

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

**ÉRIKA MORAES DINIZ**

**POR QUE INICIAR A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL MAIS CEDO:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**SÃO LUÍS  
2016**

**ÉRIKA MORAES DINIZ**

**POR QUE INICIAR A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL MAIS CEDO:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Artigo apresentado ao Curso de Medicina da  
Universidade Federal do Maranhão para  
obtenção do Grau de Médico

Orientadora: Prof<sup>a</sup>Dr<sup>a</sup> Conceição de Maria  
PedrosoSilva de Azevedo

**SÃO LUÍS  
2016**

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Diniz, Érika Moraes.

Por que iniciar a terapia antirretroviral mais cedo :  
uma revisão sistemática / Érika Moraes Diniz. - 2016.  
38 f.

Orientador(a): Conceição de Maria Pedrozo Silva de  
Azevedo.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) - Curso de  
Medicina, Universidade Federal do Maranhão, São Luís,  
2016.

1. HIV. 2. AIDS. 3. Terapia antirretroviral. I.  
Azevedo, Conceição de Maria Pedrozo Silva de. II. Título.

**ÉRIKA MORAES DINIZ**

**POR QUE INICIAR A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL MAIS CEDO:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Artigo apresentado ao Curso de Medicina da  
Universidade Federal do Maranhão para  
obtenção do Grau de Médico

Aprovado em: / /

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>Dr<sup>a</sup> Conceição de Maria Pedrozo Silva de Azevedo – Orientadora  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof<sup>a</sup>Dr<sup>a</sup> Ana Cristina Rodrigues Saldanha – Examinadora 1  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof<sup>a</sup>Dr<sup>a</sup> Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco – Examinadora 2  
Universidade Federal do Maranhão

---

StéfaneDaise Lima Ferreira – Examinadora 3  
Médica

A Deus, por sua infinita benevolência, e à  
minha avó Izidora Diniz, por seu amor  
incondicional.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por todas as graças concedidas e por estar sempre ao meu lado, amparando-me e confortando-me nos momentos mais difíceis da minha vida.

À minha avólzidora Diniz, eterna confidente, por todo seu apoio, por suas palavras de incentivo e por ensinar-me a valorizar o próximo.

À minha mãe, Jozélia Diniz, pelos sacrifícios feitos para que eu chegasse até aqui e por ensinar-me o valor do conhecimento.

À minha irmã, Isadora Diniz, por seu carinho, confiança e positividade.

Ao meu sobrinho e afilhado, Miguel Diniz, fonte inesgotável de amor e alegria.

Às minhas amigas Stéfane Lima e Tamilys França, companheiras desta difícil jornada, por todo carinho e compreensão.

À Prof<sup>a</sup>Dr<sup>a</sup> Conceição Pedrozo, exemplo de médica e docente, por sua confiança e generosidade.

*“O entusiasmo é o sol da alma”*

*(Santo Agostinho)*

## LISTA DE FIGURAS

Figura1.Fluxograma de identificação e seleção de artigos.....	17
---	----



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos estudos sobre benefícios da terapia antirretroviral precoce em indivíduos HIV+ assintomáticos, 2010 – 2016.....	18
Tabela 2. Benefícios imunológicos e virológicos da terapia antirretroviral precoce em indivíduos HIV+ assintomáticos.....	19
Tabela 3. Redução na mortalidade e no risco de eventos definidores e não-definidores de AIDS em indivíduos HIV+ assintomáticos que iniciaram HAART com CD4 $\geq$ 500 células/mm <sup>3</sup> .....	22

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Humana

CD4 – Linfócitos TCD4+

CMV – Citomegalovírus

EBV – Epstein-Barr Vírus

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HIV-1 – Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1

HIV-2 – Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 2

OMS – Organização Mundial de Saúde

## SUMÁRIO

TÍTULO.....	11
RESUMO.....	12
ABSTRACT.....	13
INTRODUÇÃO.....	14
MÉTODOS.....	
16	
RESULTADOS.....	17
DISCUSSÃO.....	23
REFERÊNCIAS.....	26
ANEXO.....	32

**POR QUE INICIAR A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL MAIS CEDO:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**WHY START ANTIRETROVIRAL THERAPY EARLIER:  
A SYSTEMATIC REVIEW**

Autores: Érika Moraes Diniz<sup>1</sup>

Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup>Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Maranhão. Email: erikadiniz13@gmail.com

<sup>2</sup>Médica Infectologista e Profa. Adjunta do Departamento de Medicina I da Universidade Federal do Maranhão. Email: conceicaopedrozo@gmail.com

## RESUMO

**Introdução:** Em 1996, a terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART) foi introduzida na prática clínica e levou à expressiva redução da morbimortalidade relacionada ao HIV/AIDS. Porém, nesses 20 anos, muito se discutiu sobre o melhor momento para iniciar a HAART em indivíduos assintomáticos. Diversos pontos de corte de CD4 foram propostos, no entanto, a orientação atual é iniciar HAART em todos os infectados pelo HIV. **Objetivo:** Avaliar os benefícios do início precoce da terapia antirretroviral em indivíduos HIV+ assintomáticos. **Métodos:** Revisão sistemática de literatura, nas bases de dados Pubmed, Scielo e LILACS, de artigos originais que avaliassem os benefícios da introdução precoce da HAART em indivíduos infectados pelo HIV-1 e assintomáticos, utilizando as palavras-chave *asymptomatic HIV, antiretroviral therapy early initiation*. **Resultados:** Foram incluídos 16 estudos. Os benefícios imunológicos foram maior probabilidade de recuperação de linfócitos TCD4+ no sangue periférico e sua preservação na mucosa intestinal; diminuição significativa da contagem e ativação de linfócitos TCD8+, assim como, preservação de sua polifuncionalidade; recuperação da função dos linfócitos B. Os benefícios virológicos foram diminuição dos reservatórios e da replicação viral residual. Houve redução na mortalidade e do risco de eventos definidores e não-definidores de AIDS (infecção bacteriana invasiva e câncer não-definidor de AIDS). **Conclusões:** A HAART de início precoce reduz a ativação imune, disfunção imune e inflamação, impactando positivamente na morbimortalidade dos infectados pelo HIV.

**Descritores:** HIV, AIDS, terapia antirretroviral

## ABSTRACT

**Introduction:** In 1996, Highly Active Antiretroviral Therapy was introduced into clinical practice, and led to an expressive reduction in morbidity and mortality related to HIV/AIDS. Nevertheless, during these twenty years, there have been many discussions about the best moment to start HAART in asymptomatic patients. Several CD4 thresholds have been proposed, but the current guidance is to start HAART in all HIV- infected persons. **Objective:** Evaluating benefits of early antiretroviral therapy initiation in asymptomatic HIV-infected persons. **Methods:** Systematic review on PubMed, Scielo and LILACS baselines, using *asymptomatic hiv, antiretroviral therapy* and *early initiation* as keywords. Original articles evaluating benefits of early HAART initiation in asymptomatic HIV-1-infected persons were considered. **Results:** Sixteen studies were included. The immunological benefits were a larger probability to TCD4+ lymphocyte recovery in peripheral blood, and its preservation in intestinal mucosa; a great reduction in TCD8+ lymphocyte count and activation as well as polifunctionality preservation; function recovery of B lymphocytes. The virological benefits were reservoir and residual replication reductions. There was a decrease in mortality and risk to AIDS-defining and non-AIDS-defining events (invasive bacterial infection and non-AIDS-defining cancers). **Conclusions:** Early HAART reduces immune activation, immune dysfunction, and inflammation, improving morbidity and mortality rates in HIV-infected persons.

**Keywords:** HIV, AIDS, antiretroviral therapy

## INTRODUÇÃO

Desde a sua introdução em 1996, a terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART – *Highly Active Antiretroviral Therapy*) levou à diminuição da morbimortalidade associada à AIDS, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes portadores do vírus HIV<sup>1,2,3</sup>. Antes rapidamente fatal, a infecção teve sua história natural alterada, transformando-se em enfermidade crônica<sup>4</sup>.

Os antirretrovirais atualmente disponíveis estão divididos em cinco classes, de acordo com a etapa do ciclo viral em que agem: inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores da protease, inibidores de fusão e inibidores da integrase<sup>5,6</sup>. A HAART baseia-se na combinação de pelo menos três antirretrovirais e seu propósito é impedir a replicação do HIV de maneira eficiente, mantendo assim a carga viral indetectável e a contagem de linfócitos TCD4+ estável<sup>7,8</sup>.

Todo indivíduo sintomático deve receber terapia antirretroviral, independente da contagem de linfócitos TCD4+, recomendação esta já consolidada há bastante tempo<sup>9,10</sup>. Por outro lado, o melhor momento para iniciar a terapia em indivíduos assintomáticos sempre foi motivo de controvérsias e intenso debate, devido à falta de evidência científica que permitisse uma análise detalhada do custo-benefício da HAART nesse grupo<sup>11</sup>. Baseando-se em estudos que mostravam a relação entre grau de imunossupressão e risco de infecções oportunistas, evolução para AIDS ou óbito por condições associadas à infecção pelo HIV e AIDS, especialistas estabeleceram, ao longo dos anos, diversos CD4 *thresholds* (200, 350 e 500 células/mm<sup>3</sup>) para introdução da terapia<sup>10,11,12</sup>.

No entanto, mais recentemente, alguns estudos apontaram que certas condições clínicas não relacionadas à AIDS também devem ser consideradas. Mesmo em pessoas assintomáticas e com contagens elevadas de CD4, a replicação viral e ativação imune crônica estão associadas ao desenvolvimento de doenças não tradicionalmente ligadas à infecção pelo HIV, tais como eventos cardiovasculares, nefropatia, cirrose hepática e linfoma de Hodgkin, que tem impacto importante na morbimortalidade desses indivíduos<sup>11,13,14</sup>. Dessa forma, guidelines mais recentes tem sugerido que todos os indivíduos infectados, independente da contagem de CD4 e sintomatologia, iniciem ou sejam estimulados a iniciar terapia antirretroviral<sup>9,15,16</sup>. O

objetivo deste estudo foi avaliar os benefícios do início precoce da terapia antirretroviral em indivíduos HIV+ assintomáticos.



## MÉTODOS

O estudo constituiu-se em uma revisão sistemática de literatura. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Scielo e LILACS, utilizando-se os seguintes termos: *asymptomatic HIV*, *antiretroviraltherapy* e *earlyinitiation*. Foram incluídos artigos originais do tipo ensaio clínico randomizado, coorte, estudo transversal e caso-controle que avaliassem os benefícios da introdução precoce da HAART em indivíduos infectados pelo HIV-1 e assintomáticos. Definiu-se terapia antirretroviral precoce como aquela que foi iniciada durante infecção primária ou em indivíduos com contagem de linfócitos TCD4+ > 500 células/mm<sup>3</sup>. Indivíduo assintomático foi considerado aquele com infecção primária ou estágio clínico 1, segundo a OMS<sup>10,17</sup>. Os demais critérios de inclusão foram: texto completo disponível, data de publicação entre janeiro de 2010 a março de 2016, amostra constituída por indivíduos adultos (>18 anos) e idioma inglês. Foram excluídos artigos que envolviam infecção pelo HIV-2, SIV (*SimianImmunodeficiencyVirus*), coinfeções, grávidas, interrupção programada da terapia precoce, profilaxia pré-exposição e os que consideravam a duração da infecção primária além de 6 meses da data estimada da infecção ou soroconversão<sup>15,18</sup>.

## RESULTADOS

A estratégia de busca descrita retornou 966 artigos, dos quais 33 foram selecionados pela análise de título e resumo. Ao final, após leitura do texto completo, 16 artigos foram incluídos na revisão (Figura 1).

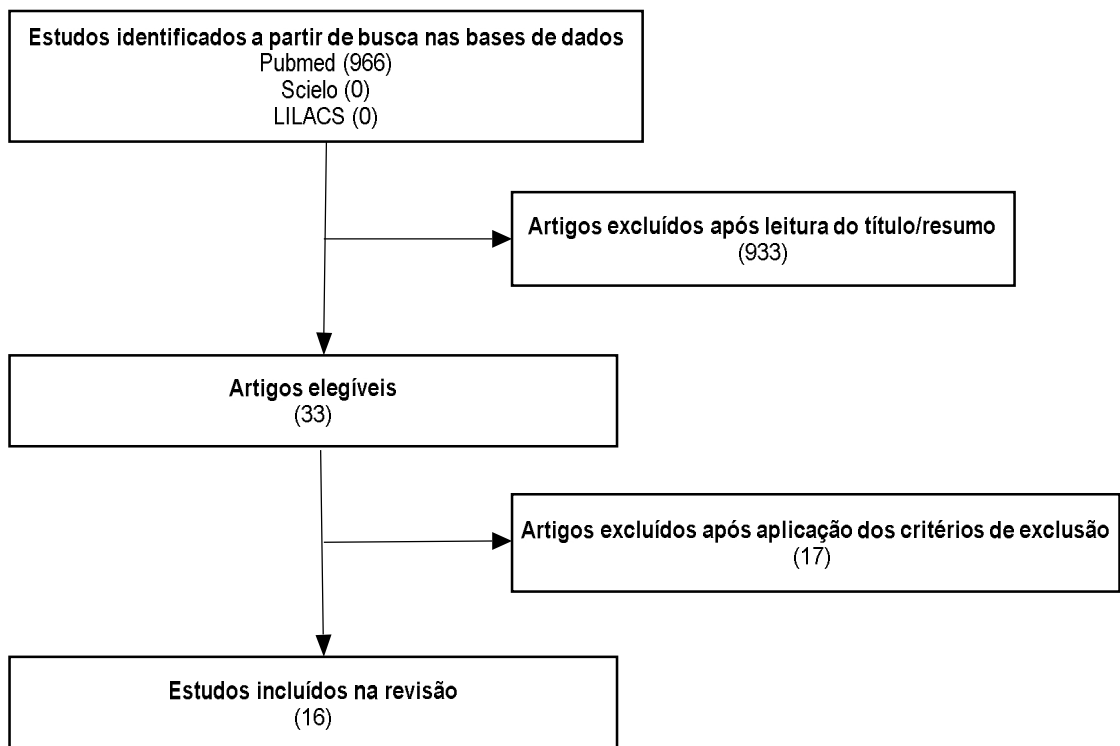


Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos para revisão sistemática

Quanto ao delineamento, os estudos apresentaram a seguinte distribuição: 9 caso-controle, 3 coortes prospectivas, 2 ensaios clínicos randomizados, 1 coorte retrospectiva e 1 estudo transversal. A maior parte dos estudos (87,5%) foi publicada nos últimos 3 anos, incluindo os dois ensaios clínicos randomizados. As amostras variaram de 35 a 4685 indivíduos, abrangendo todos os continentes (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos estudos sobre benefícios da terapia antirretroviral precoce em indivíduos HIV+ assintomáticos, 2010 – 2016.

<b>Estudo</b>	<b>Ano</b>	<b>Local</b>	<b>Desenho</b>	<b>N<sup>(b)</sup></b>
Allers et al. [19]	2016	Alemanha	Caso-controle	90
Buzon et al. [20]	2014	Espanha	Coorte prospectiva	72
		Estados Unidos		
Cao et al. [21]	2016	Canadá	Caso-controle	473
Cellerai et al. [22]	2011	Inglaterra	Coorte prospectiva	35
Danel et al. [23]	2015	Costa do Marfim	Ens. clínico randomizado	2076
Jain et al. [24]	2013	Estados Unidos	Caso-controle	122
Jensen et al. [25]	2015	Dinamarca	Caso-controle	49
Kök et al. [26]	2015	França	Caso-controle	40
Le et al. [27]	2013	Estados Unidos	Coorte prospectiva	421
Lee et al. [28]	2014	Estados Unidos	Caso-controle	78
Lima et al. [29]	2015	Canadá	Coorte retrospectiva	4120
Lundgren et al. [30]	2015	35 países <sup>(a)</sup>	Ens. clínico randomizado	4685
Malatinkova et al. [31]	2015	Bélgica	Transversal	84
		Inglaterra		
Moir et al. [32]	2010	Estados Unidos	Caso-controle	128
Schuetz et al. [33]	2014	Tailândia	Caso-controle	57
Vinikoor et al. [34]	2013	Estados Unidos	Caso-controle	61

(a) África do Sul, Alemanha, Argentina, Austrália, Áustria, Bélgica, Brasil, Chile, Dinamarca, Espanha, Estados Unidos, Estônia, Finlândia, França, Grécia, Índia, Irlanda, Israel, Itália, Luxemburgo, Malásia, Mali, Marrocos, México, Nigéria, Noruega, Peru, Polônia, Portugal, Reino Unido, República Tcheca, Suécia, Suíça, Tailândia, Uganda.

(b) Amostra (em número de indivíduos)

Os benefícios imunológicos e virológicos da HAART precoce foram analisados em 14 estudos (9 caso-controles, 4 coortes e 1 estudo transversal). Em doze, a terapia antirretroviral foi iniciada durante a infecção primária. As vantagens imunológicas observadas incluíram: maior probabilidade de recuperação de linfócitos TCD4+ no sangue periférico e preservação dos mesmos na mucosa intestinal; diminuição significativa da contagem e ativação de linfócitos TCD8+, assim como, preservação de sua polifuncionalidade; recuperação da função dos linfócitos B; prevenção de dano à barreira epitelial e estrutura linfoide do intestino; normalização

dos níveis de translocação bacteriana e inflamação; reversão da ativação imune sistêmica (Tabela 2).

Quanto aos benefícios virológicos, houve diminuição dos reservatórios e da replicação viral residual. Buzon et al.<sup>(20)</sup>, Cellera et al.<sup>(22)</sup> e Malatinkova et al.<sup>(31)</sup> encontraram semelhanças no número de reservatórios e níveis de replicação viral residual entre os indivíduos que iniciaram HAART durante infecção aguda (antes da soroconversão) e os controladores de elite e não-progressores de longo prazo (Tabela 2).

Tabela 2. Benefícios imunológicos e virológicos da terapia antirretroviral precoce em indivíduos HIV+ assintomáticos (continua)

Estudo	Resultados
Allers et al. [19]	- HAART iniciada durante <b>infecção aguda</b> <sup>(a)</sup> preservou o número de linfócitos TCD4+ da mucosa intestinal e normalizou os níveis dos marcadores de translocação microbiana e inflamação
Buzon et al. [20]	- Os níveis de HIV-1 DNA nos pacientes que iniciaram HAART durante <b>infecção primária</b> e com supressão viral de longa data (> 10 anos) assemelharam-se àqueles dos controladores de elite <sup>(b)</sup>
Cao et al. [21]	- Após 24 meses de HAART iniciada durante <b>infecção primária</b> , as contagens de linfócitos TCD8+ diminuíram significativamente
Cellera et al. [22]	- Reservatórios virais, replicação residual, número de linfócitos TCD8+CD38+ <sup>(c)</sup> e respostas HIV-específicas dos linfócitos TCD8+ no grupo que iniciou a HAART <b>nasoroconversão</b> foram similares aos dos não-progressores de longo prazo <sup>(d)</sup>

Tabela 2. Benefícios imunológicos e virológicos da terapia antirretroviral precoce em indivíduos HIV+ assintomáticos (continua)

Estudo	Resultados
Jain et al. [24]	- Início da HAART durante <b>infecção primária</b> reduziu a ativação imune de linfócitos TCD8+ e o número de reservatórios virais
Jensen et al. [25]	- HAART iniciada <b>antes da soroconversão</b> preservou a polifuncionalidade dos linfócitos TCD8+
Kök et al. [26]	- Início da HAART durante <b>infecção primária</b> diminuiu significativamente a ativação de linfócitos TCD8+ e preveniu dano à barreira epitelial e estrutura linfoide da mucosa retal
Le et al. [27]	- O início da HAART com CD4 < 500 células/mm <sup>3</sup> associou-se a uma redução de 90% na probabilidade de recuperação dos linfócitos TCD4+ e também um ritmo mais lento de recuperação
Lee et al. [28]	- HAART iniciada durante <b>infecção primária</b> reverteu a anormalidade na expressão de CD57 <sup>(e)</sup> pelo linfócitos TCD8+CD28-
Lima et al. [29]	- Pacientes que iniciaram HAART com CD4 ≥ 500 células/mm <sup>3</sup> tiveram maior probabilidade de alcançar supressão viral após 9 meses de terapia
Malatinkova et al. [31]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uma década de HAART iniciada <b>na soroconversão</b> reduziu significativamente os níveis de HIV-1 DNA total e integrado</li> <li>- Esteve associada a uma menor transcrição viral e uma preservação imune aumentada, semelhantes às dos não-progressores de longo prazo<sup>(d)</sup></li> </ul>

Tabela 2. Benefícios imunológicos e virológicos da terapia antirretroviral precoce em indivíduos HIV+ assintomáticos (conclusão)

Estudo	Resultados
Moir et al. [32]	- Início da HAART durante <b>infecção primária</b> associou-se a uma melhor recuperação da função dos linfócitos B contra antígenos não-HIV e certos antígenos HIV-específicos
Schuetz et al. [33]	- Início da HAART durante <b>Fiebig III<sup>(f)</sup></b> preveniu a depleção dos linfócitos Th17 da mucosa intestinal e a perda de sua função e reverteu ativação imune sistêmica
Vinikoor et al. [34]	- HAART iniciada durante <b>infecção aguda</b> diminuiu substancialmente, porém não normalizou os níveis de ativação dos linfócitos TCD8+ após 96 semanas

---

(a) Antes da soroconversão  
 (b) Pacientes HIV+ que mantem níveis indetectáveis de replicação viral na ausência de terapia antirretroviral  
 (c) Linfócitos TCD8+ ativados  
 (d) Pacientes HIV+ que controlam espontaneamente a perda de TCD4+ e mantem níveis muito baixos de replicação viral na ausência de terapia antirretroviral  
 (e) Marcador de história proliferativa  
 (f) Classificação de Fiebig (2003) para infecção primária pelo HIV-1

Danel et al.<sup>(23)</sup>, Lima et al.<sup>(29)</sup> e Lundgren et al.<sup>(30)</sup> demonstraram uma redução estatisticamente significativa na mortalidade e risco de eventos definidores e não-definidores de AIDS (infecção bacteriana invasiva e câncer não-definidor de AIDS) em indivíduos que iniciaram terapia antirretroviral com contagem de CD4  $\geq$  500 células/mm<sup>3</sup> (Tabela 3).

Tabela 3. Redução na mortalidade e no risco de eventos definidores e não-definidores de AIDS em indivíduos HIV+ assintomáticos que iniciaram HAART com CD4  $\geq$  500 células/mm<sup>3</sup>

<b>Estudo</b>	<b>Follow-up (meses)</b>	<b>Resultados</b>	<b>p-valor</b>
Danel et al. [23]	30	- Redução no risco de morte e desenvolvimento de eventos definidores e não-definidores de AIDS <sup>(a)</sup>	<b>&lt;0.05</b>
Lima et al. [29]	60	- Maior probabilidade de estarem vivos e menor incidência de eventos definidores de AIDS	<b>&lt;0.0001</b>
Lundgren et al. [30]	36	- Menor risco de desenvolvimento de eventos sérios relacionados à AIDS <sup>(b)(c)(d)</sup> - Menor risco de desenvolvimento de eventos não definidores de AIDS <sup>(e)</sup>	<b>&lt;0.001</b> <b>0.04</b>

(a) RR: 0.56 (95% IC = 0.41 – 0.76) – em comparação aos indivíduos que postergaram a terapia até atingir CD4 < 350 células/mm<sup>3</sup>

(b) RR: 0.28 (95% IC = 0.15 – 0.50) – em comparação aos indivíduos que postergaram a terapia até atingir CD4 < 350 células/mm<sup>3</sup>

(c) O grupo experimental apresentava CD4 > 500 células/mm<sup>3</sup>

(d) Morte por AIDS e qualquer evento definidor de AIDS

(e) RR: 0.61 (95% IC = 0.38 – 0.97)

## DISCUSSÃO

A infecção pelo HIV é marcada por uma ativação imune crônica mediada sobretudo pela replicação viral<sup>34,35</sup>. Mesmo nos indivíduos em HAART duradoura e efetiva (carga viral <50 cópias/mm<sup>3</sup>), há um nível residual de transcrição suficiente para causar ativação dos linfócitos T<sup>22,31,36</sup>. Análises do sangue periférico revelam níveis aumentados de marcadores de ativação (HLA-DR e CD38) em linfócitos TCD4+ e TCD8+<sup>24</sup>. O estímulo antigênico persistente induz tais células a tornarem-se completamente diferenciadas, apresentando teoricamente maior atividade específica contra o vírus. Na prática, porém, o que se observa é uma disfunção progressiva e maior tendência à apoptose. Dessa forma, elas são largamente consumidas, sendo a depleção do TCD4+ bem maior que a do TCD8+, além de mais precoce e dramática nos órgãos linfoides que no sangue periférico. Por outro lado, cria-se um ambiente favorável para replicação do HIV, uma vez que o vírus só consegue se multiplicar em linfócitos TCD4+ ativados, acabando por depletá-los ainda mais<sup>36,37</sup>.

A destruição do tecido linfóide associado ao trato gastrointestinal e consequente translocação bacteriana, assim como a reativação de infecções latentes (CMV e EBV, por exemplo) levam a um estado inflamatório sistêmico, caracterizado por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ), disfunção endotelial e coagulopatia, causando mais ativação imune. Por conseguinte, o dano ao sistema imunológico gera mais dano, num ciclo vicioso e persistente, e que representa fator determinante na evolução para AIDS e morte<sup>35,38,39</sup>.

Outro componente da fisiopatologia da infecção pelo HIV é a imunossenescência<sup>40</sup>. A ativação imune persistente leva a anormalidades semelhantes às observadas em indivíduos idosos não infectados: baixa razão CD4/CD8, repertório reduzido de linfócitos T e expansão dos linfócitos efetores TCD57+28-, que apresentam baixa capacidade proliferativa em resposta a antígenos e maior propensão à apoptose. Tudo isto gera um estado pró-inflamatório e consequentemente dano ao sistema imune<sup>41</sup>. Nos últimos anos, estudos tem verificado um maior risco de desenvolvimento de doenças comumente relacionadas ao envelhecimento (eventos cardiovasculares, câncer, nefropatia, osteoporose e



desordens neurocognitivas) em indivíduos infectados pelo HIV, sendo estas a principal causa de morte nos indivíduos com contagens de CD4 elevadas<sup>41-49</sup>.

A presente revisão demonstrou que a terapia antirretroviral precoce, isto é, aquela iniciada durante infecção primária ou com CD4 > 500 células/mm<sup>3</sup>, é capaz de diminuir a replicação viral residual, diminuir os níveis de marcadores de dano ao sistema imunológico e reduzir o risco de morte, progressão para AIDS e desenvolvimento de eventos sérios não definidores de AIDS. A partir dos conhecimentos recentes sobre a fisiopatologia da infecção pelo HIV, podemos afirmar que esses resultados, embora tenham sido verificados individualmente em estudos distintos, guardam íntima relação entre si, tendo como elemento determinante a introdução precoce da HAART.

Vale destacar que os indivíduos em HAART precoce, efetiva e contínua ainda mantêm níveis de inflamação mais elevados que os não infectados<sup>24,26,33,34</sup>, o que sugere que certas modificações irreversíveis no sistema imune ocorrem prematuramente durante a infecção pelo HIV. O estudo de *Schuetz et al*<sup>33</sup> corrobora essa tese, ao constatar que apenas o grupo que iniciou terapia antirretroviral durante Fiebig I e II (até 17 dias da data estimada da infecção) apresentou reversão completa da ativação imune sistêmica. No estudo de *Allers et al*<sup>19</sup>, a normalização dos marcadores de translocação bacteriana e inflamação somente no grupo que iniciou HAART durante infecção aguda fornece mais evidências quanto a esse aspecto.

Outro ponto relevante é a redução de eventos não relacionados à AIDS após introdução de HAART com CD4 > 500 células/mm<sup>3</sup> no estudo de *Lundgren et al*<sup>30</sup>. Mundialmente conhecido como *START Study*, ele considerou como eventos não-relacionados à AIDS: doença cardiovascular (infarto miocárdico, acidente vascular encefálico e revascularização coronária) ou morte por doença cardiovascular, doença renal em estágio terminal (necessidade de diálise ou transplante renal) ou morte por doença renal, doença hepática descompensada ou morte por doença hepática, câncer não definidor de AIDS ou morte por câncer e qualquer morte não atribuível à AIDS. No entanto, a redução observada deveu-se apenas aos cânceres não definidores de AIDS. Este fato pode ser explicado pela baixa incidência dos outros eventos na amostra estudada e tempo relativamente curto de *follow-up* (36 meses).

Por último, não ocorreu, nos estudos selecionados, nenhuma reação adversa séria em indivíduos que iniciaram terapia antirretroviral precocemente.

Em suma, esta revisão demonstrou inúmeros benefícios imunológicos e virológicos da HAART precoce, culminando na redução do risco de morte, progressão para AIDS e desenvolvimento de eventos sérios não-relacionados à AIDS. Junto à redução na transmissão do HIV com HAART precoce verificada no *trial* HPTN 052<sup>50</sup>, esses resultados respaldam a tendência atual, seguida pela OMS e países como Brasil e Estados Unidos, de iniciar a terapia antirretroviral em todos os indivíduos infectados pelo HIV, a fim de controlar a epidemia e melhorar substancialmente a expectativa e qualidade de vida dos infectados. O próximo passo nessa direção é garantir acesso universal aos testes e antirretrovirais, especialmente nos países mais pobres, além de oferecer serviços eficientes de saúde para assegurar alta adesão à HAART e prevenir perda no acompanhamento.

## REFERÊNCIAS

1. Rossi SMG, Maluf ECP, Carvalho DS, Ribeiro CEL, Battaglin CRP. Impacto da terapia antirretroviral conforme diferentes consensos de tratamento da Aids no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2012;32(2):117-23.
2. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP *et al*. Highly active antirretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med*. 2001;135(1):17-26.
3. Montaner JSG, Lima VD, Harrigan PR, Lourenço L, Yip B, Nosyk B *et al*. Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and HIV transmission: the “HIV treatment as prevention” experience in a Canadian setting. *PLoSOne*. 2014;9(2):e87872.
4. Gir E, Vaichulonis CG, Oliveira MD. Adesão à terapêutica antirretroviral por indivíduos com HIV/AIDS assistidos em uma instituição do interior paulista. *Rev Latino-am Enfermagem*. 2005;13(5):634-41.
5. Brasil. Quais são os antirretrovirais [Internet]. [Brasília]: Ministério da Saúde [acessada em 17 jan 2016]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/quais-sao-os-antirretrovirais>.
6. Blanco JL, Montaner JS, Marconi VC, Santoro MM, Campos-Loza AE, Shafer RW *et al*. Lower prevalence of drug resistance mutations at first-line virological failure to first-line therapy with a tripla vs. tenofovir tablet therapy. *AIDS*. 2014;28(17):2531-9.
7. Ortega KL. Efeito da Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (HAART) baseada em inibidores de protease (ip-haart) e inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (itnna-haart) na prevalência de lesões bucais associadas ao HIV/AIDS [Internet]. São Paulo: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP); 2010 [acessada em 17 jan 2016]. Disponível em: <http://www.bv.fapesp.br/pt/auxilios/25958/efeito-da-terapia-antirretroviral-altamente-ativa-haart-baseada-em-inibidores-de-protease-ip-haart/>.

8. Nolan S, Wood E. End of the debate about antiretroviral treatment initiation. *Lancet InfectDis*. 2014; 14(4):258-9.
9. Brasil. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em adultos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013 [acessada em 18 jan 2016]. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolo\\_final\\_31\\_7\\_2015\\_pdf\\_30707.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolo_final_31_7_2015_pdf_30707.pdf).
10. WHO. Consolidated guidelines on the use of antirretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. Genebra; 2013 [acessada em 18 jan 2016]. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf).
11. Brasil. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV 2008 [Internet]. [Brasília]: Ministério da Saúde; 2010 [acessada em 18 jan 2016]. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/suplemento\\_II\\_web.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/suplemento_II_web.pdf).
12. Carpenter CCJ, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM *et al*. Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society – USA panel. *JAMA*. 2000;283(3):381-90.
13. Marin B, Thiebaut R, Bucher HC, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucchi M *et al*. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009;23(13):1743-53.
14. Cinti SK, Gandhi T, Riddell J 4th. Non-AIDS-defining cancers: should antiretroviral therapy be initiated earlier? *AIDS Read*. 2008;18(1):18-20,26-32.
15. Estados Unidos. Guidelines for the use of antirretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [Internet]. Department of Health and Human Services; 2015 [acessada em 07 abr 2016]. Disponível em: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
16. WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV [Internet]. Genebra; 2015 [acessada em 07 abr 2016]. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf).

17. WHO. Interim WHO clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definitions for surveillance: African region. Geneva; 2005 [acessada em 20 mar 2016]. Disponível em:<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/clinicalstaging.pdf>.
18. Kassutto S, Rosenberg ES. Primary HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1447-53.
19. Allers K, Puyskens A, Epple H-J, Schürmann D, Hofmann J, Moos V *et al*. The effect of timing of antirretroviral therapy on CD4+ T-cell reconstitution in the intestine of HIV-infected patients. *Mucosal Immunol*. 2016;9(1):265-74.
20. Buzon MJ, Martin-Gayo E, Pereyra F, Ouyang Z, Sun H, Li JZ *et al*. Long-term antirretroviral treatment initiated at primary HIV-1 infection affects the size, composition and decay kinetics of the reservoir of HIV-1-infected CD4 T cells. *J Virol*. 2014;88(17):10056-65.
21. Cao W, Mehraj V, Trottier B, Baril J-G, Leblanc R, Lebouche B *et al*. Early initiation rather than prolonged duration of antiretroviral therapy in HIV infection contributes to the normalization of CD8 T-cell counts. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(2):250-7.
22. Cellerai C, Harari A, Stauss H, Yerly S, Geretti A-M, Carroll A *et al*. Early and prolonged antiretroviral therapy is associated with an HIV-1-specific T-cell profile comparable to that of long-term non-progressors. *PLoS One*. 2011;6(4):e18164.
23. Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T *et al*. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808-22.
24. Jain V, Hartogensis W, Bacchetti P, Hunt PW, Hatano H, Sinclair E *et al*. Antiretroviral therapy initiated within 6 months of HIV infection is associated with lower T-cell activation and smaller HIV reservoir size. *J Infect Dis*. 2013;208(8):1202-11.
25. Jensen SS, Fomsgaard A, Larsen TK, Tingstedt JL, Gerstoff J, Kronborg G *et al*. Initiation of antirretroviral therapy (ART) at different stages of HIV-1 disease is not associated with the proportion of exhausted CD8+T cells. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139573.

26. Kök A, Hocqueloux L, Hocini H, Carriere M, Lefrou L, Guguin A *et al.* Early initiation of combined antiretroviral therapy preserves immune function in the gut of HIV-infected patients. *Mucosal Immunol.* 2015;8(1):127-40.
27. Le T, Wright EJ, Smith DM, He W, Catano G, Okulicz JF *et al.* Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2013;368(3):218-30.
28. Lee SA, Sinclair E, Jain V, Huang Y, Epling L, Van Natta M *et al.* Low proportions of CD28-CD8+T cells expressing CD57 can be reversed by early ART initiation and predict mortality in treated HIV infection. *J Infect Dis.* 2014;210(3):374-82.
29. Lima VD, Reuter A, Harrigan PR, Lourenço L, Chau W, Hull M *et al.* Initiation of antiretroviral therapy at high CD4+ cell counts is associated with positive treatment outcomes. *AIDS.* 2015;29(14):1871-82.
30. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S *et al.* Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.* 2015;373(9):795-807.
31. Malatinkova E, De Spiegelaere W, Bonczkowski P, Kiselina M, Vervisch K, Trypsteen W *et al.* Impact of a decade of successful antiretroviral therapy initiated at HIV-1 seroconversion on blood and rectal reservoirs. *Elife.* 2015;4:e09115.
32. Moir S, Buckner CM, Ho J, Wang W, Chen J, Waldner A *et al.* B cells in early and chronic HIV infection: evidence for preservation of immune function associated with early initiation of antiretroviral therapy. *Blood.* 2010;116(25):5571-9.
33. Schuetz A, Deleage C, Sereti I, Rerknimitr R, Phanuphak N, Phuang-Ngern Y *et al.* Initiation of ART during early acute HIV infection preserves mucosal Th17 function and reverses HIV-related immune activation. *PLoS Pathog.* 2014;10(12):e1004543.
34. Vinikoor MJ, Cope A, Gay CL, Ferrari G, McGee KS, Kuruc JD *et al.* Antiretroviral therapy initiated during acute HIV infection fails to prevent persistent T cell activation. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62(5):505-8.

35. Piardini M, Müller-Trutwin M. HIV-associated chronic immune activation. *Immunol Rev.* 2013;254(1):78-101.
36. Chun TW, Fauci AS. HIV reservoirs: pathogenesis and obstacles to viral eradication and cure. *AIDS.* 2012;26(10):1261-8.
37. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol.* 2008;214(2):231-41.
38. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC *et al.* Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* 2008;5(10):e203.
39. Uday NS, Hunt PW. Role of immune activation in progression to AIDS. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016;11(2):131-7.
40. Appay V, Almeida JR, Sauce D, Autran B, Papagno L. Accelerated immune senescence and HIV-1 infection. *Exp Gerontol.* 2007;42(5):432-7.
41. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med.* 2011;62:141-55.
42. Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, Letendre S, Reaton RK, Clifford D *et al.* CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2011;25(14):1747-51.
43. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2506-12.
44. Tseng ZH, Secemsky EA, Dowdy D, Vittinghoff E, Moyers B, Wong JK *et al.* Sudden cardiac death in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(21):1891-6.
45. Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS.* 2006;20(4):561-5.

46. Nightingale S, Winston A, Letendre S, Michael BD, McArthur JC, Khoo S *et al.* Controversies in HIV-associated neurocognitive disorders. *Lancet Neurol.* 2014;13(11):1139-51.
47. Bonjoch A, Figueras M, Estany C, Perez-Alvarez N, Rosales J, del Rio L. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS.* 2010;24(18):2827-33.
48. Grulich AE, Van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370(9581):59-67.
49. Neuhaus J, Angus B, Kowalska JD, La Rosa A, Sampson J, Wentworth D *et al.* Risk of All-cause Mortality Associated with Non-fatal AIDS and Serious Non-AIDS Events among Adults Infected with HIV. *AIDS.* 2010;24(5):697-706.
50. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(6):493-505.



## **ANEXO – NORMAS REDATORIAIS DA REVISTA DE PESQUISA EM SAÚDE**

A Revista de Pesquisa em Saúde/Journal of Health Research, órgão oficial do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/UFMA é publicada quadrimestralmente, com o objetivo de promover e disseminar a produção de conhecimentos e a socialização de experiências acadêmicas na área de saúde, assim como possibilitar o intercâmbio científico com programas de Pós-Graduação e Instituições de pesquisas nacionais e internacionais.

Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções abaixo antes de submeterem seus artigos à Revista de Pesquisa em Saúde/Journal of Health Research:

- a. Os trabalhos deverão vir acompanhados de carta de apresentação assinada por seu(s) autor(es), autorizando publicação do artigo e transferindo os direitos autorais à Revista de Pesquisa em Saúde/Journal of Health Research;
- b. Na seleção de artigos para publicação, avaliar-se-á o mérito científico do trabalho, sua adequação às normas e à política editorial adotada pela revista. Nos trabalhos de pesquisa envolvendo seres humanos deverá ser informado o nº do parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde o mesmo foi aprovado;
- c. Os manuscritos, submetidos com vistas à publicação na Revista de Pesquisa em Saúde/Journal of Health Research, são avaliados inicialmente pela secretaria quanto à adequação das normas. Em seguida, serão encaminhados no mínimo para 02 (dois) revisores (membro do Conselho Editorial ou consultor ad hoc) para avaliação e emissão de parecer fundamentado, os quais serão utilizados pelos editores para decidir sobre a aceitação, ou não, do mesmo. Em caso de divergência de opinião entre os avaliadores, o manuscrito será enviado a um terceiro relator para

fundamentar a decisão final. Será assegurado o anonimato do(s) autor (es) nesse processo. O Conselho Editorial se reserva o direito de recusar o texto recebido e/ou sugerir modificações na estrutura e conteúdo a fim de adequar aos padrões da revista. Os autores dos manuscritos não aceitos para publicação serão notificados por carta e/ou e-mail. Somente após aprovação final, os trabalhos serão encaminhados para publicação;

d. A Revista de Pesquisa em Saúde/Journalof Health Research não remunera o(s) autor(es) que tenham seus artigos nela editados, porém lhes enviará 02 (dois) exemplares da edição onde seu(s) texto(s) for(em) publicado(s);

e. Não serão publicados artigos que atentem contra a ética profissional, que contenham termos ou ideias preconceituosas ou que expressem pontos de vista incompatíveis com a filosofia de trabalho do Conselho Editorial e da política da revista;

f. Os conceitos, opiniões e demais informações contidos nos textos, e publicados na Revista de Pesquisa em Saúde/Journalof Health Research, são de inteira responsabilidade do(s) autor (es).

## **1. Categorias das seções**

Para fins de publicação, a Revista de Pesquisa em Saúde/Journalof Health Research, publica nas seguintes seções: editorial, artigos originais, artigos de revisão e atualização, relatos de caso, relatos de experiência, comunicações breves e relatórios técnicos elaborados por profissionais da área da saúde e afins, redigidos em português ou inglês. Em cada número, se aceitará a submissão de, no máximo, dois manuscritos por autor.

1.1 *Editorial*: de responsabilidade do corpo editorial da revista, que poderá convidar autoridade para redigi-lo.

1.2 *Artigos originais*: devem relatar pesquisas originais que não tenham sido publicadas ou consideradas para publicação em outros periódicos. Produção

resultante de pesquisa de natureza empírica, experimental, documental ou conceitual com resultados que agreguem valores ao campo científico e prático das diversas áreas da saúde. Deve conter na estrutura: resumo, abstract, introdução, métodos, resultados, discussão e referências (máximo de 6.000 palavras e cinco ilustrações).

**1.3 Artigos de Revisão e Atualização:** destinados a apresentação de conhecimentos disponíveis baseados numa avaliação crítica, científica, sistemática e pertinente de um determinado tema (resumo estruturado de até 250 palavras, máximo de 5.000 palavras, cinco ilustrações), e não apenas revisão de literatura, e até três autores. Mesma formatação do artigo original.

**1.4 Relatos de Casos:** devem ser relatos breves de casos relevantes para divulgação científica com extensão máxima de 1.500 palavras, com máximo de 3 ilustrações (tabelas e figuras), até quinze referências. Colocar no corpo do manuscrito os tópicos: introdução, relato de caso, discussão e referências. Permitindo-se máximo três autores.

**1.5 Comunicações Breves:** devem ser relatos sobre novos resultados, interessante dentro da área de abrangência da revista. Observação clínica original, ou descrição de inovações técnicas, apresentadas de maneira breve, não excedendo a 1.700 palavras. Não colocar no corpo do manuscrito os tópicos: introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões. Máximo três ilustrações e até quinze referências.

**1.6 Relato de Experiência:** descrição de experiências acadêmicas, assistenciais e de extensão. A relevância de um relato de experiência está na pertinência e importância dos problemas que nele se expõem, assim como o nível de generalização na aplicação de procedimentos ou de resultados da intervenção em outras situações similares, ou seja, serve como uma colaboração à práxis metodológica. Formato de artigos originais.

1.7 *Relatórios Técnicos*: devem ser precisos e relatar os resultados e recomendações de uma reunião de experts. Será considerado no formato de um editorial.

## **2. Forma e Estilo**

2.1 Os artigos devem ser concisos e redigidos em português ou Inglês. As abreviações devem ser limitadas aos termos mencionados repetitivamente, desde que não alterem o entendimento do texto, e devem ser definidas a partir da sua primeira utilização. Cada parte do artigo deve ser impressa em páginas separadas na seguinte ordem: 1) Página de Títulos; 2) Resumo e Descritores; 3) Abstract e Keywords; 4) Texto; 5) Referências; 6) Email para a correspondência; 7) Ilustrações e legendas; 8) Tabelas; 9) Outras informações.

2.2 Os manuscritos devem ter as referências elaboradas de acordo com as orientações do International Committee of Medical Journal Editors Vancouver Group ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), e do International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)).

2.3 O manuscrito deve ser preparado usando software padrão de processamento de texto e deve ser impresso (fonte arial, tamanho 12) com espaço duplo em todo o texto, legendas para as figuras e referências, margens com pelo menos três cm. Abreviações devem ser usadas com moderação.

## **3. Organização dos manuscritos**

3.1 Página de Título: página não numerada, contendo o título do artigo em português (digitada em caixa alta e em negrito com no máximo 15 palavras), inglês (somente em caixa alta). Nome completo dos autores digitados em espaço duplo na margem

direita da página indicando em nota de rodapé a titulação do(s) autor (es) e instituição(es) de vínculo(s) e endereço para correspondência: nome do autor responsável e e-mail.

3.2 Resumo: deve conter no máximo 250 palavras, em caso de Artigo Original e Atualização, e 100 para Relatos de Casos, Comunicações Breves e Relato de Experiência. Devem ser estruturados, contendo introdução, objetivo(s), métodos, resultado(s) e conclusão (es).

3.3 As palavras-chaves: e seus respectivos keywords devem ser descritores existentes no DeCS-Bireme (<http://decs.bvs.br>).

3.4 Introdução: deve indicar o objetivo do trabalho e a hipótese formulada. Informações que situem o problema na literatura e suscitem o interesse do leitor podem ser mencionadas. Devem-se evitar extensas revisões bibliográficas, histórico, bases anatômicas e excesso de nomes de autores.

3.5 Ética: toda pesquisa que envolve seres humanos e animais deve ter aprovação prévia da Comissão de Ética em Pesquisa, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinki e as Normas Internacionais de Proteção aos Animais e a resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos. O artigo deve ser encaminhado juntamente com o parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

3.6 Métodos: o texto deve ser preciso, mas breve, evitando-se extensas descrições de procedimentos usuais. É necessário identificar precisamente todas as drogas, aparelhos, fios, substâncias químicas, métodos de dosagem, etc., mas não se deve utilizar nomes comerciais, nomes ou iniciais de pacientes, nem seus números de registro no Hospital. A descrição do método deve possibilitar a reprodução dos mesmos por outros autores. Técnicas-padrões precisam apenas ser citadas.

3.7 Resultados: devem ser apresentados em sequência lógica no texto, e exclusivamente neste item, de maneira concisa, fazendo, quando necessário, referências apropriadas a tabelas que sintetizem achados experimentais ou figuras que ilustrem pontos importantes. O relato da informação deve ser conciso e impessoal. Não fazer comentários nesta sessão, reservando-os para o capítulo Discussão.

3.8 Discussão: deve incluir os principais achados, a validade e o significado do trabalho, correlacionando-o com outras publicações sobre o assunto. Deve ser clara e sucinta evitando-se extensa revisão da literatura, bem como hipóteses e generalizações sem suporte nos dados obtidos no trabalho. Neste item devem ser incluída(s) a(s) conclusão(es) do trabalho.

3.9 Referências: devem ser numeradas consecutivamente, na medida em que aparecem no texto. Listar todos os autores quando houver até seis. Para sete ou mais, listar os seis primeiros, seguido por "et al". Digitar a lista de referência com espaçamento duplo em folha separada. Citações no texto devem ser feitas pelo respectivo número das referências, acima da palavra correspondente, separado por vírgula (Ex.: inteligência 2, 3, 4). As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos (<http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine/>). Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no "Index medicus" (Consulte: <http://ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=journal&TabCmd=limits>).

- Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

- No caso de usar algum software de gerenciamento de referências bibliográficas (Ex. EndNote®), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

#### **4. Tabelas**

Devem ser numeradas com algarismos arábicos encabeçadas por suas legendas e explicações dos símbolos no rodapé e digitadas separadamente, uma por página. Cite as tabelas no texto em ordem numérica incluindo apenas dados necessários à compreensão de pontos importantes do texto. Os dados apresentados em tabelas não devem ser repetidos em gráficos. A montagem das tabelas deve seguir as Normas de Apresentação Tabular, estabelecidas pelo Conselho Nacional de Estatísticas (Rev. Bras. Est., 24: 42-60, 1963. As tabelas deverão ser elaboradas no programa Microsoft Word).

#### **5. Ilustrações**

São fotografias (boa resolução mínimo de 300 dpi, no formato TIFF), mapas e ilustrações (devem ser vetorizadas ou seja desenhada utilizando os softwares CorelDraw ou Illustrator em alta resolução, e suas dimensões não devem ter mais que 21,5x28,0cm) gráficos, desenhos, etc., que não devem ser escaneadas e de preferência em preto e branco, medindo 127mm x 178mm. As ilustrações, em branco e preto serão reproduzidas sem ônus para o(s) autor(es), mas lembramos que devido ao seu alto custo para a Revista, devem ser limitadas a 5 (cinco) entre tabelas e figuras para artigos originais e 3(três) para relatos de casos, e utilizadas quando estritamente necessárias. Todas as figuras devem ser referidas no texto, sendo numeradas consecutivamente por algarismo arábico. Cada figura deve ser acompanhada de uma legenda que a torne inteligível sem referência ao texto.

