CD4 e carga viral estão relacionados com a imunossupressão grave do paciente e, consequentemente, com o desenvolvimento de infecções oportunistas. Os níveis baixos de CD4 e altos de carga viral foram fatores relevantes estatisticamente ($p=0,010$ versus $p=0,040$).

Dentre os anos analisados, destaca-se os anos de pandemia provocada pelo vírus SARS-COV-2, que iniciou no ano de 2020 e impactou negativamente o acompanhamento e diagnóstico dos pacientes com HIV positivos. Durante os anos de pandemia (2020-2021) apenas 17 pacientes foram analisados dentre os 1.225 anos analisados, enquanto a média de acompanhamento dos outros anos foi de 64 anos/ano.

Na região de Barbacena, em Minas Gerais, diversas instituições têm desempenhado um papel fundamental na conscientização e prevenção de infecções sexualmente transmissíveis, especialmente do HIV/SIDA. A Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME), o Centro Universitário Presidente Antônio Carlos (UNIPAC), a Associação Barbacenense de Ação Contra a AIDS (ABBA) e o Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA) têm liderado iniciativas como workshops sobre IST's, projetos de extensão, campanhas de conscientização, distribuição de preservativos, testes rápidos e assistência especializada para a população vulnerável e sexualmente ativa. Com apoio do Sistema Único de Saúde (SUS), essas ações demonstram eficácia na redução das infecções oportunistas entre pacientes soropositivos e contribuem significativamente para o controle da epidemia na região.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos nesta pesquisa, a doença HIV/SIDA continua sendo um grande desafio para a saúde pública tanto em relação a adesão ao tratamento quanto em relação à atenção primária, sendo essencial implementar políticas públicas que identifiquem e resolvam essas carências e forneça o diagnóstico precoce e tratamento necessário.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira RCS, Riffel A, Sant'Ana AEG. HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. Quim Nova. 2010; 33(8):1743-55.
2. Murray PR, Rosenthal KS; Pfaller MA. Microbiologia médica básica. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2018.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos.

Brasília: Ministério da Saúde; 2018.

4. Guerriero I, Ayres JRCM, Hearst N. Masculinidade e vulnerabilidade ao HIV de homens heterossexuais. Rev Saude Public. 2002; 36(4 Suppl): 50-60.
5. Malbergier A, Cardoso LRD. Problemas específicos: Aids e álcool. In: Andrade AGA, Anthony JC, Magalhães C. Álcool e suas consequências: uma abordagem multiconceitual. Barueri: Manole; 2009.
6. Veras JS, Almeida EPO, Dantas MM, Medeiros RC, Costa JO. Doenças oportunistas em portadores de HIV/AIDS e cuidados da equipe de saúde. Id on Line Rev Mult Psic. 2020; 14(50): 1349-61.
7. Rossi T, Lozovoy MAB, Silva RV, Fernandes EV, Geraldino TH, Costa IC, *et al.* Interações entre candida albicans e hospedeiro. Rev Bras Anal Clín. 2011; 32(1): 15-28.
8. Machado HAS. Prevalência do antígeno criptocócico utilizando lateral FlowAssay (LFA) no screening de pacientes com HIV/AIDS [Dissertação]. Teresina: Instituto Oswaldo Cruz; 2015.
9. Fiorillot AM, Lima RHP, Martinez R, Levy CE, Takayanagui OM, Barbieri Neto J. Meningite Criptocócica: aspectos clínicos, evolutivos e histopatológicos segundo a condição predisponente. Rev Soc Bras Med Trop. 1990; 23(1): 19-25.
10. Fagundes VHVM, Oliveira JHT, Vieira S, Spack Junior M, Pupulin ART. Infecções oportunistas em indivíduos com infecção pelo HIV e relação com uso de terapia antirretroviral. Acta Scientiarum. Health Sciences. 2010; 32(2): 141-150.