



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Ciências Biomédicas
Programa de Pós Graduação em Imunologia e
Parasitologia Aplicadas

Intervenção psicoeducativa e parâmetros imunológicos em pacientes HIV+.

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação
em Imunologia e Parasitologia Aplicadas como parte de obtenção
do título de Mestre.

Jodi Dee Hunt

Uberlândia, 2001

SISBI/UFU



1000204850



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Ciências Biomédicas
Programa de Pós Graduação em Imunologia e
Parasitologia Aplicadas

MON
616.92:578.28
H341i
TES/MEU

Intervenção psicoeducativa e parâmetros imunológicos em pacientes HIV+.

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação
em Imunologia e Parasitologia Aplicadas como parte de obtenção
do título de Mestre orientada pelo Dra. Dra.Chloé Camba Musatti
e Dr. Luis Ernesto Rodriguez Tápia.

Jodi Dee Hunt

Uberlândia, 2001

D

SISBI/UFU

204850

ex. 1

FU0000525255

Universidade Federal de Uberlândia
BIBLIOTECA

FICHA CATALOGRÁFICA

H941i Hunt, Jodi Dee, 1970-

Intervenção psicoeducativa e parâmetros imunológicos em pacientes HIV+ / Jodi Dec Hunt. - Uberlândia, 2001.

68f. : il.

Orientador: Chloé Camba Musatti e Luis Ernesto Rodriguez Tápia.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

Inclui bibliografia.

1.HIV (Virus) - Teses. 2. AIDS (Doença) - Pacientes - Educação - Teses. 3. HIV (Virus) - Aspectos imunológicos - Teses. 4. HIV (Virus) - Aspectos psicológicos - Teses I. Musatti, Chloé Camba. II. Tápia, Luis Ernesto Rodriguez. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós- Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

CDU: 578.828(043.3)

"Ajuda-me crescer, mas deixe me ser eu mesmo"

(Maria Montessori)

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores Dra. Chloé Camba Musatti e Dr. Luis Ernesto Rodriguez Tápia por ter me dado a oportunidade de crescer e ser eu mesma.

Ao Ministério de Saúde pelo fornecimento do material para realizar os exames de CD4/CD8 e carga viral.

À Prefeitura Municipal de Uberlândia, em especial Joana Bastos pelo fornecimento dos passes de transporte e ao então coordenador do Programa o Dr. Ernesto Taketomi por ter auxiliado no processo burocrático.

Ao Dr. Aécio Sebastião Borges pelo seu acompanhamento e "input" valioso.

Ao Roberto Barroso Lombas do Laboratório de Análise Clínicas HC-UFU, Uberlândia-MG pelo companheirismo de trabalho e auxílio da minha formação técnica.

Aos profissionais: Dra. Abadia de Souza, Ana Paula Crossara de Resende, Dra. Cecília Lomânco de Paula, Armando Viera Barbosa, Fernanda Pamfílio de Sousa Alemeida, Juliana de Fátima Cruz, Dr. José Roberto Mineo, Dr. Milton Vicente Fernandes e Dr. Rodolfo Pereira Mendes por terem prontificado a dividir seus conhecimentos.

Ao Marcos César Jammal e Maria de Lourdes Laboratório de Saúde Pública em Uberaba-MG pela oportunidade especial de participar um pouquinho de uma rotina laboratorial.

À Ana Paula Sarreta Terra & Livia G.V. Lombardi Teodoro do Laboratório de Bioquímica da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro em Uberaba-MG pela execução dos exames de carga viral.

Ao Marcelo Tavares e Maria Ignês Moura pelo auxílio estatístico e edição.

Aos funcionários do Ambulatório de DST/AIDS em Uberlândia que contribuíram de várias formas para a realização deste trabalho.

À Neida Junqueira Matos pela edição de texto.

Aos funcionários do Laboratório Clínico da Associação Fundo de Incentivo a Psicofarmacologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo -SP., em especial a Denise Zeminani Theodoro.

A todos os meus colegas do Programa em especial à Haydeé pelo auxílio nos grupos, pela amizade e troca de idéias, à Raquel pela criação das "personagens" e à Valeska pelo auxílio da confecção dos gráficos e pela troca de conhecimentos.

À Maria Abadia Miranda pelo auxílio de levantamento dos medicamentos.

Aos motoristas da UFU pelas viagens seguras.

Ao Neto pelos faxes, força e filosofia dos ditados reais.

À Clara e as demais funcionárias responsáveis pela sala da qualidade total, por ter cedido o espaço da mesma para a realização dos encontros.

A todos os pacientes que participaram deste estudo, contando um pouco da sua história e assim me permitindo a possibilidade de um conhecimento maior.

Ao Genildo, pela força, apoio, carinho e amor.

RESUMO

Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito da intervenção psicoeducativa sobre os parâmetros tradicionais, ou seja exames de CD4/CD8 e carga viral, de acompanhamento imunológico, em pacientes HIV+, bem como proporcionar um espaço onde os pacientes poderiam aprender mais sobre o vírus HIV e pudessem dirigir a sua atenção a alguns aspectos que contribuam para o seu bem-estar. Ademais, o estudo visou avaliar o valor prognóstico de níveis séricos de IL-16 em comparação as contagens de CD4 e CD8, valores de carga viral e níveis de $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2$ -MG).

Dois grupos de pacientes HIV+, um de mulheres infectadas heterossexualmente (n=7) e outro de homo/bissexuais masculinos (n=11), participaram de encontros psicoeducativos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), no período de maio a agosto de 2001. Amostras de sangue foram colhidas em três momentos: no tempo de linha de base (T1), aproximadamente três meses depois do tempo de linha de base e imediatamente após a intervenção grupal (T2) e, aproximadamente seis meses depois do tempo de linha de base (T3) para realizar os exames de CD4/CD8 e carga viral.

Para a comparação entre as provas imunológicas, foram analisados os dados laboratoriais de 55 indivíduos HIV+ e de 10 pacientes internados com AIDS (HC-UFU).

Os encontros foram avaliados como sendo proveitosos. O estudo em geral revelou que os pacientes que participaram de menos de sete sessões tiveram números de CD4 significativamente mais baixos no T1 e T3 ($p = 0,0039$), os pacientes que freqüentaram mais que sete sessões tiveram log de carga viral significativamente mais

baixos entre T2 e T3 ($p = 0,0234$) e os pacientes que não foram oferecidos nenhuma sessão tiveram números de CD4 e log de carga viral estáveis durante o período do estudo.

Em geral, os valores medianos não diferiram de acordo com a classificação clínica nem com o tempo de diagnóstico (em meses). Uma correlação inversa foi encontrada entre níveis de IL-16 e carga viral ($r = -0,269$) e entre $\beta 2$ -MG e CD4 ($r = -0,610$), enquanto uma correlação positiva foi observada entre $\beta 2$ -MG e carga viral ($r = 0,433$).

O estudo levou a três conclusões. Primeiramente, em relação à intervenção psicoeducativa e observação da evolução imunológica, há necessidade de um maior número de participantes para uma análise estatística significativa. Em segundo lugar, sugere-se que a $\beta 2$ -MG é um parâmetro mais útil do que a IL-16 para monitorar a progressão da AIDS. Finalmente a IL-16, apesar de não ser confirmado como um marcador útil na infecção pelo HIV, ainda constitui interessante objeto, para futuros estudos principalmente no que diz respeito à sua viabilidade como arma terapêutica.

Palavras-chaves: intervenção psicoeducativa, pacientes HIV+ e parâmetros imunológicos.

ABSTRACT

This study was designed to observe the effect of a psychoeducational intervention on CD4/CD8 and viral loads in the HIV+ patients as well as to promote a space where patients could learn more about the HIV virus and direct their attention to aspects that need to be dealt with for their well-being. This study was also undertaken to evaluate the prognostic value of IL-16 serum levels, in comparison to CD4 counts, CD8 counts, viral load and β 2 microglobulin levels (β 2-MG).

Two groups of HIV+ patients, one of women infected heterosexually (n=7) and another of male homo/bisexuals (n=11) participated in psychoeducational encounters. Blood samples were drawn at baseline (T1), approximately 3 months after baseline and immediately after group intervention (T2) and approximately 6 months after baseline (T3) to perform CD4/CD8 and viral load exams.

Laboratory data from 55 HIV-infected subjects and 10 AIDS inpatients were analyzed to compare prognostic values.

Encounters were reported as informative. General study results revealed that patients who attended less than 7 sessions had significantly lower CD4 numbers, between T1 and T3 ($p = 0.0039$), patients who attended more than 7 sessions had significantly lower viral loads between T2 and e T3 ($p = 0.0234$). Patients who were not offered any session had stable CD4 counts and viral loads over study period.

The median values, in general, did not differ neither according to clinical classification nor to time (in months) of patients' diagnosis. An inverse correlation was detected between IL-16 levels and viral load ($r = -.269$) and between β 2-MG and CD4 ($r = -.610$) while a positive correlation was observed between β 2-MG and viral load ($r = 0.433$).

Three conclusions may be stated. In relation to the psychoeducational intervention and immunological parameters, a larger number of participants is needed for significant statistical analysis. This study is favorable to the adoption of β 2-MG, as a more useful predictor than IL-16 levels for AIDS progression. Although, IL-16 is not confirmed as an useful marker in HIV infection it still warrants future studies especially in regard to its feasibility as a therapeutic weapon.

Key words: psychoeducational intervention, HIV+ patients and immunologic parameters

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 O vírus e a doença	1
1.2 Provas prognósticas e profilaxias	5
1.3 Intervenção psicológica, Psiconeuroimunologia (PNI) e HIV	8
1.4 Quimiocinas, Co-receptores e Interleucina 16	12
1.5 Justificativas	15
2. OBJETIVOS	16
3. MATERIAL E MÉTODOS	17
3.1 Casuística	17
3.2 Procedimentos	18
3.2.1 Intervenção Psicoeducativa	18
3.2.2 Avaliações imunológicas	21
3.2.2.1 Avaliação de CD4/CD8	21
3.2.2.2 Avaliação de carga viral	22
3.2.2.3 Avaliação de β 2 microglobulina	22
3.2.2.4 Avaliação de IL-16	23
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
4.1 Intervenção psicoeducativa	24
4.2 Avaliações imunológicas	37
5. CONCLUSÃO	61
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
ANEXOS	

1. INTRODUÇÃO

1.1 O vírus e a doença

Os primeiros casos de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foram relatados em homossexuais masculinos em 1981 nos Estados Unidos da América. A seguir, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi identificado como o causador dessa doença. Desde então, as estatísticas da UNAIDS (United Nations – AIDS) mostram que até junho de 2000 houve cerca de 22 milhões de mortes causadas pela AIDS. Mundialmente, até junho de 2000, mais de 36 bilhões de pessoas estavam vivendo com HIV/AIDS (Disponível em: <www.unaids.org>).

De 1980 até dezembro de 2000, foram notificados 203.353 casos de AIDS no Brasil. Em Uberlândia –MG, Brasil, até o presente momento, o número total de casos acumulados de AIDS é de 585. Uberlândia encontra-se em 47º lugar em número de casos de AIDS no país. Curioso é o fato de que em 1998, 51 pessoas foram diagnosticadas e em 1999 as estatísticas registraram um aumento considerável de 85 notificações novas, enquanto na maioria das outras cidades no Brasil o número de casos novos de AIDS estava diminuindo (Ministério da Saúde, 2000).

O primeiro caso de AIDS em Uberlândia foi diagnosticado em 1985. A incidência da doença é de aproximadamente 100 casos por ano. É estimado que para cada caso de AIDS existe entre 50 a 100 pacientes HIV+ assintomáticos. Assim existe uma prevalência estimada da infecção pelo HIV de 15 mil (3.1%) a 30 mil pessoas (6.2%) para a população de Uberlândia (Oliveira *et al.* 2001).

O HIV é membro da família *Retroviridae* e do gênero lentivírus e caracteriza-se por ter uma replicação dependente de um DNA de dupla-hélice intermediário (pró-vírus) integrado ao genoma da célula hospedeira. O vírus tem forma esférica, com aproximadamente 100nm de diâmetro, com um núcleo viral de

duas fitas de RNA e proteínas estruturais estabilizadas por um capsídeo protéico, circundado por um envelope externo de glicoproteínas em uma membrana lipídica. (Sell, 1996).

Após o vírus ligar-se à célula, há uma fusão do envelope viral com a membrana celular. Posterior a esse evento ocorre a penetração do núcleo capsídeo para dentro da célula-alvo. Dentro do citoplasma da célula o RNA transforma em DNA através de uma enzima, a transcriptase reversa. Uma vez inserido dentro do núcleo da célula esse DNA é denominado pró-vírus. O pró-vírus pode manter-se em latência por meses ou anos dependendo de vários fatores, inclusive o estado imunológico do hospedeiro. Em seguida, com a iniciação da ativação celular por antígenos ou citocinas o pró-vírus é transcrito em RNA. Após essa transcrição, as proteínas virais são sintetizadas no citoplasma e há a montagem da estrutural viral. Finalmente esses novos virions, que expressam gp120 e gp41, estão prontos para infectarem novas células (Turgeon, 1996; Li & Wainberg, 1999; Abbas, 2000).

A infecção viral é dependente da interação entre as moléculas virais e as moléculas da superfície celular que o vírus utiliza como receptores para penetração; no caso do HIV esse receptor é o CD4, além de outros co-receptores que serão abordados posteriormente (Cohen *et al.*, 1999; McMichael, 2000).

CD4 é uma molécula presente em 60-70% dos linfócitos T periféricos e em menor quantidade em células da linhagem monocítica, como macrófagos e células dendríticas. Essa molécula é essencial para o reconhecimento antigênico das células Th (*T helpers* ou auxiliaadoras) uma vez que são ligantes das moléculas de classe II do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), que são as moléculas apresentadoras de peptídeos antigênicos das células apresentadoras de antígenos (APCs) para os linfócitos T. A depleção de células CD4 pelo vírus traz conseqüências sérias na medida em que estas células são essenciais para o funcionamento do sistema imune. O vírus HIV tem justamente como alvo principal a célula central de modulação da resposta imune que interage com outras células

tais, como APCs, linfócitos B, células NK e linfócitos T citotóxicos (Mims *et al.*, 1998, Abbas, 2000).

A progressão da fase aguda para a fase crônica depende diretamente do sistema imunológico. Esse sistema é responsável pelo combate ao HIV, porém quando falha permite ao vírus manter-se multiplicando lentamente. Por outro lado, a replicação lenta permite ao organismo restabelecer ou manter a homeostase principalmente o *turn-over* de linfócitos T. A fase aguda ocorra paralelamente com o aumento elevado de vírus no plasma, a diminuição do número de células CD4 e aumento inicial das células CD8. O tempo de duração é geralmente de 14 dias. Posteriormente, há um longo período, de 10 anos em média chamado de fase crônica assintomática. (Pantaleo *et al.*, 1993; Sites, 1997)

Quando a AIDS se manifesta, há replicação viral nos tecidos linfóides e em outros locais, além de um declínio progressivo de células CD4 circulantes. A imunossupressão severa, segundo Turgeon (1996), a AIDS completamente manifesta, segundo Veronesi e Focacaccia (1997); o estágio avançado do HIV e o risco de aparecimento de doenças oportunistas de acordo com Rizzardi & Pantaleo (1999), são todos caracterizados, no geral, quando o número de células CD4 está abaixo de 200mm^3 . Já para o Ministério de Saúde (1999), valores abaixo de 200mm^3 e valores abaixo de $50\text{-}100\text{mm}^3$ representam um risco bastante elevado para doenças oportunistas como a pneumocitose e a toxoplasmose e para infecções disseminadas tais como citomegalovírus e microbactérias atípicas, respectivamente.

Os níveis normais de células CD4 de uma pessoa adulta não infectada pelo vírus são em torno de $1000\text{ células por mm}^3$ (Phair & Chadwick, 1997). O Centro para Controle de Doenças, (CDC) de Atlanta, GA. EUA estabeleceu uma classificação de três estágios baseado nos números de células CD4: 1) mais de 500 células/mm^3 , 2) entre $200\text{-}500\text{ células/mm}^3$, 3) menos de 200 células/mm^3 , e para cada um outros três estágios de classificação clínica para estabelecer nove possíveis classificações da doença: A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2 e C3. Os não

progressores são os indivíduos nos quais as contagens de CD4⁺ apresentam-se estáveis, os linfonodos encontram-se preservados e os níveis de carga viral são baixos (Fauci *et al.*, 1996; Clementi *et al.*, 1996).

Já as células CD8, que correspondem à subpopulação com funções citotóxicas, são ativadas por peptídeos apresentados por moléculas de classe I na membrana de células infectadas por vírus ou que se tornaram tumorais. As células CD8⁺ podem eliminar células infectadas com muita eficiência, podendo controlar a carga viral na fase latente da infecção do HIV. Por outro lado, podem estar envolvidas na imunopatogênese depletando APCs infectadas (Haynes *et al.* 1996). O número de células CD8 geralmente aumenta no início da doença em duas ou três vezes o valor normal que é de aproximadamente 600 mm³ e há um declínio no estágio final (Musey *et al.*, 1997; Peakman & Vergani, 1999).

Após conhecer um pouco da epidemiologia e patogenia do vírus, é necessário ter parâmetros para monitorar a doença. A seguir serão relatadas as principais medidas para monitorar a doença.

1.2 Provas prognósticas e profilaxias

Atualmente dois exames laboratoriais são reconhecidos como indispensáveis para avaliar a progressão do HIV. De um lado, há o exame de contagem de linfócitos CD4 que indica a luta do organismo contra o vírus e que tem sido o ensaio tradicional para a predição da progressão do HIV (Fahey *et al.* 1990, Baseler *et al.* 1997). Esta medida, entretanto, apresenta grande variabilidade intra-individual e interindividual especialmente quando as contagens estão acima de 200 células/mm³. Além disso, são necessárias três a quatro semanas para que mudanças significativas sejam detectadas (FAHEY *et al.*, 1990).

Em contrapartida, conta-se com a informação da quantidade de vírus no organismo do portador do HIV fornecida pelo exame de carga viral. O exame consiste em quatro fases distintas: liberação, isolamento, amplificação e detecção do ácido nucléico através de eletroquimioluminiscência. Ao contrário das células CD4, que levam aproximadamente três meses para mostrar resposta ao tratamento, a carga viral pode apresentar variação em algumas semanas. Variações não significantes também podem acontecer, e por isso converte-se o número de cópias/ml do vírus a um logaritmo de base 10 ($\log_{10}$). Uma cópia de HIV-RNA é igual a uma molécula de HIV-RNA. Variações significantes entre um exame e outro acontecem quando uma redução ou aumento de 0,5 $\log_{10}$ é encontrado. Assim, pode-se ter de ponto de vista orgânico, uma visão global da guerra entre mecanismos imunológicos e virológicos (Eisenstein, 1990, Ministério da Saúde, 1999, Natarajan *et al.*, 1997).

A β_2 microglobulina (β_2 -MG) é outra prova prognóstica para a AIDS e medida de monitoração. É um único polipeptídeo de 100 aminoácidos identificado primeiro por Bergard *et al.* em 1968. Cerca da metade da β_2 -MG sérica é produzida por linfócitos. Em pessoas saudáveis, é encontrada em baixas concentrações, enquanto que na infecção inicial do HIV os níveis aumentam (Peakman & Vergani, 1999).

Em termos simples, tem sido feita a analogia entre o desenvolvimento do HIV e a AIDS como algo parecido com um trem que vai bater. A carga viral indicaria a velocidade do trem e o número de células CD4 marcaria a distância que falta para este trem bater. Uma nova analogia feita por Ho (1996) substitui o trem batendo por um trem correndo para o abismo. De acordo com Bueno (1986), no dicionário do MEC, pode-se verificar a definição da palavra abismo como “tudo que é imenso”. Certamente qualquer portador do vírus teria preferência pela segunda analogia já que “o trem” no qual já embarcou não necessariamente iria bater, mas teria uma imensa gama de possibilidades para conduzir melhor a sua viagem.

Essas possibilidades são determinadas por fatores relacionados ao hospedeiro ao vírus. Entre os fatores referentes ao hospedeiro estão os imunológicos, genéticos, neuroendócrinos, psicopatológicos, estilos de vida e aderência aos anti-retrovirais. Dentro dos virológicos podem ser apontadas a carga viral, a virulência para células específicas, a variação de cepa viral e a co-infecção com outros patógenos que interagem com o HIV. Tão amplos são os fatores do hospedeiro e do vírus quanto as medidas para prevenir o vírus de entrar, ou de tratá-lo após a pessoa estar infectada. Podem ser enquadradas dentro das medidas de profilaxia, o uso de medicamentos anti-retrovirais, as vacinas, a terapia com citocinas, além de outras tais como intervenções psicoterápicas, atividades físicas, cuidados nutricionais e medidas “alternativas” ou complementares (Veronesi e Focaccia 1997; Tyll *et al.*, 2000).

Atualmente, a profilaxia mais indicada é a própria prevenção do vírus. Esta medida é a melhor de todas em termos de custo-benefício, pois controla a própria instalação do vírus. O uso de anti-retrovirais é a forma de profilaxia mais comum e mais aceita, porém, apesar de sua alta eficácia em reduzir a carga viral, reduzir o risco de doenças oportunistas e proporcionar um retardamento da doença e um prolongamento da vida, é um tratamento pós-infecção e causa efeitos colaterais indesejáveis, interferindo na qualidade desta vida prolongada (Kaufmann *et*

al.,1998, Balter,1999,Powderly, 1999;Vella & Floridia,1999; Ministério da Saúde , 2000).

As vacinas encontram-se em fase de desenvolvimento e enfrentam um grande desafio, pois o vírus tem um alto grau de variabilidade devido à alta taxa de erro de transcriptase reversa. As terapias com citocinas IL-2, IL-4, IL-10, IFN-, GM-CSF também são armas promissoras no combate ao vírus (Cohen *et al.* 1999, Pollard & Onorato,1999)

A questão das "férias das drogas antivirais" também é um assunto bastante polêmico que se discute atualmente. Os pesquisadores, Autran & Carcelain (2000), revelaram resultados contrários ao que se acreditava no início da implementação das drogas anti-retrovirais, ou seja, uma vez que o paciente começasse a tomar anti-retrovirais ele não poderia abandonar o tratamento e provaram que o recurso das férias de drogas também pode ser utilizado como estratégia de combate ao vírus.

O presente estudo buscou estudar quais parâmetros melhor indicam o bem-estar global dos pacientes pesquisados e por isso houve a preocupação de se estudar as várias facetas da doença e suas implicações para o indivíduo infectado.

1.3 Intervenção psicológica, Psiconeuroimunologia (PNI) e HIV.

Há 20 anos o HIV/AIDS vem sendo estudado quanto aos seus aspectos "médicos", mas os estudos acerca da interferência de fatores psicológicos na evolução da doença são recentes. O termo psicoimunologia ou psiconeuroimunologia (PNI) começou a ser utilizado em 1975 por Amkraut e Solomon, a partir de uma compilação de trabalhos sobre a resposta imune, ao relacionarem doenças com disfunções do sistema imune induzidas pelo estresse e mediadas pelo sistema endócrino. Apesar da PNI ter quase quarenta anos de existência, somente a partir de 1987 os estudos especificamente relacionados aos pacientes HIV+ vão ser relatados (Moreira & Melo Filho, 1992)

No ano de 1987, Solomon afirmou que as intervenções comportamentais podem aumentar ou otimizar o funcionamento imune, bem como as características individuais e os traços individuais de caráter podem influenciar a função imune. Posteriormente, outros autores construíam modelos representativos da atuação do estresse sobre o sistema imune e alguns, além, de afirmar que intervenções de manejo de estresse funcionariam como catalisadoras de uma resposta imune otimizada, argumentaram que o portador do vírus teria uma vida mais prolongada (Antoni *et al.*, 1990; Nott, 1995; Lovallo, 1997; Schneiderman 1999). Além disso, Veronesi e Focaccia (1997) indicaram o apoio psicoterapêutico na abordagem do paciente HIV+.

O levantamento bibliográfico de Psiconeuroimunologia e HIV revelou estudos interessantes, comprobatórios e promissores a respeito das variáveis psicossociais e dos efeitos das intervenções sobre as mudanças imunológicas e a progressão do vírus. Trata-se de trabalhos que discorrem sobre os fatores psicossociais, os efeitos de intervenções psicoterápicas, físicas, nutricionais e "alternativas" ou complementares, e correlações de algumas variáveis psicossociais. Após uma análise minuciosa de todas as intervenções e suas

metodologias, encontradas na literatura buscou-se apurar suas discrepâncias e as causas da discordância entre os estudos.

Os fatores psicossociais tais como enfrentamento, estresse, controle, depressão e apoio social têm sido relacionados com o nível de aflição psicológica em pacientes HIV+ (Folkman *et al.*, 1993, Fleishman *et al.* 1994, Pakenham *et al.*, 1994). Especificamente, alguns destes fatores têm sido apontados como responsáveis pelas mudanças na resposta imune : estresse (Goodkin *et al.*, 1992, Kielcolt-Glaser & Glaser, 1995), enfrentamento (Goodkin *et al.*, 1992, Mulder *et al.*, 1995), *locus* de controle interno e externo, depressão, negação e desprendimento (Vorce *et al.*, 1992) e apoio social (Theorell *et al.*, 1995).

Em relação aos efeitos das intervenções, alguns detalhes merecem mais atenção, sobretudo quando estas são feitas antes de o indivíduo tomar conhecimento de sua soropositividade, pois os resultados dos estudos mostram uma maior constância de mudanças imunológicas favorecendo os pacientes do estudo (Ironson *et al.*, 1990; LaPierre *et al.*, 1990; Antoni *et al.*, 1991; Schneideraman *et al.*, 1992). Além disso, Schneideraman *et al.* (1992) relataram um aumento de células CD4 comparável aos ensaios clínicos feitos com AZT, ainda que sem os efeitos colaterais.

Após vários estudos, diversos autores relataram mudanças imunológicas e/ou a não progressão clínica/diminuição de sintomas posteriores a intervenções de vários modelos teóricos. Já Auerbach *et al.* (1994) relataram que após uma intervenção de medicina comportamental que consistiu em técnicas de *biofeedback*, visualização e hipnose, houve uma diminuição de sintomas. Pacientes que tiveram uma diminuição de aflição psicológica após intervenções de terapia cognitiva comportamental e terapia experimental tiveram um menor declínio de células CD4. (Mulder *et al.*, 1995). Práticas de meditação resultaram numa diminuição significativa da depressão e um aumento significativo das células T (Koar, 1996). A frequência de hipnose foi correlacionada à taxa de CD4/CD8, resultando em

melhora nos sintomas-alvos e em aumento de vitalidade e autoconfiança (Vielle, 1998). Seis meses após o término de um grupo de apoio para pacientes em luto, os mesmos exibiram um aumento de células CD4 enquanto no grupo controle houve diminuição das mesmas células (Goodkin *et al.*, 1998)

Mesmo que uma intervenção não demonstre correlação imunológica, outros resultados benéficos podem ser extraídos da mesma, pois apesar de um treinamento de diminuição de estresse não surtir nenhum efeito imunológico nos pacientes participantes, os mesmos diminuíram o número de parceiros sexuais (Coates *et al.*, 1989).

Alguns autores têm sido céticos a respeito das relações entre parâmetros psicossociais/intervenções psicológicas e medidas imunológicas/progressão da doença. Tal descrença provavelmente reflita a dificuldade de se encontrarem relações entre variáveis psicossociais/intervenções imunológicas e medidas imunológicas nos seus próprios trabalhos (Rabkin *et al.*, 1991, Perry *et al.*, 1992).

A dificuldade de se comprovarem essas relações e as críticas sobre a eficácia das intervenções por diversos pesquisadores, têm sido discutidas amplamente, e nem sempre havendo um consenso geral acerca de alguns aspectos (Goodkin *et al.*, 1994; Perry & Rabkin, 1994; van der Boom, 1996; Mulder, 1996). Dentre os aspectos que dificultam a comprovação do efeito na resposta imune nos estudos realizados até então, podem ser citados: a utilização de diferentes ferramentas psicossociais de avaliação, o tempo de acompanhamento dos pacientes, o uso de amostras misturadas em relação à fonte de infecção, a interferência do gênero e etnia no estabelecimento de conexões psicoimunológicas. Somam-se a esses a falta de estudos multicêntricos internacionais, bem como a falta de uma base teórica, a limitação do CD4 como única medida e a viabilidade de controlar a fase da doença na entrada do estudo, e a falta de controlar fatores, tais como ingestão de cafeína, abuso de substância química, álcool, e/ou tabaco práticas de exercícios, atividade

sexual, e sono. Discute-se também a possibilidade da classificação do CDC atual ou passada do paciente não ser a melhor forma de se estudarem os efeitos psicoimunes.

Entretanto, um olhar retrospectivo no decorrer cronológico dos estudos, percebe-se que, à proporção que alguns daqueles fatores mencionados anteriormente foram sendo controlados, a relação psiconeuroimunológica ficou mais evidenciada.

Poucos estudos têm sido feitos com outros marcadores de prognóstico. Uma mudança da média relativa de $0.78 \log_{10}$ na carga viral após intervenção, foi relatada por Goodkin *et al.* apud Tyll *et al.* (2000). No estudo mais recente de Antoni *et al.* (2000), 73 homens homossexuais sintomáticos foram divididos em dois grupos aleatoriamente: um ($n = 47$) foi submetido a uma intervenção CBSM (intervenção de manejo de estresse baseada no comportamento cognitivo), e o outro ficou na condição de lista de espera. Números significativamente maiores de CD8 foram encontrados no primeiro grupo, seis e doze meses após a intervenção.

Todos os trabalhos até então foram feitos com homossexuais masculinos. Apenas um estudo de West-Edwards *et al.*, apud Schneiderman *et al.* (1999) apurou resultados de um trabalho feito com mulheres afro-americanas. Nesse trabalho, ambos os grupos, o de intervenção (CBSM) e o de controle, apresentaram declínio nas contagens do CD4, entretanto no grupo controle houve um declínio maior. A maioria das mulheres não estava sob tratamento antiretroviral.

É importante ressaltar que no presente estudo foram incluídas mulheres não somente devido a escassa literatura mas também devido ao aumento crescente no número de soropositivos na população feminina brasileira.

Dando continuidade aos estudos em pacientes HIV+ e procurando elucidar a questão, no capítulo seguinte será abordada a citocina Il-16.

1.4 Quimiocinas, Co-receptores e Interleucina 16

Apesar da molécula CD4 ter sido identificada como o receptor para o vírus HIV, algumas observações feitas por pesquisadores indicavam que outra ligação era necessária para que a infecção viral ocorresse eficientemente. Por exemplo: células animais desprovidas de CD4, quando transfectadas com o gene para esse receptor, mostravam-se resistentes à infecção pelo HIV *in vitro*. Esse resultado demonstra que outra molécula, presente nas células CD4 humanas e ausente nas células transfectadas, deveria ser responsável por uma segunda interação para a penetração do vírus. Esse assunto passou a ser alvo de intensa investigação, até que um grupo de descobertas levasse a identificação dos receptores de quimiocinas: CXCR4 e CCR5 como co-receptores de CD4, essenciais para que ocorra infecção pelo HIV (Horuk, 1999, Abbas *et al.*, 2000).

Até 1995, as quimiocinas eram reconhecidas apenas como fatores quimiotáticos e estudadas por um limitado número de pesquisadores interessados em inflamação. Hoje as entradas no Medline sob esse título excedem a 11.000, 90% das quais nos últimos cinco anos. Desta verdadeira revolução resultou a caracterização de mais de 50 quimiocinas e 20 receptores de quimiocinas que pertencem à família das serpentininas, caracteristicamente constituídos por estruturas que atravessam 7 vezes a membrana celular e que se ligam intracelularmente à proteína G. Atualmente reconhece-se que as ligações citocinas X receptores estão envolvidas tanto na ativação como no deslocamento celular, desempenhando papel fundamental na resistência do hospedeiro a microorganismos. Os vírus, entretanto, conseguem subverter os mecanismos de resistência através de mimetismo molecular, produzindo análogos aos ligantes naturais que lhes permitem interferir em pontos-chave de diversas etapas da patogenia. O mais notável exemplo é a utilização do CCR5 pelo HIV (Murphy, 2001)

Está bem estabelecido que a infecção pelo HIV se dá em 2 etapas e depende da formação trimolecular entre a gp 120 do vírus e as moléculas CD4, mais um dos co-receptores CCR5 ou CXCR4, na membrana celular. Inicialmente ocorre a ligação de CD4 com a gp 120, o que expõe um sítio de ligação na molécula viral através do qual dar-se-á a ligação com o receptor de quimiocina. Dessa segunda interação resulta um rearranjo conformacional que expõe o peptídeo de fusão gp 41 (Gerard & Rollins, 2001)

Algumas linhagens de HIV, denominadas X4, utilizam CXCR4 que é o receptor para SDF-1 (stromal-derived factor). Outras usam como co-receptor o CCR5, que é receptor de várias beta-quimiocinas como RANTES (regulated by activation, normal T cell expressed and secreted) e MIP-1 (macrophage inflammatory protein), são as linhagens HIV R5- trópicas. Os vírus que podem usar ambos os receptores são chamados de R5X4. (Murphy, 2001). A IL-4, que é produzida pelas células Th2, aumenta a expressão de CXCR4, enquanto que o IFN- γ produzido pelas Th1 inibe sua expressão, o que facilita a infecção de células Th2. Ao contrário, as linhagens R5-trópicas penetram mais facilmente em Th1, que expressam CCR5 e são produtoras de RANTES e MIP-1. Da competição entre a gp 120 do vírus e as beta-quimioquinas, pela ligação com CCR5, vai depender em grande parte a manutenção de um padrão de maior (Th1) ou menor (Th2) resistência ao HIV (Romagnani, 2000).

O primeiro fator quimiotático para linfócitos T (LCF) foi descrito em 1982 e clonado em 1994, passando a ser denominado interleucina 16 (IL-16). Um fato é que esta citocina, diferentemente de todos os outros fatores quimiotáticos, não tem como receptor uma molécula da família das serpentininas, mas sim a molécula CD4, que também é o ligante das moléculas classe II do MHC e para o vírus HIV. A IL-16 é produzida constitutivamente pelos linfócitos CD8 podendo também ser sintetizado por outros tipos celulares tais como CD4, eosinófilos, mastócitos, células dendríticas, células epiteliais e fibroblastos após estimulação apropriada.

Embora os linfócitos CD4 sejam os principais alvos da ação da IL-16, seu efeito quimiotático se estende a outras células que expressam CD4, como alguns monócitos, eosinófilos e células dendríticas (Chupp *et al.*, 1998; Hermann *et al.*, 1999; Center *et al.*, 2000).

De acordo com a célula-alvo, a IL-16 exerce várias funções. No que se refere às células T, além de influir sobre a migração celular está envolvida em várias etapas de ativação celular. A estimulação por IL-16 induz a transição de G0 para a fase G1 do ciclo celular. Vinte e quatro horas após a estimulação *in vitro* com IL-16, 25% das células T normais apresentam aumento de receptores para IL-2. Entretanto, sozinha não é capaz de levar à proliferação celular, uma vez que não promove a produção de IL-2 (Cruikshank *et al.*, 2000).

Uma das mais intrigantes propriedades da IL-16 é a de inibir a replicação do vírus HIV em células CD4 humanas e de macacos, propriedade esta descrita inicialmente por Baier *et al.* (1995). Trabalhos posteriores confirmaram que a adição de IL-16 diminui, de forma significativa, a capacidade de replicação do HIV em células humanas infectadas (Scala *et al.*, 1997; Maciaszek *et al.*, 1997; Idziorek *et al.*, 1998).

Essas observações *in vitro* tenham levado à pesquisa sobre a associação entre níveis séricos de IL-16 em pacientes HIV positivos e aspectos relevantes da doença. Dois trabalhos a esse respeito são interessantes. O primeiro, de Bisset *et al.*, (1997), mostrou que, após a instituição da terapia com inibidores de protease, ocorreu aumento significativo dos níveis de IL-16 no soro de pacientes com AIDS. No segundo, AMIEL *et al* (1999) observaram que indivíduos HIV+ assintomáticos apresentavam níveis de IL-16 mais elevados do que indivíduos não infectados e pacientes com AIDS. Esses autores sugeriram que a IL-16 recombinante poderia vir a ter aplicabilidade terapêutica e que os níveis séricos de IL-16 poderiam se constituir em parâmetros úteis para monitorar a progressão da doença.

1.5 Justificativas

O estudo fez-se necessário pelas seguintes razões:

- 1) A contribuição para a humanização do atendimento de pacientes HIV+ em equipe multidisciplinar de saúde.
- 2) A pesquisa bibliográfica preliminar aponta escassez de estudos centrados na relação entre atendimento psicossocial e/ou psicoeducativo e evolução imunológica de pacientes HIV+, vista a seguir.
- 3) A necessidade de correlacionar as provas tradicionais, CD4/CD8 e carga viral com outros dados laboratoriais fundamentais tais como a Beta 2 microglobulina e a Interleucina 16, sendo que a pesquisa com esta última torna o estudo inédito e atual.

2. OBJETIVOS

Este estudo visou basicamente a:

- 1) Avaliar o efeito da intervenção psicoeducativa sobre os parâmetros tradicionais, ou seja, exames de CD4/CD8 e carga viral, de acompanhamento imunológico de pacientes HIV +.
- 2) Investigar a validade de introduzir a dosagem sérica de IL-16 comparativamente à da β -2 microglobulina, como prova complementar para o acompanhamento e prognóstico de pacientes HIV+.

3.MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Casuística

De março a junho de 2000 foram feitas 147 entrevistas. Destes contatos, 47 (quarenta sete) pessoas foram excluídas e 100 (cem) selecionadas para o estudo. (Anexo 1). Foram excluídos do estudo os indivíduos: (1) usuários de drogas intravenosas, no presente ou no passado; (2) submetidos à cirurgia com anestesia geral nos últimos seis meses; (3) submetidos a tratamento regular com medicamentos que suprimem a função imune; (4) tivessem recebido ou tivessem recebendo tratamento psiquiátrico ou psicológico, (5) dependentes de álcool ou drogas, (6) estivessem em tratamento quimioterápico. Especificamente relativo às mulheres, foram excluídas as grávidas e mães de bebês com menos de três meses. O critério para a possível participação dos grupos experimentais foi a disponibilidade para assistir a sessões psicoeducativas semanais (Anexo 2- Ficha de dados).

Dos cem pacientes selecionadas 37 eram mulheres que relataram ter sido infectadas por seus parceiros ou maridos, 39 eram homens que relataram ter tido relações sexuais com outros homens (homo/bissexuais) e 24 eram homens heterossexuais.

Após a seleção, um total de 55 pacientes (24 mulheres, 19 homens homo/bissexuais e 12 homens heterossexuais) compareceu para assinar um termo de consentimento (Anexo 3), fornecer amostras de sangue para exames de CD4/CD8 e carga viral e amostras de soro para dosagens de β -2 microglobulina e IL-16. Após a coleta de sangue, 28 indivíduos (12 mulheres, 11 homens homo/bissexuais e 5 homens heterossexuais) foram informados da data inicial dos encontros psicoeducativos. Sete mulheres e onze homens se dispuseram a participar dos encontros. Os demais homens homo/bissexuais e mulheres serviram de controle interno do para intervenção psicoeducativa. Para a avaliação das provas

imunológicas, os dados laboratoriais dos 55 pacientes iniciais e 10 pacientes internados com AIDS incluídos posteriormente no estudo foram utilizados. (Anexos 4 –16).

3.2 Procedimentos

O projeto teve parecer favorável do Comitê de Ética do HC-UFU para sua execução.

3.2.1 Intervenção Psicoeducativa

De maio a agosto de 2000, dois grupos de pacientes HIV+, um de mulheres infectadas via heterossexual (n=7) e outro de homens que relataram ter tido relações sexuais com outros homens (n=11) foram convocados para treze sessões de intervenção psicoeducativa. Um dos pacientes masculinos faleceu antes do término da intervenção. No início da intervenção, os pacientes receberam uma fita para relaxamento (Hay, LL. Meditações para a saúde do corpo e da mente., Editora Sextante) e um crachá de identificação. Passes para transporte (doados pela Secretaria Municipal de Saúde de Uberlândia) foram fornecidos aos pacientes durante os encontros. No término da intervenção, cada paciente recebeu uma apostila com resumo de todas as atividades feitas durante os encontros.

O projeto contou com a participação de onze profissionais incluindo três psicólogos, uma advogada, uma nutróloga, uma dentista, uma fisioterapeuta/acadêmica de educação física, um biomédico especializado em Imunologia, um médico especializado em imunologia, uma professora de ioga e um médico especializado em moléstias infecciosas. Todos os profissionais assinaram uma declaração comprometendo-se a manter o sigilo (Anexo 17) e receberam um certificado de participação. Os temas dos encontros foram: Apresentação, Histórico e Aspectos do HIV, Relaxamento, Atividades Físicas, Visualização, Práticas

Odontológicas, Ioga, Diferenças entre Homens e Mulheres e Loja de Troca, Direitos e Deveres, Comunicação e Sexo Seguro, Corpo e Festa, Sistema Imune e Nutrição.

O módulo “Apresentação” teve como objetivo conhecer melhor os componentes, permitir o entrosamento dos componentes dos grupos entre si e introduzir um clima favorável para a futura convivência das pessoas nas sessões. No encontro sobre “Histórico e Aspectos do HIV”, foram discutidas as teorias da origem do HIV e os aspectos gerais dos vírus.

No módulo do “Relaxamento” discutiu-se sobre o estresse e seu papel na doença e foi ensinada uma técnica de relaxamento para ser feita diariamente em casa. Na sessão da “Visualização” foram ensinadas algumas técnicas de relaxamento e de visualização específicas ao fortalecimento das células CD4 e alívio de dores no corpo. O encontro sobre “Ioga” visou ao conhecimento de uma nova prática e o ensino de alguns exercícios. Na sessão de “Atividades Físicas”, o grupo das mulheres praticou alguns exercícios aeróbicos e os homens homo/bissexuais praticaram jogos recreacionais.

A sessão de “Práticas Odontológicas” teve como meta o ensino da escovação de dentes, o uso correto do fio dental e o conhecimento das afeções odontológicas mais comuns nos pacientes HIV+.

O módulo “Direitos e Deveres” permitiu, além da discussão de algumas questões individuais tais como aposentadoria e legislação sobre os direitos dos casais homossexuais, a discussão sobre o fato dos portadores do HIV serem um grupo coletivo de reivindicações.

O módulo “Diferenças entre Homens e Mulheres e Loja de Troca” visou a discutir estereótipos e preconceitos sobre os papéis de homens e mulheres, e a falar sobre o dar e a receber nos relacionamentos. As sessões “Comunicação e Sexo Seguro” e “Corpo e Festa” tiveram como objetivo reforçar o uso da camisinha

como medida preventiva à contaminação dos parceiros, discutir sobre as várias formas de sexo sem penetração e a importância de comunicar ao parceiro quais toques provocam sensações agradáveis, “montar” um corpo humano e falar sobre as partes do corpo e suas funções.

No encontro “Sistema Imune” houve a participação inesperada de dois profissionais. O profissional responsável explicou as funções do sistema imune, enfatizando o papel do bem-estar psicológico na evolução das doenças, para o grupo das mulheres. No grupo dos homens, o profissional convidado falou sobre aspectos do sistema imune, destacando o debate sobre aspectos gerais da doença AIDS.

Finalmente, no módulo “Nutrição”, foram discutidos os hábitos alimentares do grupo, foi apresentada uma dieta geral equilibrada, e esse módulo foi concluído com um lanche nutritivo.

Ao final de todos os encontros fez-se um exercício de relaxamento para reforçar a prática do mesmo diariamente e para promover ao autoconhecimento.

No final da intervenção, cada paciente avaliou os encontros que frequentou, atribuindo um escore de 1 a 5 para cada tema e relatando em seguida, de qual encontro gostou mais, gostou menos, aprendeu mais, aprendeu menos, justificando cada resposta e finalmente dando sugestões (Anexo 18).

3.2.2 Avaliações imunológicas

As provas imunológicas foram feitas com a colaboração de vários laboratórios, conforme descrito abaixo. O Ministério da Saúde forneceu os kits para os exames de CD4/CD8 ou de carga viral.

Após a primeira coleta, quando uma determinada amostra para os exames de CD4/CD8 ou de carga viral não pôde ser coletada ou processada os resultado de exames anteriores foram pesquisados nos prontuários e utilizados para estabelecer o valores de linha de base.

3.2.2.1 Avaliação de CD4/CD8

As amostras de sangue dos pacientes foram coletadas no período noturno em tubos Vacutainer no Laboratório de Análises Clínicas do HC-UFU e armazenadas e deixadas em repouso até a manhã seguinte, quando foram transportadas para ao Laboratório de Saúde Pública em Uberaba-MG no prazo de 12 horas, mas nunca mais superior a 48 horas.

Os tubos próprios do kit para CD4 e CD8 foram agitados de cabeça para baixo durante 5 segundos e depois de na posição normal por mais 5 segundos. Depois de homogeneizar as amostras de sangue total dos pacientes, 50 ml de sangue foram transferidos para cada flaconete. Em seguida essas amostras foram agitadas por 5 segundos. As amostras, então, foram incubadas por no mínimo 60 minutos e no máximo 120 minutos em temperatura ambiente. Após a incubação, 50 ml de solução fixadora foram adicionados a cada tubo. Finalmente, as amostras foram agitadas durante 5 segundos, colocados no FACSCount (Immunocytometry Systems, Becton-Dickinson, São José, CA) e os resultados foram fornecidos automaticamente pelo aparelho.

3.2.2.2 Avaliação de Carga Viral

Amostras de sangue total (4ml) foram coletadas em tubos Vacutainer com EDTA, no Laboratório de Análises Clínicas do HC-UFU. As amostras foram centrifugadas por 15 minutos a 2000 rpm e 1 mL de cada amostra foi transferido para tubos contendo tampão de lise, deixados previamente em temperatura ambiente para dissolver os cristais e centrifugados a 1500 rpm por 2 minutos para precipitar todo o líquido do fundo dos tubos. Em seguida, as amostras foram misturadas por inversão completa e armazenadas em gelo reciclável na geladeira, no período noturno até a manhã seguinte, quando foram transportadas ao Laboratório de Bioquímica da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro em Uberaba-MG, para serem processadas. A carga viral foi mensurada pela técnica Nasba (Organon Teknika, Inc., Boxtel, Holland), de acordo com as instruções do fornecedor. Resultados indetectáveis, pelo método empregado foram designados como zero para a análise estatística, pois o exame detecta até um determinado número de cópias, porém isso não significa que esses pacientes não tinham cópias do vírus no sangue.

3.2.2.3 Avaliação de β 2 microglobulina

As amostras de soro foram coletadas e armazenadas a -20 °C até serem transportados ao Laboratório Clínico da Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia (AFIP) da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP). O ensaio foi feito utilizando o kit de radio-imuno-ensaio RIA (Tosoh, Japão) de acordo com as instruções do fornecedor. Níveis esperados em pacientes saudáveis apresentam-se menores que 2.7 mg/L.

3.2.2.4 Avaliação de IL-16

As amostras de soro foram coletadas e armazenadas a -20°C até serem transportadas ao Laboratório Clínico da AFIP da EPM – (UNIFESP). O ensaio foi executado pela técnica de ELISA (Biotrak, Amersham Pharmacia Biotech, Inglaterra) de acordo com as instruções do fornecedor. Valores médios em pacientes saudáveis, para o kit utilizado, são de 518 pg/ml, sendo que estes valores são muito variáveis na população.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Intervenção psicoeducativa

Dezesseis dos dezessete participantes preencheram a ficha avaliativa. Na literatura consultada não foi encontrado nenhum registro referente ao resgate da opinião da clientela alvo sobre intervenções. No presente trabalho este tipo de avaliação foi considerado como imprescindível para analisar o conjunto de procedimentos adotados na intervenção.

Com a exceção de “Ioga” e “Corpo e Festa”, todos os encontros foram relatados como sendo os de “maior preferência” ou os “mais aprendidos”. O encontro “Ioga” foi relatado por dois pacientes como sendo o menos aprendido e um paciente relatou menos apreciação por esse módulo. A avaliação negativa dos pacientes ao revelar que não tinham tempo suficiente para dominar as técnicas de ioga, relaxamento e visualização, não justifica a retirada desses temas em futuras intervenções. O módulo “Corpo e Festa” não foi relatado em nenhuma categoria. Um dos pacientes julgou ter gostado menos do encontro de “Atividades Físicas”.

A avaliação do módulo “Sistema Imune” foi a única que apresentou diferença estatística ($p = 0,0058$ U de Mann-Whitney) nos escores atribuídos referentes ao módulo, sendo que as mulheres atribuíram escores mais altos que os homens homo/bissexuais.

Os dados numéricos obtidos forneceram uma visão geral de como foram as experiências psicoeducativas. Entretanto, a análise numérica, que geralmente é muito prezada, não expressou os aspectos qualitativos dos encontros e muito menos indicou as sessões que precisavam ser melhoradas ou as razões subjacentes aos escores atribuídos. Então, sugere-se incluir questões abertas na ficha de avaliação, a fim de se obter uma análise mais acurada. Do contrário, um escore baixo juntamente com a afirmação de que o paciente gostou menos do encontro

“Atividades Físicas”, sem o conhecimento da justificativa de que “naquele dia seu amigo havia passado mal” pode indicar uma falsa avaliação daquele encontro.

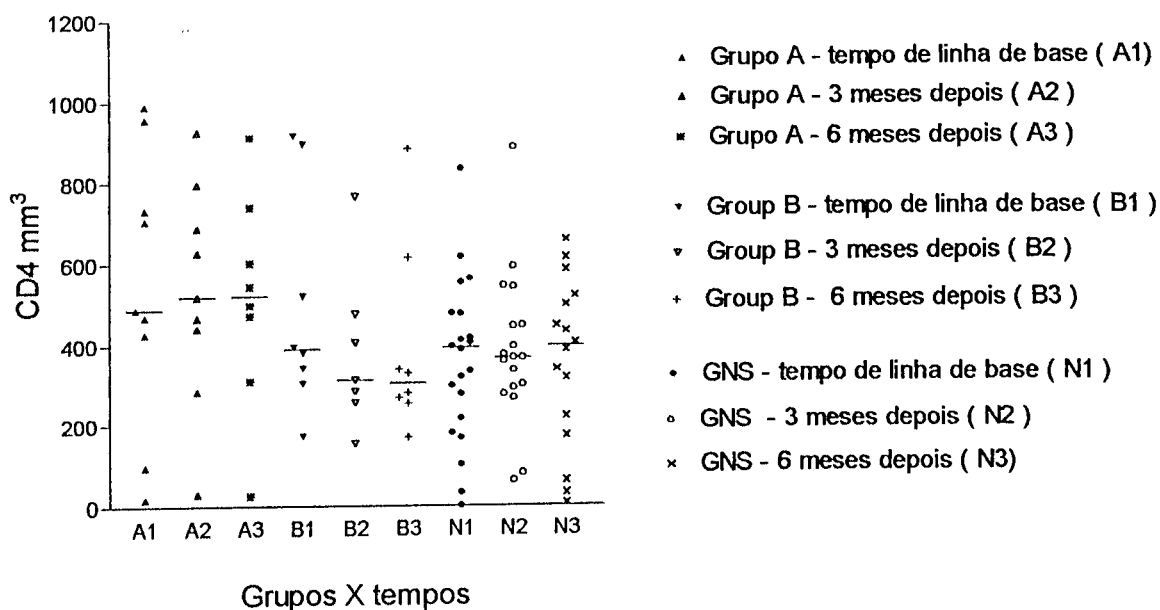
A maneira como o profissional lida com o paciente e sua preparação para tal interação é outro ponto a ser destacado, pois as mulheres relataram ter “aprendido” no módulo do “Sistema Imune” e tido um bom *rappor*t com o profissional, ao passo que os homens julgaram o convidado “preconceituoso” e “desatualizado”.

Houve um consenso da maioria buscando na continuação dos encontros. Os participantes masculinos homo/bissexuais, em particular, sugeriram que os encontros fossem estendidos às famílias, que houvesse mais diálogo entre os participantes, e colocaram a necessidade da psicóloga conversar individualmente com os pacientes.

A solicitação de estender os encontros à família torna-se interessante para futuras intervenções na medida em que o paciente deve ser compreendido na sua totalidade o que inclui as relações familiares. A solicitação de conversar individualmente com a psicóloga, feita por um paciente sugere várias hipóteses: este paciente em particular não percebia os benefícios do trabalho grupal, ou não sentia necessidade de tal intervenção grupal já que ocupava um cargo alto numa instituição que apóia às pessoas portadoras do HIV, ou porque realmente necessitava de assistência individual já que começou somente a uma sessão.

Em relação à frequência, um grupo teve uma maior participação nos encontros (Grupo A), enquanto um outro, uma frequência menor (Grupo B). Um terceiro grupo, que não teve nenhuma sessão, foi incluído como controle (GNS). A Figura 1 revela que os pacientes que tiveram uma menor frequência nas sessões tiveram números de CD4 significativamente mais baixos no T3 do que no tempo de base (Wilcoxon, $p = 0,0039$). Como pode ser visto na mesma figura, os números de CD4 para o grupo de maior frequência nas sessões e o grupo dos que tiveram nenhuma sessão permaneceram estáveis durante o estudo. Nenhuma outra diferença significativa entre os grupos foi encontrada no T1, T2 e T3.

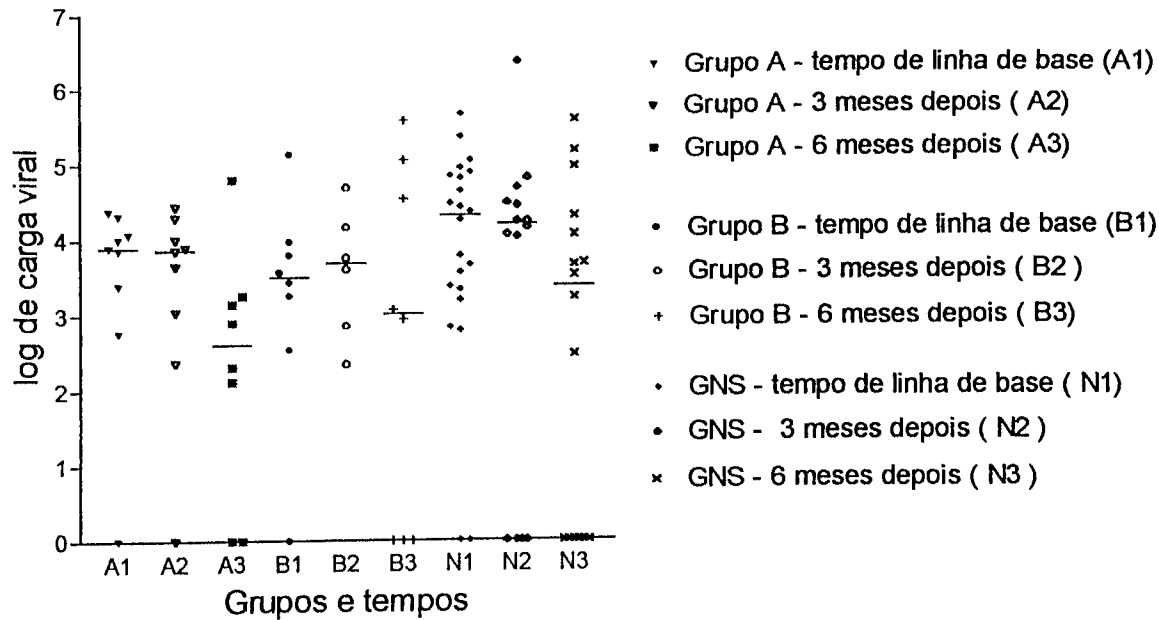
Figura 1: CD4 mm³ nos grupos: >7 sessões (Grupo A), <7 sessões (Grupo B) e grupo nenhuma sessão (GNS)



P = 0.0039 entre T1 e T3 no Grupo B

Por sua vez, a Figura 2, a seguir, mostra que o grupo de maior frequência nas sessões teve log de carga viral significativamente mais baixo, entre T2 e T3 (Wilcoxon, $p = 0,0234$) enquanto os outros dois grupos não tiveram nenhuma queda significativa. Este achado foi semelhante aquele relatado por Goodkin, em 1999 (Tyll *et al.*, 2000)

Figura 2: Log de cargaviral nos grupos: >7 sessões (Grupo A), <7 sessões (Grupo B) e grupo nenhuma sessão (GNS)



* P = 0.0234 entre T2 e T3 no Grupo A

Baseado no estágio clínico segundo o CDC, a Tabela 1 revela que, ao longo do estudo, os pacientes número 3 e 4 do Grupo A tiveram melhora no estágio clínico enquanto no Grupo B houve uma piora do paciente número 2.

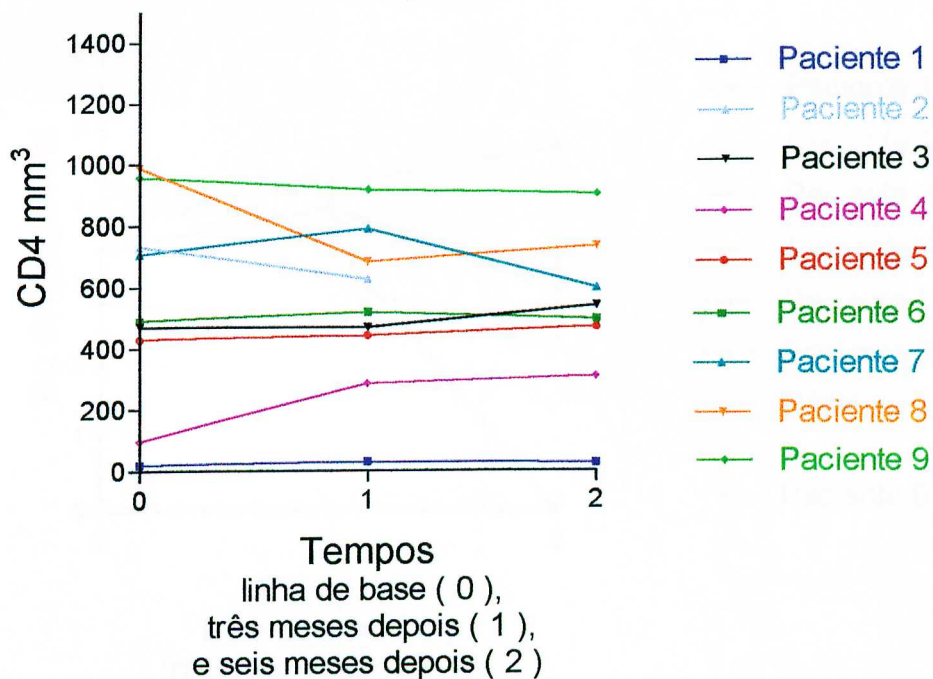
Tabela 1: Classificação dos pacientes dos Grupos A e B, segundo o CDC, no tempo de linha de base (T1), três meses depois (T2) e seis meses depois (T3).

Pacientes	T ₁	T ₂	T ₃
Grupo A			
1	C3	C3	C3
2	A1	A1	NA
3	A2	A2	A1
4	A3	A1	A1
5	A2	A2	A2
6	A2	A2	A2
7	A1	A1	A1
8	A1	A1	A1
9	A1	A1	A1
Grupo B			
1	A2	A2	A2
2	A1	A2	A2
3	A1	A1	A1
4	C2	C2	C2
5	A2	A2	A2
6	C3	C3	C3
7	A2	A2	A2
8	A1	NA	A1

As Figuras 3 e 4 mostram os resultados de CD4 e log de carga viral nos pacientes do Grupo A. Destaca-se a paciente número 4, que elevou o CD4 de 96 para 284 no T2 e para 310 no T3 e diminuiu o log de carga viral por mais de 0.5 log no T3, uma vez que a mesma iniciou terapia antiviral bem depois do início dos encontros, demonstrando resultados fisicamente visíveis após a utilização das técnicas de relaxamento e visualização.

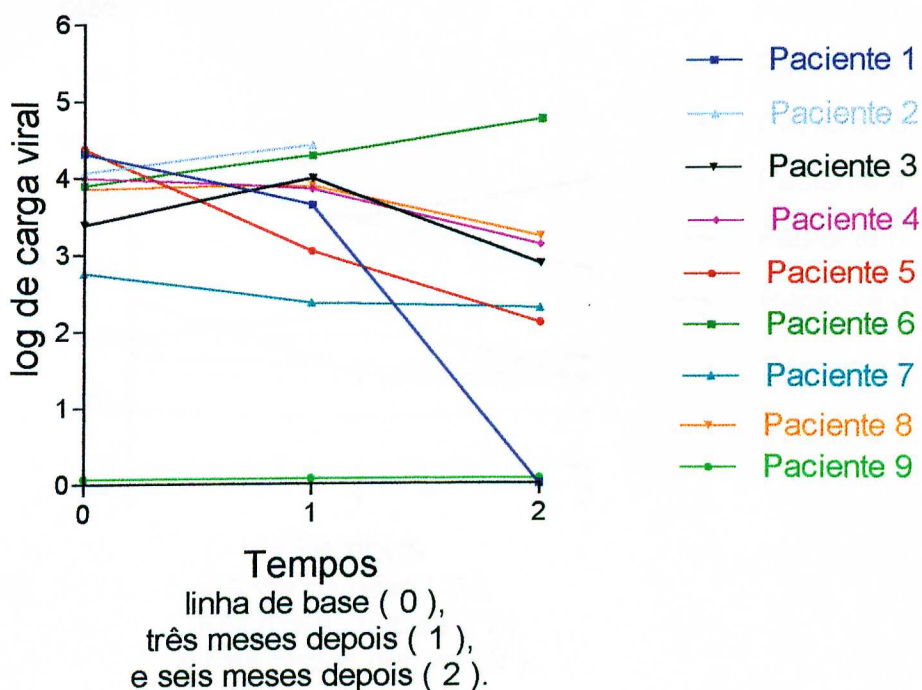
Alguns outros comentários podem ser feitos sobre os pacientes números 2 e 8. Ambos tiveram quedas de CD4 notáveis no T2. A paciente número 2 estava de mudança para um local bem distante no país, voltando a morar com ex-marido e os dois filhos, entretanto também estava deixando duas filhas e uma neta aqui na cidade. Além disso, seu ex-parceiro faleceu nesta época. O paciente 8 sofreu, próximo a T2, a morte de seu parceiro, no T3 seu CD4 já começava a aumentar novamente, o que pode ser atribuído ao apoio proveniente do grupo de intervenção.

Figura 3: CD4 mm³ dos pacientes do Grupo A no tempo de linha de base, três meses depois e seis meses depois.



Em relação à Figura 4, destaca-se, além da paciente número 4, a paciente número 1, que relatou uma maior adesão ao tratamento anti-retroviral. O paciente 5 trocou de medicamento após o T2 , e a queda de carga viral ilustrada na figura provavelmente deve-se a esta mudança.

Figura 4: Log de carga dos pacientes do Grupo A no tempo de linha de base, três meses depois e seis meses depois



A dinâmica em relação às provas prognósticas CD4 e carga viral para o Grupo B pode ser vista nas Figuras 5 e 6 respectivamente. Em relação a estas figuras, alguns aspectos referentes a alguns pacientes particulares podem ser comentados. A paciente 2 teve uma queda de CD4 e um aumento de log de carga viral. Durante o estudo, a mesma estava passando por um período de difícil relacionamento com a sua filha, que culminou com a saída desta de casa além de enfrentar dificuldades financeiras. A paciente número 3 relatou uma melhor adesão e conseqüente queda na carga viral. A paciente 1 sofreu falha terapêutica e no T2 sua carga ficou indetectável. O paciente número 4 não aderiu ao medicamento.

**Figura 5:CD4 mm³ dos
pacientes do Grupo B no
tempo de linha de base,
três meses depois e seis
meses depois**

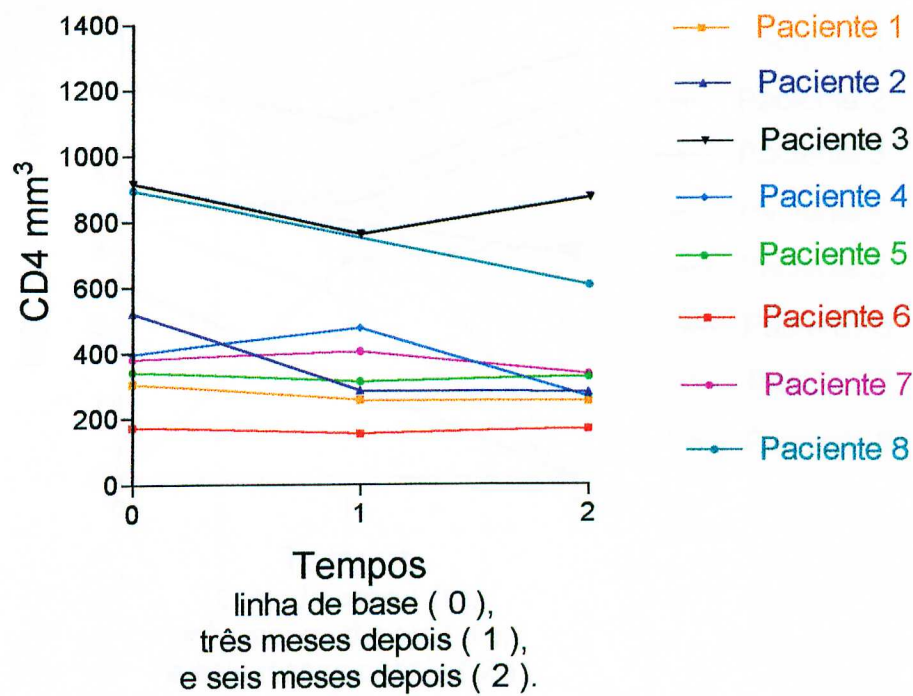
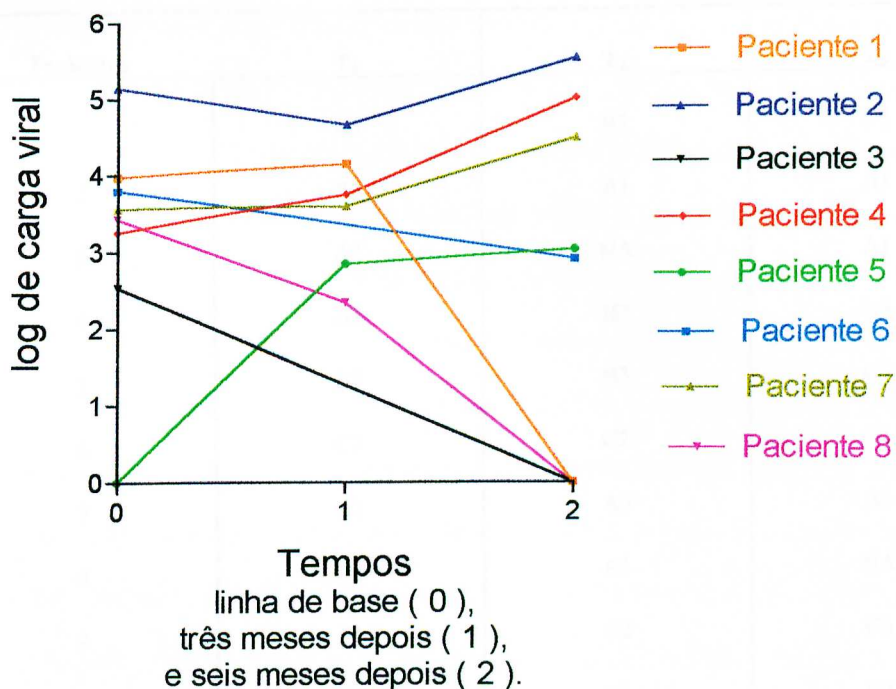


Figura 6: Log de carga dos pacientes do Grupo B no tempo de linha de base, três meses depois e seis meses depois



A Tabela 2 revela os estágios clínicos dos pacientes do Grupo Nenhuma Sessão (GNS). Observa-se um declínio sensível nos pacientes de números 1, 4, 10, 15 e 20 em seu estado clínico enquanto os pacientes de números 3, 5, 16, e 21 melhoraram. Esta melhora ou piora ocorreu mesmo quando os pacientes permaneciam tomando o mesmo medicamento, sugerindo que há outros fatores existentes que modulam a resposta imune. O paciente número 1 não conseguiu aderir a nenhuma medicação devido à intolerância, estando atualmente sob sessões psicoterápicas visando a trabalhar sua intolerância. No caso do paciente número 3, a melhora clínica pode ser atribuída à mudança de medicamento. O paciente número 4 não aderiu à medicação até T3, fato que pode explicar sua piora clínica.

Tabela 2: Classificação dos pacientes do Grupo Nenhuma Sessão (GNS), segundo o CDC, no tempo de linha de base (T1), três meses depois (T2) e seis meses depois (T3).

Pacientes	T ₁	T ₂	T ₃
1	B3	B3	C3
2	A1	A1	A1
3	A2	NA	A1
4	B3	B3	B3
5	B3	B3	C3
6	C2	C2	C1
7	A3	A3	A3
8	A1	A1	NA
9	C3	C2	C3
10	C1	C1	C2
11	B2	B2	NA
12	A2	A2	A2
13	A2	A2	NA
14	A2	A2	NA
15	C1	NA	C2
16	B3	B2	NA
17	A2	A2	A2
18	C2	C2	C2
19	B2	B2	NA
20	A1	A1	A2
21	A2	A2	A1
22	C2	C2	NA

As mudanças em termos de medicamentos para os Grupos A, B e GNS podem ser vistas nos Anexos 18 - 21.

Em relação às trocas de medicamentos, houve um desafio e preocupação metodológica no início do estudo. Isto é, se os medicamentos dos pacientes mudassem durante o tempo do estudo, os dados seriam passíveis de concluir se o que provocou as alterações imunológicas foram provenientes das mudanças no esquema terapêutico, da intervenção psicoeducativa ou de ambos?

Após uma ampla revisão da psiconeuroimunologia e HIV que foi feita e publicada junto com Tyll *et al.* (2000), em anexo ao final desta dissertação, podem-se tirar algumas conclusões. A primeira é de que o estado psicológico dos pacientes é um fator importante no desenrolar da doença e o segundo, é que se torna difícil controlar certas variáveis anteriormente citadas. O controle de algumas variáveis torna-se mais difícil ainda principalmente quando se trabalha com uma população consideravelmente menor que a dos grandes centros e restrita a uma região, no caso de Uberlândia.

Outro ponto a se destacar é o fato de trabalhar com uma população desfavorecida economicamente, o que torna o acompanhamento dos pacientes mais difícil. Para viabilizar este trabalho de pesquisa contou-se com o apoio da prefeitura no fornecimento de passes de transporte.

Em outros locais de estudo, há remuneração compatível com o salário mínimo de horário de trabalho perdido, além de transporte, refeição e serviço de creche para as mães necessitadas. Estes fatores, somados a outros, como a negação da doença pelo paciente, a necessidade de manter-se no anonimato e os possíveis preconceitos a que os pacientes estavam “expostos” caso alguém os visse participando de tais encontros, certamente são responsáveis pela ausência à maioria das sessões por cerca da metade dos pacientes.

Outro ponto a ser enfatizado é de que quando se trata de heterossexuais masculinos, a infecção pelo HIV é encontrada mais raramente. A infecção

heterossexual de mulheres para homens acontece de 1/1000 a 1/2000 contatos (Peakman e Vergani, 1999) o que justifica o número menor de possíveis participantes nos encontros propostos, além do fato de que muitos eram motoristas de caminhão restringindo-se assim a disponibilidade deles devido às viagens.

Em relação às provas prognósticas CD4/CD8 e carga viral, nenhuma diferença foi encontrada no quadro imunológico imediatamente após o término da intervenção. Isto pode ser atribuído ao fato de que as mudanças imunológicas somente ocorrem três meses após uma conduta específica, e talvez por isso os efeitos de engajamento ou não engajamento em técnicas de relaxamento ou visualização ou hábitos nutricionais mais saudáveis não pudessem ser vistos neste tempo e apenas revelados no T3.

Mesmo com a consciência de realizar uma tarefa difícil e árdua o trabalho foi executado, sobretudo porque havia a convicção de que a intervenção seria benéfica para os pacientes e com aqueles com quem convivem. Por um lado, os resultados foram aquém do esperado, entretanto e para que futuramente seja possível encontrar resultados mais consistentes, é necessário que um grupo maior de pacientes seja estudado, e principalmente, que o acompanhamento psicoeducativo ou psicológico seja prolongado por mais tempo.

Por outro lado houve benefícios muito gratificantes para os pacientes tais como ter um espaço para compartilhar sentimentos e dúvidas com outra pessoa portadora do HIV, uma oportunidade de adquirir novos conhecimento e discutir os conhecimentos já assimilados, etc. e inclusive os pacientes do Grupo de Nenhuma Sessão tiveram a oportunidade de fazer os exames e de ter acesso aos resultados.

A importância do atendimento psicoterápico mostra-se evidente à medida que os próprios pacientes (3 do Grupo A, 2 do Grupo B e 1 do Grupo Nenhuma Sessão do estudo) procuraram este tipo de atendimento após este estudo. Quatro pacientes do Grupo A também ingressaram em outros projetos, ampliando e propagando o conhecimento adquirido neste estudo, inclusive.

4.2 Avaliações imunológicas

Das provas de avaliação imunológica participaram 55 indivíduos infectados com o vírus HIV e 10 pacientes internados e com manifestações clínicas de AIDS. Essa etapa teve como objetivo comparar os parâmetros mais utilizados na monitorização da infecção pelo HIV: a dosagem de células CD4 e da carga viral, com a medida sérica de $\beta 2$ microglobulina, que é considerada uma das melhores medidas acessórias na avaliação da infecção pelo HIV, e com a quantificação de IL-16 solúvel, cuja validade como medida prognóstica foi objeto de investigação deste trabalho.

O resumo dos dados imunológicos para os pacientes iniciais (55) e os pacientes internados com AIDS ($n = 10$) pode ser visto na Tabela 1. O teste de U de Mann-Whitney foi utilizado para fazer a análise estatística.

Dos pacientes iniciais, as mulheres tiveram valores significativamente mais altos em relação aos homens em geral, nas seguintes provas prognósticas: número de cópias virais ($p = 0,0088$), log de carga viral ($p = 0,0018$), e valores significativamente mais baixos em relação à porcentagem de CD8 ($p = 0,0035$) e níveis de IL-16 ($p = 0,0107$).

Comparando os dados referentes às mulheres em relação aos dos homens homo/bissexuais, a diferença estatística também revelou números de cópias virais mais altos, log de carga viral mais alto e níveis de IL-16 mais baixos (0,0066; 0,0088; 0,0107, respectivamente) para as mulheres. Entretanto, na comparação entre as mulheres e os homens heterossexuais, a diferença significativa ocorreu somente em relação à carga viral, sendo que as mulheres tiveram um log mais alto ($p = 0,0074$).

Quando foram comparados os pacientes iniciais em relação aos pacientes internados com AIDS, os resultados das provas prognósticas mostraram diferenças significativas para todas as provas, com a exceção da IL-16. O número de cópias

virais, log de carga viral, porcentagem de CD8 e níveis de β -2 microglobulina foram significativamente mais altos ($p = 0,0037$, $p = 0,0003$, $0,0002$ e $p = 0,0001$, respectivamente). Ao contrário, o número absoluto de CD4, porcentagem de CD4 e número absoluto de CD8 foram significativamente mais baixos ($p = 0,0001$, $p = 0,0001$, e $p = 0,0076$, respectivamente).

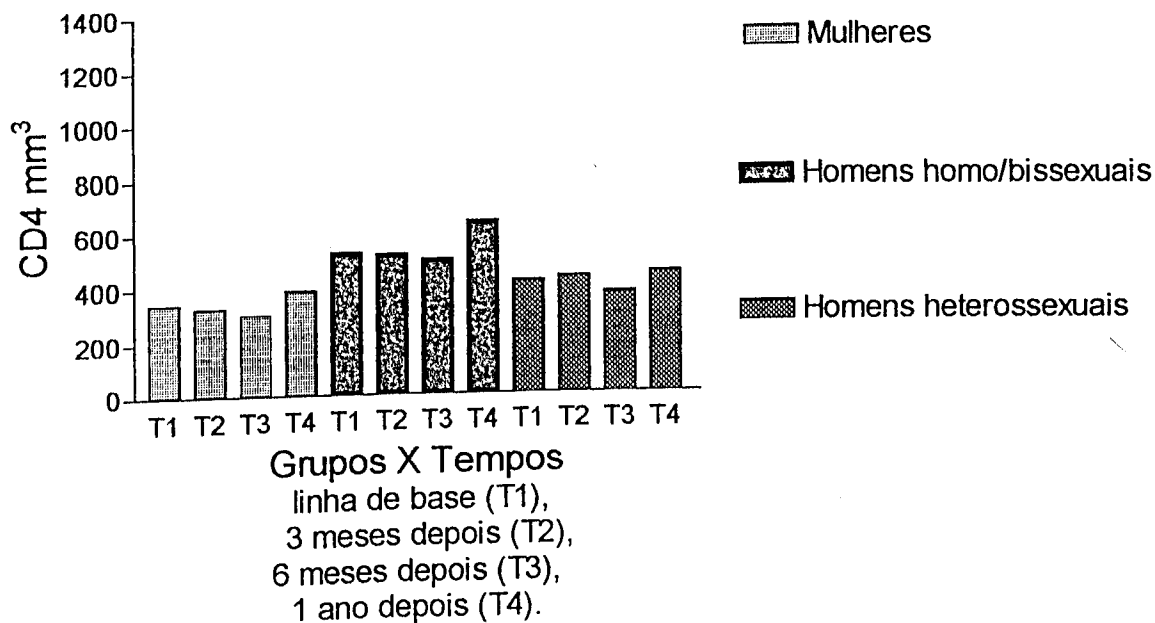
Tabela 3: Valores de mediana e média relativos aos resultados das provas de prognóstico para os 55 pacientes iniciais e os 10 pacientes internados com AIDS.

Prova prognósticas	Todos os Pacientes (n = 65)	Mulheres (n=24)	Homens homo/ bissexuais (n=19)	Homens heterossexuais (n=12)	Pacientes com AIDS internados (n = 10)
Número de cópias HIV-1	19000 (65000)	26000 (71080)	2250 (30370)	12000 (24480)	56500 (157300)
Log HIV-1	4.17 (3.94)	4.35 (4.28)	2.75 (3.03)	4.07 (3.70)	4.73 (4.84)
CD4 (mm ³)	381 (389)	408 (441)	396 (473)	513 (421)	46 (66)
% de CD4	23 (39)	31 (27)	23 (27)	26 (25)	10 (9)
CD8 (mm ³)	971 (1001)	811 (990)	1232 (393)	1057 (1143)	466 (620)
% de CD8	71 (70)	65 (67)	69 (68)	69 (71)	83 (83)
Beta 2	3.2 (3.5)	3.3 (3.2)	2.8 (3.0)	2.7 (3.0)	5.7 (6.0)
IL-16	370 (577)	315 (582)	460 (724)	355 (409)	410 (515)

Um total de 26 (vinte e seis) pacientes foi avaliado em todos os tempos para as provas de CD4, CD8, e log de carga viral (Figura 7, 8 e 9 respectivamente).

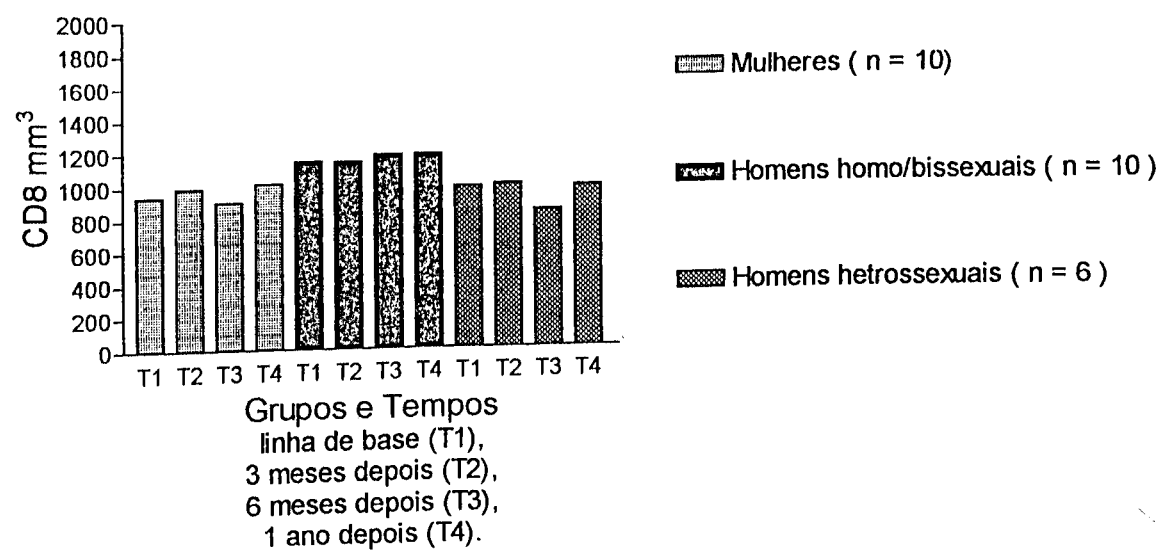
Como pode ser visto nas figuras a seguir, os resultados das provas imunológicas permaneceram estáveis ao longo do tempo de estudo. Para a análise estatística foi utilizada a prova de Wilcoxon, a fim de verificar se houve diferença estatística entre os tempos. Em relação aos resultados de CD4, para os homens homo/bissexuais houve um aumento significativo do mesmo ao longo do tempo de estudo: 0,0093 entre T1-T4, 0,0093 entre T2- T4 e 0,0166 entre T3-T4 e para os homens heterossexuais houve um aumento de CD4 entre T3-T4 (0,0464).

Figura 7: CD4 mm³ nos grupos das mulheres, dos homens homo/bissexuais e dos homens heterossexuais, no tempo de linha de base, três meses depois, 6 meses depois e 1 ano depois (n=26).



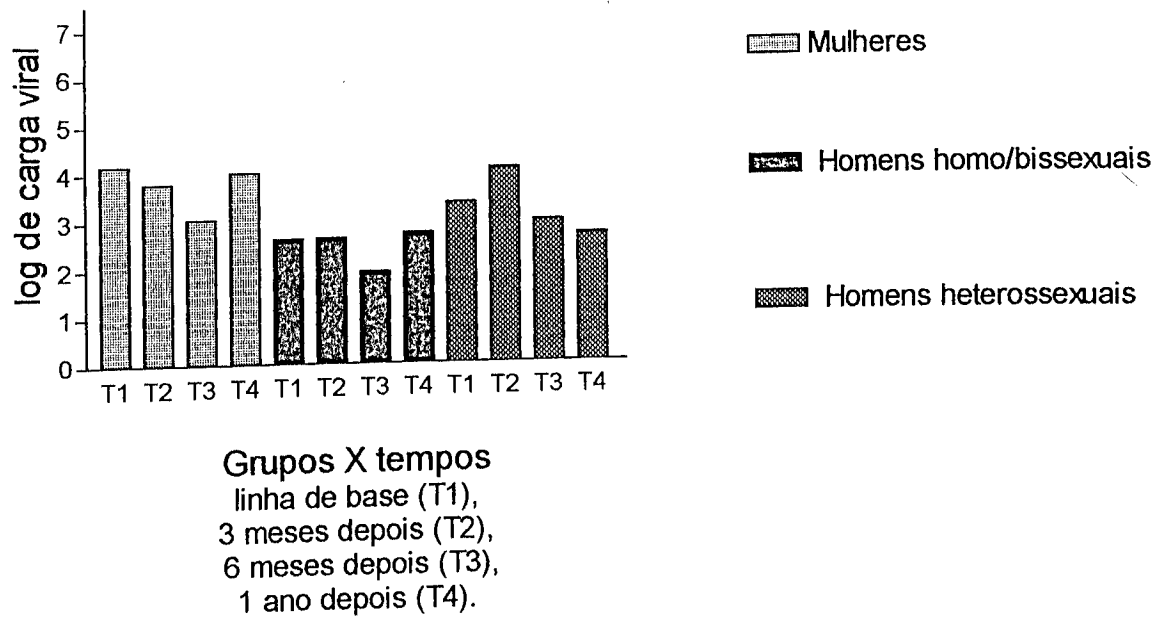
Os resultados de CD8 demonstraram que somente os homens heterossexuais tiveram uma diminuição significativa de 0,0464 entre T1 e T3 e entre T2 e T3.

Figura 8: CD8 mm³ nos grupos das mulheres, dos homens homo/bissexuais e dos homens heterossexuais, no tempo de linha de base, três meses depois, 6 meses depois e 1 ano depois (n=26).



Para os homo/bissexuais masculinos houve um aumento significativo ($p = 0,0117$) nas provas log de carga viral (Figura 9) e cópias de carga viral entre T3 - T4.

Figura 9: Log de carga viral nos grupos das mulheres, dos homens homo/bissexuais e dos homens heterossexuais, no tempo de linha de base, três meses depois, 6 meses depois e 1 ano depois (n=26).



Para a prova de $\beta 2$, os mesmos pacientes foram avaliados apenas no T1, T3 e T4, e para a prova IL-16, os vinte seis pacientes foram avaliados nos tempos T1 e T4 (Anexos 4-6;10-15).

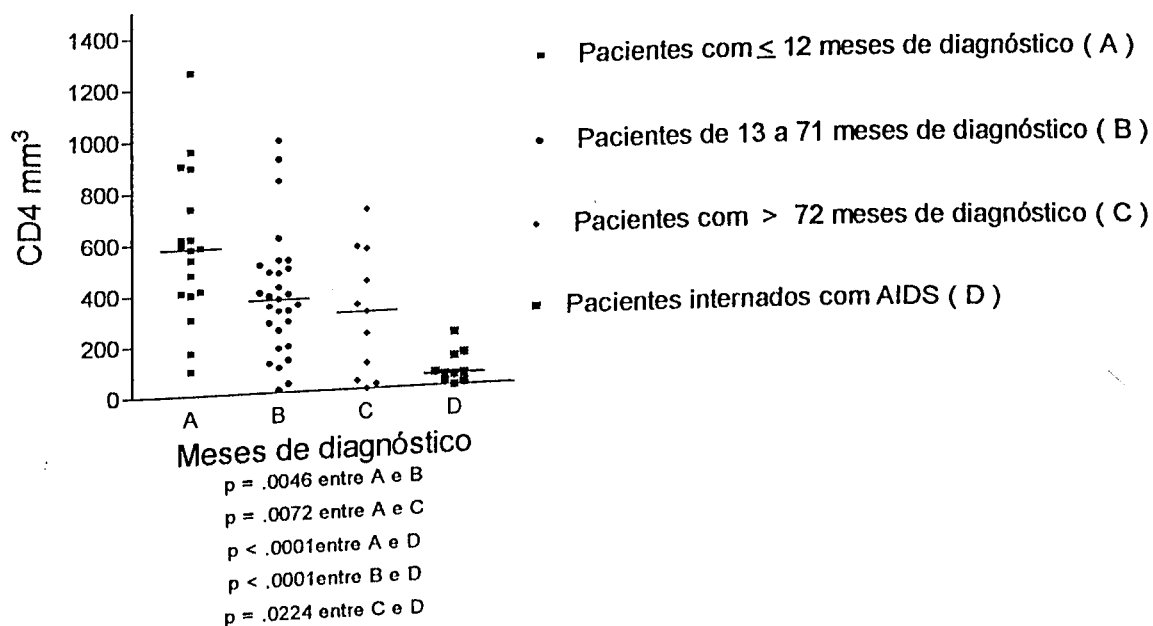
A quantificação de células CD4 é essencial na avaliação da competência imunológica em qualquer caso de suspeita de imunodeficiência de imunidade celular, uma vez que essas são as células mais importantes na ativação de todos os outros componentes efetores na resposta imune específica; daí serem chamadas células auxiliaadoras (*T helper cells*).

No caso da AIDS, a diminuição de células CD4 é especialmente significativa pelo fato do vírus atacar a própria célula encarregada de coordenar a defesa do organismo. As células CD8, por outro lado, têm por função atacar e destruir células infectadas por vírus, que no caso são as próprias células CD4. E assim está montado o cenário para uma situação dramática que se reflete no aumento de células CD8, já que se tornam ativadas, e na diminuição de células CD4, que passam a ser atacadas pelo vírus e pelas células citotóxicas. A inversão da relação entre CD4 e CD8 por ocasião da soroconversão é um achado característico dessa doença. Com o avançar do tempo de infecção, entretanto, tanto as células CD4 como as células CD8 tendem a diminuir, mas a relação invertida persiste.

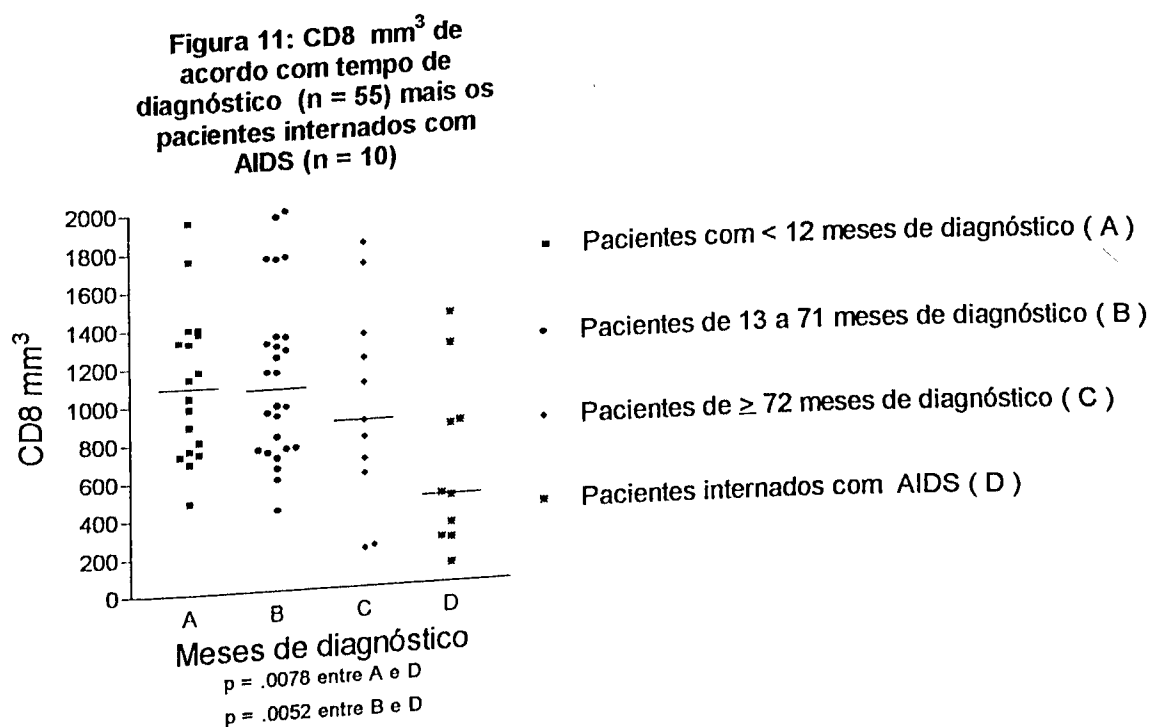
Baixos números de CD4 costumam estar mais bem associados com a gravidade da doença do que com o tempo decorrido desde a infecção. Isto justifica a utilização de pacientes, com diferentes tempos de diagnóstico, tomando por base para sua classificação o número de células CD4 apresentadas no momento do ingresso do estudo (Yong *et al.* 1997). Tanto é assim, que o grupo de pacientes internados com AIDS, que foi utilizado como comparação para o grupo de 55 pacientes infectados, variou de 1 mês a 48 meses desde o diagnóstico, e todos apresentaram números muito baixos de CD4, refletindo o quadro clínico grave (Figuras 10-14).

Os números de CD4 diminuiriam significativamente entre os agrupamentos de tempos de diagnóstico. Os pacientes com < 12 meses de diagnóstico (A) tiveram contagens de CD4 mais altas do que todos os outros agrupamentos de pacientes, inclusive aqueles pacientes internados com AIDS. Os pacientes internados com AIDS tiveram números de CD4 significativamente mais baixos do que todos os outros grupos de tempos de diagnóstico (Figura 10).

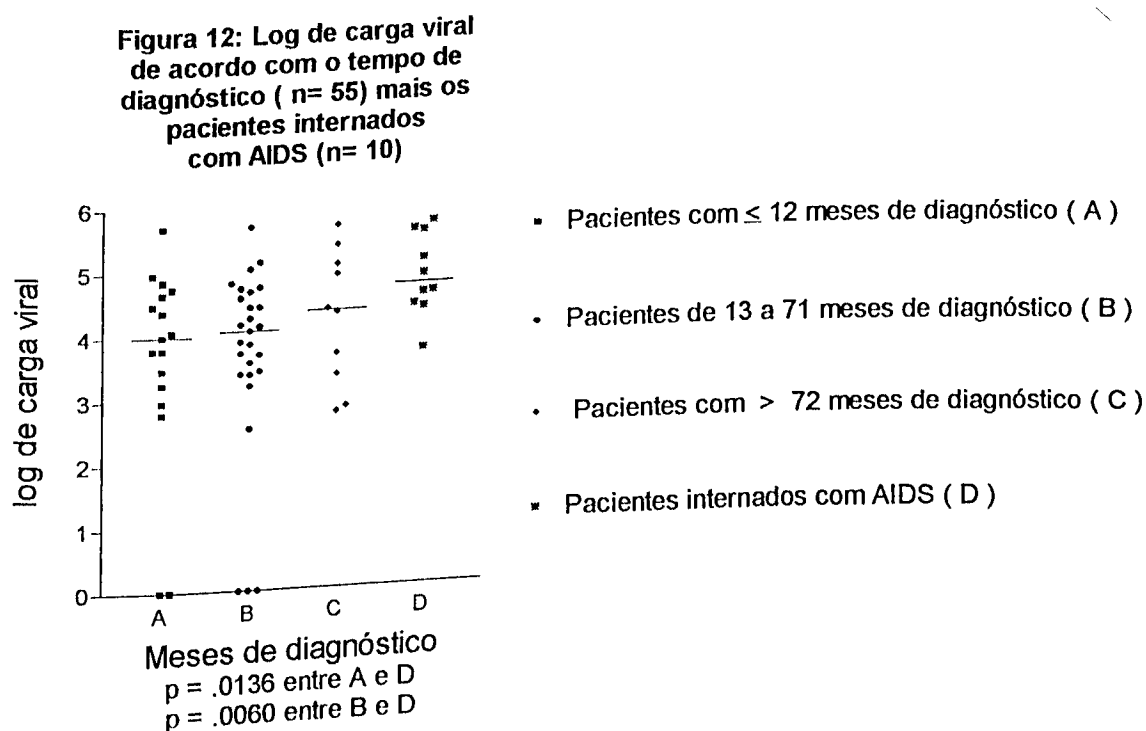
Figura 10: CD4 mm³ de acordo com o tempo de diagnóstico (n = 55) mais os pacientes nternados com AIDS (n = 10)



Por sua vez a Figura 11, ilustra as diferenças significativas entre as células CD8 somente ocorreram entre os pacientes do grupo com diagnóstico <12 meses e os grupos com diagnóstico > 72 meses e pacientes internados com AIDS. Isto é os números de CD8 caíram mais tardiamente do que os de CD4 o que está de acordo com a inversão da relação CD4/CD8 característica da AIDS.

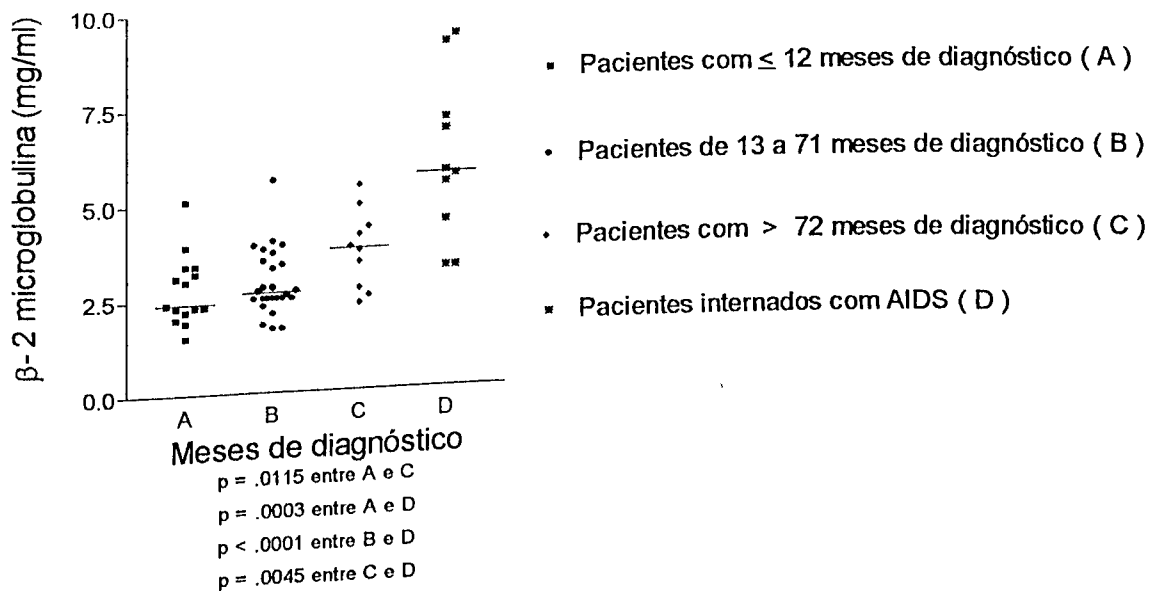


Como pode ser visualizado na Figura 12, o log de carga viral, ao contrário dos números de CD4 aumentaram nos diferentes grupos de tempo de diagnóstico, e diferenças significativas foram encontradas apenas nos pacientes que tinham menos de 71 meses de diagnóstico e nos pacientes internados com AIDS.

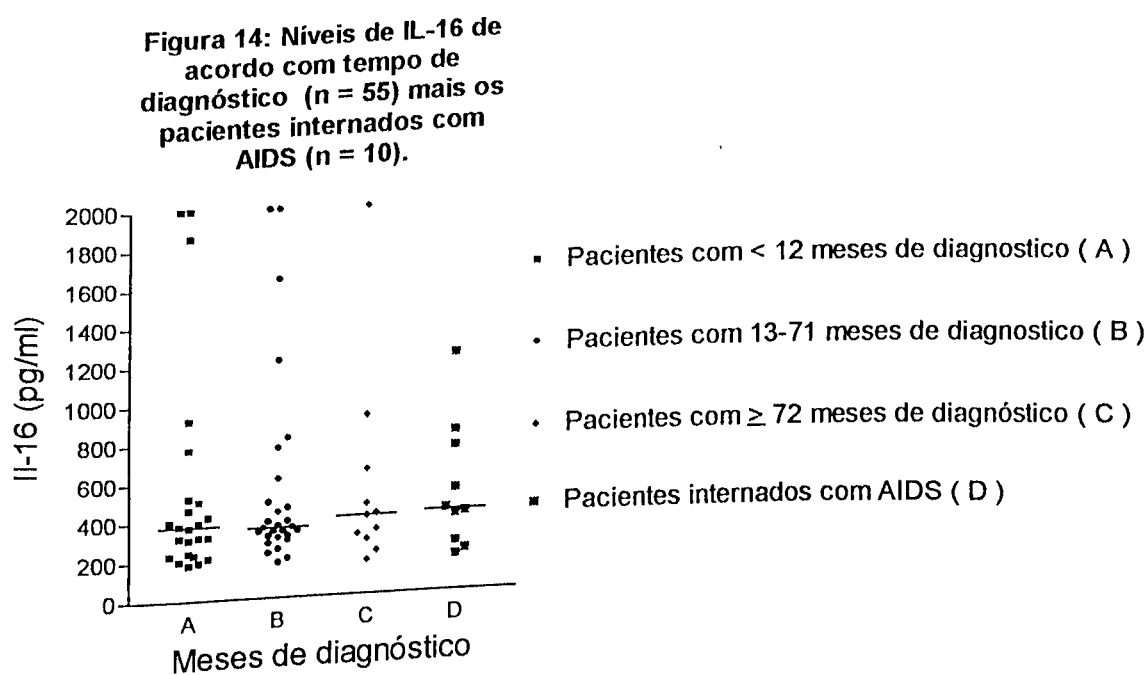


Os níveis de $\beta 2$ foram significativamente mais altos nos pacientes internados com AIDS independentemente do tempo de diagnóstico dos mesmos, conforme pode ser visto na Figura 13. Os níveis de $\beta 2$ foram significativamente mais baixos naqueles pacientes com tempo de diagnóstico <12 meses quando foram comparadas as medianas destes com todos os outros grupos, com exceção dos pacientes que tinham entre 14 e 71 meses de diagnóstico.

Figura 13: Níveis de β -2 microglobulina de acordo com o tempo de diagnóstico (n = 55) mais os pacientes internados com AIDS (n = 10)



Em relação aos níveis de IL-16, a Figura 14 revela que não houve nem um aumento nem uma diminuição significativa nos grupos de diferentes tempos de diagnóstico, quando as medianas foram comparadas. Entretanto, chama a atenção o fato de que, enquanto apenas um paciente internado com AIDS teve valores superiores a 1000 pg/ml, oito pacientes com tempo de diagnóstico < 72 meses tiveram níveis elevados, cinco dos quais acima de 2000, que é o limite de detecção do método.



A classificação pelo CDC, para nivelar os pacientes em 1, 2, 3, guarda correspondência com o estado clínico A, B e C. A classificação dos pacientes no presente trabalho foi baseada na contagem absoluta de CD4 (Figuras 15-19).

A Figura 15 mostra que houve uma diminuição significativa de CD8 entre os grupos A e C, A e D e B e D, enquanto na Figura 16 verifica-se um aumento significativo no log de carga viral entre os grupos A e D e C e D . Esses resultados eram esperados e refletem a progressiva perda de resistência do organismo frente ao vírus.

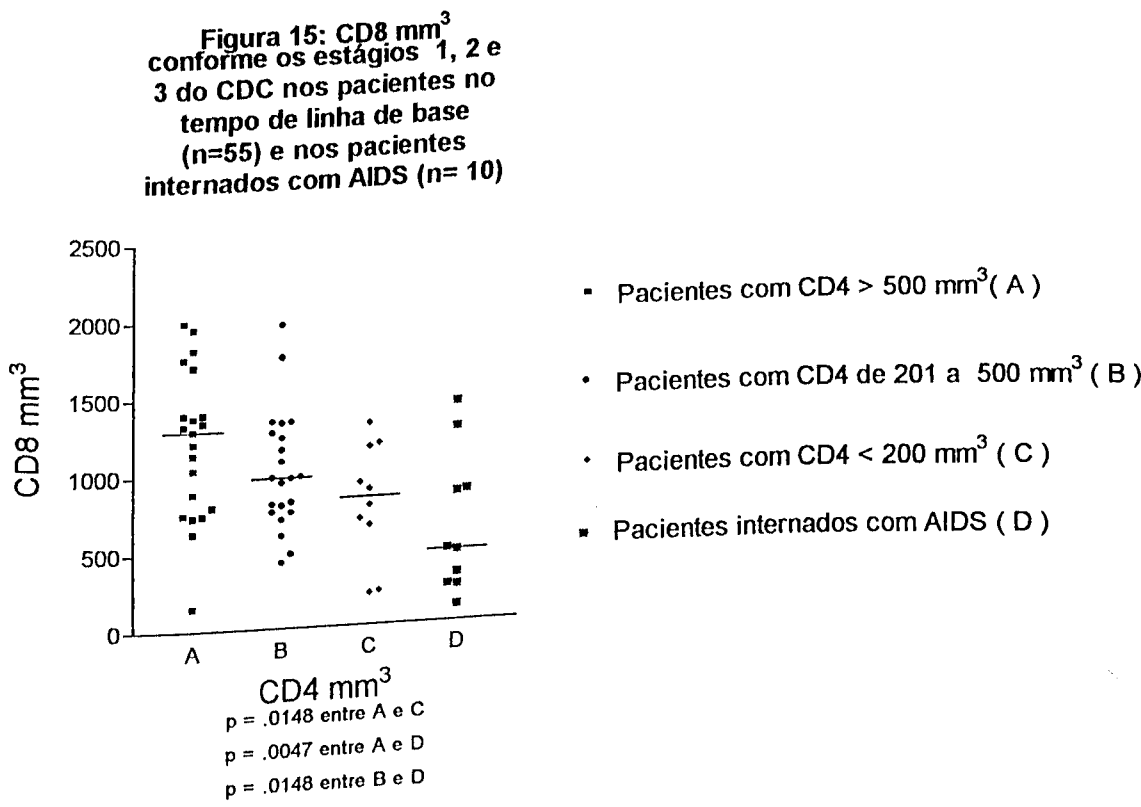
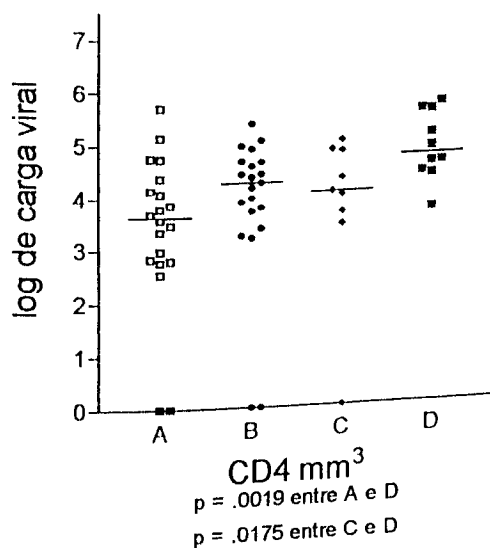


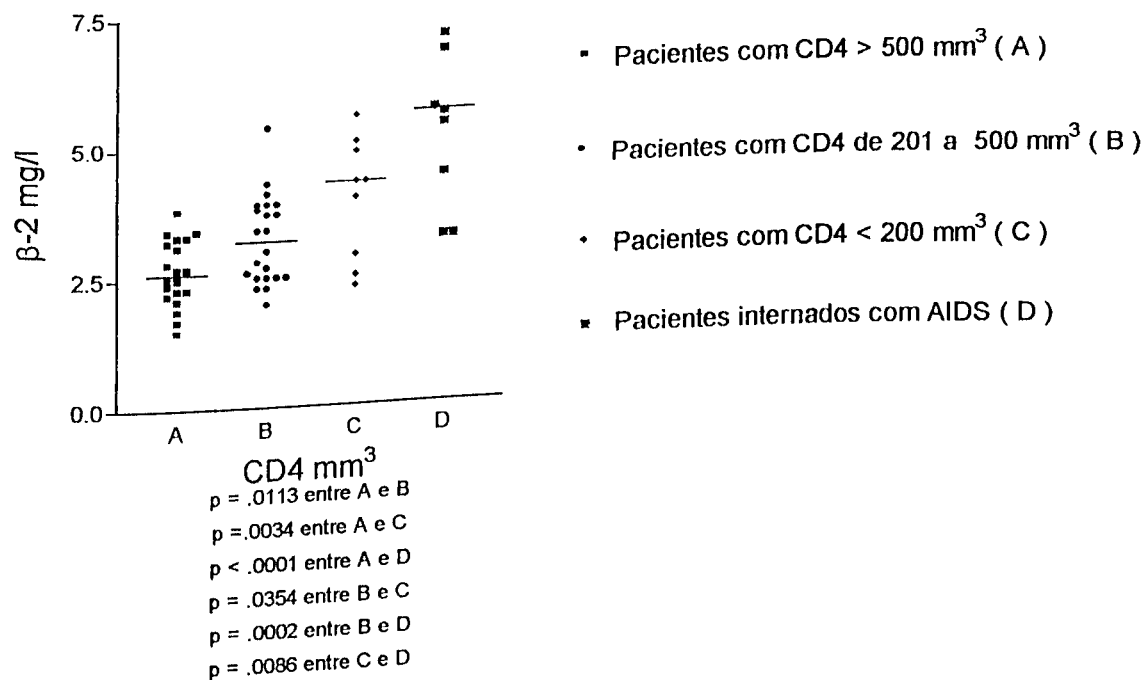
Figura 16: Log de carga viral conforme estágios 1, 2 e 3 do CDC nos pacientes no tempo de linha de base (n=55) e nos pacientes internados com AIDS (n= 10)



- Pacientes com CD4 > 500 mm³ (A)
- Pacientes com CD4 de 201 a 500 mm³ (B)
- Pacientes com CD4 < 200 mm³ (C)
- Pacientes internados com AIDS (D)

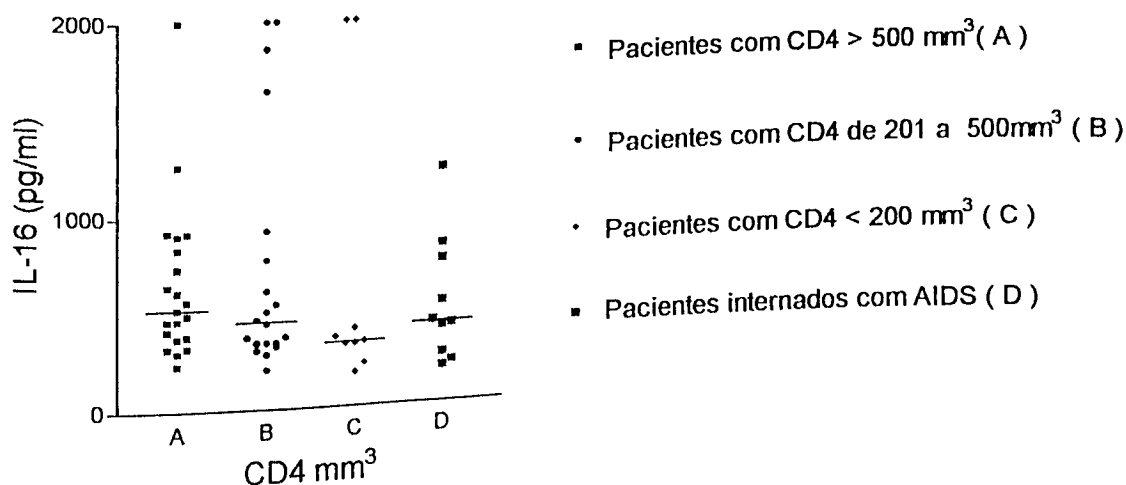
Em relação a β_2 , a Figura 17 ilustra que houve diferença estatística entre todos os grupos de nivelamento de CD4 até mesmo entre os pacientes com CD4 $<200 \text{ mm}^3$ e os pacientes internados com AIDS

Figura 17: Níveis de β_2 conforme estágios 1, 2 e 3 do CDC nos pacientes no tempo de linha de base (n=55) e nos pacientes internados com AIDS (n=10)



A Figura 18 por outro lado mostra que não houve diferenças de níveis séricos de IL-16 entre os grupos de nivelamento do CDC.

Figura 18: IL-16 conforme estágios 1, 2, 3 do CDC nos pacientes no tempo de linha de base (n=55) e nos pacientes internados com AIDS (n= 10)

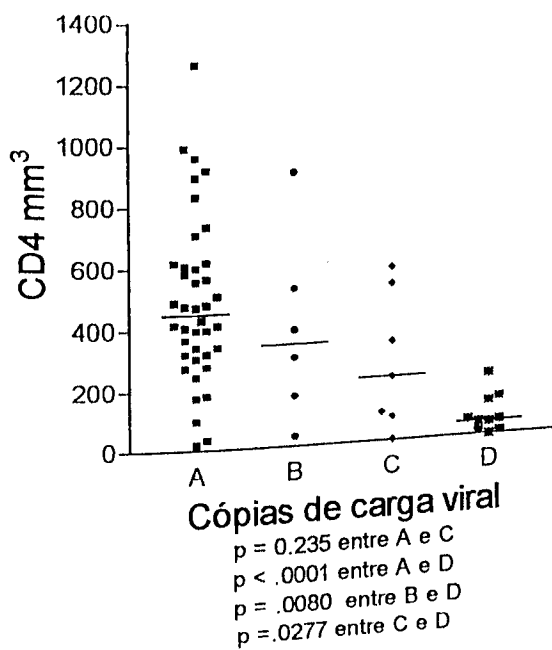


Anteriormente ao estabelecimento da técnica de PCR (reação de polimerase em cadeia) para a carga viral (Einstein, 1990), houve uma intensa procura de marcadores que em combinação com CD4, pudessem melhor caracterizar o perfil imunológico dos pacientes com AIDS. Em um estudo comparativo de cinco marcadores sorológicos, incluindo $\beta 2$ microglobulina, neopterina, receptores solúveis de interleucina 2, p24 e três marcadores celulares: número de células CD4+, número de células CD8+ e a razão CD4+/CD8+, Fahey *et al.* (1990) concluíram que a contagem de células CD4+ era a melhor medida isolada para prever a progressão da doença, mas que a $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2$ -MG) e a neopterina podiam fornecer informações adicionais importantes. Anderson *et al.* (1990) obtiveram resultados semelhantes.

Com a introdução das medidas de carga viral, Mellors *et al.* (1996), em um estudo de 209 homens homo/ bissexuais HIV+, concluíram que a carga viral era melhor do que as contagens de CD4+ para prever a progressão da doença. Posteriormente, em uma coorte maior de 1639 homossexuais masculinos HIV+, esses mesmos autores Mellors *et al.*, (1997) passaram a considerar que a carga viral e a contagem de CD4+, combinadas, eram as melhores medidas de prognóstico. Apoio para o uso desses exames como um marcador de prognóstico foi descrito por muitos, inclusive por Romano *et al.*, (1996); Clementi *et al.*, (1996), Ho (1996), tendo sido recomendado também pelo Ministério da Saúde (Semana Epidemiológica 48/1998 a 08/1999).

As Figuras 19-21, a seguir, apresentam os resultados da prova prognóstica de carga viral como os parâmetros CD4, $\beta 2$ e IL-16. As medianas de CD4 dos pacientes com número de cópias virais entre < 500 e 50000 foram significativamente mais altas do que as medianas dos pacientes que tinham mais de 100000 cópias virais. As medianas de CD4 dos diferentes agrupamentos de carga viral foram significativamente mais altas do que a mediana dos pacientes internados que tiveram tanto números de CD4 baixos quanto números de cópias virais baixos (Figura 19). Observa-se que os níveis de $\beta 2$ aumentaram significativamente a partir de 500001 cópias virais (Figura 20) e que também houve um aumento significativo de cópias entre os pacientes que tiveram números de cópias virais menores que 50000 e pacientes que tiveram mais de 100000 cópias virais (Figura 21).

Figura 19: Valores de CD4 conforme cópias de carga viral nos pacientes no tempo de linha de base (n=55) e nos pacientes internados com AIDS (n=10)



- Pacientes com número de cópias virais < 500 a 50000 (A)
- Pacientes com número de cópias virais de 50001 a 100000 (B)
- Pacientes com número de cópias virais > 100001 (C)
- Pacientes internados com AIDS (D).

**Figure 20: β -2 microglobulina
conforme cópias de carga
viral nos pacientes no
tempo de linha de base
(n=55) e nos pacientes
internados com AIDS (n=10)**

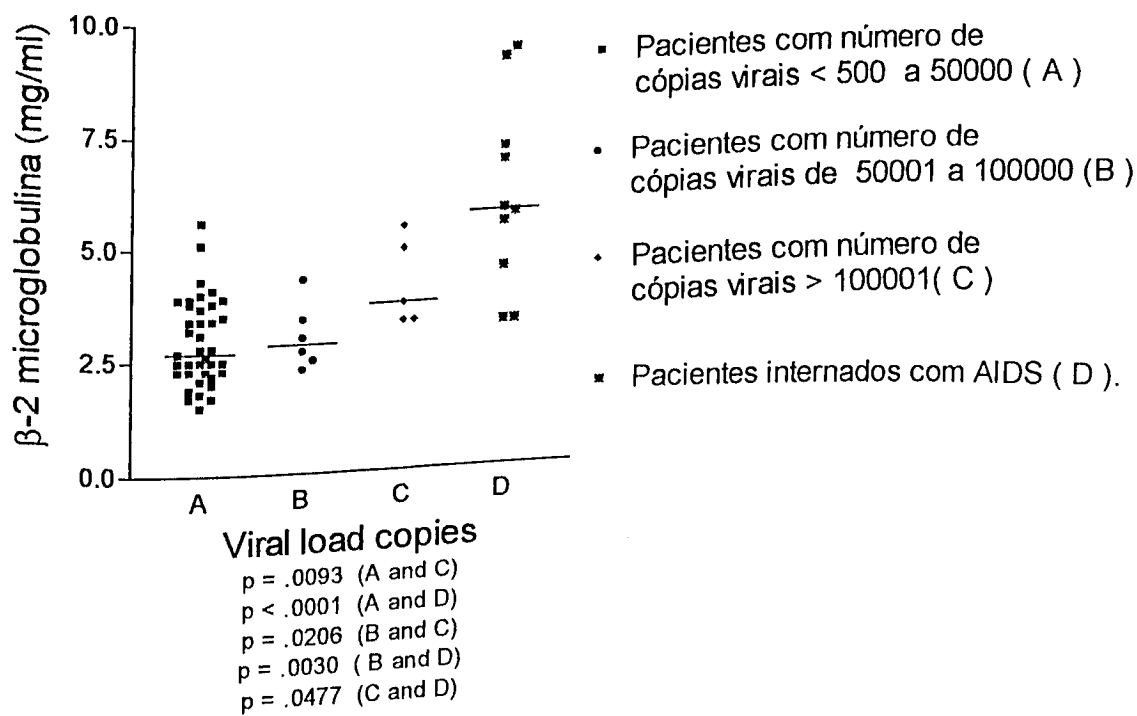
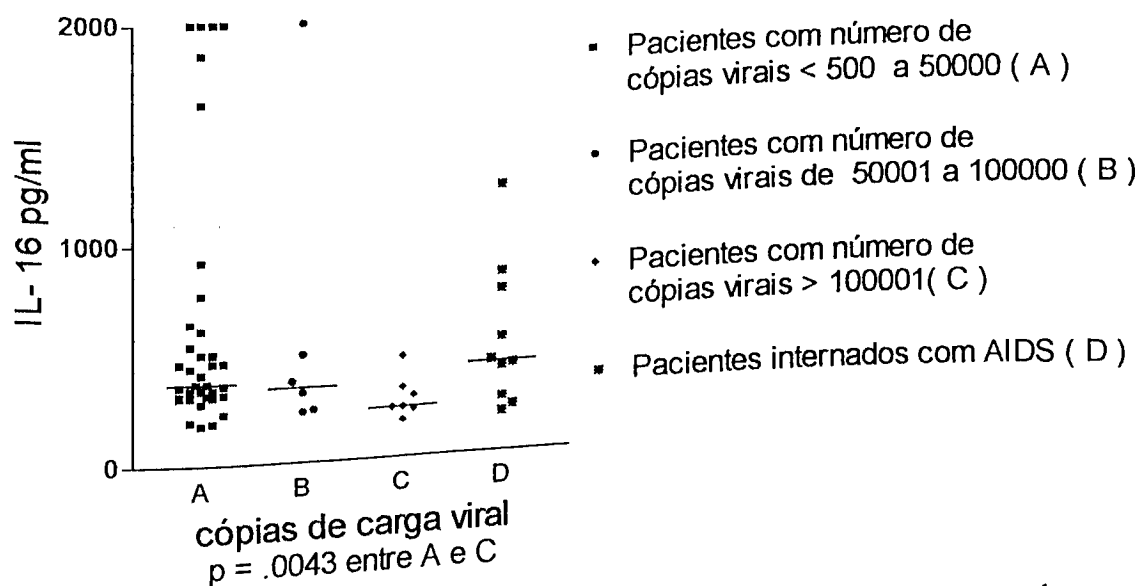


Figura 21: IL- 16 conforme cópias de carga viral nos pacientes no tempo de linha de base (n = 55) e nos pacientes internados com AIDS (n = 10)



As correlações (r de Spearman), entre as provas imunológicas deste estudo podem ser vistas na Tabela 5. A correlação negativa significativa observada entre CD4 e $\beta 2$ microglobulina (-.610) — à medida que os números de CD4 aumentaram, os níveis de $\beta 2$ diminuíram — pode ser mais bem visualizada da Figura 22. A correlação positiva entre $\beta 2$ e log de carga viral (.433) e a correlação negativa entre log de carga viral e IL-16 (-.259) podem ser encontradas nas figuras 23 e 24 respectivamente.

Tabela 4: Correlações das provas imunológicas para os 65 pacientes.

Provas Prognósticas	CD4 T1	CD8 T1	Cópias Carga viral	Log Carga viral
CD4 T1	-	.459**	-.450**	.433**
B2	-.610*		.433**	-.259*
IL-16			-.268*	

** nível de significância = 0.1

* nível de significância = 0.5

Figura 22: CD4 mm³ e Beta-2 microglobulina nos pacientes no tempo de linha de base (n=55) e nos pacientes internados com AIDS (n=10)

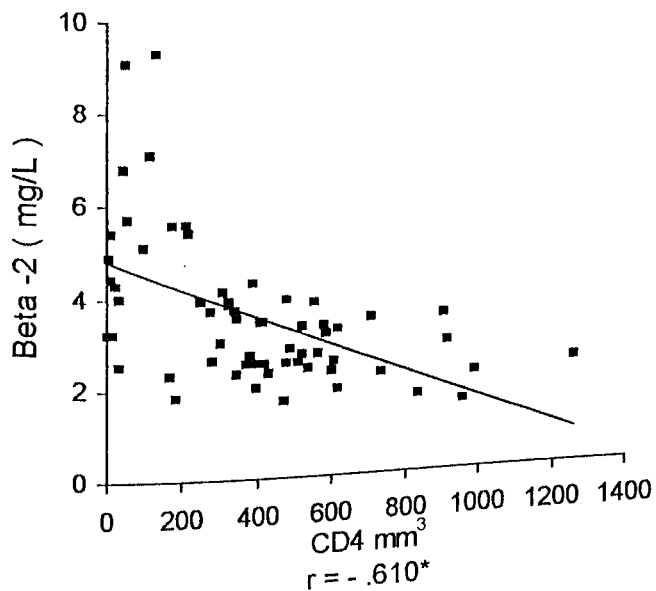


Figura 23: Beta-2 microglobulina e Log de carga viral nos pacientes de linha de base (n=55) e nos pacientes internados com AIDS (n=10)

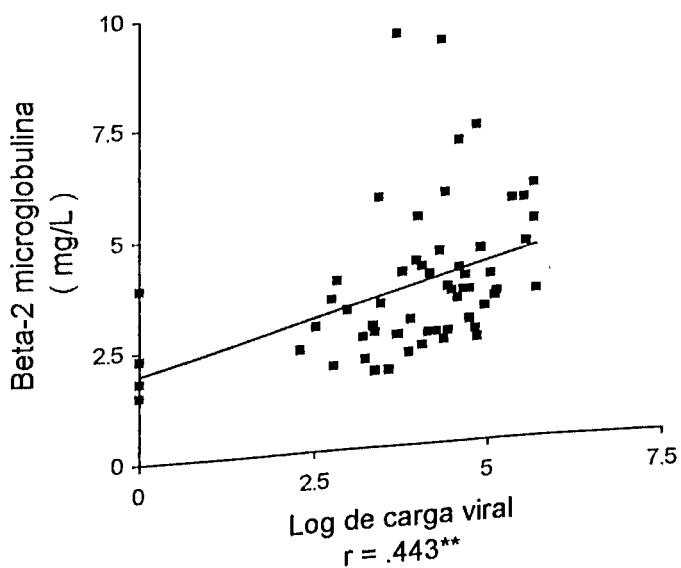
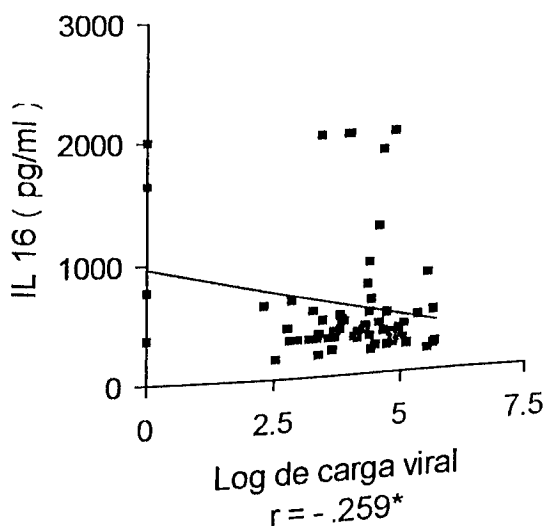


Figura 24: IL16 e Log de carga viral nos pacientes no tempo de linha de base (n=55) e nos pacientes internados com AIDS (n=10)



A procura por marcadores adicionais continua e dentre os que apresentaram resultados mais interessantes até o momento, estão a dosagem de $\beta 2$ -microglobulina e neoptertina (Fahey *et al.*, 1990, Anderson *et al.*, 1990, Ullum *et al.*, 2000). Como existe uma forte correlação entre essas duas variáveis, a dosagem simultânea não acrescenta informações com relação à dosagem isolada de uma ou de outra. Dessa forma, no presente trabalho, a dosagem de $\beta 2$ -microglobulina foi escolhida como padrão de marcador adicional informativo na comparação com a dosagem sérica de IL-16, que recentemente foi proposta como possível marcador prognóstico na AIDS (Center *et al.*, 2000).

O trabalho de Amiel *et al* (1999) foi o único encontrado na literatura que procedeu à dosagem sérica da IL-16 em pacientes HIV+ sintomáticos e assintomáticos. Desde então vem sendo utilizado como referência (Center *et al* .,

2000; Cruikshank *et al.*, 2000), sem que outros trabalhos confirmatórios da eficácia desta conduta tenham sido publicados.

Os resultados obtidos neste estudo não chegam a contradizer os de Amiel *et al.* (1999) mas não falam a favor de que a IL-16 seja um marcador útil, no caso da infecção pelo HIV. Segundo esses autores os níveis séricos dos pacientes com AIDS não diferem dos da população normal, o que ocorre é um aumento dos níveis como resposta à infecção, em indivíduos HIV+ que se mantiveram assintomáticos. Dessa forma, os autores propuseram que uma queda desses níveis elevados para níveis normais estaria refletindo uma queda da resistência imunológica do paciente. Tomando por base esses resultados, a hipótese inicial deste estudo foi de que níveis mais elevados de IL-16 estivessem associados com marcadores de melhor prognóstico. Não foi exatamente o que foi observado.

Alguns pacientes assintomáticos realmente apresentaram níveis extremamente elevados de IL-16. Entretanto, no geral, os valores das medianas não mostraram diferenças estatisticamente significativas com relação às contagens de CD4, nem se alteraram com o tempo transcorrido desde o diagnóstico. Uma correlação inversa foi observada entre os níveis de IL-16 e carga viral ($r = -0,268$), embora estatisticamente significativa, foi uma correlação baixa, bem inferior à correlação positiva ($r = 0,433$) observada entre β -2 MG e carga viral. Além disso, a β -2 MG aumentou de acordo com o tempo de diagnóstico e com a classificação clínica sendo que a correlação inversa observada entre β -2 MG e contagens de CD4 foi de $-0,610$. Esses resultados confirmam que a β -2 MG é uma excelente prova de acompanhamento imunológico.

Os valores de CD4 sofrem uma grande variabilidade individual, de tal forma que a introdução de outros parâmetros com poder discriminatório são altamente desejáveis. Estudos anteriores indicam que os níveis basais de β -2 MG podem prever a evolução da infecção pelo HIV para AIDS independentemente da quantidade de células CD4. Ou seja, no caso de pacientes com o mesmo número de

CD4, aquele que apresentar elevação nos níveis séricos de β -2 MG tem maior chance de evoluir para AIDS (Mocroft *et al.* 1996; Yong *et al.*, 1997; Shi *et al.*, 1997). Além disso, foi relatado que a elevação nos níveis de β 2 MG ocorre muito antes das alterações nas contagens de células CD4 (Ashton *et al.* , 1998).

Em trabalho recente, Ullum *et al.* (2000) compararam o valor prognóstico da β -2 MG com o de anticorpos IgA, num estudo em que tanto CD4 como carga viral foram controlados. Os resultados com relação à β -2 MG foram muito semelhantes aos obtidos neste trabalho. Embora tenham observado uma correlação positiva entre IgA e carga viral, os autores verificaram que o valor preditivo da β -2 MG era muito superior, podendo prever o risco de morte por AIDS com maior precisão do que a carga viral. O que significa que, mesmo quando o valor de carga viral está disponível, a dosagem de β -2 MG agrega informações importantes. Essa observação reveste-se de grande importância por indicar que devem existir efeitos da ativação do sistema imune durante a infecção pelo HIV que não se refletem totalmente por alterações na carga viral.

Não deixa de ser intrigante que a β -2 MG, que não tem especificidade para HIV-1 ou para CD4, tenha mostrado resultados mais preditivos do que IL-16, um ligante solúvel para CD4 que, como já foi demonstrado que inibe a replicação do HIV-1 em células infectadas. Na verdade as propriedades da IL-16 são muito amplas e seu nível sérico pode não refletir todas as possíveis implicações na infecção pelo HIV, ou que só se façam sentir a mais longo prazo. Foi constatado que alguns pacientes apresentaram níveis extremamente elevados de IL-16 mas não foi possível identificar, naquele momento, o que distingue esses pacientes dos demais.

De qualquer forma, a possibilidade de que a IL-16 tenha implicações importantes na infecção pelo HIV não fica afastada. Como também não se pode desconsiderar possibilidade de que o uso de IL-16 recombinante venha a encontrar aplicabilidade como possível arma terapêutica, tendo em vista as numerosas evidências de que *in vitro* a IL-16 inibe a replicação do vírus HIV (Idziorek *et*

al., 1998; Center *et al* 2000), uma vez que já existe trabalho que relata a inibição da entrada do vírus em macrófagos e células dendríticas (Truong *et al.*, 1999).

O campo de investigação dos co-receptores virais, especialmente CCR5, está em plena efervescência principalmente em decorrência de mutações nesse receptor que parecem conferir diferentes graus de resistência ao HIV (Samson *et al.*, 1996; Horuk, 1999). Nesse ponto, uma comparação entre as quimiocinas que se ligam a CCR5 e IL-16 se torna pertinente. RANTES é o membro mais potente do trio de CC quimiocinas liberadas por células CD8 ativadas, com capacidade comprovada de inibir a replicação do HIV, uma vez que interferem na habilidade do vírus usar CCR5 como receptor. As demais são: MIP-1 α (macrophage inflammatory protein) e MIP-1 β (Appay & Rowland-Jones, 2001).

Bisset *et al.* (1997) avaliaram as mudanças nos níveis séricos de RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β e IL-16 em pacientes com AIDS avançado, antes e após terapia com Indinavir. Esses observaram que enquanto a carga viral decrescia os níveis de MIP-1, RANTES e IL-16 se elevavam e se encontravam associados com aumento de células CD8 de memória. O tratamento induziu aumentos de IL-16 em várias ordens de grandeza superiores às das outras quimiocinas. Essa foi uma situação bastante, especial mas, de uma forma geral, é bastante difícil correlacionar os níveis séricos de quimiocinas com parâmetros de imunidade na infecção pelo HIV. Isso não impede que análogos de RANTES venham sendo testados como armas promissoras no controle da infecção pelo HIV (Appay & Rowland-Jones, 2001; Gerard & Rollins 2001). Se for verdade para RANTES também pode se tornar para IL-16.

5. CONCLUSÃO

Neste trabalho foram observadas basicamente três conclusões.

A primeira, a respeito da relação entre intervenção psicoeducativa e evolução imunológica, é de que para se obter uma análise estatística significativa há necessidade de um maior número de participantes. Entretanto, o valor do significado para cada paciente em particular, o qual sentiu uma melhora, obteve um aumento de células CD4 ou houve uma diminuição na sua carga viral, não pode ser ignorado.

É extremamente importante avaliar e analisar as opiniões de participantes depois de intervenções grupais, para que ambos os aspectos negativos e positivos podem ser compreendidos. Escalas numéricas por si só não são suficientes para realizar este tipo de análise. Desse modo, apenas uma análise descritiva pode fornecer dados além de respostas numéricas.

Da mesma forma as vias imunológicas e psicológicas devem ser estudadas em detalhe para cada paciente, individualmente, pois estes mecanismos nem são lineares e claro que não são iguais para cada pessoa. Intervenções grupais, sessões individuais, programas de adesão aos medicamentos, programas de exercícios físicos e cuidados nutricionais, relaxamento, visualizações, e investimento em terapias com citocinas e vacinas são, entre outras, infinitas maneiras de proceder para que seja compreendido o que é essencial para que seja impedidas a progressão da doença e proporcionada uma melhor qualidade de vida para o paciente HIV.

A segunda conclusão é que, dentre as provas imunológicas entre si, a β -2 microglobulina mostrou ser uma ótima prova para o acompanhamento dos pacientes HIV+.

E finalmente o estudo mostrou que a IL-16, apesar de não ter sido confirmada como um marcador útil na infecção pelo HIV neste trabalho, a mesma

ainda constitui importante objeto para futuras pesquisas, principalmente no que diz respeito a sua viabilidade como arma terapêutica.

Em que pesem todas as dificuldades, esse campo de estudo é extremamente interessante e merece uma investigação mais profunda devido às perspectivas que podem ser oferecidas aos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbas AK, Lichtman AH & Pober JS (2000). *Cellular and Molecular Immunology*. 4th edn. W.B. Saunders Company, Philadelphia, PA.
- Amiel C, Darcissac E, Troung M-J, Dewulf J, Loyens M, Mouton Y, Capron A & Bahr G (1999). Interleukin-16 (IL-16) Inhibits Human Immunodeficiency Virus Replication in Cells from Infected Subjects, and Serum IL-16 Levels Drop with Disease Progression. *Journal of Infectious Diseases*, 179:83-91.
- Antoni MH, Cruess DG, Cruess S, Lutgendorf S, Kumar M, Ironson G, Klimas N, Fletcher MA & Schneiderman N (2000). Cognitive-behavioral stress management intervention effects on anxiety, 24-hr urinary norepinephrine output, and T-cytotoxic/suppressor cells over time among symptomatic HIV-infected gay men. *Journal of Consulting Clinical Psychology*, 68(1):31-45.
- Antoni MH, Baggett L, Ironson G, LaPierre A, August S, Klimas N, Schneiderman N & Fletcher MA (1990). Cognitive-behaviour stress management buffers distress responses and immunologic changes following notification of HIV-1 seropositivity. *Journal of Consulting Psychology*, 59 (6): 906-915.
- Anderson RE, Lang W, Shiboski S, Royce R, Jewel N, Winkelstein W (1990). Use of β -2 Microglobulin Level and CD4 Lymphocyte Count to Predict Development of Acquired Immunodeficiency Syndrome in Persons with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Archives of Internal Medicine*, 150: 73-77.
- Ashton LJ, Carr A, Cunningham PH, Roggensack M, McLean K, & Law M (1998). Predictors of progression in long-term nonprogressors. *AIDS Research in Human Retroviruses*, 14: 117-121.
- Auerbach JE, Oleson TD & Solomon GF (1994). A behavioral medicine intervention as an adjunctive treatment for HIV-related illness. *Psychology and Health*, 6:325-334.
- Autran B & Carcelain G (2000). Boosting Immunity to HIV Can the Virus Help? *Science*, 290 (5493): 946-949.
- Balter M. Can Immune Systems be trained to Fight HIV? (1999). *Science*, 286:1470-1471.
- Baseler MW, Stevens RA, Lambert LA & Metacalf JA. Immunologic Evaluation of Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection (1997). In: Rose NA et al, *Manual of Clinical Laboratory Immunology*, ASM Press Washington D.C., p 764-772.
- Bisset LR, Rothen M, Joller-Jemelka HI, Dubs RW, Grob PJ & Opravil M (1997). Change in circulating levels of the chemokines macrophage inflammatory proteins 1-alpha and beta, RANTES, monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-16 following treatment of severely immunodeficient HIV-infected individuals with indinavir. *AIDS*, 11: 485-491.
- Blaschke S, Schulz H, Scharz, Blaschke V, Müller A & Reuss-Borst M (2001). Interleukin 16 Expression in Relation to Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 28(1):12-21.
- Brasil. Ministério da Saúde (2000). *Boletim Epidemiológico-Aids Semana epidemiológica 48/99 -22/00 dezembro/junho*, Brasília.
- _____. Ministério da Saúde (1999). *Boletim Epidemiológico-Aids, Semana epidemiológica 48/1998 -08/99 dezembro 1998/fevereiro 1999*, Brasília.

- _____.Ministério da Saúde (2000). Manual de assistência psiquiátrica em HIV/AIDS. Brasília.
- Bueno F da S (1986). *Dicionário Escolar da Língua Portuguesa*, 11^a ed, Rio de Janeiro, FAE, p 1263.
- Center DM, Kornfield,H, Ryan.,TC & Ruikshank,,WW. (2000) Interleukin 16: Implications for CD4 functions and HIV-1 progression. *Immunology Today*, 21(6): 273-280.
- Chupp GL, Wright EA, Wu D, Vallen-Mashikian M, Cruikshank WW, Center DM, Kornfeld H & Berman JS (1998). Tissue and T Cell Distribution of Precursor and Mature IL-16. *The Journal of Immunology*, 161: 3114-3119.
- Clementi M, Menzo S, Bagnarelli P, Valenza A, Paolucci S, Sampaolesi R Manzin A & Varaldo P (1996). Clinical Use of Quantitative Molecular Methods in studying Human Immunodeficiency Virus Type 1 infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 9 (2):135-147.
- Coates TJ, McKusick L, Kuno R & Sites DP (1980). Stress reduction training changed number of sexual partners but not immune function in men with HIV. *American Journal of Public Health*, 79:885-887.
- Cohen O, Weissman D & Fauci AS (1999). The Immunopathogenesis of HIV infection IN: Paul W. *Fundamental Immunology*. 14th edn. Lippincott-Raven Publishes, Philadelphia, PA.
- Cruikshank W, Lim K, Theodore AC, Cook J, Fine G, Weller PF & Center DM (1996). IL-16 Inhibition of CD4- Dependent Lymphocyte Activation and Proliferation. *The Journal of Immunology*, 157:5240- 5248.
- Eisenstein, BI (1990). The Polymerase Chain Reaction: A New Method of Using Molecular Genetics for Medical Diagnosis. *The New England Journal of Medicine*, 322(3): 178-181.
- Fauci, Anthony et. Al. (1996) Immunopathogenic Mechanisms of HIV Infection. *Annals of Internal Medicine*, 124(7):654-663.
- Fahey JL., Taylor JMG, Detels R, Hoffman B, Melmed R, Nishanian,P & Giorgi JV (1990). The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *The New England Journal of Medicine*, 322(3):166-172.
- Fleishman JÁ & Fogel B (1994). Coping and depressive symptoms among young people with AIDS. *Health Psychology*, 13:156-169.
- Folkman S, Chesney M, Pollack L, et al., (1993). Stress, control, coping and depressive mood in human immunodeficiency virus-positive and -negative gay men in San Francisco. *Journal of Nervous Mental Diseases*, 181:409-416.
- Gerard G & Rollins BJ (2001). Chemokines and disease. *Nature Immunology*, 2 (2) 108-115.
- Goodkin K, Fuchs I, Feaster D et al. (1992). Life stressors and coping style are associated with immune measures in HIV-1 infection: A preliminary report. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 22 (2): 155--172.
- Goodkin K, Mulder CL, Blaney NT, Ironson G Kumar M, Fletcher MA (1994). Psychoneuroimmunology and Human Immunodeficiency Virus Type 1 infection revisited. *Archives of General Psychiatry*, 51:246-7.

Goodkin K, Baldewicz T, Blaney N, et al. (1998). A bereavement support group intervention is longitudinally associated with salutary effects on the CD4 cell count and number of physician visits. *Clinical Diagnosis of Laboratory Immunology* May 5(3):382-91.

Haynes BF, Pantaleo G & Fauci AS. (1996). Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection, *Science* 271:324-8.

Herman E, Darcissac E, Idziorek T, Capron A & Bahr GM (1999). Recombinant interleukin-16 selectively modulates surface receptor expression and cytokine release in macrophages and dendritic cells *Immunology*, 97: 241-248.

Ho DD (1996). Viral counts in HIV infection. *Science*, 272 (24).

Horuk R. Chemokine receptors and HIV-1 : the fusion of two major research fields. *Immunology Today*, 20(2):89.

Idziorek T, Khalife O, Billaut-Mulot E, Hermann M, Aumercier M, Mouton Y, Capron A & Bahr GM (1998). Recombinant human IL-16 inhibits HIV-1 replication and protects against activation-induced cell death. *Clinical Experimental Immunology*, 112:84-91.

Ironson G, LaPerriere AR, Antoni MH, O'Hearn P, Schneiderman N, Klimas M, , Fletcher MA. (1990). Changes in immune function and psychological measures as a function of anticipation and reaction to news of HIV-1 antibody status. *Psychosomatic Medicine*, 52:246-270.

Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Tolenti A (1998). CD4-cell count in HIV-1 infected individuals remain viraemic with highly active anti-retroviral therapy (HAART). *The Lancet*, 351:723-724.

Kiecolt-Glaser JK & Glaser R (1995). Psychoneuroimmunology and health consequences: Data and shared mechanisms. *Psychosomatic Medicine*, 57:269-274.

Koar WH. (1998). Correlates of meditation, depression and anxiety and t cell counts in HIV positive patients. *Dissertation-Abstracts-international:-Section B:-The Sciences and Engineering*. Apr. 58 (10-B):5692.

LaPerriere AR, Antoni MH, Schneiderman N, Ironson G, Klimas M, Caralis P, Fletcher MA (1990). Exercise intervention attenuates emotional distress and natural killer cell decrements following notification of positive serologic status for HIV-1. *Biofeedback Self Regulatory*, 15: 229-242.

LaPerriere A, Ironson G, Antoni MH et al. (1994). Exercise and psychoneuroimmunology. *Medicine Science Sports Exercise*. 26 (2): 182-190.

Lego, Suzanne. *Psicoterapia de grupo com pessoas infectadas pelo HIV e com os que lhe prestam cuidados* (1996). In: KAPLAN, H.I. e SADOCK, B.J. *Compêndio de Psicoterapia em grupo*. 3ª ed Artes. Médicas Porto Alegre, RS, p. 397-406.

Li X & Wainberg MA. Virology of HIV. In: Polsky BW & Clumeck N (1999). *HIV and AIDS*. Mosby Harcourt.

Lovaglio WR. *Stress and Health: Biological and Psychological Interactions* (1997). Sage Publications, Thousand Oaks, CA.

Maciaszek JW, Parada NA, Cruikshank WW, Center DM, Kornfeld H & Viglianti GA. (1997). IL-16 represses HIV-1 promoter activity. *The Journal of Immunology*, 158:5-8.

- McMichael A. (2000) T cell responses to HIV. *Current Opinion in Immunology*, 12: 367-369.
- Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, White RM, Todd JÁ & Kingsley LA. (1996) Prognosis in HIV-1 Infection predicted by the Quantity of Virus in Plasma. *Science*, 272: 1167-1170.
- Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Matgolic JB, Tassoni CJ, Gupta P, Kingsley LA, Todd JÁ, Saah AJ, Detels R, Phair JP & Rinaldo CR Jr (1997). Jr. Plasma Viral Load and CD4+ Lymphocytes as Prognostic Markers of HIV-1 Infection. *Annals of Internal Medicine*, 126:946-954.
- Mims C, Playfair J, Roitt I, Wakelin D & Williams R (1998). *Medical Microbiology*. 2nd edn, Mosby, London
- Mocroft A, Johnson MA, Sabin CA, Bofill M, Janossy G & Phillips, AN (1997). The relationship between beta-2-microglobulin, CD4 lymphocyte count, AIDS and death in HIV-positive individuals. *Epidemiology of Infections*, 118: 259-266.
- Moreira MD e Melo Filho, J de (1992). *Psicoimunologia Hoje*. IN: Melo Filho J de. *Psicossomatica Hoje*. Artes Médicas: Porto Alegre, p. 119 -146.
- Mulder CL (1996). Methodological and theoretical reflections on PNI, HIV and coping. *Patient Education and Counseling*, 28:93-95.
- Mulder CL, Antoni MH, Emmelkamp PMG, Veugelers PJ, Sandfort TGM, van de Vijver Fajr & de Vries MJ (1995). Psychosocial group intervention and the rate of decline of immunological parameters in asymptomatic HIV-infected homosexual men. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 63(3-4): 185-192.
- Mulder CL, Antoni MH, Duivenvoorden HJ, Kauffmann RH & Goodkin K (1995). Active confrontation coping predicts decreased clinical progression over a one-year period in HIV-infected homosexual men. *Journal of Psychosomatic Research*, 39(8):957-965.
- Murphy PM. (2001) Viral exploitation and subversion of the immune system through chemokine mimicry. *Nature Immunology*, 2 (2) :116-122.
- Musey L, Hughes J, Schacker T, Shea T, Corey L, McElarth J. (1997). Cytotoxic T-Cell Responses, Viral Load And Disease Progression in Early Human Immunodeficiency Virus type 1 infection. *New England Journal of Medicine*, 337: 1267-74.
- Natarajan V, Waters D & Dewar RL. Quantitation of Viremia in Human Immunodeficiency Virus Infection by Viral RNA Estimation. In: Rose NA et al, *Manual of Clinical Laboratory Immunology*, ASM Press Washington D.C., 1997.p 773-780.
- Nott KH, Vedhara K, Spickett GP (1995). Psychology, immunology, and HIV. *Psychoneuroendocrinology*, 20:451-454.
- Ogasawara H, Takeda-Hirokawa N, Sekigawa I, Hashimoto H, Kaneko, Y & Hirose S (1999). Inhibitory effect of interleukin-16 on interleukin-2 production by CD4+ cells. *Immunology*, 96: 215-219.
- Oliveira LCM de, Pereira RG, & Reis UC (2001). Prevalence of Human Immunodeficiency Virus Infection in Alcoholics. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 96(1): 21-23.
- Pakenham KI, Dadds MR, Terry DJ (1994). Relationships between adjustment to HIV and both social support and coping. *Journal of Consulting Clinical Psychology*, 62:1194-1203.

- Pantaleo G, Graziosi C & Fauci AS (1993). The immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Infection. *The New England Journal of Medicine*, 328 (5):327-335.
- Peakman M & Vergani D (1999). O vírus da imunodeficiência e a AIDS. IN: Peakman M & Vergani D. *Imunologia Básica e Clínica*. Guanabara Koogan.
- Perry S, Fishman B, Jacobaberg L, et al. (1992). Relationships over 1-year between lymphocyte subsets and psychosocial variables among adults with infection by human immunodeficiency virus. *Archives of General Psychiatry*, 42:396-401.
- Perry S & Rabkin J (1994). Psychoneuroimmunology and HIV-1 infection revisited. *Archives of General Psychiatry*, 51:247-248.
- Phair JP e Chadwick EG. Human Immunodeficiency Virus and AIDS. In: Shulmans ST, Phair JP, Peterson LR & Warren JR. *The Biologic and Clinical Basis of Infectious Diseases*. 5 edn, W.B. Saunders Company, Philadelphia PA, p 344-360.
- Pollard RB & Onorato M (1999). Immunobased Therapies. IN: Polsky BW & Clumeck N. *HIV and AIDS*. Mosby Harcourt Publishers.
- Powderly WG (1999). Opportunistic infection prophylaxis in the era of highly active antiretroviral therapy. IN: Polsky BW & Clumeck N. *HIV and AIDS*. Mosby Harcourt Publishers.
- Rabkin JG, Williams JBW, Remien RH, et al (1991). Depression, lymphocyte sets, and human immunodeficiency virus on two occasions in HIV- positive homosexual men. *Archives of General Psychiatry*, 48:111-119.
- Rizzardi GP & Pantaleo G (1999). *The Immunopathogenesis of HIV-1 Infection*. IN: Polsky BW & Clumeck N. *HIV and AIDS*. Mosby Harcourt Publishers.
- Romagnani S (2000). T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Annals of Allergy and Asthma Immunology*, 85:9-21.
- Romano JW, Van Gemen B & Kievitis T (1996). A Novel, Isothermal Detection Technology for Qualitative and Quantitative HIV-1 RNA Measurements. *Clinics in Laboratory Medicine*, 16 (1): 89- 103.
- Seegert D, Rosenstiel P, Pfhaler H, Pfefferkom P, Nicklaus S & Schreiber S (2001). Increased expression of IL-16 in inflammatory bowel disease. *Gut*, 48:326-332.
- Schneiderman N, Antoni MH, Ironson G, LaPierre A & Fletcher MA (1992). Applied psychological science and HIV-1 spectrum disease. *Applied and Preventive Psychology*, 1(2): 67-82.
- Schneiderman N (1999). Behavioral Medicine and the Management of HIV/AIDS. *International Journal of Behavioral Medicine*, 6(1): 3-12.
- Sell, Stewart. Immunology, Immunopathology and Immunity (1996). 5th edn, Appleton & Lange Houston, TX.
- Sites D et al (1997) *Medical Immunology*. 9th ed, Appleton, Connecticut, CT.
- Shi M, Taylor JMG, Fahey JL, Hoover DR, Munoz A & Kingsley LA (1997). Early levels of CD4, Neopterin, and $\beta 2$ - Microglobulin Indicate Future Disease Progression. *Journal of Clinical Immunology*, 17 (1): 43-52

SISBI/UFU
204850

- Theodore AC, Center DM, Nicoll J, Fine G, Kornfeld H & Cruikshank W (1996). CD4 Ligand II-16 Inhibits the Mixed Lymphocyte Reaction. *The Journal of Immunology*, 157:1958-1964.
- Theorell T, Blomkvist V, Jonsson H, Schulman S, Berntorp E & Stigendal L (1995). Social support and the development of immune function in human immunodeficiency virus infection. *Psychosomatic Medicine*, 57(1):32-6.
- Truong M-J, Darcissac ECA, Hermann E, Dewulf J, Capron A, Bahr GM (1999). Interleukin-16 Inhibits Human Immunodeficiency Virus Type 1 Entry and Replication in Macrophages and Dendritic Cells. *Journal of Virology*, 73 (8):7008-7013.
- Turgeon ML. (1996) *Immunology and Serology in Laboratory Medicine*. 2nd edn., Mosby, St. Louis.
- Tyll MD, Goodkin K, Blaney NT, Baldewicz TT, Hunt JD & Asthana D (2000). Theory-Driven Interventions in Psychoneuroimmunology and HIV Infection. *CNS Spectrums*, 5 (5):25-32.
- Ullum H, Lepri AC, Katzenstein TL, Phillips AN, Skinhoj P, Gerstoft J & Pederson BK (2000). Prognostic Value of Single Measurements of Beta-2-microglobulin, Immunoglobulin A in HIV Disease after Controlling for CD4 Lymphocyte Counts and Plasma HIV RNA Levels. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 32: 371-376.
- UNAIDS-Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. *AIDS Epidemic Update: June, 2000*. Geneva, Switzerland (Disponível em :(< [http: www.unaids.org](http://www.unaids.org)>).
- van der Boom, F.(1996) Methodological and theoretical reflections on PNI, HIV, and coping. *Patient Education and Counseling*, 28:85-91.
- Vielle, RC Jr. (1998) The use of hypnosis, self-hypnosis, mental imagery and naturalistic trance to enhance immunity and health in gay men with HIV: A contextualistic perspective. *Dissertation- Abstracts-International: -Section-B:-The Sciences and Engineering*. 58 (10- B):5692.
- Vella S & Floridia M (1999). Antiviral Therapy IN: Polsky BW & Clumeck N. *HIV and AIDS*. Mosby Harcourt.
- Veronesi R e Focaccia R (1997). *AIDS In: Tratado de Infectologia*. Atheneu, São Paulo p. 83-168.
- Vorce, DE; McGuff, RE; Reiter, WM (1992). Psychosocial characteristics related to T4-cell percent changes over one year in HIV+ men. *International Conference of AIDS*, 8 (3): 107.
- Yong FHL, Taylor JMG, Bryant JL, Chmiel JS, Gange SJ e Hoover D (1997). Dependence of the hazard of AIDS on markers. *AIDS*, 11: 217-228.

Anexos

Anexo 1: Números de pacientes selecionados e excluídos

Anexo 2: Ficha de dados

Anexo 3: Termo de consentimento

Anexo 4: Idade, tempo de diagnóstico, valores de base de marcadores de prognóstico das 24 mulheres participantes.

Anexo 5: Idade, tempo de diagnóstico, valores de base de marcadores de prognóstico dos 21 homens homo/bissexuais participantes .

Anexo 6: Idade, tempo de diagnóstico, valores de base de marcadores de prognóstico dos 12 homens heterossexuais participantes.

Anexo 7: Idade, tempo de diagnóstico, valores de marcadores de prognóstico das mulheres participantes 3 meses após o tempo de linha de base.

Anexo 8: Idade, tempo de diagnóstico, valores de marcadores de prognóstico dos homens homo/bissexuais participantes 3 meses após o tempo de linha de base.

Anexo 9: Idade, tempo de diagnóstico, valores de marcadores de prognóstico dos homens heterossexuais participantes 3 meses após o tempo de linha de base.

Anexo 10: Idade, tempo de diagnóstico, valores de marcadores de prognóstico das mulheres participantes 6 meses após o tempo de linha de base.

Anexo 11: Idade, tempo de diagnóstico, valores de marcadores de prognóstico dos homens homo/bissexuais participante 6 meses após o tempo de linha de base.

Anexo12: Idade, tempo de diagnóstico, valores de marcadores de prognóstico dos homens heterossexuais participantes 6 meses após o tempo da linha de base.

Anexo 13: Idade, tempo de diagnóstico, valores de marcadores de prognóstico das mulheres participantes 1 ano após o tempo de linha de base.

Anexo 14: Idade, tempo de diagnóstico, valores de marcadores de prognóstico dos homens homo-bissexuais participantes 1 ano após o tempo de linha de base.

Anexo 15: Idade, tempo de diagnóstico, valores de marcadores de prognóstico dos homens heterossexuais participantes 1 ano após o tempo da linha de base.

Anexo 16: Idade, tempo de diagnóstico, valores de base de marcadores de prognóstico dos pacientes participantes com AIDS.

Anexo 17: Declaração de sigilo

Anexo 18: Ficha de avaliação dos "Encontros Psicoeducativos 2000".

Anexo 19: Características dos pacientes Grupos A & B.

Anexo 20: Características dos pacientes do Grupo Nenhuma Sessão (GNS).

Anexo 21: Legenda dos tratamentos para os Anexos 19 & 20.

Anexo 22: Artigo publicado.

Anexo 1: Números de pacientes selecionados e excluídos

	Número
Selecionados	100
Excluídos (Total = 47)	
Histórico ou uso atual de Drogas Injetáveis	16
Em tratamento psiquiátrico ou psicológico	12
Relato ingestão de bebida em excesso mas sem follow-up para confirmar dependência ou abuso	5
Não disponíveis (internamente(1), moram fora da cidade (2), não tem como entrar em contato (1)	4
Não Terminaram entrevista (2) ou questionário (1)	3
Não quiseram assinar termo	2
Submetida a cirurgia (anestesia geral) dentro de 6 meses anteriores ao estudo	1
Grávida	2
Sem confirmação de diagnóstico	2
Total	147

Anexo 2: Ficha de dados

Data: _____

Nº de entrevista _____

Nº no estudo _____

Sexo: 1) M 2) F

Data de Nascimento: _____ Idade: _____

Estado Civil: 1) C 2) S 3) D/S 4) V 5) A

Quanto tempo _____ Nº de filhos _____

Nível Sócio-Econômico (até quantos salários mim.): _____

Escolaridade: 1) 1º incomp. 2) 1º comp. 3) 2º incomp.

4) 2º comp 5) sup. Incomp 6) sup. Comp 7) pós

Profissão: _____

Quando recebeu o diagnóstico _____

Contagem CD4 _____ Carga Viral _____

S N

Já foi internado num hospital psiquiátrico?

Se S, excluir

Quais remédios está tomando?

Você tem alguma dificuldade em seguir seu tratamento? S N

Se S quais?

Você fez cirurgia nos últimos seis meses (se S, excluir) S N

Qual a idade do seu filho mais novo? (se for 3 meses ou menos, excluir) S N

Você está grávida? S N

Você toma alguma anti-inflamatória regularmente? S N
(se S, excluir)

	último mês		últimos seis meses		já
	F	Quantidade	F	Quantidade	
Cafeína (chá café, coca)					
Cigaros (maços por dia, n ^o de anos, qtde.)					
Álcool (copo de vinho = 1 cerveja = 1 dose; 1 martini = 2 doses)					
Sedativos (diazepan)					
MDMA (ecstasy)					
Cocaína (craque)					
Estimulantes					
Alucinógenos (LSD)					
Barbitúricos					
Opióceos					
Outros _____					
Uso DI S N					

Anexo 3: Termo de consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu _____ declaro
que participarei do estudo "Encontros Psicoeducativos" a ser realizado,
fornecendo dados psicológicos e laboratoriais. Permito ainda que as informações
por mim dadas nesta pesquisa sejam divulgadas e publicadas. Eu entendo
também que nenhum momento minha identidade será revelada nestas
publicações.

Uberlândia, _____ de _____ 2000.

TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu _____ declaro
que participarei do estudo "Encontros Psicoeducativos" a ser realizado,
fornecendo dados psicológicos e laboratoriais. Permito ainda que as informações
por mim dadas nesta pesquisa sejam divulgadas e publicadas. Eu entendo
também que nenhum momento minha identidade será revelada nestas
publicações.

Uberlândia, _____ de _____ 2000.

Anexo 4: Idade, tempo de diagnóstico, valores de base de marcadores de prognóstico das 24 mulheres participantes.
*em tratamento retroviral ** em tratamento irregular ou sem tratamento por escolha própria

COD.	Idade	Diagnostico (Meses)	CD4 (mm ³)	% CD4	CD8 (mm ³)	% CD8	Número de Cópias virais	LOG Carga viral	B2	IL-16 (pg/ml)
M-E1*	32	96	19	2	880	89	21.000	4.32	4.3	320
M-E2*	34	72	102	12	677	83	4.700	3.67	ND	ND
M-E5	35	5	732	52	630	44	12.000	4.07	2.2	310
M-E6*	38	51	470	42	589	53	2.500	3.39	1.7	180
M-E7*	35	96	305	21	1079	75	9.500	3.97	4.1	>2000
M-E8*	43	26	831	38	1291	59	3.800	3.57	1.7	310
M-E9*	45	22	520	22	1748	74	140000	5.14	3.3	610
M-E11*	31	24	340	22	1157	74	28.000	4.44	3.5	230
M-E12*	27	1	405	33	760	61	31.000	4.49	3.4	185
M-E14*	29	19	915	30	1996	64	340	2.53	2.8	280
M-E17**	34	72	3	1	206	78	490.000	5.69	4.9	170
M-E18*	45	2	476	48	484	49	6.300	3.79	3.9	490
M-E19	40	3	96	7	1174	87	10.000	4.0	5.1	>2000
M-C2*	38	36	387	31	756	61	82.000	4.91	4.3	>2000
M-C5*	29	72	34	12	220	76	69.000	4.83	2.5	230
M-C6	29	12	1262	54	1037	45	24.000	4.38	2.3	190
M-C7*	24	6	168	18	692	74	73.000	4.86	2.3	280
M-C10*	49	120	561	23	1816	73	2.200	3.34	2.7	350
M-C14*	33	6	410	32	806	62	46.000	4.66	3.4	1860
M-C16**	28	18	415	36	706	61	19.000	4.27	2.5	300
M-C17*	33	3	902	33	1756	65	57.000	4.75	3.4	240
M-C18*	26	17	277	37	428	57	2.400	3.38	2.6	340
M-C19**	20	30	396	31	816	64	28.000	4.44	2.5	200
M-C20*	22	12	575	22	1953	74	510.000	5.70	3.3	230
mediana		33	408	31	811	65	26000	4.35	3.3	320
média		33	441	27	990	67	71080	4.28	3.2	320

Anexo 5: Idade, tempo de diagnóstico, valores de base de marcadores de prognóstico dos 21 homens homo/bissexuais participantes.
*em tratamento retroviral ** em tratamento irregular ou sem tratamento por escolha própria

COD.	Idade	Diagnostico (Meses)	CD4 (mm ³)	% CD4	CD8 (mm ³)	% CD8	Número de Cópias virais	LOG Carga viral	B2	IL-16 (pg/ml)
HH-E1*	31	34	342	21	1232	76	<LDL	-	2.3	770
HH-E2*	38	24	244	23	751	71	39.000	4.59	3.9	ND
HH-E4*	46	123	428	34	794	63	24.000	4.38	2.3	920
HH-E6	19	9	894	38	1374	59	6.300	3.79	NA	NA
HH-E8*	41	22	488	25	1339	68	8.100	3.90	2.8	440
HH-E9**	29	1	396	21	1329	69	1.800	3.25	2.0	540
HH-E11*	33	41	173	12	1152	83	2.700	3.43	5.6	1130
HH-E12*	45	123	706	36	1208	61	580	2.76	3.4	250
HH-E18	24	27	989	55	734	41	7.300	3.86	2.1	460
HH-E19	30	0	957	54	741	42	<LDL	-	1.5	>2000
HH-E21*	35	41	381	17	1757	76	ND	ND	2.7	ND
HH-C2*	30	12	615	30	1397	68	620	2.79	1.9	320
HH-C3*	29	60	180	21	648	75	<LDL	-	1.8	360
HH-C4*	39	21	320	14	1968	87	<LDL	-	3.9	760
HH-C11*	41	132	334	35	601	63	120.000	5.07	3.7	180
HH-C13*	44	108	216	13	1336	80	240.000	5.38	5.4	310
HH-C14*	47	72	552	23	1707	72	690	2.83	3.8	660
HH-C16*	39	24	475	25	1268	67	1.600	3.20	2.5	320
HH-C18*	31	4	298	22	980	71	94.000	4.97	3.0	370
Mediana	35	27	396	23	1232	69	2250	2.75	2.8	770
Média	35	47	473	27.3	1175	68	30370	3.03	3.0	770

Anexo 6: Idade, tempo de diagnóstico, valores de base de marcadores de prognóstico dos 12 homens heterossexuais participantes.
 *em tratamento retroviral ** em tratamento irregular ou sem tratamento por escolha própria

COD.	Idade	Diagnostico (Meses)	CD4 (mm ³)	% CD4	CD8 (mm ³)	% CD8	Número de Cópias virais	LOG Carga viral	B2	IL-16 (pg/ml)
H-E1*	35	10	597	39	886	58	<LDL	-	2.3	510
H-E4*	34	48	321	23	971	70	15.000	4,17	3.8	305
H-E5*	53	30	505	39	752	59	5.000	3,69	2.5	310
H-E11*	21	12	534	26	1324	65	ND	ND	2.4	920
H-E12**	25	54	33	2	1307	95	12.000	4.07	4.0	250
H-C3*	38	20	273	21	943	71	48.000	4,68	3.7	310
H-C5*	34	3	580	32	1136	64	940	2,97	3.1	320
H-C6*	39	36	97	10	924	93	110.00	5,04	ND	ND
H-C9*	48	30	367	26	977	70	5.300	3,72	2.5	290
H-C10*	48	48	606	30	1344	67	14.000	4,14	2.5	295
H-C11*	37	24	520	23	1760	77	56.000	4,74	2.7	490
H-C12*	44	7	616	29	1397	67	3.000	3,47	3.2	430
Mediana	38	27	513	26	1057	69	12000	4.07	2.7	510
Média	38	28	421	25	1143	71	24480	3.70	2.97	510

Anexo 7: Idade, tempo de diagnóstico, valores de marcadores de prognóstico das mulheres participantes 3 meses após o tempo de linha de base (n=18).

COD.	CD4 (mm ³)	% CD4	CD8 (mm ³)	% CD8	Número de Cópias virais	LOG Carga viral
M-E1	30	2	1326	89	4.500	3.65
M-E2	80	9	774	87	1,100.00	6,04
M-E5	626	45	749	53	28.000	4.44
M-E6	467	40	637	55	10.000	4.0
M-E7	256	21	936	77	15.000	4.17
M-E9	284	17	1372	80	51.000	4.70
M-E14	764	29	1779	67	ND	ND
M-E18	542	48	551	49	4.600	3.66
M-E19	284	16	1489	82	7.300	3.86
M-C2	373	20	1289	71	51.000	4.70
M-C5	62	12	440	80	11.000	4.04
M-C6	884	45	1083	55	32.000	4.50
M-C7	291	29	638	64	<LDL	-
M-C10	540	24	1538	69	ND	ND
M-C14	335	30	691	63	15.000	4.17
M-C16	394	32	846	68	1.800	3.25
M-C18	276	41	355	53	18.000	4.25
M-C19	365	26	953	69	28.000	4.44
mediana	350	29	891	68	15000	4.10
média	381	28	969	68	90690	3.83

Anexo 8: Idade, tempo de diagnóstico, valores de marcadores de prognóstico dos homens homo/bissexuais participantes 3 meses após o tempo de linha de base (n=16).

COD.	CD4 (mm ³)	% CD4	CD8 (mm ³)	% CD8	Número de Cópias virais	LOG Carga viral
HH-E1	312	18	1326	79	710	2.85
HH-E4	441	36	744	61	1.100	3.04
HH-E8	519	29	1180	65	20.000	4.30
HH-E9	475	14	2000	60	5.800	3.76
HH-E11	154	11	1183	85	220	2.34
HH-E12	794	37	1325	61	230	2.34
HH-E18	686	49	684	48	8.100	2.90
HH-E19	924	58	641	40	ND	ND
HH-E21	404	16	1849	74	4.100	3.61
HH-C3	300	28	710	65	<LDL	-
HH-C4	357	16	1852	82	12.000	4.07
HH-C11	445	34	834	63	<LDL	-
HH-C13	266	14	1539	78	69.000	4.83
HH-C14	590	26	1662	72	29.000	4.46
HH-C16	441	25	1163	66	<LDL	-
HH-C18	365	19	1161	74	ND	ND
mediana	441	26	1182	66	1100	2.90
média	467	27	1241	67	10300	2.71

Anexo 9: Idade, tempo de diagnóstico, valores de marcadores de prognóstico dos homens heterossexuais participantes 3 meses após o tempo da linha de base (n=10).

COD.	CD4 (mm ³)	% CD4	CD8 (mm ³)	% CD8	Número de Cópias virais	LOG Carga viral
H-E1	651	42	861	55	ND	ND
H-E4	277	19	1082	76	5.700	3.75
H-E5	641	45	724	51	.250	2.39
H-E11	531	25	1373	66	3.600	3.55
H-E12	34	3	952	90	90.000	4.95
H-C5	298	18	1293	79	42.000	4.62
H-C6	61	8	689	89	310.000	5.49
H-C9	396	26	1088	71	12.000	4.07
H-C10	641	28	1545	68	3.000	3.47
H-C12	563	27	1518	72	34.000	4.53
mediana	464	26	1085	72	12000	4.07
media	409	24	1113	72	55620	4.09

Anexo 10: Idade, tempo de diagnóstico, valores de marcadores de prognóstico das mulheres participantes 6 meses após o tempo de linha de base (n=16).

COD.	CD4 (mm ³)	% CD4	CD8 (mm ³)	% CD8	Número de Cópias virais	LOG Carga viral	B2	IL-16 (pg/ml)
M-E1	26	2	1260	89	<LDL	-	2.7	350
M-E2	32	8	333	85	410.000	5.61	4.8	
M-E6	544	44	645	52	780	2.89	1.7	> 2000
M-E7	253	6	1034	81	<LDL	-	2.3	
M-E8	655	37	1058	59	<LDL	-	1.5	
M-E9	280	21	1024	76	400.000	5.60	3.1	220
M-E12	611	29	1332	64	1.700	3.23	2.3	190
M-E14	881	29	1995	66	<LDL	-	3.4	
M-E17	8	2	330	82	160.000	5.20	3.2	
M-E18	582	46	655	52	4.900	3.69	4.0	660
M-E19	310	17	1366	76	1.400	3.14	3.1	> 2000
M-C2	432	19	1677	74	99.000	4.99	ND	
M-C5	62	12	404	80	21.000	4.32	2.9	250
M-C7	172	23	544	72	<LDL	-	2.2	420
M-C10	316	36	984	69	3.400	3.53	2.9	300
M-C16	403	29	897	65	12.000	4.07	2.9	440
mediana	313	22	595	65	2550	3.38	2.9	-
média	348	23	971	71	69640	2.89	2.9	-

Anexo 11: Idade, tempo de diagnóstico, valores de marcadores de prognóstico dos homens homo/bissexuais participante 6 meses após o tempo de linha de base (n=16).

COD.	CD4 (mm ³)	% CD4	CD8 (mm ³)	% CD8	Número de Cópias virais	LOG Carga viral	B2	IL-16 (pg/ml)
HH-E1	329	1514	18	84	1.200	3.07	ND	
HH-E4	472	30	1073	68	130	2.11	2.2	
HH-E6	613	41	826	56	880	2.94	ND	ND
HH-E8	498	25	1413	71	64.000	4.80	3.6	
HH-E9	268	16	1229	75	120.000	5.07	2.5	
HH-E11	169	13	1052	82	<LDL	-	4.4	
HH-E12	602	39	905	59	200	2.30	2.8	300
HH-E18	739	44	902	54	1.800	3.25	2.1	
HH-E19	910	62	542	37	<LDL	-	1.9	
HH-E21	338	16	1602	76	36.000	4.55	2.8	
HH-C2	386	28	983	71	<LDL	-	1.8	340
HH-C3	221	28	538	68	290	2.46	2.1	260
HH-C4	337	19	1382	80	<LDL	-	2.9	820
HH-C11	496	30	1128	68	<LDL	-	2.3	260
HH-C14	445	18	1903	78	4.700	3.67	4.4	740
HH-C16	518	26	1352	68	<LDL	-	1.8	250
mediana	459	28	1063	70	585	2.38	2.4	-
média	459	122	1053	68	22440	2.26	2.7	-

Anexo 12: Idade, tempo de diagnóstico, valores de marcadores de prognóstico dos homens heterossexuais participantes 6 meses após o tempo da linha de base (n=9).

COD.	CD4 (mm ³)	% CD4	CD8 (mm ³)	% CD8	Número de Cópias virais	LOG Carga viral	B2	IL-16 (pg/ml)
H-E1	712	44	832	51	<LDL	-	2.0	-
H-E4	268	20	984	74	17.000	4.23	2.9	-
H-E5	477	46	551	53	<LDL	-	ND	-
H-C3	304	18	1340	79	95.000	4.97	3.7	340
H-C5	219	18	924	77	46.000	4.66	3.0	350
H-C6	21	3	710	87	280.000	5.44	5.7	290
H-C9	333	27	853	69	1.900	3.27	3.0	320
H-C10	662	23	>2000	>70	4.900	3.69	3.1	210
H-C12	418	27	1094	70	61.000	4.78	2.5	390
mediana	333	23	924	70	17	4.23	3.0	-
média	379	25	1032	70	56	3.45	3.2	-

Anexo 13: Idade, tempo de diagnóstico, valores de marcadores de prognóstico das mulheres participantes 1 ano após o tempo de linha de base. (n = 13)

COD.	CD4 (mm ³)	% CD4	CD8 (mm ³)	% CD8	Número de Cópias virais	LOG Carga viral	B2	IL-16 (pg/ml)
M-E1	23	1	1519	91	18000	4.25	ND	ND
M-E2	11	4	261	92	130000	5.11	7.8	240
M-E6	486	44	557	51	3900	3.59	2.1	300
M-E7	613	27	1582	70	320	2.50	1.8	>2000
M-E8	725	40	1015	56	86	1.93	1.9	340
M-E9	511	24	1577	74	26000	4.41	5.0	380
M-E12	697	36	1167	60	4600	3.66	2.3	180
M-E17	6	1	690	89	190000	5.27	3.0	150
M-E18	456	47	450	47	2800	3.44	4.1	640
M-C2	463	27	1110	27	110000	5.04	5.7	1460
M-C7	365	35	623	60	19000	3.27	1.8	500
M-C10	518	22	1768	74	17000	4.33	3.3	220
M-C16	429	37	706	61	22000	4.34	2.8	360
mediana	463	27	706	61	17000	4.23	29	350
média	408	27	879	188	40510	3.93	3.5	564

Anexo 14: Idade, tempo de diagnóstico, valores de marcadores de prognóstico dos homens homo-bissexuais participantes 1 ano após o tempo de linha de base (n= 12).

COD.	CD4 (mm ³)	% CD4	CD8 (mm ³)	% CD8	Número de Cópias virais	LOG Carga viral	B2	IL-16 (pg/ml)
HH-E1	352	21	1219	74	1400	3.14	3.0	560
HH-E4	407	38	615	58	200	2.30	3.0	560
HH-E6	694	40	994	57	2700	3.43	2.0	580
HH-E8	613	25	1721	69	170000	5.23	3.6	520
HH-E11	198	14	1110	81	390	2.59	4.3	1010
HH-E12	798	40	1153	58	3.300	3.51	2.9	330
HH-E18	1112	56	868	43	16000	4.20	2.2	760
HH-E19	1187	51	1071	46	<LDL	-	1.9	>2000
HH-C4	415	22	1417	76	410	2.61	3.0	540
HH-C11	530	44	648	53	1600	3.20	2.6	260
HH-C13	96	7	1197	87	7900	3.89	4.5	260
HH-C14	793	23	2000	23	4700	3.67	4.9	370
mediana	530	38	1110	58	2150	3.32	3.0	550
média	582	33	1092	64	17380	3.15	3.2	646

Anexo 15: Idade, tempo de diagnóstico, valores de marcadores de prognóstico dos homens heterossexuais participantes 1 ano após o tempo da linha de base (n = 8).

COD.	CD4 (mm ³)	% CD4	CD8 (mm ³)	% CD8	Número de Cópias virais	LOG Carga viral	B2	IL-16 (pg/ml)
H-E1	735	45	835	51	<LDL	-	2.3	520
H-E4	400	21	1477	76	14000	4.14	3.0	250
H-E5	538	45	590	50	<LDL	-	3.0	500
H-E11	531	24	1484	67	8700	3.93	2.6	820
H-C3	222	21	828	77	28000	4.44	4.2	260
H-C6	2	1	391	94	110000	5.04	6.4	150
H-C9	425	25	1213	72	1300	3.11	3.0	460
H-C12	572	28	1368	68	5200	3.71	2.8	330
mediana	478	25	1024	70	6950	3.82	3.0	395
média	428	26	1023	69	20900	3.05	3.4	411

Anexo 16: Idade, tempo de diagnóstico, valores de base de marcadores de prognóstico dos pacientes participantes com AIDS (n =10).

COD.	Sexo	Idade	Diagnostico (Meses)	CD4 (mm ³)	% CD4	CD8 (mm ³)	% CD8	Número de Cópias virais	LOG Carga viral	B2	IL-16 (pg/ml)
1-E	M	42	1	207	13	1258	81	25000	4.39	5.6	520
2-E	M	27	44	11	3	314	87	380000	5.57	4.4	820
3-E	M	27	1	13	3	1422	92	360000	5.55	5.4	180
4-E	M	30	2	44	14	236	76	130000	5.11	3.2	400
5-E	M	31	30	114	11	838	82	74000	4.86	7.1	250
6-E	F	31	24	41	13	241	71	39000	4.59	6.8	1220
7-E	F	30	0	1	1	104	87	38000	4.57	3.2	420
8-E	M	56	0	54	5	851	84	500000	5.69	5.7	210
10-E	M	38	3	48	9	459	89	22000	4.34	9.1	740
11-E	M	26	48	126	21	473	77	4900	3.69	9.3	390
mediana		31	3	46	10	466	83	56500	4.73	5.7	410
média		34	15	66	9	620	83	157300	4.84	6.0	515

Anexo 17: Declaração de sigilo

DECLARAÇÃO

Eu, *Nome completo do convidado*, profissão do convidado, declaro manter em sigilo absoluto, a identidade das pessoas participantes dos "Encontros Psicoeducativos" dos quais participei como ministrante do módulo "Nome do módulo ministrado pelo convidado".

Uberlândia, _____ de 2000

(Nome do Convidado)

Anexo 18: Ficha de avaliação dos “Encontros Psicoeducativos 2000”.

FICHA DE AVALIAÇÃO DOS “ENCONTROS PSICOEDUCATIVOS 2000”.

Dê uma nota de 1 a 5 para cada encontro. Circule N se não veio ao encontro.

Apresentação

N 1 2 3 4 5

Aspectos históricos do HIV

N 1 2 3 4 5

Relaxamento

N 1 2 3 4 5

Atividades físicas

N 1 2 3 4 5

Visualização

N 1 2 3 4 5

Práticas odontológicas

N 1 2 3 4 5

Loga

N 1 2 3 4 5

Diferenças: Homens e Mulheres e Loja de Troca

N 1 2 3 4 5

Direitos e Deveres

N 1 2 3 4 5

Comunicação e Sexo Seguro

N 1 2 3 4 5

Corpo e Festa

N 1 2 3 4 5

Sistema Imune

N 1 2 3 4 5

Práticas Nutricionais

N 1 2 3 4 5

Qual encontro que você gostou mais? Porquê?

Qual encontro que você gostou menos? Porquê?

Em qual encontro você aprendeu mais? Porquê?

Em qual encontro você aprendeu menos? Porquê?

Sugestões

Obrigada

Anexo 19 - Características dos pacientes Grupos A & B.

*Várias combinações foram feitas no mês de agosto.

** O paciente não buscou seu remédio na farmácia do Hospital.

ND = Não disponível

Pacientes	Sexo	Idade	Tratamento	Tratamento	Tratamento
			Antiretroviral T ₁	Antiretroviral T ₂	Antiretroviral T ₃
Grupo A					
1	F	32	D4T,3TC & NEL	D4T,3TC & NEL	D4T,3TC, NEL & EFZ
2	F	35	Nenhum	Nenhum	ND
3	F	38	AZT & 3TC	AZT & 3TC	AZT & 3TC
4	F	40	Nenhum	AZT + várias*	IND & BIO
5	M	46	DDI, D4T & RIT	DDI, D4T & RIT	3TC,IND &D4T
6	M	41	IND & BIO	IND & BIO	IND & BIO
7	M	45	D4T & 3TC	D4T & 3TC	D4T & 3TC
8	M	24	Nenhum	Nenhum	Nenhum
9	M	30	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Group B					
1	F	35	DDI & AZT	DDI & AZT	DDI, 3TC & EFZ
2	F	45	BIO & NEV	BIO & NEV	BIO & NEV
3	F	29	IND & BIO	IND & BIO	IND & BIO
4	M	29	AZT & DDI**	AZT & DDI**	AZT & DDI**
5	M	31	3TC,D4T & EFZ	3TC,D4T & EFZ	3TC,D4T & EFZ
6	M	33	IND & BIO	IND & BIO	IND & BIO
7	M	41	D4T & 3TC	D4T & 3TC	D4T & 3TC
8	M	19	Nenhum	Nenhum	Nenhum

Anexo 20: Características dos pacientes do Grupo Nenhuma Sessão (GNS).

* Várias combinações foram feitas entre T2 & T3

** tratamento irregular

*** paciente escolheu estar sem tratamento

Pacientes	Sexo	Idade	Tratamento	Tratamento	Tratamento
			Antiretroviral T ₁	Antiretroviral T ₂	Antiretroviral T ₃
1	F	34	3TC, D4T & IND	3TC, D4T & IND*	IND, BIO & RTV
2	F	43	DDI & D4T	DDI & D4T	DDI & D4T
3	F	27	Nenhum	Nenhum	DDI & AZT
4	F	34	BIO**	BIO**	BIO
5	F	45	Nenhum	None	None
6	F	38	IND & BIO	IND & BIO	IND & BIO
7	F	29	AZT, 3TC & NEF**	AZT, 3TC & NEV**	AZT, 3TC & NEV**
8	F	29	Nenhum	Nenhum	AZT
9	F	24	BIO & NEL	BIO & NEL	BIO & NEL
10	F	49	D4T, 3TC & NEL	D4T, 3TC & NEL	D4T, 3TC & NEL
11	F	33	DDI & AZT	AZT & DDC**	AZT & DDC
12	F	28	Nenhum***	Nenhum***	Nenhum***
13	F	26	AZT & DDI	AZT & 3TC	BIO & EFZ
14	F	20	Nenhum***	Nenhum***	AZT, 3TC & NEV
15	M	30	BIO & IND	BIO & IND	BIO & IND
16	M	29	DDI, D4T & RIT	DDI, D4T & RIT	DDI, D4T & RIT
17	M	39	AZT, DDI & NEV	AZT, 3TC & IND	AZT, 3TC & IND
18	M	41	BIO & NEV	BIO & NEV	DDI, D4T & IND
19	M	44	AZT & DDI	AZT, DDI & EFZ	AZT, DDI & NEF
20	M	47	D4T & 3TC	D4T & 3TC	D4T & 3TC
21	M	39	BIO & IND	BIO & IND	BIO & IND
22	M	31	AZT, DDI & IND	AZT, DDI & EFZ	AZT, DDI & EFZ

Anexo 21: Legenda dos tratamentos para os Anexos 19 & 20

DDI= Videx®

3TC = Epivir™

D4T = Zerit®

DDC= Hivid®

AZT = Retrovir ®

BIO = Biovir

IND = Crixivan™

NEL = Viracept™

RTV = Norvir™

SAQ = Invirase®

Nev = Viramune™

EFZ = Stocrin

Theory-Driven Interventions in Psychoneuroimmunology and HIV-1 Infection

By Mary D. Tyll, PhD, Karl Goodkin, MD, PhD, FAPA, Nancy T. Blaney, PhD, Teri T. Baldewicz, PhD, Jodi Dee Hunt, and Deshratn Asthana, PhD

ABSTRACT

Psychoneuroimmunology (PNI) is a rapidly evolving multidisciplinary field founded on the premise that psychosocial factors, the central nervous system, and the immune system are intimately linked. Following publication of scientific evidence supporting this link, a number of animal and human studies have been published, both inside and outside the area of human immunodeficiency virus (HIV) infection and acquired immunodeficiency syndrome. These studies support the existence of bidirectional feedback mechanisms operating between the brain and the immune system. To date, however, there is no all-encompassing model that predicts individual differences in the relationship among psychosocial factors, immunologic measures, and clinical disease progression in HIV type 1 (HIV-1) infection. This variability in human response has been explained by a number of cofactors (host as well as environmental) that appear to accelerate the course of the disease.

Since psychosocial factors are highly amenable to behavioral interventions, several models for intervention research have been proposed to evaluate whether such interventions can enhance immune functioning, thereby curtailing disease progression. Examination of these interventions in the context of PNI and HIV-1 infection, however, is rather limited. Therefore, researchers and clinicians must not only consider conceptualizations and paradigms in this area of research, but also focus on empirically testable, theory-driven models that allow for the unique characteristics of individual patients.

CNS Spectrums 2000;5(5):25-32

INTRODUCTION

The integration of emotions, immunity, and disease was first addressed in 1964 by Solomon and Moos.¹ This exploration led to the advent of the field of psychoneuroimmunology (PNI). Early work in the new field focused on such diseases as rheumatoid arthritis, allergies, and breast cancer,² while later research examined myocardial infarction,³ cervical cancer,^{4,5} malignant melanoma,^{6,7} and other forms of cancer. In the last 10 years, however, fewer than 70 published

books, book chapters, articles, and dissertations have addressed the interaction among psychosocial factors, the central nervous system (CNS), and the immune system in cases of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. This is not entirely surprising, given the fact that the HIV/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) epidemic is only in its second decade.

A number of animal models and human studies support the complex mind-body interactions seen in PNI. However, there is no all-encompassing PNI model that accounts for individual differences in disease progression. There are many reasons for this. First, a wide variety of laboratory predictors of clinical disease progression can be used in such a model (Table 1). Second, the high level of observed variability in clinical disease progression has traditionally been explained by numerous physiologic host and viral factors (including immunologic status, genetic factors, and neuroendocrine abnormalities), as well as other factors, such as psychopathology, mood state, lifestyle factors, and adherence to antiretroviral medications (Table 2).

Despite the plethora of contributors to variations in immunologic measures, researchers did not begin to address the importance of control variables in PNI until the late 1980s.⁸ Ironically, psychosocial contexts and lifestyle factors have received limited attention. Goodkin et al⁹ contributed to the extant literature in this area by examining specific aspects of psychosocial context—stressful life-event burden, social support availability, and coping style. In this research, these investigators controlled for lifestyle factors, such as alcohol and psychoactive substance abuse, diet and nutrition, continued unprotected sexual activity, exercise frequency, caffeine intake, cigarette smoking, and antiretroviral and other prescribed medication usage.

However, antiretroviral medication adherence levels and resistance patterns have received little or no attention to date as control variables. This is not surprising, because the standards of care in HIV infection and AIDS have changed drastically over the past 20 years, especially with the introduction of highly active antiretroviral therapy (or as they are

Dr. Tyll is senior research associate, Dr. Goodkin is professor, Dr. Blaney is research associate professor, and Dr. Asthana is research assistant professor, all in the Department of Psychiatry and Behavioral Sciences at the University of Miami School of Medicine in FL. In addition, Dr. Goodkin is professor in the Department of Neurology and Dr. Asthana is research assistant professor in the Department of Immunology at the University of Miami School of Medicine in FL. Dr. Goodkin is also professor in the Department of Psychology at the University of Miami in Coral Gables, FL. Dr. Baldewicz is assistant professor in the Department of Psychiatry and Behavioral Sciences at Duke University Medical Center in Durham, NC. Ms. Hunt is graduate student in the Department of Immunology at Universidade Federal de Uberlândia in Uberlândia, Brazil.

Acknowledgments: This work was supported by National Institutes of Health grants MH53802 and MH48628 (Dr. Goodkin).

CNS SPECTRUMS

now called potent antiretroviral therapy). This therapy has been highly successful in suppressing viral loads to nondetectable levels (<50 copies HIV-1 RNA/mL) and raising CD4 counts to more than 200 cells/mm³, thus slowing clinical disease progression, and extending longevity. Even so, prospects for the eradication of HIV-1 appear to be dim. More time is required to clear the virus from tissue reservoirs, such as the brain; additionally, scientists are realizing that the time to remove the virus from these tissue reservoirs is longer than originally had been hoped. Furthermore,

TABLE 1. LABORATORY PREDICTORS OF CLINICAL DISEASE PROGRESSION

- CD4 cell count
- Neopterin levels
- β_2 -microglobulin levels
- Stimulation of lymphocyte proliferation by mitogens (eg, PHA and pokeweed)
- NKCC
- Th1/Th2 cytokine balance
- Viral load in peripheral blood

PHA=phytohemagglutinin; NKCC=natural killer cell cytotoxicity; Th=T helper cell.

TABLE 2. FACTORS INFLUENCING THE COURSE OF HIV-1 INFECTION

Host factors

- Immunologic status
 - ~CTL response
 - ~CD4 cell count
 - ~Proinflammatory cytokine levels
 - ~Th-1:Th-2 cytokine ratios
- Genetics (eg, CCR5 haplotype)
- Neuroendocrine abnormalities (eg, increased LHPA axis activity)
- Psychopathology
 - ~Mood state
 - ~Mood disorders
 - ~Bereavement
 - ~Life stressors
 - ~Social support
 - ~Coping styles
- Lifestyle factors
 - ~Nutrition
 - ~Exercise
 - ~Alcohol/psychoactive substance use or abuse
 - ~Sexual practices
 - ~Cigarette smoking
- Antiretroviral medication adherence

Viral Factors

- Viral load
- Virulence for specific cell types
- Viral strain variation (eg, lymphocyte-tropic vs monocyte/macrophage-tropic)
- Coinfection with other pathogens that interact with HIV-1 (eg, CMV, HHV-6, JCV)

HIV-1=human immunodeficiency virus type 1; CTL=cytotoxic T lymphocyte; Th=T helper cell; CCR5=cysteine-cysteine chemokine receptor-5; LHPA=limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal; CMV=cytomegalovirus; HHV-6=human herpesvirus type 6; JCV=John Cunningham virus.

the exquisite sensitivity of these regimens to only minor departures from 100% adherence also contributes to this difficulty. Because there is still no known cure or vaccine for HIV-1 infection, education and behavioral interventions continue to be the most powerful primary prevention strategies to reduce the incidence of new cases. Secondary and tertiary preventive efforts and behavioral interventions have been developed to deter clinical disease progression in those already infected.

At the core of most primary care treatment interventions is a degree of emphasis on some element of behavior. These interventions include efforts to reduce the spread of disease between serodiscordant couples, reduce the adherence barriers to antiretroviral medication regimens, and maximize functional status. Behavioral interventions are highly amenable to scientific scrutiny, and their efficacy has been demonstrated in a number of physical symptoms and illnesses, including exacerbations of asthma, glucose control in diabetes mellitus, episodes of enuresis, and management of hypertension. A number of behavioral interventions have also been evaluated with regard to immune functioning (eg, a bereavement support-group intervention in HIV-1 infection¹⁰). In order to lay an adequate foundation for behavioral intervention research, a number of investigators initially proposed paradigms to explain the complex mind-body interactions, based on the premise that immune functioning is intimately linked with the CNS and with psychosocial context.¹¹⁻¹³ These considerations clearly indicate the need to evaluate the efficacy of theory-driven behavioral interventions, as well as to address individual differences in intervention research.

Solomon¹⁴ proposed eight hypotheses relevant to AIDS. Those that are germane to this paper include: (1) behavioral interventions can be used to enhance or optimize immune functioning; (2) individual state characteristics can influence immune functioning; and (3) individual trait characteristics can influence immune functioning. These hypotheses have been tested by a number of research groups, with no overall consensus. For example, investigations into the impact of life stressors,^{15,16} social support,¹⁷ and coping strategies^{15,18} have suggested that these variables are associated with changes in immunologic measures. However, Perry and Rabkin¹⁹ and van den Boom²⁰ have argued

against significant and consistent relationships between psychosocial parameters and disease progression. Nott et al²¹ claimed that the relationship between clinical disease progression and life stressors remains equivocal at best due to difficulties in methodology and limitations in our understanding of the immunology of HIV-1 infection.

The authors' group has integrated aspects of psychosocial context into an empirically evaluated, theoretical model that the authors have labeled the Stressor-Support-Coping (SSC) model.²²⁻²⁶ In this model, life stressors, social support availability, and coping styles can be characterized at an individual level as factors proximately toward the outcome of psychological distress, and more distally toward the outcomes of immunologic measures and clinical health status. Hence, the model integrates psychological distress and mood state in predicting them and controlling for them in the assessment of the effects of psychosocial context on immunologic measures and on clinical disease progression. Specific forms of distress include marital discord,²⁷⁻²⁹ depressed mood level,³⁰ and overall psychological distress.^{25,31} In addition, the authors' group and others have suggested that the construct of hardness^{32,33} is better accounted for empirically and theoretically by the larger related construct of coping strategies.^{26,31}

THEORY-DRIVEN INTERVENTIONS

Following the early speculation of a link between psychosocial context, the CNS, and the immune system, Solomon and Temoshok¹³ hypothesized that immune functioning may be enhanced or optimized by behavioral interventions. Despite this parsimonious assumption, the availability of theory-driven interventions relevant to PNI in HIV-1 infection has been limited. Several research groups and independent authors have studied or discussed the effects of various interventions on immune measures. These interventions include exercise,^{34,35} cognitive-behavioral stress management,³⁶⁻³⁹ a bereavement support group,^{10,40} structured group therapy for depression,⁴¹ biothermal feedback/autogenic training, guided imagery, and hypnosis.⁴²⁻⁴⁴ In addition, recent data have been published on the effects of a bereavement support-group intervention on reducing plasma cortisol levels in this population.¹⁰

Although some investigators have relied principally on the aforementioned basic

premise of the PNI literature, several authors have devised elaborate paradigms of clinical disease progression without intervention, as well as paradigms that depict course deceleration with treatment. For example, LaPerriere et al³⁵ proposed a paradigm in which stressors induce clinical disease progression. In another paradigm, LaPerriere et al proposed that exercise functions to enhance or prevent deterioration of the immune system, thereby decelerating clinical disease progression. In addition, LaPerriere et al described a palliative effect for a moderate aerobic exercise program among homosexual men initially unaware of their serostatus. The researchers suggested that exercise may function not only as a buffer against the psychological and immunologic sequelae of a pronounced stressor (ie, being notified of seropositivity) but also can enhance cellular immunity. This occurs, proposedly, by increasing the CD4 cell count and the inducer subset of CD4 cells, including CD4+CD45RA+, which activate suppressor/cytotoxic (CD8) cells. In addition, it has been proposed that the effect of exercise is dose-dependent; bouts of intense activity (eg, marathon runs) may actually be immunosuppressive. Nonaerobic exercise (eg, weight lifting) may not offer the same immunologic effects as aerobic exercise regimens. The effects of training to a fitness level may differ from the immunologic effects of exercise regimens in a trained individual. In summary, exercise undoubtedly is associated with more benefits than risks, especially when exercise regimens are established with caution and approached sensibly. Exercise, however, is still only one of several things that fall under the rubric of behavioral interventions.

Similarly, the effect of a cognitive-behavioral stress-management intervention has been evaluated in a sample of gay men who were unaware of their serostatus.³⁶ Compared with controls, men in the intervention group displayed nonsignificant pre- and posttest changes in depressed mood level, as well as significant increases in CD4 and natural killer (NK) cell counts and a slight increase in the lymphocyte proliferative response to phytohemagglutinin (PHA). The intervention decreased the distress-inducing effect of a significant life stressor (notification of HIV-1 serostatus) and protected against the immunologic deterioration associated with that stressor seen in those not assigned to intervention. Other research groups have shown

"...it has been proposed that the effect of exercise is dose-dependent; bouts of intense activity (eg, marathon runs) may actually be immunosuppressive. Nonaerobic exercise (eg, weight lifting) may not offer the same immunologic effects as aerobic exercise regimens. The effects of training to a fitness level may differ from the immunologic effects of exercise regimens in a trained individual."

"The association between stressor and distress level was stronger in asymptomatic HIV-1-seropositive individuals, while the association between social support and distress level was stronger for symptomatic HIV-1-seropositive individuals."

the beneficial effects of cognitive-behavioral stress management interventions on psychosocial stressors.

Goodkin et al¹⁰ summarized the effect of a bereavement support-group intervention²²⁻²⁶ in HIV-1 infection, based on the SSC model. The SSC model was initially proposed by Goodkin et al^{12,22-24} to explain the theoretical relationship between psychosocial context and the progression of human papillomavirus high risk type-associated cervical intraepithelial neoplasia to invasive cervical squamous cell carcinoma. The model characterizes an individual's psychosocial context as a three-component vector. If life stressors are unpredictable, uncontrollable, and chronic, they will be more likely to increase psychological distress, decrease immune functioning, and worsen physical health. The same effects may be seen if social support is unavailable, unsatisfactory, and/or insufficient. These effects can occur directly, as well as through an interaction effect (ie, through a decreased buffering effect on life stressor impact). Active coping styles (eg, taking action, planning) will lessen these potential deleterious impacts, while passive coping styles (eg, behavioral disengagement, mental disengagement, denial, and repression) may worsen deleterious impacts. Goodkin et al⁴⁵ proposed that the same SSC model of cervical cancer can be extended to HIV-1 infection.

Furthermore, the authors' demonstrated the ability of the SSC model to predict changes in psychological distress, immunologic measures, and physical symptoms.^{10,15,18,31,46} Specifically, the authors found a direct association between a high number of major stressful life events and the level of psychological distress in HIV-1-seropositive and -seronegative homosexual men. Social support availability was associated with decreased psychological distress; this association was independent of major life stressors. The association between stressor and distress level was stronger in asymptomatic HIV-1-seropositive individuals, while the association between social support and distress level was stronger for symptomatic HIV-1-seropositive individuals. This suggests that behavioral interventions focused more on coping styles than social support are indicated for asymptomatic individuals. As symptoms develop, the perception of being able to manage a stressor through one's own resources may be diminished, suggesting that interventions should focus more on group support.

The authors have noted that the existence of an active coping style is inversely related to psychological distress, primarily when the stressor impact is low. With an increase in stressor impact, however, internal, cognitive coping resources may become overwhelmed. This suggests the need to focus on providing external social support to decrease distress. Similar effects of psychosocial factors on distress level in HIV-1 infection have been reported by others.^{47,48,49} In summary, clinical predictors of distress generated by the SSC model provide identifiable targets for intervention to reduce the risk of clinically significant distress and to enhance positive mental health.

Several groups have reported no association between psychosocial factors, taken generally, and immune measures in HIV-infected individuals.⁵⁰⁻⁵² However, the authors have reported that active coping is associated with increased CD4 cell counts¹⁵ and increased NK cells,¹⁸ while increases in major life stressors are associated with decreases in total lymphocyte and CD4 cell counts.¹⁵ The association between decreased CD4 cell count and depressed mood level has been inconsistent.^{53,54} A report on the loss of an intimate partner in HIV-1-seropositive homosexual men showed that bereavement was associated with increases in serum neopterin levels (reflecting abnormal immunologic activation) and with decreases in the lymphocyte proliferative responses to PHA. These effects were not mediated by the level of depression.⁵⁵

Using the SSC model, the authors have shown bereavement-related immune decreases in NK cells and in the lymphocyte proliferative responses to PHA.⁴⁷ The investigation was a longitudinal study of disease progression in 79 asymptomatic HIV-1-seropositive homosexual men. They were assessed on two occasions—6 months apart—following the loss of a close friend or intimate partner. These functional immune decreases were associated with increased activity in the sympathetic adrenomedullary system (plasma epinephrine and norepinephrine levels) as well as on the limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis (plasma cortisol levels). The latter, in particular, was associated with decreases in the lymphocyte proliferative responses to PHA, after controlling for levels of other neuroendocrine mediators (epinephrine and norepinephrine).

In another investigation, the authors found that a bereavement support-group resulted in decreases in composite scores of psychological

distress and grief, as well as distress alone, compared with baseline scores. This decrease in the composite score of the distress level was seen both before and after controlling for other variables that may have affected distress levels.⁴⁰ For grief alone, a significant reduction was seen only after controlling for other variables. The support group also showed a buffering effect against decreases in CD4 cell counts; the seropositive participants maintained their cell counts, while the seronegative participants increased their counts.¹⁰ In addition, the seropositive men showed an increase in NK cells compared with controls.⁴⁰ Furthermore, significant increases over baseline were seen in the lymphocyte proliferative response to PHA (at doses of 10 µg/mL and 20 µg/mL) at 6, 12, 18, and 24 months. In contrast to the CD4 results, the effects of this latter measure were more prominent for the seropositive participants.

A significant effect was also observed in viral replication. Controlling for baseline antiretroviral medication use, prophylaxis against lethal complications, CD4 cell count, viral load, and CDC clinical disease stage, the authors observed a significant effect on the number of copies of plasma HIV-1 RNA in the seropositive participants.⁵⁰ The relative mean change before and after intervention was 0.78 log₁₀, which is greater than the minimum change required to establish the efficacy of an antiretroviral medication. Finally, a significant reduction in the number of health care visits over 6 months was achieved both in the seronegative and seropositive groups, demonstrating that these immunologic changes may be clinically relevant. Based on these findings, it may be suggested that a bereavement support-group intervention can offer psychological benefits that yield a positive neuroendocrine effect on plasma cortisol levels. This effect in turn has a positive immunologic effect on CD4 cell count, NK cells, and the lymphocyte proliferative response to PHA, resulting in a decreased viral load and increased clinical health benefits.

The availability of research on the use of complementary treatment techniques, such as those described above, remains limited. Other complementary interventions include acupuncture, homeopathy, massage,⁵⁷ nutrition intervention, biofeedback, progressive muscular relaxation, meditation, guided imagery, and hypnosis.⁴⁴ Auerbach et al⁴² reported on the use of biothermal

feedback/autogenic training, guided imagery, and hypnosis. Their study involved 26 asymptomatic HIV-1-seropositive homosexual men, with equal numbers assigned to treatment and control groups. The rationale for using these interventions was based on the effectiveness of the use of active coping skills among long-term AIDS survivors (eg, the use of thermal biofeedback to increase personal control over one's body). Following a course of 90-minute sessions over a period of 8 weeks, the patients assigned to active treatment showed a reduction in HIV-1-associated symptoms, such as fever, fatigue, pain, headache, nausea, and insomnia. Those in the intervention group also displayed increased vigor and hardiness. No immunologic changes (ie, changes in the absolute numbers of CD4 cells) or changes in tension-anxiety or depressed mood levels were seen.

The findings in this study may have been less robust than initially expected for several reasons. First, there is no way to separately assess the effectiveness, or lack thereof, of the individual treatments. Subjects received training and practice with biofeedback during every session, while training and practice with guided imagery were conducted only in sessions three through seven, and hypnosis was conducted in the last session alone. Second, individual studies designed to evaluate the effectiveness of each type of treatment may require a larger sample size. Third, given the fact that the men were highly motivated at the onset of treatment and the group as a whole was not initially depressed or anxious, the intervention itself may not have been as effective in altering immune responses.

In a recent dissertation, Vieille⁵⁸ evaluated the use of six 1-hour sessions of hypnosis and mental imagery among a sample of 14 HIV-1-seropositive homosexual men. Nine men served as untreated controls. Vieille reported a strong and significant beneficial correlation between the frequency of self-hypnosis and the CD4/CD8 ratio, HIV-1-associated symptom distress, and tense-anxious mood level. Despite the insufficient evidence at present for a direct impact of hypnosis on HIV-1 disease progression, Reed¹³ has encouraged the responsible use of hypnosis among seropositive individuals because of its other possible benefits. Hypnotherapy may alleviate depressed and anxious mood associated with the stigma of seropositive status, as well as facilitate

"The relative mean change before and after intervention was 0.78 log₁₀, which is greater than the minimum change required to establish the efficacy of an antiretroviral medication."

“...a bereavement support-group intervention can offer psychological benefits that yield a positive neuroendocrine effect on plasma cortisol levels. This effect in turn has a positive immunologic effect on CD4 cell count, NK cells, and the lymphocyte proliferative response to PHA, resulting in a decreased viral load and increased clinical health benefits.”

relaxation, ease the difficulties associated with grieving and unfinished business, and enhance overall quality of life.

INDIVIDUAL DIFFERENCES

Solomon and Temoshok¹³ hypothesized that trait and state characteristics, respectively, should “influence the susceptibility of the immune system...and alter the incidence, severity, and/or course of diseases.” Depression can manifest itself as a brief mood reaction to a life event (eg, receipt of a poor test score), as a syndrome (eg, major depressive disorder), as a state over a finite period of time (eg, an uncomplicated bereavement reaction), or as a trait (eg, depressive personality disorder). Since the lifetime risk for major depressive disorder is nearly twice as high for woman than for men,^{59,60} and this disorder has been shown to have immunosuppressive effects,⁶¹ women may be at a greater risk for physical illnesses related to immunologic changes. Therefore, interventions that take into account the effect of gender and the increased risk for depressive spectrum disorders may prove more effective. This is especially important in HIV-1 infection, given the reports of depressed mood level related to a decline in CD4 cell count,^{53,62} subsequent clinical disease progression,⁶³ and increased mortality⁶⁴—although it must be emphasized that there are exceptions to these findings.^{50-52,54}

A number of other gender-related as well as cultural concerns have become apparent in studying or treating HIV-1-seropositive women. Based on marked differences gleaned from naturalistic observational studies of men and women affected by HIV/AIDS, Goodkin et al⁶⁵ modified interventions originally developed for men in order to promote a more egalitarian group-therapist relationship and facilitate individualized grieving in HIV-1-seropositive and at-risk women. Treatment protocol modifications for this sample, which consisted primarily of African-American women, addressed specific and salient factors such as minority-group stigmatization and discrimination issues, lack of experience in a group therapy milieu, empowerment of women to care for themselves (as opposed to prioritizing the needs of others), low socioeconomic status, low level of education, use of psychoactive substances as a coping strategy, and subcultural beliefs regarding HIV-1 infection (eg, AIDS as genocide). Hence, in addition to the contributions of

gender and culture, there are numerous additional factors in behavioral intervention that can be expected to have a significant effect on the immunologic response.

Immunosenescence, or the effect of aging on the immune system, is another variable to be considered in behavioral intervention research aimed at immunologic outcomes in HIV-1 infection. This is particularly true because of the interaction between HIV-1 and the aging immune system. Since older adults face a specific spectrum of life stressors (eg, retirement, death of spouses and lifelong friends or companions, declining social status, altered physical health), these life stressors may be potentiated by therapeutic regimens that can cause initial fatigue in already immunocompromised individuals. This issue is becoming more important as younger HIV-1 infected individuals live longer than ever before due to the success of potent antiretroviral therapies, and as more older adults become infected. The authors are currently studying the longitudinal effects of HIV-1 infection on cognition. They believe that HIV-1 infection may also act in a synergistic manner with aging on neuropsychological measures (eg, attention, memory, and information processing speed) as well as on immunologic measures.⁶⁶

CONCLUSION

Although the number of behavioral interventions aimed at immunologic outcomes derived from theory-driven models is rather limited at this time, the results to date have supported the hypothesis that behavioral interventions may affect immunologic measures. Behavioral interventions, such as exercise, bereavement support groups, and cognitive-behavioral stress management are relatively inexpensive compared with the cost of long-term, combination antiretroviral medication regimens. In addition, they have few if any adverse effects. They also offer the potential for improved quality of life as well as increased longevity. Further, these interventions have been shown to protect against the psychological and immunologic impact of a serious and acute stressor—notification of HIV-1-seropositive status.

Collectively, these complementary interventions add to the clinician's therapeutic armamentarium and can facilitate hope in patients; however, more is not necessarily better when making the decision to expand

available treatments. Clinicians must be sensitive to individual differences among patients. For example, the health status of untrained seniors may be further compromised by an exercise regimen that is too strenuous. In addition, individuals who are uninitiated to the group therapy milieu may not derive as much benefit from this form of intervention and may even worsen unless protocols are modified to consider the uniqueness of the participants. However, when individual differences are considered in the context of HIV-1 behavioral intervention research, the field of PNI holds great promise for clinicians and their patients. **CNS**

REFERENCES

- Solomon GF, Moos RH. Emotions, immunity, and disease: A speculative theoretical integration. *Arch Gen Psychiatry*. 1964;11:657-674.
- Levy S, Heberman R, Lippman M, Angelo T. Correlation of stress factors with sustained depression of natural killer cell activity and predicted prognosis in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 1987;5:348-353.
- Goodkin K, Appels A. Behavioral-neuroendocrine-immunologic interactions in myocardial infarction. *Med Hypotheses*. 1997;48:209-214.
- Bymes DM, Antoni MH, Goodkin K, Efantis-Potter J, Asthana D, Simon T, Munaji J, Ironson G, Fletcher MA. Stressful events, pessimism, natural killer cells cytotoxicity, and cytotoxic/suppressor T cells in HIV+ black women at risk for cervical cancer. *Psychosom Med*. 1998;60:714-722.
- Visser APH, Goodkin K, Vingerhoets A, Peters AAW, Boon M, Garssen B, Fletcher MA. Cervical cancer: Psychosocial and psychoneuroimmunological issues. In: Goodkin K, Visser APH, Eds. *Psychoneuroimmunology: Stress, Mental Disorders and Health*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2000:41-76.
- Fawzy I, Kemeny M, Fawzy N, Elashoff R, Morton D, Cousins N, Fahey J. A structured psychiatric intervention for cancer patients. II. Changes over time in immunologic measures. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:729-735.
- Fawzy FI, Fawzy NW, Hyun CS, Elashoff R, Guthrie D, Fahey JL, Morton DL. Malignant melanoma: Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50:681-689.
- Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Methodological issues in behavioral immunology research with humans. *Brain Behav Immunol*. 1988;2:67-78.
- Goodkin K, Mulder CL, Blaney NT, Ironson G, Kumar M, and Fletcher MA. Psychoneuroimmunology and HIV-1 infection revisited. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:246-247.
- Goodkin K, Feaster DJ, Asthana D, et al. A bereavement support group intervention is longitudinally associated with salutary effects on the CD4 cell count and on number of physician visits. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1998;5:382-391.
- Gorman JM, Kertner R. Psychoneuroimmunology and HIV infection. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1990;2:241-252.
- Goodkin K. Psychoneuroimmunology and viral infection with a special note on AIDS. In: Balner H, Ed. *Publications of the Helen Dowling Institute for Biopsychosocial Medicine. I. A New Medical Model A Challenge for Biomedicine?* Rockville, Md: Swets & Zeitlinger, BV; 1990:53-64.
- Solomon GF, Temoshok L. A psychoneuroimmunologic perspective on AIDS research: Questions, preliminary findings, and suggestions. *J Appl Soc Psychol*. 1987;17(3):286-308.
- Solomon GF. Psychoneuroimmunology: Interactions between central nervous system and immune system. *J Neurosci Res*. 1987;18:1-9.
- Goodkin K, Fuchs I, Feaster D et al. Life stressors and coping style are associated with immune measures in HIV-1 infection: A preliminary report. *Int J Psychiatry in Med*. 1992;22(2):155-172.
- Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Psychoneuroimmunology and health consequences: Data and shared mechanisms. *Psychosom Med*. 1995;57:269-274.
- Theorell T, Blomkvist V, Jonsson H, et al. Social support and the development of immune function in human immunodeficiency virus infection. *Psychosom Med*. 1995;57:32-36.
- Goodkin K, Blaney NT, Feaster D, et al. Active coping style is associated with natural killer cell cytotoxicity in asymptomatic HIV-1 seropositive homosexual men. *J Psychosom Res*. 1992;36:635-650.
- Perry S, Rabkin J. Psychoneuroimmunology and HIV-1 infection revisited. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:247.
- van den Boom E. Methodological and theoretical reflections on PNI, HIV and coping. *Patient Educ Counseling*. 1996;28:85-91.
- Nott KH, Vedhara K, Spickett GP. Psychology, immunology, and HIV. *Psychoneuroendocrinol*. 1995;20:451-474.
- Goodkin K. A preliminary report of cross sectional studies of stress, social support, and coping style indices in HIV spectrum disorders. Abstract of papers presented at: AAAS Annual Meeting; January 1989; Washington, DC: 51-52.
- Goodkin K, Antoni MH, Sevin B, et al. A partially testable model of psychosocial factors in the etiology of cervical cancer. I. A review of biological, psychological and social aspects. *Psycho-Oncology*. 1993;2(2):79-98.
- Goodkin K, Antoni MH, Sevin B, et al. A partially testable model of psychosocial factors in the etiology of cervical cancer. II. Bioimmunological, psychoneuroimmunological, and socioimmunological aspects, critique and prospective integration. *Psycho-Oncology*. 1993;2(2):99-121.
- Blaney NT, Goodkin K, Feaster D, et al. A psychosocial model of distress over time in early HIV-1 infection: The role of life stressors, social support and coping. *Psychol Health*. 1997;12(6):633-653.
- Feaster D, Goodkin K, Blaney NT, et al. Longitudinal psychoneuroimmunological relationships in the natural history of HIV-1 infection: A theoretical model. In: K Goodkin and APH Visser, Eds. *Psychoneuroimmunology: Stress, Mental Disorders and Health*. Washington DC: American Psychiatric Press; 2000:153-194.

"Since the lifetime risk for major depressive disorder is nearly twice as high for woman than for men, and this disorder has been shown to have immunosuppressive effects, women may be at a greater risk for physical illnesses related to immunologic changes."

27. Kiecolt-Glaser JK, Fisher LD, Ogrocki P, et al. Marital quality, marital disruption, and immune function. *Psychosom Med*. 1987;49:13-34.
28. Kiecolt-Glaser JK, Kennedy S, Malkoff S, et al. Marital discord and immunity in males. *Psychosom Med*. 1988;50:213-229.
29. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Cacioppo JT, et al. Marital stress: Immunologic, neuroendocrine, and autonomic correlates. *Ann NY Acad Sci*. 1998;840:656-663.
30. Brooks J. The sad and tragic life of typhoid Mary. *CMAJ*. 1996;154:915-916.
31. Blaney NT, Goodkin K, Morgan RO, et al. A stress-moderator model of distress in early HIV infection: Concurrent analysis of life events, hardness, and social support. *J Psychosom Res*. 1991;35(2/3):297-305.
32. Kobasa S, Maddi S, and Kahn S. Hardiness and health: A prospective study. *J Personality Soc Psychol*. 1982;42(1):168-177.
33. Lichtenstein B. Psychoneuroimmunology and HIV. *STEP Perspect*. 1995;7(2):6-9.
34. LaPerriere AR, Antoni MH, Schneiderman N, et al. Exercise intervention attenuates emotional distress and natural killer cell decrements following notification of positive serologic status for HIV-1. *Biofeedback Self-Regul*. 1990;15:229-242.
35. LaPerriere A, Ironson G, Antoni MH, et al. Exercise and psychoneuroimmunology. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;26(2):182-190.
36. Antoni MH, Baggett L, Ironson G, et al. Cognitive-behavior stress management intervention buffers distress responses and immunologic changes following notification of HIV-1 seropositivity. *J Consult Clin Psychol*. 1991;59(6):906-915.
37. Coates TJ, McKusick L, Kuno R, et al. Stress reduction training changed number of sexual partners but not immune function in men with HIV. *Am J Pub Health*. 1980;79:885-887.
38. Mulder CL, Antoni MH, Duivenvoorden HJ, et al. Active confrontational coping predicts decreased clinical progression over a one-year period in HIV-infected homosexual men. *J Psychosom Res*. 1995;39(8):957-965.
39. Nicholas PK, Webster A. A behavioral medicine intervention in persons with HIV. *Clin Nurs Res*. 1996;5:391-406.
40. Goodkin K, Tuttle RS, Blaney NT, et al. Bereavement, immunity, and the impact of bereavement support groups in HIV-1 infection. In: Goodkin K, Visser AP, Eds. *Psychoneuroimmunology: Stress, mental disorders, and Health*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2000:357-394.
41. Targ EF, Karasic DH, Diefenbach PN, et al. Structured group therapy and fluoxetine to treat depression in HIV-positive persons. *Psychosom*. 1994;35:132-137.
42. Auerbach JE, Oleson TD, Solomon GE. A behavioral medicine intervention as an adjunctive treatment for HIV-related illness. *Psychol Health*. 1992;6:325-334.
43. Reed MS. Hypnosis in the treatment of AIDS. In: Matthews WJ, Edgette JH, Eds. *Current Thinking and Research in Brief Therapy: Solutions, Strategies, Narratives*. Vol 1. New York, NY: Brunner/Mazel; 1997:115-133.
44. Taylor DN. Effects of a behavioral stress-management program in anxiety, mood, self-esteem, and T-cell count in HIV positive men. *Psychol Rep*. 1995;76:451-457.
45. Goodkin K, Antoni MH, Helder L, et al. Psychoneuroimmunological aspects of disease progression among women and human papillomavirus-associated cervical dysplasia and human immunodeficiency virus type 1 co-infection. *Int J Psychiatry Med*. 1993;23(2):119-148.
46. Goodkin K, Feaster DJ, Tuttle R, et al. Bereavement is associated with time-dependent decrements in cellular immune function in asymptomatic HIV-1 seropositive homosexual men. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1996;3(1):109-118.
47. Fleishman JA, Fogel B. Coping and depressive symptoms among young people with AIDS. *Health Psychol*. 1994;13:156-169.
48. Folkman S, Chesney M, Pollack L, et al. Stress, control, coping, and depressive mood in human immunodeficiency virus-positive and -negative gay men in San Francisco. *J Nerv Ment Dis*. 1993;181:409-416.
49. Pakenham KI, Dadds MR, Terry DJ. Relationships between adjustment to HIV and both social support and coping. *J Consult Clin Psychol*. 1994;62:1194-1203.
50. Perry S, Fishman B, Jacobsberg L, et al. Relationships over 1 year between lymphocyte subsets and psychosocial variables among adults with infection by human immunodeficiency virus. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:396-401.
51. Rabkin JG, Williams JBW, Remien RH, et al. Depression, lymphocyte subsets, and human immunodeficiency virus symptoms on two occasions in HIV-positive homosexual men. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:111-119.
52. Sahs JA, Gatz R, Reddy M, et al. Psychological distress and natural killer cells in gay men with and without HIV infection. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1479-1484.
53. Burack JH, Barrett DC, Stall RD, et al. Depressive symptoms and CD4 lymphocyte decline among HIV-infected men. *J Am Med Assoc*. 1993;270:2568-2573.
54. Lyketsos CG, Hoover DR, Guccione M, et al. Depressive symptoms as predictors of medical outcomes in HIV infection. *J Am Med Assoc*. 1993;270:2563-2567.
55. Kemeny ME, Weiner H, Duran R, et al. Immune system changes after the death of a partner in HIV-positive gay men. *Psychosom Med*. 1995;57:547-554.
56. Goodkin K, Baldewicz T, Blaney N, et al. A bereavement support group affects HIV-1 load. Scientific Program and Abstracts (#P 1-1:154) presented at: 18th Annual Meeting of the American Society for Virology; July 10-14, 1999; Amherst, Mass.
57. Ironson G, Field T, Seafidi F, et al. Massage therapy is associated with enhancement of the immune system's cytotoxic capacity. *Int J Neurosci*. 1996;84:205-217.
58. Vieille RC. The use of hypnosis, self-hypnosis, mental imagery, and naturalistic trance to enhance immunity and health in gay men with HIV: A contextualistic perspective. Dissertation Abstracts International: Section B: Sci Eng. 1998;58(10B):5692.
59. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994:341.
60. Leibenluft E. Gender differences in major depressive disorder and bipolar disorder. *CNS Spectrums*. 1999;4(10):25-33.
61. Keller SE, Schleifer SJ, Bartlett JA, et al. Stress, Depression, Immunity, and Health. In: Goodkin K, Visser AP, Spiegel D, Eds. *Psychoneuroimmunology: Stress, Mental Disorders, and Health, Progress in Psychiatry Series*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2000:1-26.
62. Brauchli P, Zeier H. Depressive affect and surrogate markers in HIV infected patients. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*. 1997;47:34-40.
63. Lyketsos CG, Hoover DR, Guccione M, et al. Changes in depressive symptoms as AIDS develops. The Multicenter AIDS Cohort Study. *Am J Psychiatry*. 1996;153:1430-1437.
64. Mayne TJ, Vittinghoff E, Chesney MA, et al. Depressive affect and survival among gay and bisexual men infected with HIV. *Arch Int Med*. 1996;156:2233-2238.
65. Goodkin K, Blaney NT, Tuttle RS, et al. Bereavement and HIV infection. *Int Rev Psychiatry*. 1996;8:201-216.
66. Wilkie FL, van Zuijlen MH, Goodkin K, et al. Effects of age and HIV-1 infection on cognitive functioning. *Gerontologist*. 1999;39(special issue 1):111-112.