

Odília da Conceição Custódio Vieira Lopes

**AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE DIARRÉIA
EM PACIENTES COM HIV/AIDS EM SERVIÇO
DE REFERÊNCIA EM BELO HORIZONTE, 2007**

Belo Horizonte

2009

Odília da Conceição Custódio Vieira Lopes

**AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE DIARRÉIA EM PACIENTES COM
HIV/AIDS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM BELO HORIZONTE,
2007**

*Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do
Programa de Pós-graduação em Ciências da
Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais,
como requisito parcial para a obtenção do título de
Mestre em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina
Tropical*

Orientador: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2009



**Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infectologia e Medicina Tropical**

**Prof. Ronaldo Tadêu Pena
Magnífico Reitor**

**Prof.^a Elisabeth Ribeiro da Silva
Pró-Reitora de Pós-Graduação**

**Prof. Francisco José Penna
Diretor da Faculdade de Medicina**

**Prof. José Carlos Bruno da Silveira
Chefe do Departamento de Clínica Médica**

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha - Coordenador

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr. - Sub-coordenador

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. José Roberto Lambertucci

Prof. Ricardo Amorim Correa

Jader Bernardo Campomizzi (Representante. Discente)

DEDICATÓRIA

Aos meus pais

Hoje apenas habitantes da minha memória afetiva

**Ao meu filho Weza, a grande benção que Deus me concedeu e tanta alegria me
tem dado me fazendo nascer de novo**

**A todas as pessoas que de uma maneira ou de outra compartilham comigo
minha vida por serem elas que me possibilitam ser o que sou e fazer o que
faço. O meu muito obrigado**

Agradecimentos

A Deus, porque sem Ele, nada seria possível.

Ao Professor Manoel Otávio da Costa Rocha, pela orientação, disponibilidade e o compromisso de ensinar as possibilidades e os limites da metodologia científica e incentivo ao cumprimento dos meus objetivos.

À Doutora Tânia Marcial, pela sua amizade, seriedade e envolvimento no projeto.

Ao Doutor Marcelo Silva, pelo grande apoio, e valiosa contribuição para a realização desta dissertação.

Ao Doutor Felipe Barbosa pela compreensão e ajuda em repartir meus esforços na elaboração deste trabalho.

A Doutora Ehideé Gómez La Rotta, pela sua dedicação e firmeza na concretização deste trabalho.

Ao acadêmico Matheus Cabral Timóteo pela valiosa ajuda na elaboração do banco de dados e revisão bibliográfica.

Aos pacientes, que me incentivaram para aprendizagem e melhoramento da minha formação.

Aos trabalhadores do SAME, pelo grande acolhimento, contribuição e ajuda para a realização deste trabalho.

Aos meus irmãos, pelo apoio, dedicação e pela cumplicidade de atingirmos sempre patamares mais altos. Vocês mais uma vez me compreenderam.

Ao meu esposo, pela paciência e estímulo, impulsionando-me sempre para novas conquistas.

À Natália, minha amiga e companheira nas frentes do saber, caminhando lado a lado desde a licenciatura, vida militar e atualmente no mestrado, compartilhando o que a vida nos reservou, longe do nosso habitat e família.

***“BENDITA É A CURIOSIDADE
QUE SE CURVA À SABEDORIA
DOS POVOS SOFREDORES”
Prof. Dr. Carlos da Silva Lacaz***

RESUMO

LOPES, O.C.C.V. **Avaliação da prevalência de diarreia em pacientes com HIV/Aids em serviço de referência em Belo Horizonte, 2007.** 96 f Dissertação (Mestrado) . Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.

INTRODUÇÃO: A diarreia é, ainda, uma manifestação importante nos pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida. Sua origem é multifatorial e inclui entre essas causas: as infecciosas, as inflamatórias e as secundárias ao tratamento com os antirretrovirais. A doença pelo HIV também determina falência progressiva das funções fisiológicas e imunológicas do trato gastrointestinal, o que produz nos pacientes má-absorção, perda de peso e desenvolvimento de infecções oportunistas e doenças malignas do intestino. Ainda que conheçamos suas causas, não contamos com dados da prevalência da mesma depois da inclusão na terapêutica dos antirretrovirais de alta potência. **OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho foi avaliar a prevalência de diarreia e seus fatores associados e a conduta adotada para seu manejo em pacientes internados com HIV/Aids. **PACIENTES E MÉTODOS:** Realizou-se pesquisa em prontuários médicos de pacientes internados em 2007 no Hospital Eduardo Menezes, em Belo Horizonte. Foram incluídos no estudo 365 pacientes. **RESULTADOS:** A idade variou de 18 a 78 anos, com média de 40,63 anos. O sexo masculino esteve em maior proporção, com 253 casos (69,3%). O tempo médio de hospitalização foi de $28,04 \pm 1,72$ dias. Dos pacientes incluídos no estudo, 55 (15,1%) culminaram em óbito. A principal via de transmissão foi via heterossexual. Foram relatados 117 casos de diarreia (32,05%) e, destes, 48 (41,03%) apresentaram diarreia crônica. A diarreia foi responsável por 16,16% das internações. O agente etiológico mais freqüente foi o *Cryptosporidium*, em 12,0% dos casos. Registro de boa adesão e uso de atazanavir foram fatores protetores para o desenvolvimento de diarreia. **CONCLUSÃO:** Diarreia foi importante causa de morbidade em pacientes com HIV/Aids. A prevalência de diarreia foi mais freqüente entre os pacientes com registro de má adesão ao tratamento anti-retroviral.

Palavras-chave: HIV, Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, Diarreia, Diarreia/Etiologia, Brasil

ABSTRACT

LOPES, O.C.C.V. **Assessment of the Prevalence of Diarrhea in Patients with HIV/Aids in a Reference Hospital in Belo Horizonte, 2007.** 96p. Dissertation (Master's Degree). School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.

INTRODUCTION: Diarrhea still remains as an important manifestation in HIV patients. The origin of diarrhea is multifactorial and can be grouped in: infectious, inflammatory, and secondary to antiretroviral therapy. HIV also leads to a progressive failure of physiological and immunological functions of the gastrointestinal tract, leading to malabsorption, weight loss and development of opportunistic infections. Despite the knowledge of its causes, data regarding the prevalence and factors associated with diarrhea after the introduction of HAART are scarce. **OBJECTIVE:** Assess the prevalence of diarrhea and its associated factors and evaluate the management given to HIV/Aids inpatients with diarrhea. **PATIENTS & METHODS:** Medical records of patients hospitalized with HIV/Aids during 2007 in Hospital Eduardo Menezes (Belo Horizonte, MG) were analyzed. 365 patients were included in the study. **RESULTS:** Age ranged from 18 to 78 years, with a mean of 40.63 years. 253 cases (69.3%) were men. Mean hospitalization time was 28.04 ± 1.72 days. During the hospitalization, 55 (15.1%) deaths were observed. The main mode of infection was heterosexual sex transmission. 117 (32.05%) patients had diarrhea, of which 48 (41.03%) had chronic diarrhea. The main etiological agent was *Cryptosporidium*, seen in 12.0% of all cases. Adherence to therapy and atazanavir were protecting factors for the development of diarrhea. Diarrhea led to longer hospitalization times. **CONCLUSION:** Diarrhea is an important cause of morbidity in patients with HIV. Diarrhea was associated with worse adherence to therapy.

Keywords: HIV, Syndrome of Acquired Immunodeficiency, Diarrhea/Etiology, Brazil

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Diagrama ilustrando o sistema PINES.....	30
FIGURA 2 - Trato gastrointestinal mostrando atuação de diferentes patógenos causando diarreia.	31
FIGURA 3 - Histograma da contagem de células T CD4+ em pacientes internados com HIV/Aids. Em destaque pacientes com CD4+ abaixo de 200 células/ μ L - HEM - 2007.....	59
FIGURA 4 - Histograma do tempo de início de ARV em pacientes internados com HIV - HEM - 2007.....	60
FIGURA 5 - Índice de Massa Corporal (IMC) de acordo com presença ou não de diarreia em pacientes internados com HIV – HEM - 2007.....	64
FIGURA 6 - Tempo de hospitalização de acordo com presença ou não de diarreia em pacientes com HIV – HEM - 2007	64
FIGURA 7 - Comparação da contagem de linfócitos T CD4+ em pacientes com e sem diarreia internados com HIV. HEM, 2007.....	65
FIGURA 8 - Comparação da carga viral de HIV em pacientes com e sem diarreia internados com HIV. HEM, 2007	66

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 Agentes infecciosos causadores de diarreia.....	32
QUADRO 2 Agentes etiológicos mais comumente relacionados à diarreia no paciente com AIDS.....	38

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Quantificação de dados faltosos em prontuários de pacientes internados com HIV - HEM - 2007.....	55
TABELA 2	Distribuição das internações hospitalares de pacientes com HIV, segundo a idade - HEM - 2007.....	56
TABELA 3	Distribuição dos sexos dos parceiros para homens e mulheres internados com HIV. HEM, 2007	56
TABELA 4	Distribuição das internações hospitalares de pacientes com HIV/Aids apresentando quadro de diarreia, segundo o uso de drogas ilícitas - HEM - 2007	57
TABELA 5	Substâncias utilizadas por pacientes com HIV/Aids com relato de uso de drogas ilícitas - HEM - 2007	57
TABELA 6	Distribuição das internações hospitalares de pacientes com HIV/Aids segundo o meio de transmissão - HEM - 2007	58
TABELA 7	Distribuição das internações hospitalares de pacientes com HIV/Aids, segundo o tempo de diagnóstico. HEM, 2007.....	58
TABELA 8	Distribuição das internações hospitalares de pacientes com HIV/Aids em uso de ARV, segundo a registro de má-adesão – HEM - 2007.....	60
TABELA 9	Uso de esquemas profiláticos em pacientes internados com HIV/Aids –HEM - 2007	61
TABELA 10	Distribuição dos pacientes internados com HIV e diarreia de acordo com a etiologia desta - HEM, 2007.....	62
TABELA 11	Métodos propedeuticos empregados em pacientes inernados com HIV e diarreia - HEM - 2007	62
TABELA 12	Comparação de pacientes que receberam ou não tratamento específico e melhora do quadro de diarreia- HEM - 2007	63
TABELA 13	Comparação de tratamento de prova e específico em pacientes internados com HIV e diarreia. HEM, 2007.....	63
TABELA 14	Fatores associados à ocorrência de diarreia em pacientes internados com HIV. HEM, 2007	66
TABELA 15	Medicamentos antirretrovirais associados à ocorrência de diarreia em pacientes internados com HIV. HEM, 2007.....	67

TABELA 16 Esquemas profiláticos associados à ocorrência de diarreia em pacientes internados com HIV. HEM, 2007	67
TABELA 17 Resultado de regressão logística para ocorrência de diarreia em pacientes internados com HIV. HEM, 2007	68

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC	- Lamivudina
ADN	- Ácido desoxirribonucléico
ADT	- Atendimento domiciliar terapêutico
AIDS	- <i>Acquired immunodeficiency virus</i>
ARN	- Ácido ribonucléico
ARV	- Antirretrovirais
AZT	- Zidovudina
CD4	- Receptor celular de superfície de linfócitos T auxiliares
CMV	- Citomegalovírus
DDC	- Zalcitabina
DDI-	Didanosina
DLV	- Delavirdina
DPOC	-Doença pulmonar obstrutiva crônica
EAEC	- <i>Escherichia coli</i> enteroagregativa
EFV	- Efavirenz
FHEMIG	- Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
HAART	- Terapia antirretroviral altamente ativa
HEM	- Hospital Eduardo de Menezes
HIV	- Human immunodeficiency virus
I. C.	- Intervalo de confiança
I.O.	- Infecção oportunista
IL	- Interleucina
IP	- Inibidor de protease
ITRN	- Inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo
ITRNN	- Inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo
LOG	- Logaritmo
MAC	- Complexo <i>Mycobacterium avium</i>
MAI	- <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>
MEC	- Ministério de Educação e Cultura
MS	- Ministério da Saúde
NFV	-Nelfinavir

NVP	- Nevirapina
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PCP	- Pneumonia por <i>Pneumocistis jirovecii</i>
PCR	- Proteína C reativa
R.R.	- Risco relativo
RTV	-Ritonavir
SAE	- Serviço de Assistência Especializada
SAME	- Serviço de Arquivo Médico
SQV	- Saquinavir
SUS	- Sistema Único de Saúde
UDI	- Usuário de drogas injetáveis

SUMÁRIO

RESUMO.....	6
ABSTRACT	7
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	8
LISTA DE QUADROS	8
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1 HIV	21
2.1.1 Epidemiologia	21
2.1.2 Patogênese e História Natural	23
2.1.3 Tratamento	26
2.2 Diarréia.....	28
2.2.1 Definição.....	28
2.2.2 Patogênese.....	28
2.2.3 Etiologia	32
2.2.4 Tratamento	34
2.3 HIV e Diarréia.....	35
2.3.1 Epidemiologia	35
2.3.2 Etiologia	37
2.3.3 Abordagem diagnóstica	43
2.3.4 Tratamento	45
3 OBJETIVOS	48
3.1 Objetivo Geral	48

3.2 Objetivos Específicos	48
4 PACIENTES E METODOS.....	50
4.1 Tipo de Estudo	50
4.2. População Estudada	50
4.3 Critérios de Inclusão	50
4.4 Critérios de Exclusão	50
4.5. Definição do Evento	51
4.5.1 Diarréia aguda	51
4.5.2. Diarréia crônica.....	51
4.6 Descrição do Local.....	51
4.7 Fontes de Dados.....	52
4.8 Análise Estatística	53
4.9 Pesquisa Bibliográfica.....	53
4.10 Considerações Éticas	53
5 RESULTADOS	55
5.1 Qualidade dos dados	55
5.2 Características Gerais da Amostra	56
5.3 Diarréia em pacientes com HIV.....	61
5.4 Fatores associados a diarréia	65
6 DISCUSSÃO	70
6.1 Aspectos Metodológicos	70
6.2 Características gerais da amostra.....	70
6.3 Infecção pelo HIV	71
6.4 Diarréia em pacientes com HIV.....	72
6.5 Fatores associados à diarréia	74
6.6 Relevância e abrangência do estudo.....	74

7 CONCLUSÕES	76
8 PROPOSIÇÕES E RECOMENDAÇÕES	78
9 Referências Bibliográficas	80
APÊNDICE A – Protocolo de pesquisa	90
ANEXO A - Parecer da comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais	93

Introdução

1 INTRODUÇÃO

Pacientes com HIV/Aids frequentemente apresentam-se com diarreia, que, nesta população, pode ser atribuída a agentes infecciosos, doenças gastrointestinais malignas, enteropatia associada ao HIV, ao uso de medicamentos, ou ser considerada idiopática quando a causa não é determinada (SHERMAN e FISH, 2000). Pode ser considerada como multifatorial, sendo comumente observado a má absorção de gorduras, independentemente do uso de terapia antirretroviral combinada HAART (POLES *et al.*, 2001).

Estudo caso-controle mostrou que pacientes HIV positivos apresentam diarreia com maior prevalência que os controles sadios (28.2% vs.7,1%, $P<0.001$), entendendo-se como diarreia a presença de três ou mais evacuações por dia nos últimos sete dias, tendo-se encontrado diferença de 21.1% entre os dois grupos (IC 95%, 14.3% a 28.0%). (SIDDIQUI *et al.*, 2007)

Na fase em que a imunossupressão não é tão importante ($CD4>400$ células/ μ L), quadros autolimitados e mais brandos de diarreia, causados por germes comuns, são a regra. Nas fases mais avançadas ($CD4<100$ células/ μ L), patógenos oportunistas, como o citomegalovírus (CMV) e o *Micobacterium avium* complex (MAC), geram sintomas gastrointestinais como parte de infecção sistêmica (WILCOX *et al.*, 1996).

Antes da introdução da terapia antirretroviral combinada (HAART) nos países desenvolvidos, a diarreia ocorria em cerca de 50 a 60% dos pacientes (RABENECK *et al.*, 1993; WEBER *et al.*, 1999; ROSSIT *et al.*, 2009). Em países tropicais em desenvolvimento, a ocorrência de diarreia era praticamente universal, atingindo em torno de 95% dos pacientes infectados pelo HIV (COLEBUNDERS *et al.*, 1987; WEBER *et al.*, 1999). Segundo WEBER (1999) e CALL *et al.* (2000), a diarreia é mais frequente em pacientes com maior grau de imunodeficiência; em acompanhamento realizado pelo período de três anos, a alteração ocorreu em 96% dos pacientes com contagem de linfócitos $CD4+$ menor que 50 células/ μ L.

Na era pré-HAART, a causa infecciosa de diarreia era a mais importante, em torno de 50 a 85% dos casos, sendo os 15 a 50% remanescentes considerados como de origem idiopática (RENE *et al.*, 1989). Observou-se, ainda, que a sobrevida era menor nos pacientes que apresentavam diarreia infecciosa (BLANSHARD e GAZZARD, 1995).

A introdução da HAART representou enorme mudança de paradigma no tratamento da infecção pelo HIV/Aids, sendo fator fundamental para diminuição das suas morbidade e mortalidade. Ao contrario da era pre-HAART, existem poucos estudos para determinação de incidência e etiologia de diarreia após a introdução desta forma de terapia. A incidência do problema é ainda considerada alta, muito provavelmente estando mais relacionada a causas não-infecciosas. (POLES *et al.*, 2001; SIDDIQUI *et al.*, 2007)

A diarreia crônica acarreta importante impacto na qualidade de vida, contribui para ocorrência de desnutrição e perda de peso e tem sido considerada como um indicador de progressão da imunodeficiência, além de ter sido demonstrado estar associada com menor sobrevida. (SHERMAN e FISH, 2000).

Considera-se que a determinação da causa da diarreia seja importante, por razões terapêuticas (SHERMAN e FISH, 2000)).

Diversos protocolos clínicos têm sido publicados para o manejo e orientação de condutas na diarreia em pacientes com HIV/Aids (COHEN *et al.*, 2001; OLDFIELD, 2002). As estratégias visam preferencialmente o isolamento do agente por meio de exames não invasivos, como o estudo das fezes, utilização de tratamento empírico, seguido da realização de exames invasivos, como exames endoscópicos com biópsia. O *Cryptosporidium sp* é o agente mais comumente isolado nesses casos, nos países em desenvolvimento (KATZ e TAYLOR, 2001).

SIDDIQUI *et al.* (2007), em estudo realizado para avaliação do impacto de diarreia na qualidade de vida de pacientes com HIV/Aids na era pós-HAART, encontraram como fatores de risco independentes para o desenvolvimento do problema o uso de inibidores da protease e idade igual ou maior que 60 anos.

Considerando-se as regiões brasileiras, entre 1980 e junho de 2008 houve 18.155 casos de HIV/Aids identificados na Região Norte (4%), 58.348 no Nordeste (12%), 305.725 na Região Sudeste (60%), 95.552 na Região Sul (19%) e 28.719 no Centro-Oeste (6%). (BRASIL, 2008)

No entanto, não são conhecidos os dados sobre a prevalência e etiologia de diarreia em pacientes com HIV/Aids, após a distribuição gratuita dos antirretrovirais. É possível que a condição social desses pacientes, associada à alta prevalência de parasitoses intestinais em nosso meio, possa influenciar na etiologia e prevalência de diarreia no contexto referido.

A diarreia constitui marcador independente de mau prognóstico em pacientes com HIV/Aids (SIDDIQUI *et al.*, 2007), além de acarretar substancial perda de horas de trabalho e marcada diminuição da qualidade de vida, quando é feita comparação com pacientes sem diarreia.

Com vista nesses fundamentos e referenciais, a realização deste trabalho visou esclarecer a prevalência, a conduta diagnóstica, a importância clínica e fatores associados com a ocorrência de diarreia em pacientes internados em serviço de referência de HIV/Aids no ano de 2007.

Revisão da Literatura

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HIV

A Aids foi reconhecida pela primeira vez em homens homossexuais nos Estados Unidos em 1981(CDC, 1981). Desde então, a infecção pelo HIV explodiu nas últimas décadas a ponto de se tornar a pior epidemia do século XX. Com mais de 35 milhões de fatalidades, se equipara com a pandemia de influenza do início do século XX e à peste bubônica no século XIV(CDC, 2006). O HIV continua a afetar desproporcionalmente algumas regiões geográficas (ex.: África subsaariana e Caribe) e subpopulações (ex.: mulheres na África subsaariana, homens que fazem sexo com homens (MSM) e usuários de drogas injetáveis)(CDC, 2006).

2.1.1 Epidemiologia

Em dezembro de 2007, foi estimado que haviam 33 milhões de pessoas com HIV, e mais de 35 milhões morreram desde o início do surgimento da epidemia. Dos 33 milhões, 22,5 milhões viviam na África subsaariana, onde a taxa de prevalência nos adultos era de 5,0%; a prevalência na África subsaariana parece ter se estabilizado principalmente pela redução da incidência e pelo aumento do número de pessoas infectadas com acesso ao tratamento. Mais do que metade das pessoas que têm HIV são mulheres. Estima-se que 15 milhões de crianças tornaram-se órfãs por morte prematura de ambos os pais devido à Aids, colocando enorme responsabilidade nas comunidades (WHO, 2007).

O Brasil, Argentina, Colômbia e México concentram dois terços dos 1,7 milhões dos casos de infecção pelo HIV/Aids da América Latina, estimados em 2006 (WHO, 2006)

Investimentos – O governo brasileiro investiu US\$ 22.220 milhões em saúde em 2004. Em 2006, foram gastos com Aids US\$ 550,4 milhões e US\$ 427 milhões foram dispendidos com a aquisição de medicamentos antirretrovirais O gasto por internação por Aids no SUS foi de R\$ 23,2 milhões de janeiro a novembro de 2007{BRASIL, 2008}.

Prevalência – Os dados do Boletim Epidemiológico Aids/DST 2008 mostram que, de 1980 a junho de 2008, foram registrados 506.499 casos de Aids no Brasil. Durante esses anos, 205.409 mortes ocorreram em decorrência da doença. A epidemia no país é considerada estável. A média de casos anual entre 2000 e 2006 é de 35.384. Em relação ao HIV, a estimativa é de que existam 630 mil pessoas infectadas. Do acumulado, a Região Sudeste é a que tem o maior percentual de notificações – 60,4% – ou seja, 305.725 casos. O Sul concentra 18,9% (95.552), o Nordeste 11,5% (58.348), o Centro-Oeste 5,7% (28.719) e o Norte 3,6% (18.155)(BRASIL, 2008).

A prevalência no sexo masculino era de 0,8% e, no feminino, de 0,42%(BRASIL, 2008}. Segundo critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), o Brasil tem uma epidemia concentrada, com taxa de prevalência da infecção pelo HIV de 0,6% na população de 15 a 49 anos (BRASIL, 2006). Da população geral diagnosticada com Aids desde o início da epidemia até junho de 2008, foram identificados 333.485 (66%) casos de Aids em homens e 172.995 (34%) em mulheres (BRASIL, 2008).

A razão de sexo no Brasil diminuiu ao longo da série histórica – em 1986 eram 15 casos no sexo masculino para um no sexo feminino. Desde 2000, há 15 casos entre os homens para 10 entre as mulheres. Essa aproximação da razão de sexo reflete a feminização da epidemia (BRASIL, 2008). ‘

Incidência – Em 2006, considerando dados preliminares, foram registrados 32.628 casos da doença. Em 2005, foram identificados 35.965 casos, representando uma taxa de incidência de 19,5 casos de Aids a cada 100 mil habitantes (BRASIL, 2008). O Brasil apresentou incidência anual de 25,34 casos por 100.000 habitantes em 2005(BRASIL, 2008). No sexo masculino, as maiores taxas de incidência estão na faixa etária de 30 a 49 anos. No sexo feminino, as maiores estão entre 30 e 39 anos.

Há tendência de crescimento da taxa de incidência em homens a partir dos 50 e em mulheres a partir dos 40(BRASIL, 2008).

Categoria de Exposição – A forma de transmissão predominante é por via heterossexual tanto no sexo feminino (90,4% dos casos) como no masculino (29,7% dos casos). Entre os homens, a segunda principal forma de transmissão é homossexual (20,7% dos casos), seguida de usuários de drogas injetáveis (19%). Nas mulheres, a segunda forma de transmissão é entre usuários de drogas injetáveis com 8,5% dos casos (BRASIL, 2008).

Em 2005, casos notificados por transmissão transfusional sanguínea corresponderam a 61 (0,27%); e a incidência de Aids perinatal foi de 2.511 (10,91%) casos. No período de 1980 a junho de 2008, foram diagnosticados no país 11.796 casos de Aids por transmissão vertical (de mãe para filho). De 1996 a 2007, houve diminuição considerável nessa categoria de exposição – de 892 para 379 casos notificados, queda de 63,8%(BRASIL, 2008).

2.1.2 Patogênese e História Natural

A síndrome da imunodeficiência humana adquirida é causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (FAUCI, 1988). O HIV é membro da família dos retrovírus e da subfamília lentivírus, que se caracterizam por causar infecções indolentes, com envolvimento preferencial pelo sistema nervoso central, longos períodos de latência clínica e viremias persistentes (GREENE *et al.*, 1995).

A transmissão ocorre por meio do contato com secreções sexuais, sangue contaminado e através da mãe para o feto (CURRAN *et al.*, 1988). Na maioria dos casos, a infecção é transmitida através da barreira mucosa. Acredita-se que as células propensas a serem infectadas são os linfócitos T CD4+, os monócitos, particularmente as células dentríticas, células do sistema retículo endotelial, da micróglia do sistema nervoso central, e o centro germinativo dos linfonodos (STAPRANS *et al.*, 1995). Células dentríticas intersticiais são encontradas no epitélio da cérvix vaginal, assim como no das amídalas e da adenóide, os quais podem servir como alvo inicial na infecção transmitida via sexo oral (KAHN e WALKER, 1998).

No ciclo de vida do HIV, os linfócitos T CD4+, células dentríticas e os monócitos são os principais alvos. A proteína GP 120, do envelope viral, se liga ao receptor CD4+ destas células (STAPRANS *et al.*, 1995). Este receptor, sozinho, não é suficiente para permitir a entrada do HIV na célula; outras moléculas têm sido identificadas como fatores acessórios, como fusinas, o receptor CC-CKR5, CXCR5, e as betaquimiocinas RANTES, MIP 1 alfa e 1 beta (mediadores da resposta inflamatória). Representam papel também importante, nesta resposta, a interleucina 2 (IL-2) e os linfócitos T CD8+, que são células citotóxicas (HOFFMAN e DOMS, 1998). Esses fatores permitem a fusão da membrana viral e do hospedeiro, permitindo que as proteínas do núcleo viral coordenem a multiplicação do vírus. A enzima transcriptase reversa dirige a síntese da cópia de DNA a partir do RNA viral. Este “DNA fabricado” migra para o núcleo, onde a enzima integrase participa da integração do DNA viral ao núcleo do cromossoma do hospedeiro (GREENE *et al.*, 1995). Desencadeia-se a formação de novas partículas virais, que vão produzir proteínas reguladoras e estruturais de novos vírus. As partículas organizadas “brotam” da membrana celular, adquirindo a camada lipídica dupla, que contém as proteínas do envelope. Isso se dá a partir da clivagem das proteínas gag e pol, produzindo vírus maduros e infectantes, o que é possível graças à ação da enzima protease (VOLBERDING *et al.*, 1999).

A partir da infecção, ocorre um equilíbrio dinâmico entre a produção viral e a resposta do hospedeiro (DE SOUZA *et al.*, 1999). Os mecanismos patogênicos são multifatoriais, envolvendo fatores do hospedeiro (isto é, tipo de complexo de histocompatibilidade, expressão do receptor CCR5, apoptose acelerada) e dos vírus (capacidade de formar sincício e de citopatogenicidade direta). Esta complexa rede imunorreguladora culmina na disfunção e depleção dos linfócitos T CD4+ (DE SOUZA *et al.*, 1999).

O HIV, apesar de induzir resposta imune vigorosa, que parcialmente suprime o vírus e diminui o nível de genoma viral detectável no plasma, via de regra, é danoso para o sistema imunológico do homem. (CDC, 1998)

Uma vez introduzido no organismo, ocorre replicação ativa do HIV, atingindo-se níveis extremamente altos de carga viral. Essa fase, conhecida como aguda, pode ser assintomática (STAPRANS *et al.*, 1995) ou cursar com sintomas

sugestivos de infecção viral inespecífica, com febre, cefaléia, linfadenopatia, mialgia e erupção cutânea ou manifestações neurológicas (30 a 70% dos infectados) (DE SOUZA *et al.*, 1999). No momento inicial da infecção, o paciente apresenta número elevado de células T CD4+ e nenhuma resposta imune específica para o HIV. A replicação viral é muito rápida, e níveis de RNA do HIV podem subir para mais de 10^7 cópias/mL e os níveis de antígeno p24 pode exceder 100 pg./mL. Concomitantemente com a evolução da imunidade específica para o HIV, primariamente devido à alerta dos linfócitos T citotóxicos CD8+, os níveis de RNA plasmático caem 2 a 3 logs, e se resolvem os sintomas da síndrome retroviral aguda. Em 40% dos casos, pode surgir síndrome semelhante à mononucleose (STAPRANS *et al.*, 1995). Esses sintomas regridem geralmente dentro de quatro semanas, o que coincide com a diminuição dos níveis de carga viral, representando a tentativa de resolução da infecção pela resposta imune celular (STAPRANS *et al.*, 1995).

Na ausência de terapia antirretroviral, os níveis plasmáticos de RNA do HIV se estabilizam num patamar individual dentro de seis meses da infecção (QUINN, 1997). Fatores do hospedeiro e do vírus que determinam esse patamar são questões importantes em curso de investigação sobre o HIV (KAHN e WALKER, 1998).

Após a regressão da infecção primária, o portador do vírus entra, na maioria das vezes, numa fase clinicamente assintomática, que se prolonga, em média, por sete a dez anos (STAPRANS *et al.*, 1995). Nesse período, a replicação viral continua dentro dos linfonodos, mantendo-se ativa e progressiva (CDC, 1998). Nessa fase, os níveis de carga viral são baixos ou indetectáveis nos indivíduos com quadro clínico mais arrastado, mas são altos e persistentes naqueles que progridem rapidamente para as condições definidoras de Aids, ou morte (MELLORS *et al.*, 1996). Com a evolução da Aids e com a depleção gradativa dos linfócitos T CD4+, vão surgindo as manifestações clínicas decorrentes da imunossupressão. Na fase moderada de imunodeficiência (linfócitos T CD4+ entre 200 e 500 células/ μ L), surgem, mais comumente, o herpes zoster, a leucoplasia pilosa, reativação típica de tuberculose, sarcoma de Kaposi e infecções bacterianas de repetição. Com a contagem dos linfócitos T CD4+ entre 200 e 500 células/ μ L, podem surgir pneumocistose, toxoplasmose, criptococose, citomegalovirose, tuberculose atípica.

Se a contagem é menor que 50 células/ μL , são mais comuns as micobacterioses atípicas, linfomas e outras neoplasias (CLEMENT *et al.*, 1995).

A Aids é uma síndrome com gênese multifatorial, envolvendo a interação entre infecções oportunistas, má absorção de nutrientes, alterações metabólicas e, possivelmente, lesão tecidual determinada pelo próprio HIV (GREENE *et al.*, 1995; STAPRANS *et al.*, 1995).

O trato gastrointestinal, por representar o maior órgão linfóide do ser humano, tem papel destacado na infecção pelo HIV. Os linfócitos da lâmina própria, por expressarem CCR5 e CYCR4, constituem a célula alvo inicial do HIV na mucosa intestinal. Desde a mucosa, o vírus se dissemina sistemicamente, desencadeando depleção das células T CD4+, inicialmente na lâmina própria, e, em seguida, no sangue. À medida que ocorre a depleção de linfócitos T CD4+ circulantes e na mucosa, monócitos e macrófagos assumem importância crescente como célula alvo e reservatórios do HIV (HOFFMAN e DOMS, 1998; VOLBERDING *et al.*, 1999)

2.1.3 Tratamento

O ano de 1996 representou um marco, pois nesse período foi proposto o tratamento com associação de drogas ARV, inibidores de duas enzimas essenciais para a multiplicação viral efetiva, a transcriptase reversa e a protease. Esse novo esquema, conhecido como terapia antirretroviral altamente ativa (Highly Active Antiretroviral Therapy - HAART) desenvolveu o potencial de transformar a Aids em doença crônica. Essa terapêutica tem acarretado benefícios consideráveis ao seu usuário, como prolongamento de sobrevida, melhoria da qualidade de vida, diminuição de episódios mórbidos e diminuição do número e frequência de internações, sendo que, para isso, requer-se adequada adesão ao tratamento (GIR *et al.*, 2005).

A nova terapia antirretroviral trouxe também redução da incidência de doenças oportunistas. (MONKEMULLER e WILCOX, 2000; SIDDIQUI *et al.*, 2007).

O objetivo principal da terapêutica antirretroviral é a inibição da replicação viral, com a utilização de diferentes drogas que agem em vários estádios do ciclo de replicação do vírus, aumentando o tempo e a qualidade de vida do indivíduo infectado (WAITZBERG, 2000).

A introdução da HAART representou uma grande mudança no tratamento dos indivíduos infectados pelo HIV, e tem sido o mais importante fator responsável pela diminuição da morbidade e mortalidade (SIDDIQUI *et al.*, 2007). Palella *et al.* (1998) afirmam que, entre 1995 e 1997, o uso dos HAARTs aumentou de 2 a 82%, levando a diminuição de 70% na mortalidade, e de 83% na incidência de infecções oportunistas, em pacientes infectados pelo HIV.

As principais drogas aprovadas e utilizadas para a terapia antirretroviral são os inibidores da protease que agem no último estágio da formação do HIV impedindo a ação da enzima protease, fundamental para a clivagem das cadeias protéicas produzidas pela célula infectada em proteínas virais estruturais e enzimas que formarão cada partícula do HIV. Os inibidores da transcriptase reversa são drogas que bloqueiam a ação desta enzima, que age convertendo o RNA viral em DNA, e, dessa forma, inibindo a replicação de HIV (WAITZBERG, 2000).

Apesar de todos os benefícios trazidos pelos medicamentos aos pacientes, a terapia antirretroviral ainda não conseguiu erradicar a infecção pelo HIV, mas conseguiu a supressão significativa da replicação viral (WAITZBERG, 2000; CECCATO *et al.*, 2004). Em curto prazo, o tratamento com inibidores de protease acompanha-se de aumento de peso corporal e de melhora do estado nutricional dos pacientes infectados pelo HIV (WAITZBERG, 2000).

Pesquisas recentes sugerem que o início precoce de terapia antirretroviral agressiva e combinada durante a infecção aguda proteja os linfócitos T citotóxicos HIV - específicos da infecção, preservando a resposta dos linfócitos T citotóxicos para as células infectadas pelo vírus – situação análoga a dos “long-term nonprogressors” (KAHN e WALKER, 1998).

A preservação da resposta imune ao HIV pode também diminuir a duração dos sintomas associados com a infecção aguda, prevenir a disseminação do vírus para outros órgãos e estabilizar um baixo patamar virótico. Entretanto, a erradicação do vírus parece improvável com os atuais agentes disponíveis, conforme estudos mostram que a replicação ativa do HIV pode ser reativada mesmo em pacientes com supressão completa da carga viral (FINZI *et al.*, 1997).

2.2 Diarréia

2.2.1 Definição

Diarréia é definida, por alguns autores, como quantidade de fezes que ultrapassa 200 gramas por dia. No entanto, essa definição é de pouco valor clínico, uma vez que coleta e pesagem das fezes não é nem prática nem exigida, salvo em investigações clínicas definidas. Uma boa definição é a presença de três ou mais fezes soltas ou líquidas por dia ou uma nítida diminuição na consistência e aumento da freqüência em uma base individual. (DUPONT, 1997). Pode ser dividida em crônica, definida como presença de diarréia por tempo igual ou superior a 30 dias, ou aguda, com duração de até 14 dias (CDC, 1992).

2.2.2 Patogênese

Tradicionalmente, a diarréia associa-se a distúrbios da contratilidade resultantes de alterações da atividade de músculo liso (motilidade) ou alterações no fluxo de eletrólitos através do epitélio intestinal (transporte), dentre as quais se incluem as alterações secretoras e osmóticas. Acredita-se atualmente que, na verdade, exista um número maior de fatores que contribuam para o desenvolvimento da diarréia. O modelo, chamado de sistema parácrino-imuno-neuro-endócrino (no inglês, PINES), talvez possa refletir melhor os eventos que ocorrem no trato gastrointestinal durante a diarréia (Fig. 1). Nele, sinais parácrinos, imunológicos, nervosos e endócrinos produzem uma rede de eventos biológicos interconectados, que por sua vez, atuam nas vias paracelulares, (alterando a permeabilidade), no músculo liso (alterando a motilidade), ou no epitélio (alterando o transporte), e fluxo sanguíneo (alterando eventos metabólicos) (SELLIN, 2001) Assim a diarréia, decorreria de múltiplas alterações:

- Alterações secretoras: o movimento de fluidos para a luz é produzido pelo próprio epitélio, resultante de um transporte iônico anormal.
- Alterações osmóticas: partículas ativas pouco absorvíveis na luz intestinal “puxam” água devido à incapacidade do epitélio de manter um gradiente osmótico
- Alterações de motilidade: a redução do tempo do trânsito intestinal
- Agentes inflamatórios: mediadores inflamatórios atuando nos transportadores da parede intestinal: histamina, 5-hidroxitriptamina, prostaglandina, fator ativador de plaqueta, metabólitos reativos do oxigênio, e endotelina.
- Alterações de permeabilidade: considerado um evento dinâmico, dependendo de condições específicas dentro da luz intestinal e dentro do epitélio. Mensageiros secundários, hormônios, citocinas e nutrientes podem alterar a permeabilidade, pela modulação de desmossomos, *tight junctions*, e *zonula adherens*.
- Má-absorção: Além de alterações osmóticas, nutrientes podem levar à diarreia de outras formas. Por exemplo, sais biliares e ácidos graxos de cadeia longa estimulam secreções no cólon.
- “Síndrome da célula doente”: Ocorre quando o epitélio é sobrepujado por mediadores tóxicos ou imunes, levando à deterioração da função celular sem morte celular. Possíveis mecanismos incluem *leak apical* ou *turnover* celular anormal.
- Dinâmica epitelial: epitélio viloso é responsável pela absorção enquanto nas criptas predomina a secreção. Um desequilíbrio do *turnover* pode levar à diarreia.



ERROR: ioerror
OFFENDING COMMAND: image

STACK: