

2º SEMINÁRIO DO NÚCLEO DE APOIO À PESQUISA EM RETROVÍRUS / Curso de Pós-Graduação IMT-5124 – Seminários sobre vírus persistentes de importância em saúde pública

17 de março de 2016

PROGRAMAÇÃO

09h00 – 9h20: Abertura oficial

Ester C. Sabino (Diretora do *Instituto de Medicina Tropical de São Paulo- USP*)

Jorge Casseb (Coord. do NAP- Retrovírus – *Insti. Medicina Tropical – USP*)

Augusto C. P. Oliveira (Vice-Coord. do NAP- Retrovírus – *Inst. Infectologia Emilio Ribas*)

09h20 – 11h00: Chair - **Luiz A. M. Fonseca**- *Medicina Preventiva – USP*

Jorge Casseb (IMT-USP): “New challenges in HIV/Aids.”

Augusto C. P. Oliveira: (Inst. Infec. Emilio Ribas): “Brain and HIV: an explosive combination.”

Ihid Carneiro (Univ. California - Davis): “The cholesterol, innate immunity, and inflammation intersection during HIV disease: exploring new therapeutic approaches.”

11h10- 11h45: Chair – **Jerusa Smid** (IIER e Fac. Medicina - USP)

Philip Norris (Univ. California - Sao Francisco) “Mechanisms of antagonism of HIV-specific CD4+ T cell responses.”

11h45: Perguntas e comentários

Coffee Break

13:00-14:00: Discussão dos abstracts submetidos

Chair: **Michel Haziot e Camila Romano** (Instituto de infectologia Emilio Ribas/IMTSP-USP)

Local: Centro de Convenções Rebouças - Anfiteatro Vermelho

Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 23, Cerqueira Cesar, São Paulo- SP- Brasil – Metrô Clinicas. Fone: 3060-7193 - Edna

Realização: Comissão de Pesquisa do IMT

Comissão de Pós-Graduação do IMT

Comissão de Relações Internacionais do IMT – Crint

Site : sites.usp.br/retrovirus

APOIO:



**2º SEMINÁRIO DO NÚCLEO DE APOIO À PESQUISA EM
RETROVÍRUS**

Curso de Pós-Graduação IMT-5124

**Seminários sobre vírus persistentes de importância em saúde
pública**

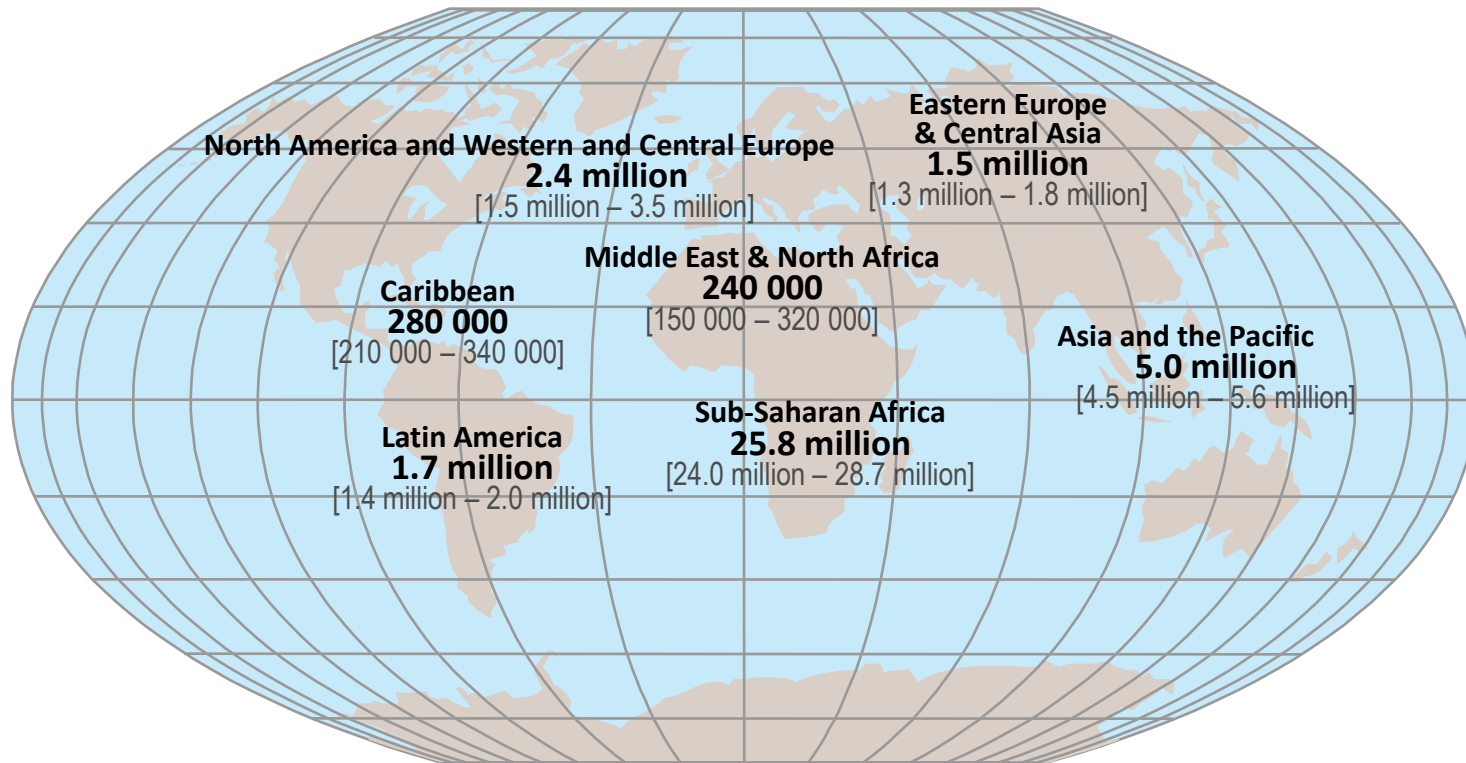
New challenges in HIV/Aids

Jorge Casseb (IMT-USP)

17 de março de 2016



Adults and children estimated to be living with HIV | 2014



Total: 36.9 million [34.3 million – 41.4 million]



Global summary of the AIDS epidemic | 2014

Number of people living with HIV

Total	36.9 million [34.3 million – 41.4 million]
Adults	
Women	34.3 million [31.8 million – 38.5 million]
Children (<15 years)	17.4 million [16.1 million – 20.0 million]

People newly infected with HIV in 2014

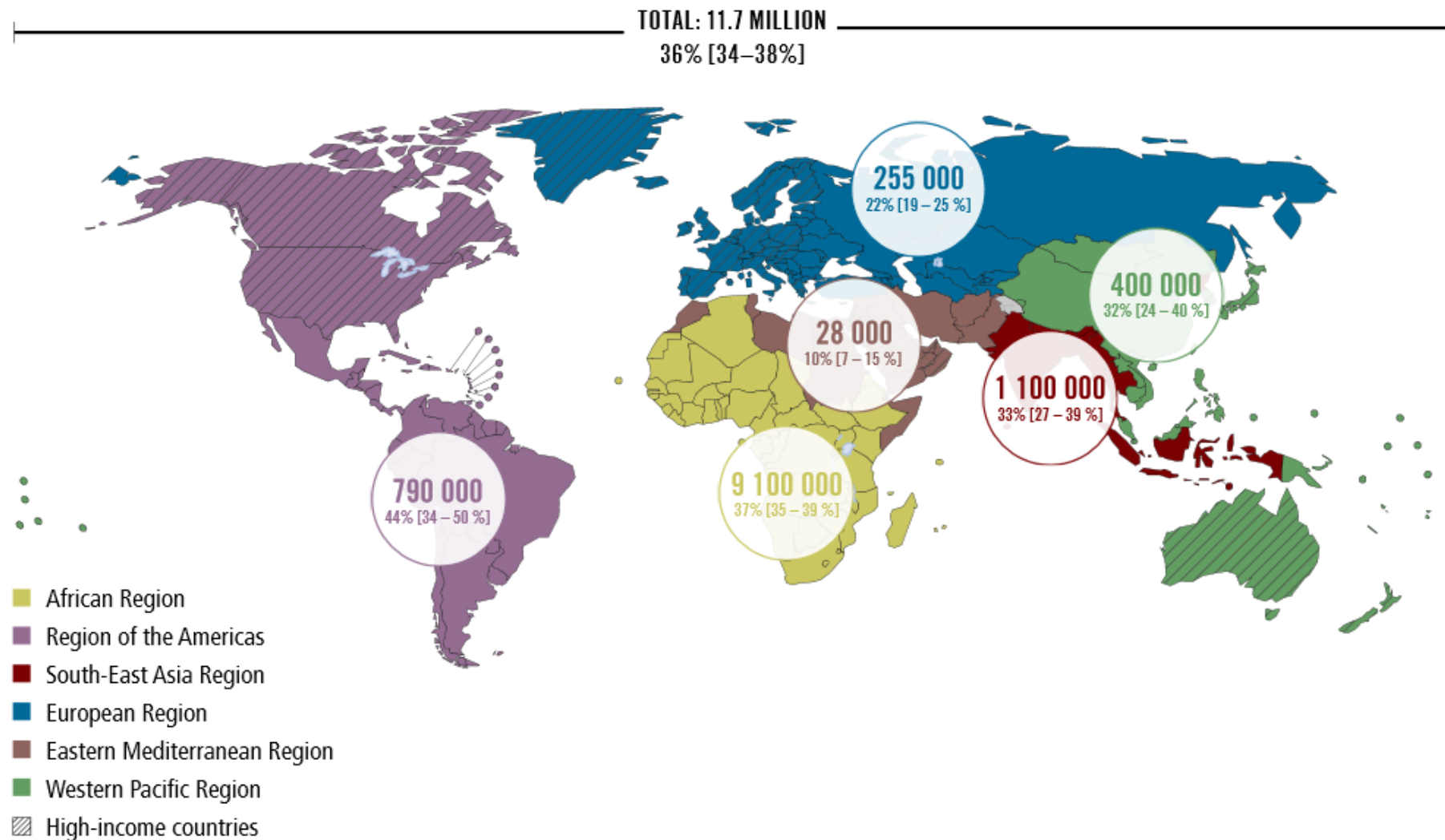
Total	2.6 million [2.4 million – 2.8 million]
Adults	
Children (<15 years)	2.0 million [1.9 million – 2.2 million]

AIDS deaths in 2014

Total	220 000 [190 000 – 260 000]
Adults	
Children (<15 years)	1.2 million [980 000 – 1.6 million]
	1.0 million [760 000 – 1.8 million]
	150 000 [140 000 – 170 000]



Number of people receiving ART and percentage of all people living with HIV receiving ART in low- and middle-income countries overall and by WHO region, 2013^a

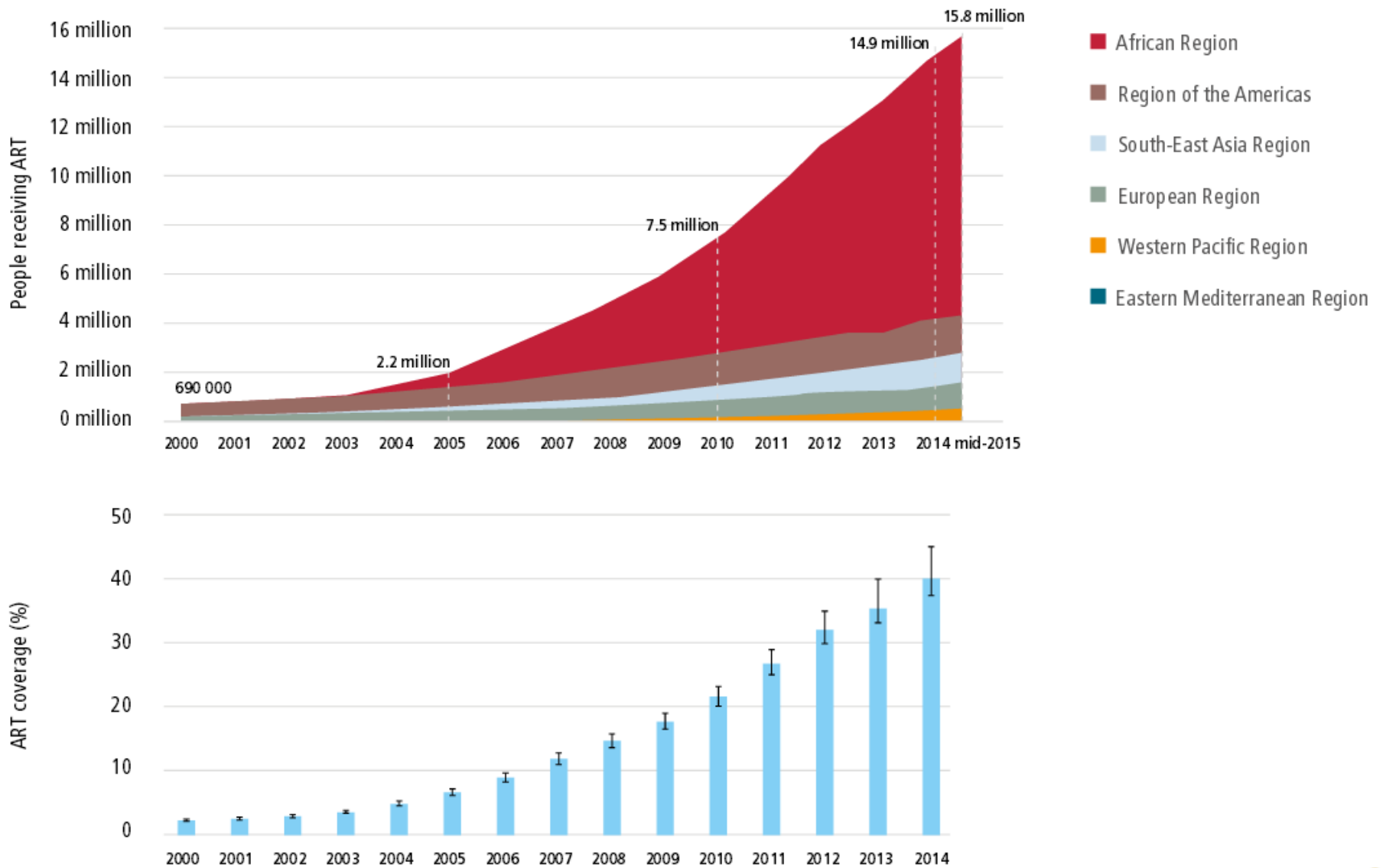


^aCountry income classification by the World Bank at the time of the 2011 Political Declaration on HIV and AIDS.

Source: Global AIDS Response Progress Reporting (WHO/UNICEF/UNAIDS).



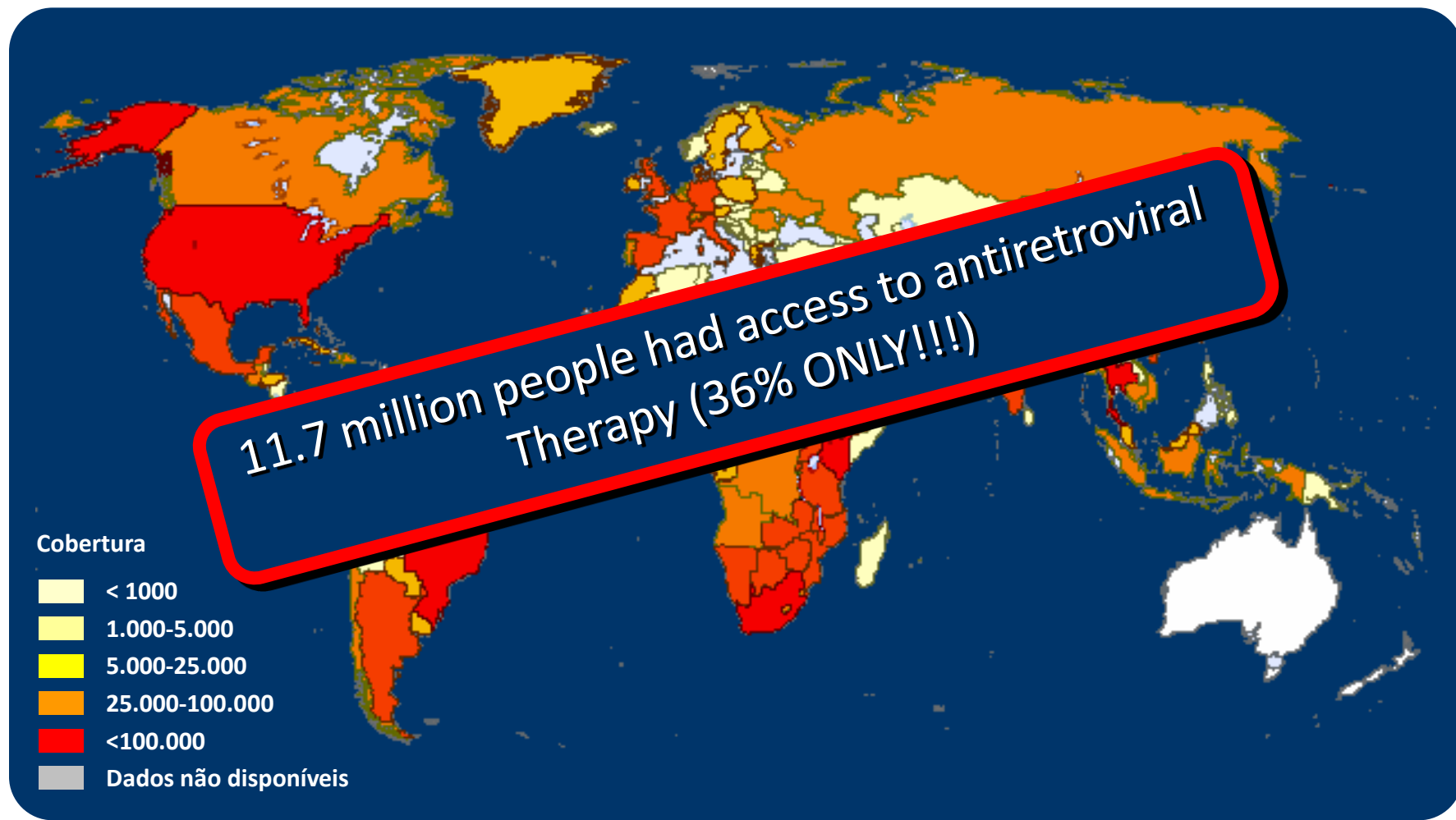
Estimated numbers of people receiving antiretroviral therapy globally and by WHO Region and percentage coverage globally, 2000–2015



Source: Global AIDS Response Progress Reporting (UNAIDS/UNICEF/WHO) and UNAIDS/WHO estimates.



ACCESS TO ANTI-RETROVIRAL THERAPY



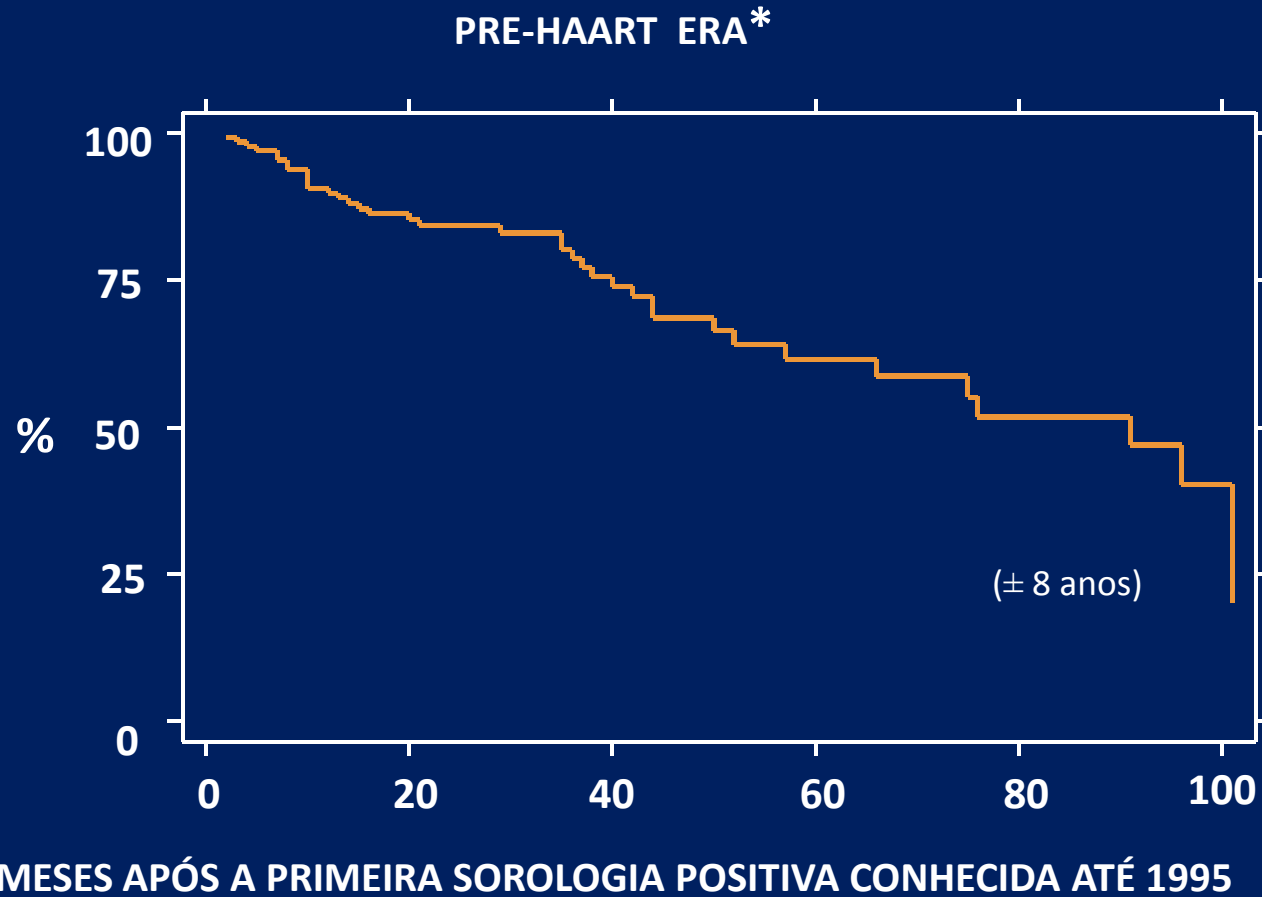
New questions? Old problems?

- Incidence of cancer
- Failure to anti-HIV treatment
- Neurological symptoms
- Early treatment (START)
- Perspectives



Patients who developed AIDS

ADEE 3002 DERMATOLOGIA – HC-FMUSP



Fonseca et al, *Int. J. Epid.* 28:1156-60, 1999

* Terapia anti-retroviral de alta eficácia

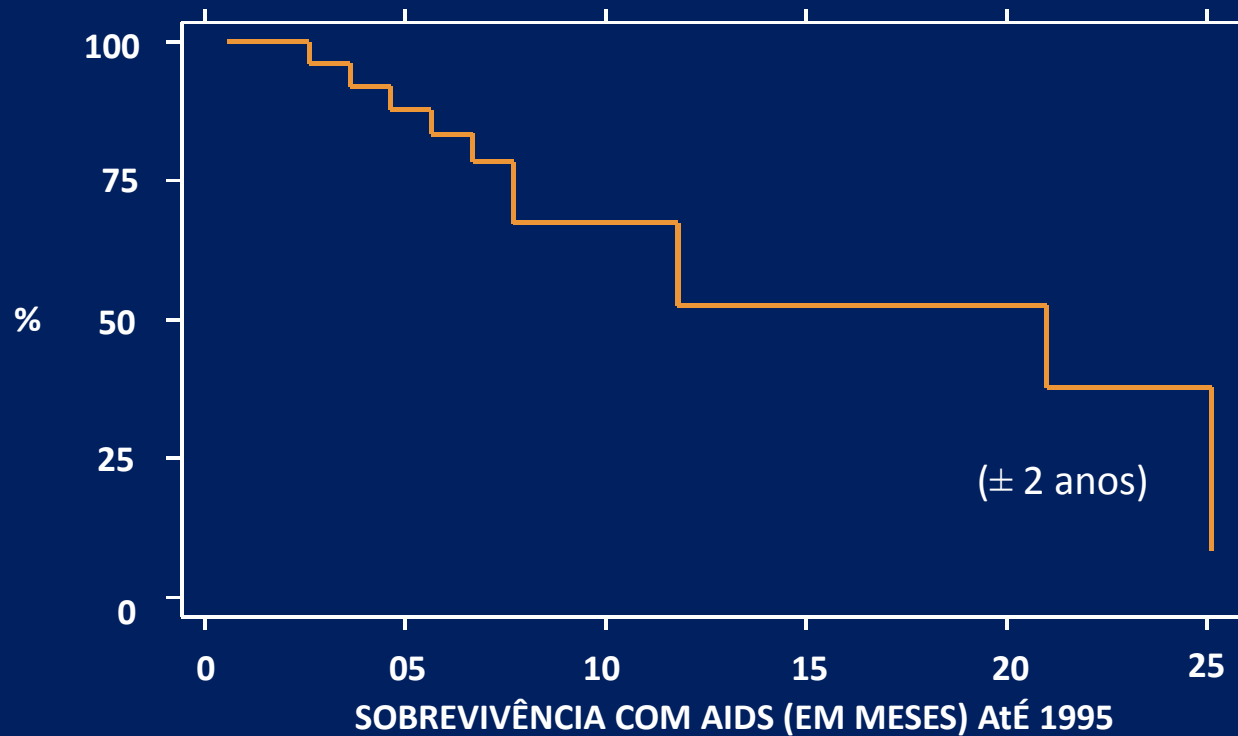


ESTIMATIVA DE SOBREVIDA DE PACIENTES COM AIDS

ADEE 3002 DERMATOLOGIA – HC-FMUSP

PERÍODO PRÉ-HAART*

MÉTODO UTILIZADO: KAPLAN-MEIER



Fonseca et al, *Int. J. Epid.* 28:1156-60, 1999

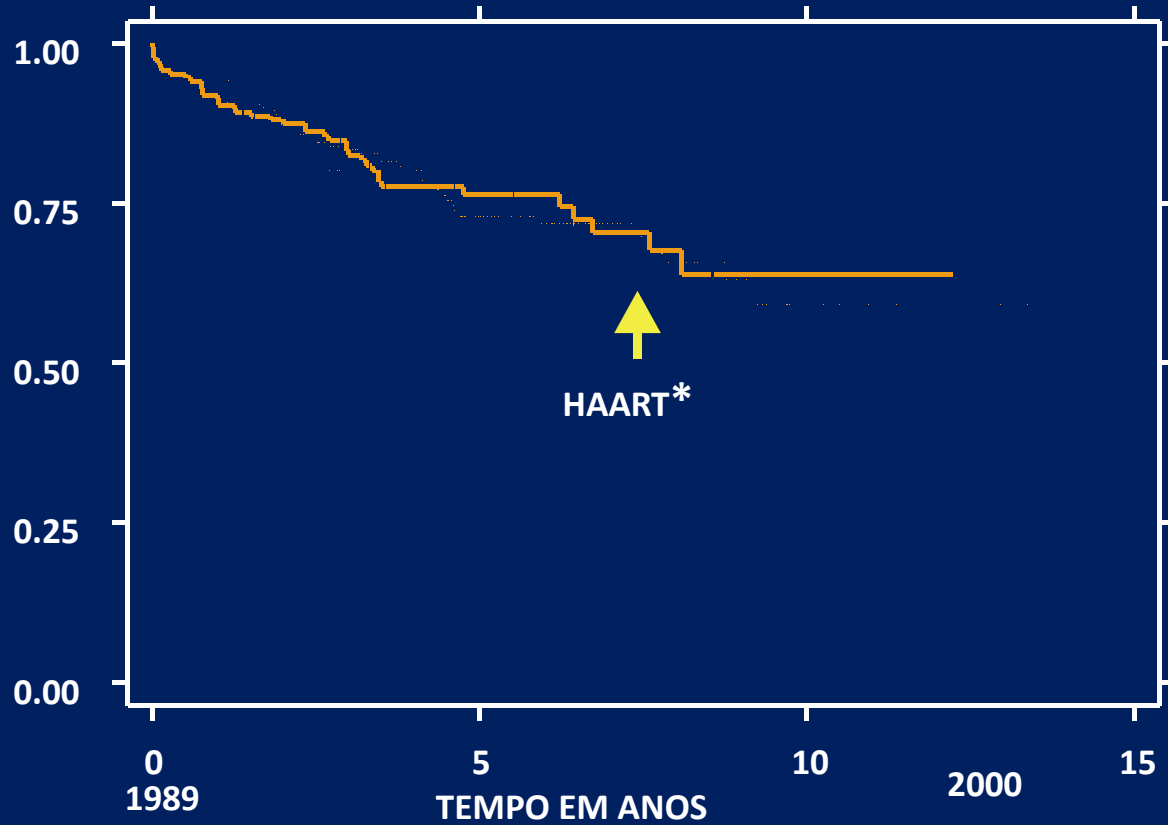
* Terapia anti-retroviral de alta eficácia



SOBREVIDA E EVENTOS DOS PACIENTES

ADEE 3002 DERMATOLOGIA – HC-FMUSP

TESTE DE KAPLAN - MEIER

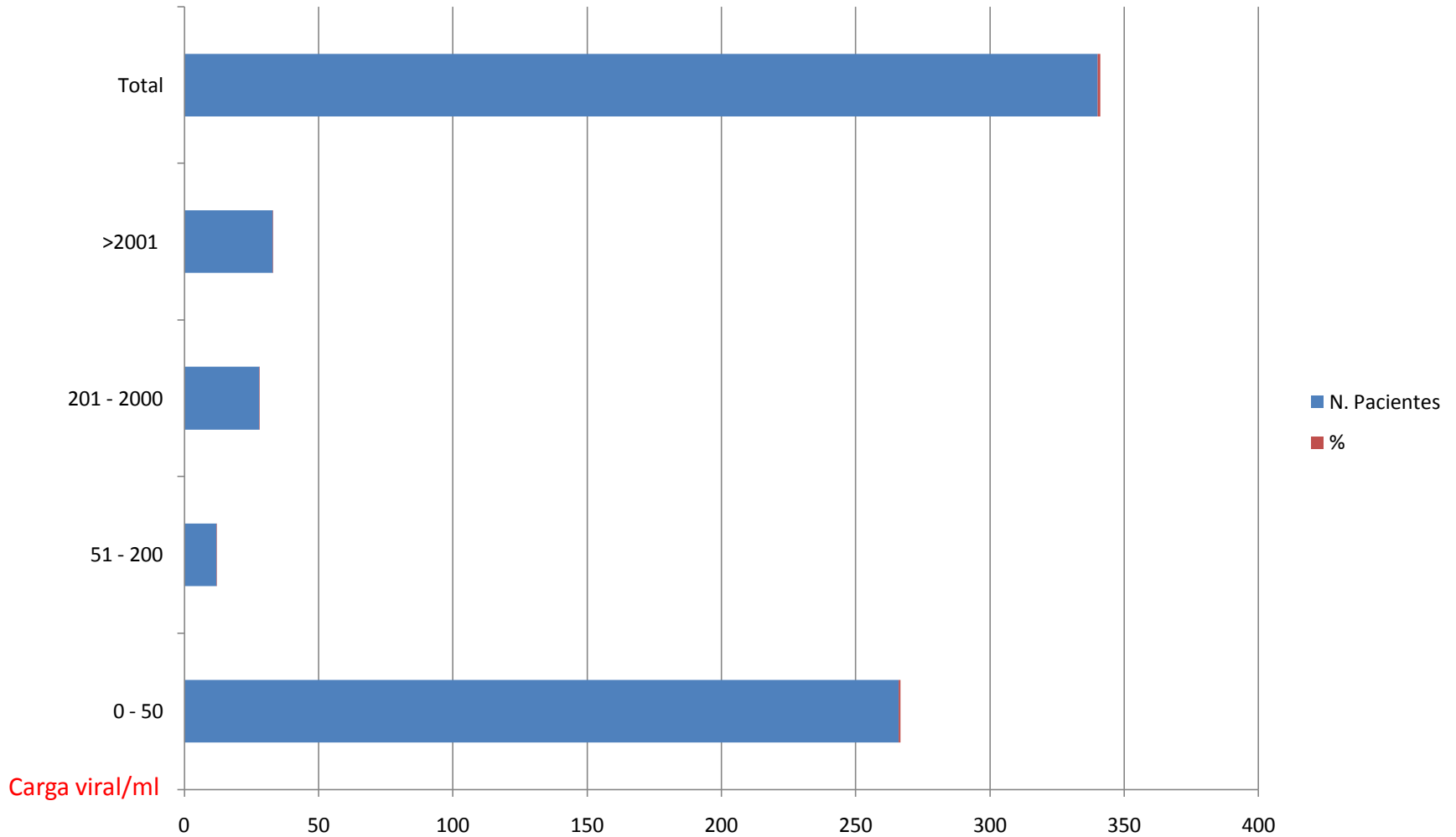


Casseb et al, *Aids Pat. Care and Std.*, 2004

* Terapia anti-retroviral de alta eficácia



HAART efficacy in 2016 – ADEE3002 – 85% VL bellow detection level



PERFIL DOS PACIENTES DO ADEE 3002

DERMATOLOGIA – HC-FMUSP

		HIV +	HIV -
Em Acompanhamento	Total	370 (93,9%)	24 (6,1%)
	Homens	245 (68,7%)	10 (41,7%)
	Mulheres	116 (31,3%)	14 (58,3%)
Categoria da Exposição	Transusão	9 (2,3%)	-
	UDEV	7 (1,8%)	-
	Parceiro de UDEV	7 (1,8%)	-
	Parceiro de HIV+	123 (31,2%)	23 (95,8%)
	Heterossexual	47 (11,9%) (7 MSH+31HSM)	-
	Desconhecida	156 (39,6%)	-
	Outras ou mais de uma	45 (11,4%)	-
Tratamento	Com ARV	Sucesso terapêutico = 166	-
		Falha terapêutica = 83	-
	Sem ARV	85	-

PREVALÊNCIA DE MUTAÇÕES ASSOCIADAS À RESISTÊNCIA - ADEE 3002 – HC-FMUSP

PREVALÊNCIA DE RESISTÊNCIA AOS ARVs 2002-2015 (% TOTAL)

Total de pacientes	588
Pacientes com resistência	232 (39,46%)
Pacientes sem resistência	356 (60,54%)



PREVALEMCE FOR ANTIRETROVIRAL THERAPY -ADEE 3002 – HC-FMUSP

PREVALÊNCIA DE QUALQUER RESISTÊNCIA AOS ARVs 2002-2015

Total de pacientes	Mutações protease maior	Mutações NRTI	Mutações NNRTI
588	46 (7.8%)	98 (17%)	88 (15%)



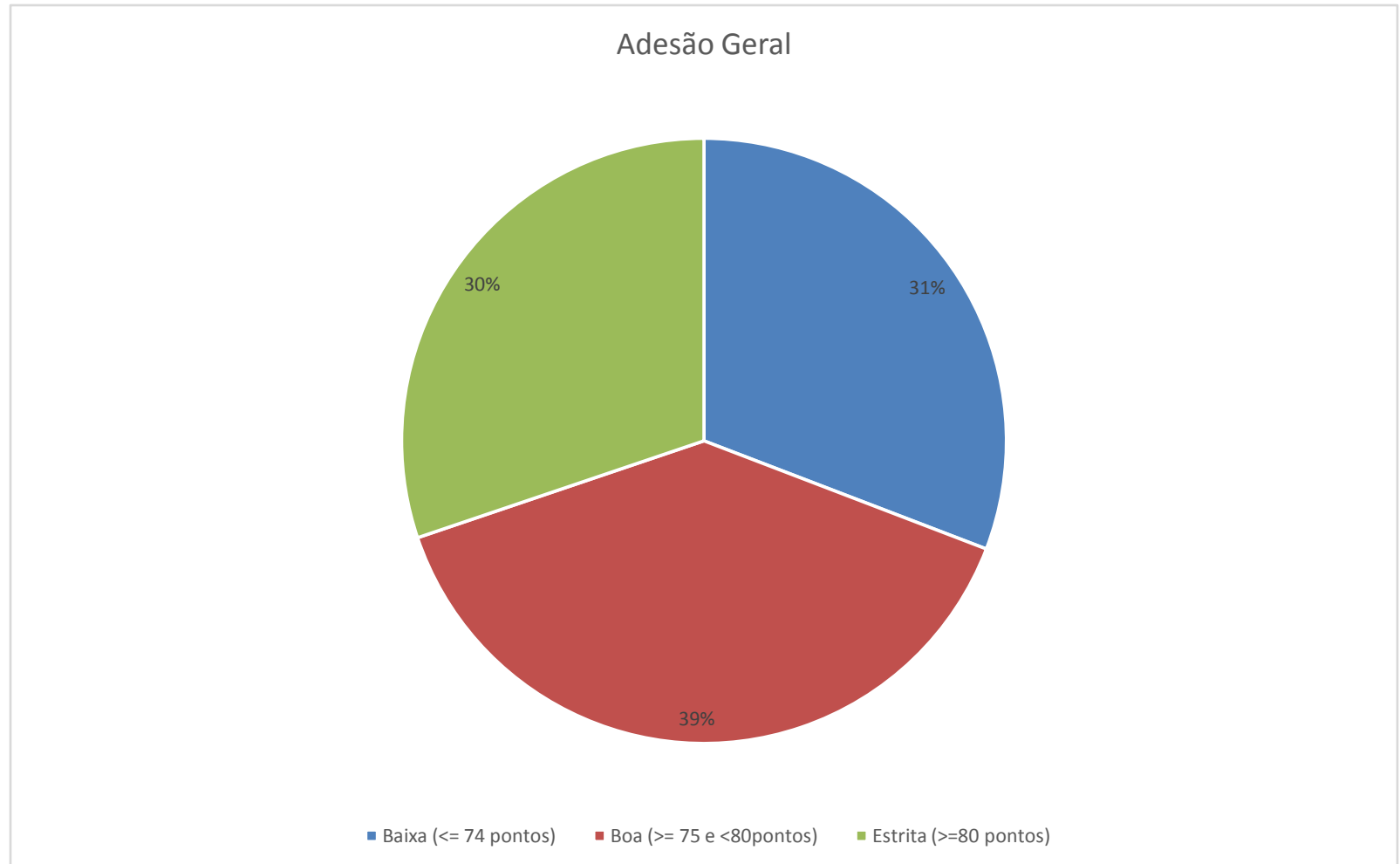
DISTRIBUIÇÃO DOS SUBTIPOS DE HIV EM 588 PACIENTES – 2002 - 2015

ADEE 3002 DERMATOLOGIA –HC-FMUSP (2002-2015)

Subtipo Protease / TR	Número	%
B/B	101	82.0
F/F	8	6.5
C/C	7	5.7
B/F	5	4.1
B/C	2	1.7
Total	123	100



Adesão ao ART - 2016



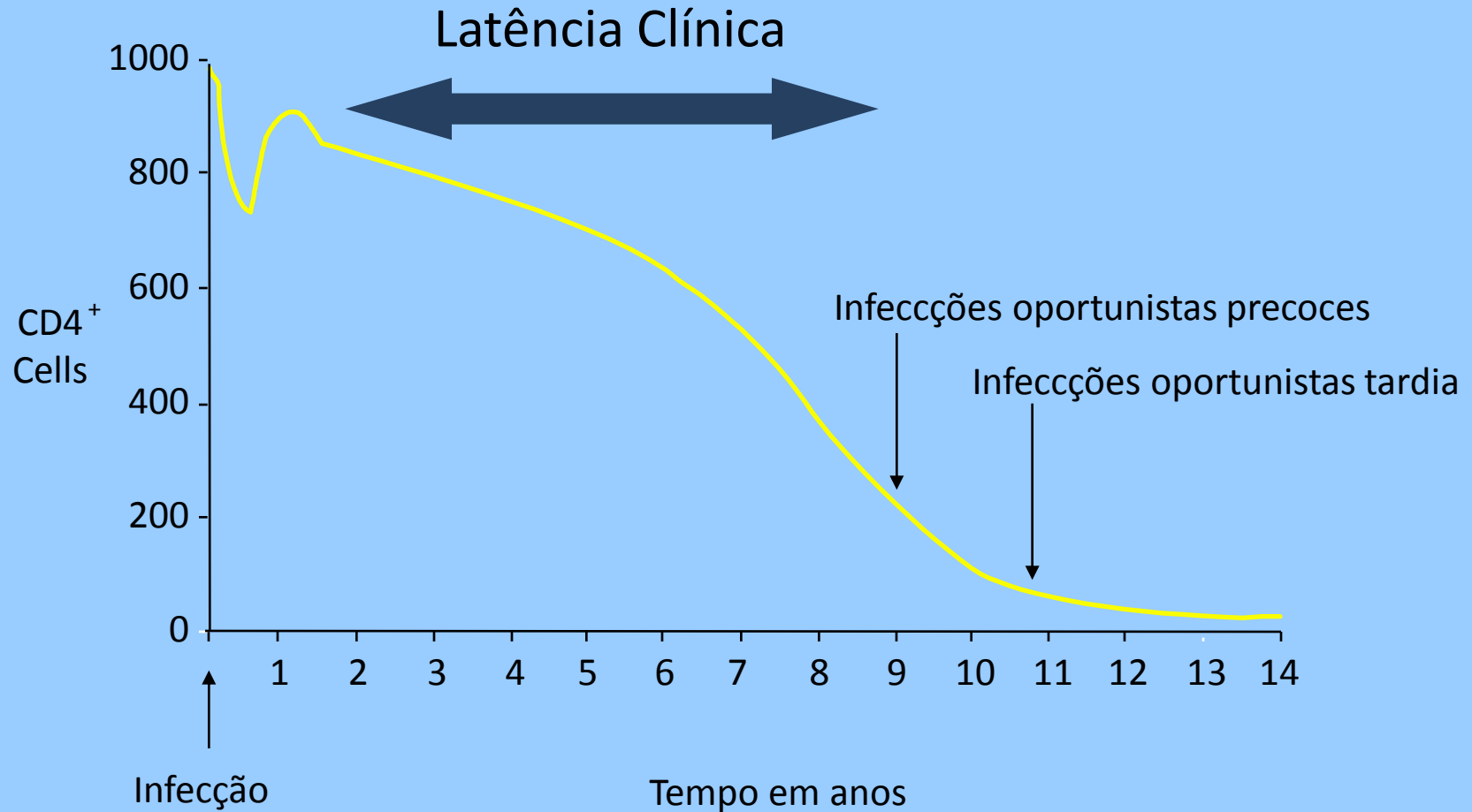
Abordagem Atual

Apesar da recomendação de tratamento universal (todos pacientes devem tratar independente do CD4+), existe uma dificuldade prática para implementação:

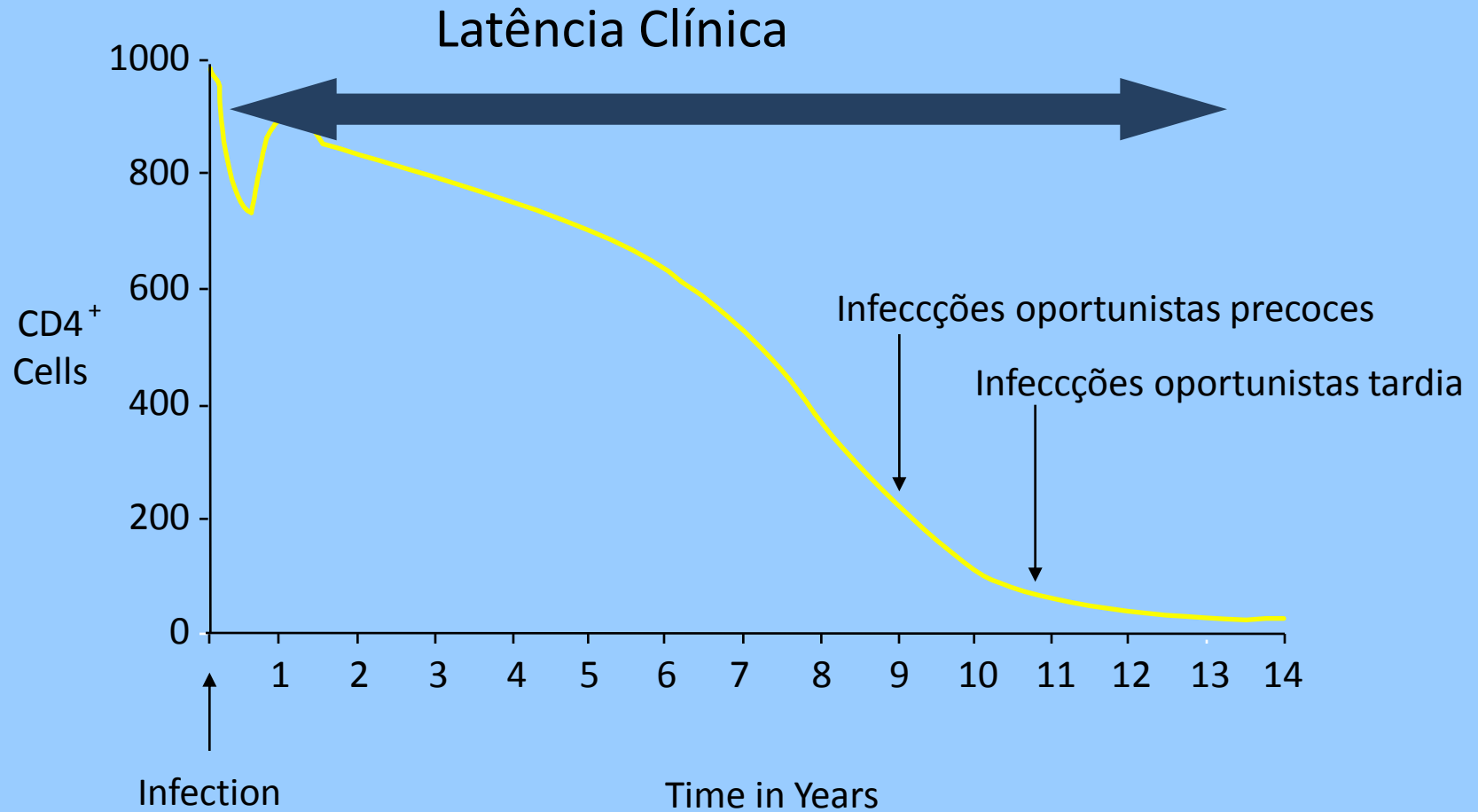
- Receio dos efeitos colaterais
- Risco de resistência aos ART
- Custo
- Acesso ao serviço médico



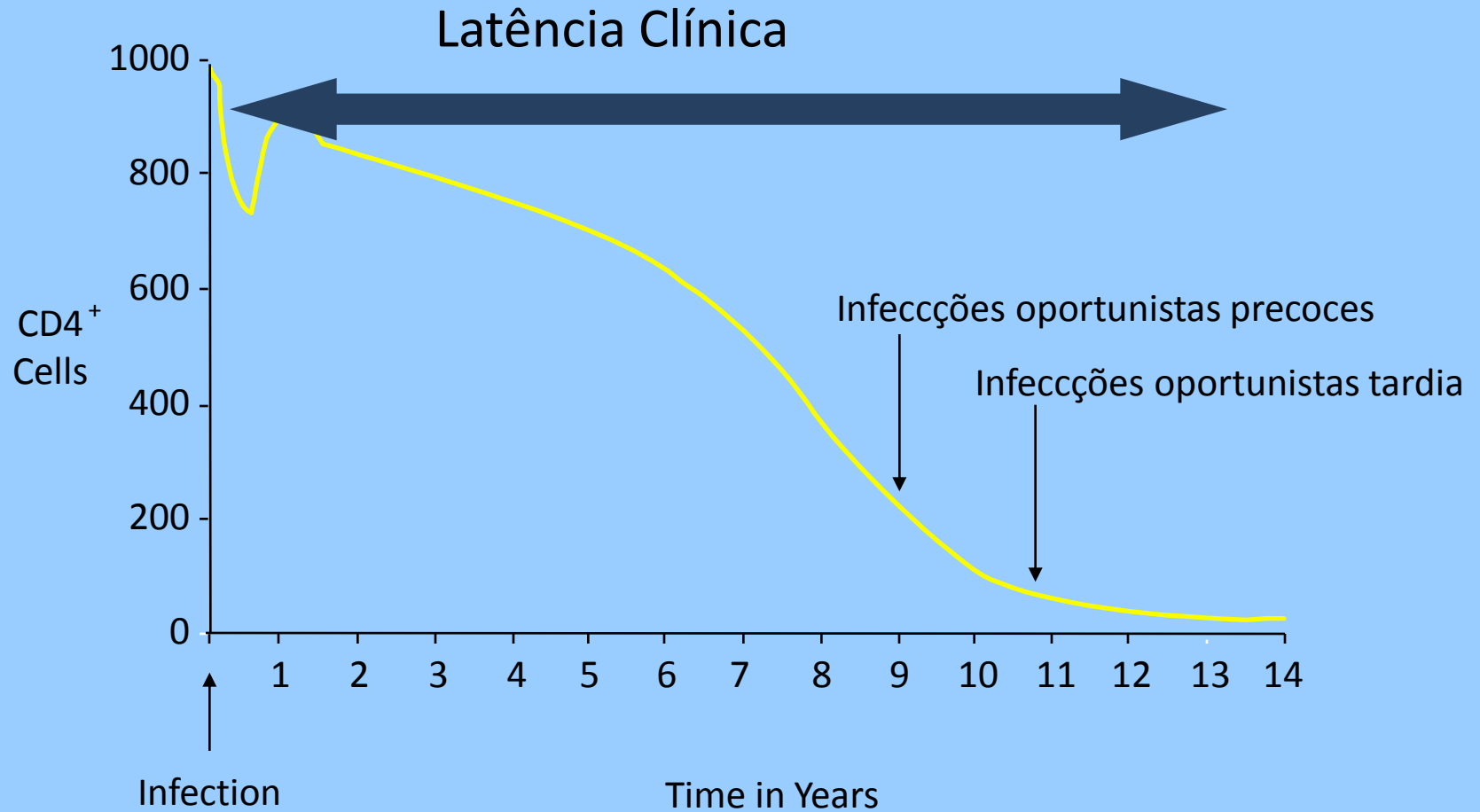
História Natural de pessoas infectadas pelo HIV-1 Infection – Prévia Hipótese



Novo modelo: Um aspecto mais amplo de doenças



O que pode ser feito?



Objetivo do Guia Nacional:



Estimular início imediato

considerando a





Estratégia para Início do Tratamento Antirretroviral (START)

Estudo mundial para avaliar qual o melhor momento para iniciar a terapia antiretroviral



Desenho do START

Pessoas infectadas pelo HIV que foram virgens de tratamento com $CD4+ > 500 \text{ cells/mm}^3$

Grupo tratamento precoce

Iniciaram o tratamento logo após o sorteio
N=2,300

Grupo tardio para iniciar ART Group

Aguardam início ART até $CD4+$ cair $< 350 \text{ cells/mm}^3$ ou
Desenvolvimento de aids
N=2,300

Desfecho primário (213 pessoas com ≥ 1 evento):

- Aids* ou morte por aids (Progressão de doença HIV)
- Eventos sério-não aids
 - CVD, ESRD, doença hepática descompensada & cânceres não definidores de aids
- Morte não atribuível a aids, incluindo morte de causa desconhecida

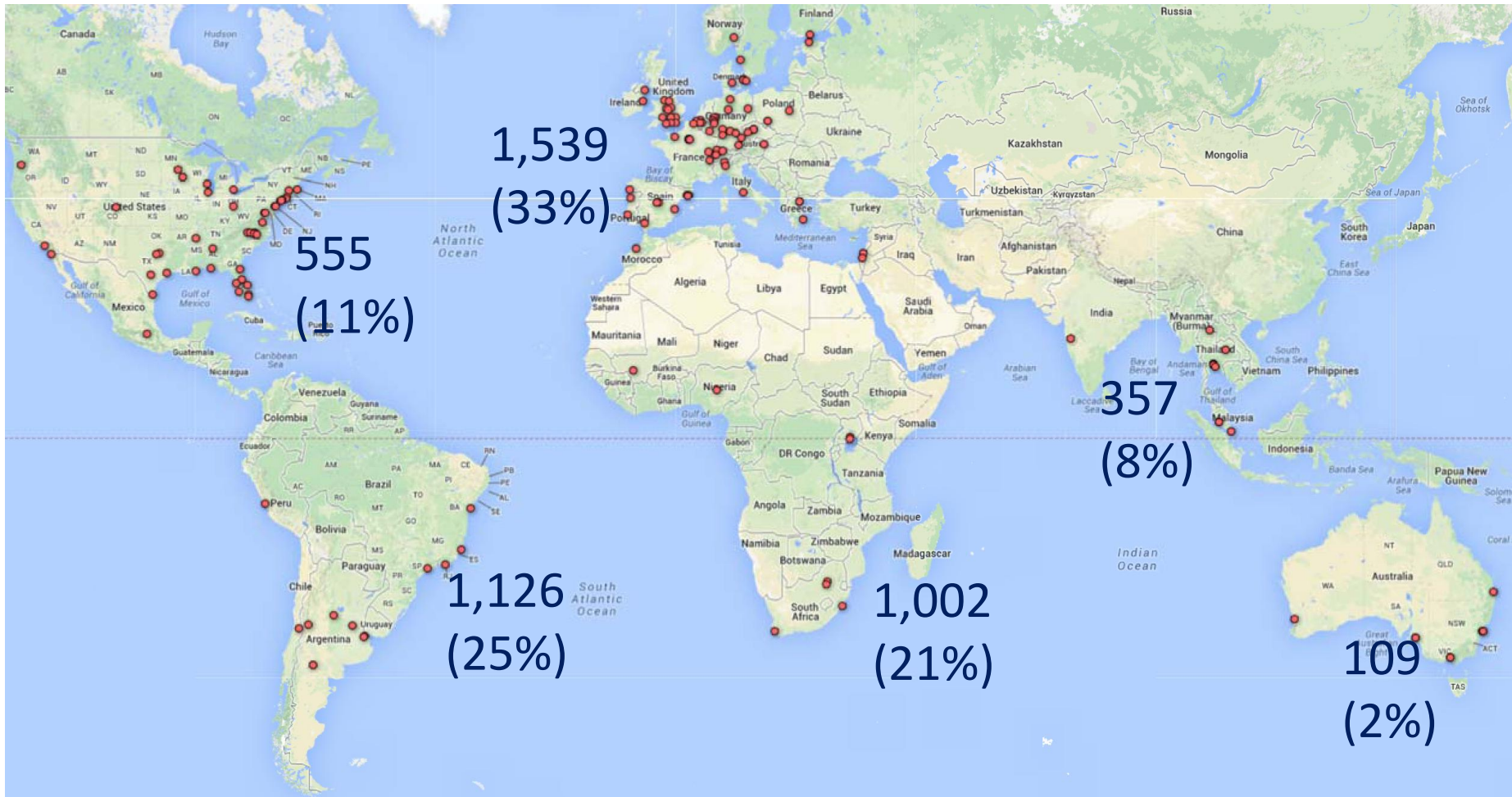


START recrutamento

- Fechado em dezembro de 2013 com 4,688 participantes
- 4,685 participantes HIV+
- 215 sites em 35 países

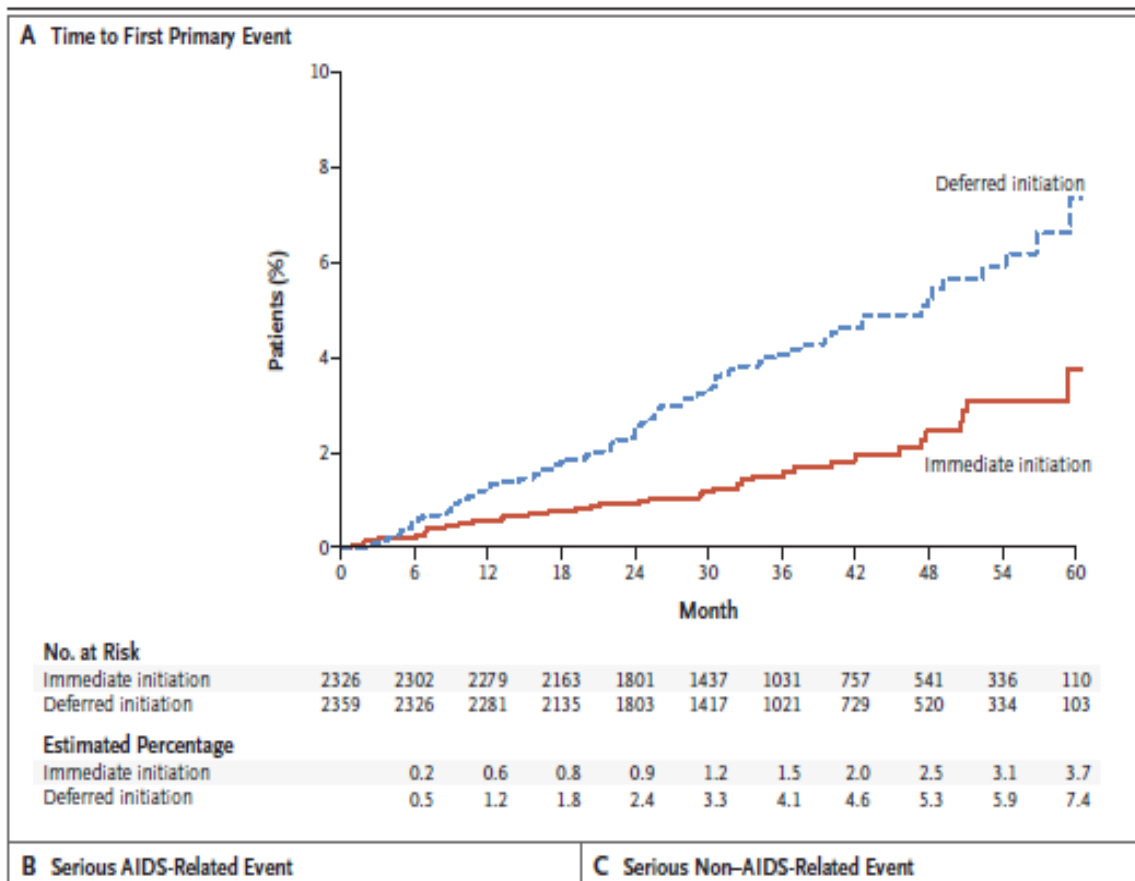


START no Mundo



START: REASONS FOR START TREAT ANYONE WITH HIV INFECTION

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



START: 2015

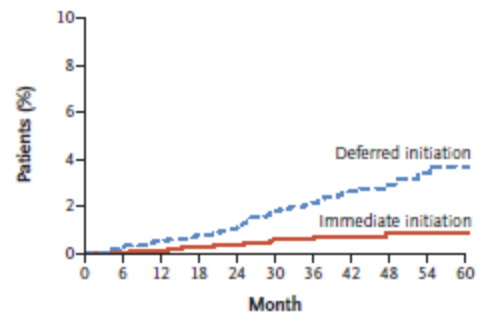
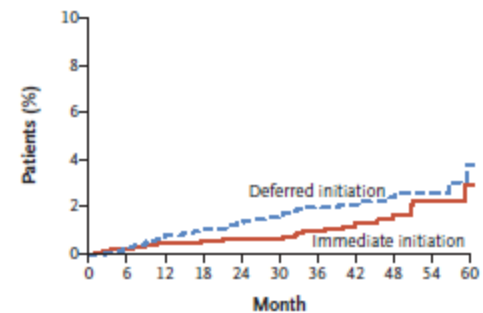
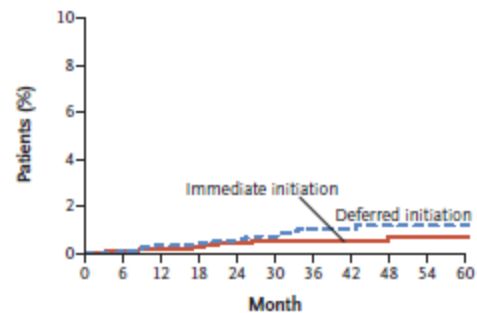
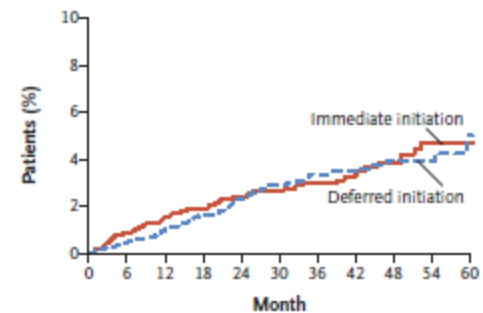


No. at Risk

Immediate initiation	2326	2302	2279	2163	1801	1437	1031	757	541	336	110
Deferred initiation	2359	2326	2281	2135	1803	1417	1021	729	520	334	103

Estimated Percentage

Immediate initiation	0.2	0.6	0.8	0.9	1.2	1.5	2.0	2.5	3.1	3.7
Deferred initiation	0.5	1.2	1.8	2.4	3.3	4.1	4.6	5.3	5.9	7.4

B Serious AIDS-Related Event**C Serious Non-AIDS-Related Event****D Death from Any Cause****E Grade 4 Event****Figure 2. Primary and Secondary End Points.**

Shown are Kaplan–Meier estimates of the cumulative percentages of patients with the composite primary end point (a serious AIDS-related or serious non-AIDS-related event, including death) in the two study groups (Panel A). Secondary end points included serious AIDS-related events (Panel B), serious non-AIDS-related events (Panel C), death from any cause (Panel D), and grade 4 events (Panel E). Grade 4 events were defined as potentially life-threat-



START : Results from our Cohort in 2016

Pacientes	Número	Média de céls TCD4	Média CV
Recrutados- total	64	764 cels/mm3 36%	1423 cópias /mL
Transferidos	3	625 cels/mm3 31%	4748 cópias /mL
Mortes	2	775 cels/mm3 31%	111 cópias /mL
Perda de seguimento	2	577 cels/mm3 28%	31038 cópias /mL
Em seguimento	57	777 cels/mm3 37%	255 cópias /mL
Em uso ARV	50	803 37,4%	131
Sem ARV	7	674 35,6%	1193



NEW CHALLENGES ON HIV/AIDS CARE



Risco cardiovascular e de doenças associadas à obesidade abdominal das mulheres infectadas pelo HIV, segundo avaliação antropométrica, uso HAART e lipodistrofia

Variável	Indivíduos infectados – HIV			Valor de p
	G1	G2	G3	
Mulheres (n)	33	18	24	
Número (%)				
Risco cardiovascular RCQ				
Baixo a Moderado	2(6,06)	4(22,22)	5(20,83)	G1 vs G2 vs G3
Alto a Muito Alto	→ 31(93,93)	→ 14(77,77)	→ 19(79,16)	→ 0,005
Risco cardiovascular/CA (OMS)				
Baixo a Moderado	11(33,33)	11(61,11)	13(54,16)	G1 vs G2 vs G3
Alto	→ 22(66,66)	→ 7(38,88)	→ 5(20,83)	→ 0,011
Risco doenças associadas à obesidade abdominal/CA (IDF)				
Mulheres ≥80	→ 30(90,90)	→ 10(55,55)	→ 19(79,16)	G1 vs G2 vs G3
				→ 0,011



Vitamin D deficiency according to T CD4 cells count, HIV viral load, and glucose, low-density lipoprotein and triglycerides blood levels

82% showing blood levels lower than 30 ng/ml in 382 HIV-infected subjects.



Vitamin D deficiency according to T CD4 cells count, HIV viral load, and glucose, low-density lipoprotein and triglycerides blood levels

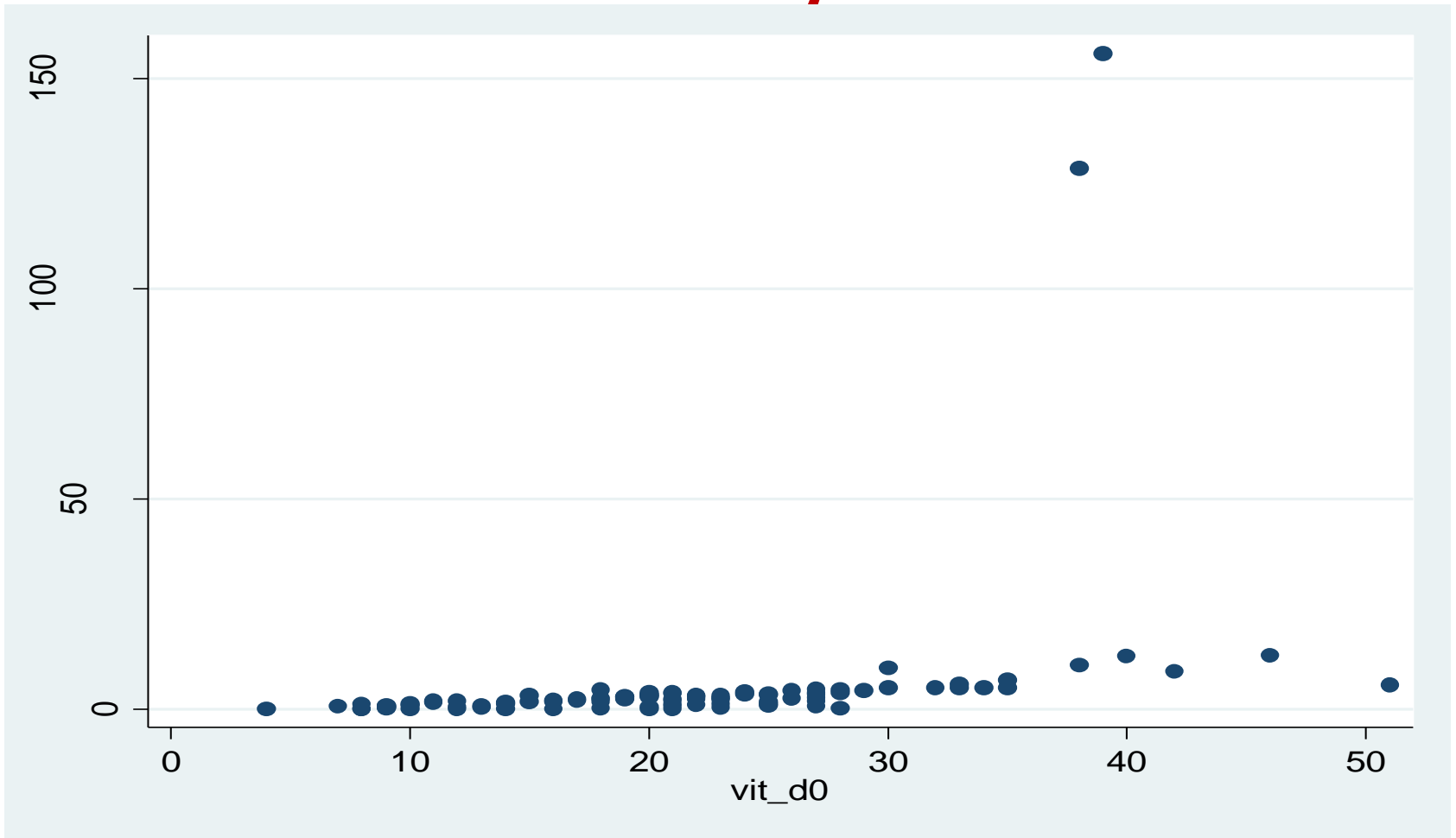
Variable		Vitamin D levels (ng/Dl)				P value
		>30		<30		
		Nº	%	Nº	%	
T CD4 cells (cells/mm ³)	<350	14	4	43	12.4	0.11
	>350	52	5	273	78.6	
RNA viral load (Copies/mL)	<50	42	12,4	213	62	0.02
	>50	24	7	64	18.6	
Glucose (mg/dl)	<100	64	18	208	58.4	<0.01
	>100	2	0.6	82	23	
LDL (mg/dl)	<130	64	18	201	56.5	<0.01
	>130	2	0.6	89	24.9	
TG (mg/dl)	<150	60	16.8	162	45.5	<0.01
	>150	6	1.7	128	36	



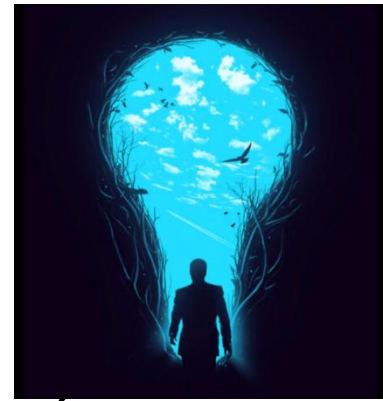
Risk factors associated to vitamina D deficit

	Nível de vitamina D				Valor de P
	Insuficiente		Normal		
Risco Cardiovascular					
Baixo	14	87,5	2	12,5	
Moderado	27	90	3	10	
Alto	16	76,19	5	23,81	
Muito alto	26	83,87	5	16,13	0,596
IMC					
Baixo peso	1	1,2	0	**	
Eutrofia	35	42,16	9	60	
Sobrepeso	31	37,34	5	33,33	0,364
Obesidade	16	19,3	1	6,67	
Tabagismo					
Não Fumante	59	83,1	12	16,9	
Fumante	24	88,89	3	11,11	0,477
Álcool					
Sim	19	79,17	5	20,83	
Não	64	86,49	10	13,51	0,387
Exposição Solar					
Sim	36	75	12	25	
Não	47	94	3	6	0,009

Vitamin D deficiency and consume



Perspectivas e reflexões



- Queda da no número de infecções novas, porém estabilizada em número elevado;
- Elevado número de pessoas com co-morbidades (HCV, diabetes, HAS e outros fatores de risco);
- Novos desafios como neuroaids;
- Elevado custo de drogas mais modernas
- Tratar todos : adesão a longo prazo!
- Uso de drogas injetáveis com longo tempo de liberação: uso intramuscular a cada 30-90 dias!



Agradecimentos

SERVIÇO DE HTLV – INSTITUTO DE INFECTOLOGIA “EMÍLIO RIBAS”

- Augusto C. Penalva de Oliveira
- Jerusa Smid
- Jorge Casseb
- Michel Haziot
- Médicos Residentes do 2º ano do IIER
- Serviço de coleta do IIER
- Hospital Dia e PS
- Arquivo médico
- Enfermagem
- Grupo de Neurociências do IIER

IMTSP/FMUSP/Dermatologia /LIM56

- Alberto Duarte
- Arthur Paiva
- Tatiane Assone
- Samara Pinheiro
- Alline Stach
- Wellington
- Marilia Ladeira
- Tatiana Mitiko
- Maira
- Christiano Bosco



www.sites.usp.br/retrovirus
www.htlv.com.br



MUITO OBRIGADO!!

**NIS: Núcleo de Imunodeficiências
Secundárias/LIM56/IMTSP/FMUSP/Dermatologia/HCFMUSP**

