



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS - REGIONAL JATAÍ

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE



**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES HIV+/AIDS
DE MUNICÍPIOS DO SUDOESTE GOIANO E RESISTÊNCIA AOS
ANTIRRETROVIRAIS**

REGYANE FERREIRA GUIMARÃES DIAS

Orientador:

Profº Dr Marcos Lázaro Moreli

Co-orientadora:

Profª Drª Ludimila Paula Vaz Cardoso

Jataí-Go

2015

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS (TEDE) NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: ☒ **Dissertação** ☐ **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor (a):	REGYANE FERREIRA GUIMARÃES DIAS				
E-mail:	regyanefg@hotmail.com				
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página? ☒ Sim ☐ Não					
Vínculo empregatício do autor					
Agência de fomento:	CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO			Sigla:	CNPq
País:	Brasil	UF:	Goiás	CNPJ:	33654931/0001-36
Título:	PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES HIV+/AIDS DE MUNICÍPIOS DO SUDOESTE GOIANO E RESISTÊNCIA AOS ANTIRETROVIRAIS.				
Palavras-chave:	EPIDEMIOLOGIA DO HIV-1; SUDOESTE GOIANO/BRASIL; RESISTÊNCIA AOS ANTIRETROVIRAIS; SUBTIPOS DO HIV-1.				
Título em outra língua:	CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF HIV+/AIDS PATIENTS OF GOIAS SOUTHWEST MUNICIPALITIES AND DRUG RESISTANCE.				
Palavras-chave em outra língua:	HIV-1 EPIDEMIOLOGY; SOUTHWEST REGION OF GOIAS STATE/BRAZIL; ANTIRETROVIRAL RESISTANCE; HIV-1 SUBTYPES.				
Área de concentração:	NOVOS MATERIAIS E METODOLOGIAS APLICADAS À SAÚDE				
Data defesa: (dd/mm/aaaa)	01/12/2015				
Programa de Pós-Graduação:	CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE				
Orientador (a):	PROF. DR. MARCOS LÁZARO MORELI				
E-mail:	marcoslmoreli@gmail.com				
Co-orientador (a):*	PROFª DRª LUDIMILA PAULA VAZ CARDOSO				
E-mail:	ludimilacardoso@gmail.com				

*Necessita do CPF quando não constar no SisPG

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento ☒ **SIM** ☐ **NÃO**¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação.

O sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

REGYANE FERREIRA GUIMARÃES DIAS

Data: **01/12/2015**

Assinatura do (a) autor (a)

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

REGYANE FERREIRA GUIMARÃES DIAS

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES HIV+/AIDS
DE MUNICÍPIOS DO SUDOESTE GOIANO E RESISTÊNCIA AOS
ANTIRRETROVIRAIS**

Dissertação de Mestrado submetida ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Aplicadas à Saúde da
Universidade Federal de Goiás -
Regional Jataí como requisito parcial
para obtenção do Grau de Mestre.

Orientador:

Prof^o Dr Marcos Lázaro Moreli

Co-orientadora:

Prof^a Dr^a Ludimila Paula Vaz Cardoso

Jataí-Go

2015

Ficha catalográfica elaborada automaticamente
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob orientação do Sibi/UFG.

Dias, Regyane Ferreira Guimarães

Perfil Clínico-Epidemiológico de Pacientes HIV+/AIDS de Municípios
do Sudoeste Goiano e Resistência aos Antirretrovirais [manuscrito] /
Regyane Ferreira Guimarães Dias. - 2015.

99 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Lázaro Moreli; co-orientadora Ludimila
Paula Vaz Cardoso.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Regional
Jataí, Jataí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a
Saúde, Jataí, 2015.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, abreviaturas, símbolos, gráfico, tabelas.

1. Epidemiologia do HIV-1. 2. Sudoeste Goiano/Brasil. 3.
Resistência aos antirretrovirais. 4. Subtipos do HIV-1. I. Moreli,
Marcos Lázaro, orient. II. Cardoso, Ludimila Paula Vaz, co-orient. III.
Título.

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES HIV+/AIDS
DE MUNICÍPIOS DO SUDOESTE GOIANO E RESISTÊNCIA AOS
ANTIRRETROVIRAIS**

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO:

Prof^o Dr Marcos Lázaro Moreli
Universidade Federal de Goiás – Regional Jataí
Orientador

Prof^a Dr^a Ludimila Paula Vaz Cardoso
Universidade Federal de Goiás – Regional Jataí
Co-Orientadora

Prof^a Dr^a Rosângela Maria Rodrigues
Universidade Federal de Goiás – Regional Jataí
Membro

Prof. Dr. João Alves de Araújo Filho
Universidade Federal de Goiás – Regional Goiânia
Membro

Data: 01/12/2015.

À minha amada família pela paciência e compreensão e aos meus queridos pacientes que, por confiarem em mim e no meu trabalho, tornaram possível mais essa conquista.

AGRADECIMENTOS

O meu sincero agradecimento a todas as pessoas que contribuíram de uma maneira ou de outra para que eu chegasse até aqui e que estiveram presentes no período do meu Mestrado.

Como não poderia deixar de ser, agradeço à Deus e aos meus pais, pois sem eles eu não teria me tornado quem sou hoje e, conseqüentemente, não haveria Mestrado.

Agradeço hoje e sempre ao meu querido esposo José Gustavo que está ao meu lado, me incentivando a nunca desistir e me apoiando em todas as minhas decisões. Meu porto seguro!

Minhas adoradas filhas, Isabela e Maria Fernanda, sou grata e peço perdão por muitas vezes não poder ter estado ao lado de vocês por afazeres do Mestrado. Mas quero que saibam, que minha ausência é sempre pensando no melhor, não só para mim, mas para toda nossa família.

Ao meu orientador Prof. Dr. Marcos Moreli por ter me aceitado como aluna e ter acreditado que eu seria capaz.

Profa. Dra. Ludimila Cardoso, minha co-orientadora, por sua presença e ajuda incontestável que me impediram de desistir. Ou melhor, devo dizer “anjo” Ludimila que surgiu no meu caminho para me mostrar que era possível!

Luciana Oliveira Bento, sua ajuda foi muito importante, seu companheirismo, e espero que juntas ainda possamos comemorar essa e outras conquistas.

Às biomédicas Keila Vilela e Melísia e técnica de laboratório Keila Márcia, peças-chave na realização das coletas de material. Obrigada pelo carinho e dedicação!

Aos colegas de trabalho do CTA/SAE: Luciene, Gissânia, Hélio, Fernanda, Consuelo e Claudete. A vocês sou muito grata, não só pela atuação na pesquisa, mas pelo que cada um representa no que é o SAE/Jataí hoje.

À Profa. Dra. Mariane Stefani, obrigada por abrir as portas do seu laboratório no IPTSP, tornando essa pesquisa real, assim como a ajuda da biomédica Mônica Reis que foi de extrema importância.

Agradeço à banca de exame de qualificação pelas contribuições: Prof. Dr. Ricardo Santa Rita e Profa. Dra. Rosângela Maria Rodrigues.

Meus agradecimentos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo financiamento desta pesquisa.

Enfim, cada um teve o seu papel nessa longa jornada, colaborando para a concretização desse projeto e contribuindo para o meu maior objetivo de vida: me tornar a cada dia uma médica melhor.

RESUMO

O atual cenário da epidemia da infecção pelo HIV no Brasil inclui a “interiorização”, “heterossexualização” e aumento da emergência de cepas resistentes aos esquemas de terapia antirretroviral (TARV). O município de Jataí é responsável pelo diagnóstico e tratamento dos pacientes portadores de HIV/aids de municípios da regional Sudoeste II de Goiás e já esteve entre as cidades com a maior taxa de detecção de casos de aids do estado. O perfil epidemiológico dos pacientes infectados pelo HIV de municípios de pequeno e médio porte é ainda pouco conhecido, assim como a prevalência de resistência aos ARVs. Este estudo teve como objetivo traçar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes HIV+/aids atendidos em Jataí entre os anos de 2005 a 2015 e, entre os pacientes em TARV no ano de 2015, identificar mutações de resistência aos ARVs e os subtipos do HIV-1. De 539 pacientes HIV+/aids atendidos em Jataí, a maioria era do sexo masculino, com predomínio da infecção na faixa etária de 30 a 34 e 40 a 49 anos. Entre pacientes do sexo feminino, a infecção ocorreu predominantemente entre 19 a 24 e 40 a 49 anos. A categoria da exposição ao HIV-1 sexual sem proteção prevaleceu, sendo dominante a preferência heterossexual. A maioria dos pacientes era sintomático ao diagnóstico, sendo a perda ponderal a queixa predominante. A pneumocistose e a neurotoxoplasmose foram as infecções oportunistas relacionadas à aids mais frequentes e a aids foi a causa básica do óbito na maioria dos casos. Entre os pacientes em TARV houve diferença significativa entre as medianas das contagens de células T CD4⁺ e entre as medianas da quantificação da carga viral inicial (na admissão) e final (atual). O teste de genotipagem para a identificação dos subtipos e resistência aos ARVs foi realizado em 26 amostras de pacientes em TARV, sendo 21 amostras amplificadas. O subtipo B prevaleceu (19/21) e 2/21 foram classificadas como subtipo F1. A prevalência de resistência secundária foi de 52,4%. A maioria dos isolados com resistência (7/11) apresentou mutações a mais de uma classe de ARVs e 4 isolados para uma única classe. A mutação mais frequente foi a M184V, seguida da K103N e de mutações associadas à timidina (TAMs-D67N, M41L, L210W e T215Y). Os dados apresentados neste estudo contribuem para o mapeamento da diversidade do HIV-1 e da vigilância da resistência aos ARVs em pacientes do Sudoeste goiano e, certamente serão úteis para o planejamento de ações específicas de vigilância epidemiológica local.

Palavras-chave: Epidemiologia do HIV-1, Sudoeste goiano/Brasil, Resistência aos antirretrovirais, Subtipos do HIV-1.

ABSTRACT

The current scenario of HIV infection epidemic in Brazil includes "interiorization", "heterosexualization" and the increase of the emergence of resistant strains to antiretroviral therapy (ART). The Jataí city is responsible for diagnostic and treatment of HIV/aids patients from municipalities from Southwest region of Goiás state, and has been among the cities with the highest HIV/AIDS rate detection in the state. The epidemiological profile of the patients infected with HIV from small and medium-sized cities is still unknown, as well as the prevalence of ARV resistance. This study goal to trace the clinical and epidemiological profile of HIV/AIDS patients attended at Jataí city between 2005-2015 and, among patients under ART at the year 2015, the resistance mutations and the HIV-1 subtypes were determined. From 539 HIV/AIDS patients attended at Jataí, most were male, with infection prevalence among the age group of 30-34 and 40-49 years. Among female patients, the infection occurred mainly among 19-24 and 40-49 years. The sexual unprotected exposure category to HIV-1 prevailed, being the heterosexual preference predominant. The majority of patients were symptomatic at the diagnosis, being the weight loss the predominant complaint. The pneumocystosis and toxoplasmosis were the most frequent opportunistic infections related to AIDS. The AIDS was the cause of death in most cases. Regarding patients on ART, there was significant difference between the CD4+ T cell counts median and the viral load median (on admission) and at final (current lab result). The genotyping test for the subtypes identification and ARV resistance mutations was performed among 26 samples of ART patients, wherein 21 samples were amplified. The HIV-1 subtype B prevailed (19/21) and 2/21 classified as F1 subtype. The secondary resistance prevalence was 52.4%. Most isolates with resistance (7/11) had mutations at more than one ARV class and four isolates had mutations for a single class. The most frequent mutation was M184V, followed by K103N and thymidine associated mutations (TAMs-D67N, M41L, L210W and T215Y). The data presented in this study contributes to the HIV-1 diversity mapping and ARV resistance surveillance among patients from the Southwest region of Goiás state and will certainly be useful for local epidemiological surveillance specific actions.

Keywords: HIV-1 epidemiology, Southwest region of Goiás state/Brazil, Antiretroviral resistance, HIV-1 subtypes.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%: porcentagem
<Lmín: abaixo do limite mínimo de detecção
>Lmáx: acima do limite máximo de detecção
μL: microlitro
3TC: lamivudina
ABC: abacavir
Aids: síndrome da imunodeficiência adquirida
ARV: antirretroviral
ATV: atazanavir
AZT: zidovudina
CDC: do inglês, *Centers for Disease Control and Prevention*
CMV: citomegalovírus
CNPq: Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento
CRF: formas recombinantes circulantes
CTA: Centro de Testagem e Aconselhamento
d4T: estavudina
dATP: desoxiAdenina
dCTP: desoxiCitosina
ddI: didanosina
dGTP: desoxiGuanina
DNAC: DNA complementar
dNTPs: desoxirribonucleotídeos trifosfatados
DP: desvio padrão
DRV: darunavir
DST: doença sexualmente transmissível
dTTP: desoxiTimina
EFV: efavirenz
ELISA: ensaio imunoenzimático
ENF/T-20: enfurvitida
ETR: etravirina
EUA: Estados Unidos da América
F: feminino
FDA: do inglês, *Food and Drug Administration*
FPV: fosamprenavir
FTC: emtricitabina
gp: glicoproteínas
HAART: terapia antirretroviral altamente ativa
HBV: vírus da hepatite B
HCV: vírus da hepatite C
HIV: vírus da imunodeficiência humana, do inglês *human immunodeficiency virus*
HSH: homens que fazem sexo com homens
HTLV: do inglês *human T-lymphotropic vírus*
IAS: Sociedade internacional de Aids
IC: intervalos de confiança
IDV: indinavir
IE: inibidores de entrada
IN: integrase
INI: inibidores da integrase

IP: inibidores da protease
IPTSP: Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública
kb: kilobases
LAV: do inglês, *lymphadenopathy associated virus*
LIAH: Laboratório de Imunologia da Aids e da Hanseníase
LPV: lopinavir
LTRs: repetições longas terminais
M: masculino
M: metionina
máx: máximo
mín: mínimo
min: minutos
mL: mililitro
mm³: milímetro cúbico
MVC: maraviroc
NAT: Tecnologia de Amplificação de Ácidos Nucleicos, do inglês, *Nucleic Acid Amplification Technology*
NFV: nelfinavir
NIH: do inglês, *National Institute of Health*
NNRTI: inibidores não análogos a nucleosídeos, do inglês, *Non-Nucleoside Analogs Reverse Transcriptase Inhibitors*
NRTI: inibidores análogos a nucleosídeos e nucleotídeos, do inglês, *Nucleotide and Nucleoside Analogs Reverse Transcriptase Inhibitors*
NVP: nevirapina
°C: grau *Celsius*
pb: pares de base
PCR: reação de cadeia em polimerase
PN DST Aids/MS: Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids/Ministério da Saúde
PR: protease
PVHA: pessoas vivendo com HIV/aids
RAL: raltegravir
RNA mensageiro: RNAm
Rpm: rotações por minuto
RPV: rilpivirina
RTV: ritonavir
SAE: Serviço de Assistência Especializada
seg: segundos
SIV: vírus da imunodeficiência símio, do inglês, *simian immunodeficiency virus*
SQV: saquinavir
SRA: síndrome retroviral aguda
START: do inglês, *Strategic Timing of Antiretroviral Treatment*
SUS: Sistema Único de Saúde
TAM: mutações associadas à timidina
TARV: terapia antirretroviral
TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido
TDF: tenofovir
TPV: tipranavir
TR: transcriptase reversa
UDI: usuários de drogas injetáveis

UFG: Universidade Federal de Goiás

UNAIDS: Programa em HIV/aids das Nações Unidas

V: valina

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

FIGURA 1 Estrutura da partícula do HIV-1	17
FIGURA 2 Genoma do HIV-1	17
FIGURA 3 Representação esquemática do ciclo replicativo do HIV-1	19
FIGURA 4 Representação esquemática da classificação do HIV	20
FIGURA 5 Curso clínico da infecção pelo HIV-1 definido pelo nível de replicação viral e número de células T CD4 ⁺	22
FIGURA 6 Representação esquematizada entre a Barreira genética à resistência e Potência dos ARVs	31
FIGURA 7 Fluxograma de seleção de prontuários de pacientes do SAE de Jataí/Goiás	35
FIGURA 8 Árvore filogenética dos subtipos nas regiões da PR e TR de 21 isolados de HIV-1 de pacientes em TARV.....	50
FIGURA 9 Mutações nas regiões da protease associados ao IP (A) e transcriptase reversa associados aos NRTI (B) e NNRT (C) de isolados de HIV-1 de pacientes em TARV.....	54
TABELA 1 Principais características laboratoriais dos pacientes HIV+/aids do Sudoeste goiano, atendidos entre os anos de 2005 a 2015, estratificada pela exposição à TARV	46
TABELA 2 Principais características dos pacientes HIV/aids em TARV elegíveis para o teste de genotipagem	49

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 Antirretrovirais Aprovados pelo FDA e disponíveis no Brasil	27
QUADRO 2 “Mix1” para a Primeira Etapa da “nested”-PCR	38
QUADRO 3 “Mix2” para a Segunda etapa da “nested”-PCR	38
QUADRO 4 Sequência dos Primers de 5’ → 3’ para o Gene <i>pol</i> do HIV-1	39
QUADRO 5 Principais características sociodemográficas dos pacientes HIV+/aids do Sudoeste goiano, atendidos entre os anos de 2005 a 2015, estratificada pelo sexo	44
QUADRO 6 Sinais e sintomas ao diagnóstico dos pacientes HIV+/aids do sudoeste goiano.....	45
QUADRO 7 Doenças oportunistas apresentadas pelos pacientes HIV+/aids do sudoeste goiano.....	45
QUADRO 8 Mutações nas regiões da protease e transcriptase reversa de isolados de HIV-1 de pacientes em TARV com resistência aos ARVs	52
QUADRO 9 Troca dos esquemas de TARV após o teste de genotipagem para resistência aos ARVs	55

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Histórico.....	11
1.2 Origem do HIV.....	12
1.3 Epidemiologia da Infecção pelo HIV-1.....	12
1.4 Estrutura e Genoma do HIV-1	16
1.5 Diversidade do HIV-1	19
1.6 Curso Clínico da Infecção pelo HIV-1	21
1.7 Diagnóstico e Monitoramento da Infecção pelo HIV-1	24
1.8 Tratamento da Infecção pelo HIV-1	25
1.9 Resistência do HIV-1 aos Antirretrovirais	29
2 JUSTIFICATIVA	33
3. OBJETIVOS	34
3.1 Objetivo Geral.....	34
3.2 Objetivos Específicos	34
4 METODOLOGIA	35
4.1 População de Estudo e Aspectos Éticos	35
4.2 Coleta de Amostra Biológica	37
4.3 Extração do RNA Genômico	37
4.4 Síntese do DNA Complementar Através da Retrotranscrição do RNA	37
4.5 Amplificação do Gene <i>pol</i> do HIV-1 Através da Reação de “nested”-PCR	38
4.6 Eletroforese em Gel de Agarose 1%	39
4.7 Purificação dos Produtos Amplificados dos Genes <i>pol</i> do HIV-1	39
4.8 Sequenciamento Automatizado dos Genes <i>pol</i> do HIV-1	40
4.9 Análise dos Cromatogramas	40
4.10 Análise de Resistência do HIV-1 aos Antirretrovirais	41
4.11 Análise Genética dos Subtipos do HIV-1	41
4.12 Análise Estatística	42
5 RESULTADOS	43
5.1 Caracterização da População (Estudo 1)	43
5.2 Caracterização da População (Estudo 2)	48
5.3 Subtipos do HIV-1 nas Regiões da Protease e Transcriptase Reversa	50
5.4 Resistência do HIV-1 aos Antirretrovirais	51

6 DISCUSSÃO	56
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	68
REFERÊNCIAS	69
APÊNDICES	84
APÊNDICE 1	84
APÊNDICE 2	88
APÊNDICE 3	92
APÊNDICE 4	94
APÊNDICE 5	97
APÊNDICE 6	99

INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

Os primeiros casos de doença relacionada ao vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/aids) relatados no mundo foram identificados em pacientes nos estados da Califórnia e Nova York dos Estados Unidos da América (EUA) em 1981. O estudo publicado no *Morbidity and Mortality Weekly Report*, periódico vinculado ao *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC-EUA) relatou casos de uma imunodeficiência incomum em pacientes do sexo masculino homossexuais. Em seguida, outros casos surgiram, em outras categorias (que não a de homossexuais), como em usuários de drogas injetáveis (UDI) com pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e em mulheres e crianças com manifestação da tal imunodeficiência (GOTTLIEB *et al*, 1981a). Outras publicações relataram casos de doenças oportunistas, como o sarcoma de Kaposi, candidíase oral, entre outras, em pacientes sem comprometimento imunológico prévio, demonstrando o caráter adquirido da imunodeficiência (GOTTLIEB *et al*, 1981b; FRANCIS *et al*, 1983; SONNABEND *et al*, 1983).

No Brasil, o primeiro caso de aids notificado retrospectivamente, ocorreu na cidade de São Paulo em 1980 (GONÇALVES *et al*, 1996). Naquele momento, o que se sabia era que os casos desta doença apresentavam propriedades comuns, como a ocorrência em jovens do sexo masculino, heterossexuais e homossexuais promíscuos, previamente saudáveis e que, apresentavam déficit na imunidade celular, resultante de uma significativa diminuição de células T CD4⁺ (GOTTLIEB *et al* 1981b; SIEGAL *et al*, 1981; SCHROFF *et al*, 1983). Dessa maneira, as comunidades médica e científica assistiam ao surgimento de uma nova doença, caracterizada pela imunodepressão, ocorrência de infecções oportunistas e/ou neoplasias, podendo levar o paciente a óbito.

Em 1983, o agente etiológico desta nova doença foi isolado em pacientes com linfadenopatia no Instituto Pasteur em Paris e, quase simultaneamente por pesquisadores do *National Institute of Health* (NIH-EUA) (BARRE-SINOUSSE *et al*, 1983; GALLO *et al*, 1983). Como se tratava de um novo vírus, inicialmente diferentes nomes foram dados a esse patógeno, como “vírus associado a linfadenopatia” (*lymphadenopathy associated virus* - LAV) e “vírus linfotrópico humano de células T-III” (*Human T-lymphotropic vírus* – HTLV-III). Porém, em análises posteriores, o *International Committee on the Taxonomy Viruses*, em

1986, unificou a nomenclatura do agente viral para vírus da imunodeficiência adquirida (*Human Immunodeficiency Virus* - HIV) (CAVALLO G; CAVALLO R, 1986).

1.2 Origem do HIV

A introdução do HIV na população humana começou com múltiplas infecções zoonóticas do vírus que infecta primatas não humanos: o vírus da imunodeficiência símio (SIV) (HAHN *et al*, 2000). Dessa maneira, por meio de sequenciamento genético, estudos de relação filogenética e vínculo geográfico entre o habitat do primata hospedeiro e a região das possíveis primeiras introduções virais em humanos revelaram três possíveis evoluções do SIV.

No primeiro caso, dois tipos de SIV de dois chimpanzés da espécie *Pan troglodytes troglodytes*, originários do Gabão (SIVcpz gab) e Zaire (SIVcpz ant) eram estruturalmente relacionados aos grupos M e N do HIV-1. No segundo caso, o isolamento do SIV de gorilas da espécie *Gorilla gorilla* (SIVgor) se mostrou relacionado ao grupo O e P do HIV-1. Além disso, análises filogenéticas sugerem que o SIVcpz é o ancestral do SIVgor, o que indica que chimpanzés podem ter transmitido o SIVcpz para os gorilas. No terceiro caso, o SIV da espécie de macaco *Sooty mangabeys* (SIVsm), encontrado nas florestas do Senegal, possui estreita relação filogenética com o HIV-2 (HEUVERSWYN *et al*, 2006; VALLARI *et al*, 2010).

Portanto, tanto o HIV-1 quanto o HIV-2 estão intimamente relacionados ao SIV, implicando eventos de transmissão entre espécies de primatas e humanos.

1.3 Epidemiologia da Infecção pelo HIV-1

Dados do relatório global do Programa em HIV/aids das Nações Unidas (UNAIDS) mostraram que, 35,3 (32,2 - 38,8) milhões de pessoas estejam vivendo com HIV. Nos últimos 15 anos, o número de casos novos da infecção pelo HIV reduziu de 3,1 (3,0 - 3,3) milhões no ano 2000 para 2 milhões (1,9 - 2,2) milhões em 2014. Igualmente, o número de mortes por aids declinou aproximadamente 30%: 2 milhões em 2004 para 1,2 milhões de mortes em 2014. Isso se deve, em grande parte, aos progressos nas metas e compromissos estabelecidos pelos comitês da UNAIDS em 2011. Houve redução em 50% da transmissão do HIV via sexual ou relacionada ao UDI e eliminação de novas infecções entre crianças. Além disso, houve aumento da cobertura do tratamento, alcançando 15 milhões de pessoas e aumento da

mobilização de recursos financeiros para os programas em HIV (UNAIDS, 2012; 2013; 2015).

Segundo o Boletim Epidemiológico Nacional em HIV/aids do Ministério da Saúde no Brasil, desde o início da epidemia até junho de 2014, foram registrados 757.042 casos de HIV/aids. No ano de 2013, o Brasil registrou 39.501 casos. Apesar do grande número, a taxa de incidência brasileira nos últimos dez anos encontra-se estabilizada, com uma média de 20,5 casos para cada 100 mil habitantes (BRASIL, 2014a).

A partir de 1980 até junho de 2014, 491.747 (65%) casos de aids foram registrados no sexo masculino e 265.251 (35%) no sexo feminino. A taxa de detecção de HIV/aids no sexo masculino tem apresentado crescimento. Em 2004, a taxa de detecção era de 25,8 e em 2013 passou para 26,9 casos para cada 100 mil habitantes (um aumento de 4,3%). No sexo feminino observa-se tendência de queda, com 16,4 casos em 2004 para 14,1 casos para cada 100 mil habitantes em 2014 (queda de 14%) (BRASIL, 2014a).

A faixa etária de maior número de casos de aids no Brasil, de 1980 até junho de 2014, se encontrava entre 25 a 39 anos de idade. O sexo masculino correspondeu a 54% e o sexo feminino a 50,3% dos casos. Embora, com a estratificação da faixa etária, em ambos os sexos, notam-se algumas diferenças importantes. No sexo masculino, observa-se aumento da taxa de detecção, nos últimos dez anos, entre aqueles com 15 a 24 anos e 60 anos ou mais. Entre jovens de 15 a 19 anos, os casos de HIV/aids aumentaram 120% e, 75,9% entre os jovens de 20 a 24 anos. Entre aqueles com 35 a 39 e 40 a 44 anos houve tendência de queda da taxa: 21,9% e 23,6%, respectivamente. No sexo feminino, a taxa de detecção, em algumas faixas etárias, apresentou tendência de aumento. A faixa etária de 15 a 19 anos apresentou aumento de 10,5%, de 55 a 59 anos de 24,8% e 60 anos ou mais de 40,4%. Ao contrário, em relação às faixas etárias de 20 a 24 anos até 40 a 44 anos houve tendência de queda (BRASIL, 2014a).

A taxa de detecção de HIV/aids em menores de cinco anos tem sido utilizada como indicador indireto da transmissão vertical do HIV e esta tem apresentado queda significativa no Brasil. No entanto, há ainda diferenças importantes entre as regiões brasileiras. De 2004 a 2013, a taxa de detecção em menores de cinco anos nas regiões sudeste, sul e centro-oeste reduziu (redução de 59,2%, 34,3% e 67,3%, respectivamente) (BRASIL, 2014a).

No Brasil, desde 2000 até junho de 2014, foram notificadas 84.558 gestantes infectadas pelo HIV, a maioria delas residente na região sudeste. Em 2013, foram identificadas 7.219 gestantes com HIV, sendo 34,1% na região sudeste, 30,2% no sul, 19,2% no nordeste, 10% no norte e 6,5% no centro-oeste. A taxa de detecção de gestantes com HIV

no Brasil vem apresentando aumento estatisticamente significativo. Enquanto que em 2004, a taxa era de 2 casos para cada mil nascidos vivos, em 2013, a taxa passou para 2,5 casos (um aumento de 25%) (BRASIL, 2014a).

Em relação à categoria de exposição, em 2013, a via de transmissão sexual predominou, correspondendo a 94,9% no sexo masculino e 97,4% no sexo feminino. A preferência heterossexual, em ambos os sexos, predomina e observa-se estabilização desta categoria em todo o Brasil. No entanto, há tendência de aumento na proporção de casos de homens que fazem sexo com homens (HSH) nos últimos dez anos, passando de 34,6% em 2004 para 43,2% em 2013. Além disso, observa-se um cenário inverso comparando as faixas etárias limítrofes e a categoria de exposição HSH. A proporção de HSH com HIV é maior naqueles com idade até 29 anos, com tendência de aumento em quase todas as faixas etárias, exceto entre aqueles com 50 anos ou mais (BRASIL, 2014a).

Em relação à raça/cor, em geral, houve aumento de casos entre indivíduos autodeclarados como pardos e queda significativa na proporção de brancos. Além disso, em relação ao grau de escolaridade, a proporção de casos no sexo masculino com grau de instrução elevado é maior do que no sexo feminino. Mas, em geral, ainda se observa uma concentração de casos entre aqueles com ensino médio incompleto e completo, em ambos os sexos (BRASIL, 2014a).

Entre as regiões brasileiras observa-se importante diferença nas proporções dos casos de HIV/aids identificados de 1980 até junho de 2014. Há uma maior concentração nas regiões sudeste (54,4%) e sul (20%) seguido das regiões nordeste (14,3%), centro-oeste (5,8%) e norte (5,4%). A região sul acompanha a tendência de estabilização dos casos de HIV/aids no Brasil e somente a região sudeste apresenta tendência de queda. No entanto, as regiões norte, nordeste e centro-oeste apresentam uma tendência linear de crescimento. Em 2004, a taxa de detecção de casos de HIV/aids na região centro-oeste era de 18,7% e, em 2014 era de 20,3 casos (um aumento de 8,6%) (BRASIL, 2014a).

Nos últimos dez anos, a região centro-oeste registrou 44.112 casos de HIV/aids, sendo o estado de Goiás com maior número de casos. O primeiro caso de HIV/aids notificado no estado de Goiás ocorreu em 1984, na capital Goiânia, em um paciente do sexo masculino de 30 anos de idade e homossexual. Desde então, o estado de Goiás tem 15.459 casos notificados. Em 2013, o estado de Goiás registrou 1.007 casos de HIV/aids e com uma taxa de detecção de 16,4 casos por 100 mil habitantes, sendo na sua maioria pela categoria de exposição heterossexual do sexo masculino. No entanto, nos últimos cinco anos, observa-se aumento da proporção de casos HSH, expressiva participação do sexo feminino e processo de

interiorização e pauperização da epidemia (STEFANI *et al*, 2007; CARDOSO *et al*, 2009; BRASIL, 2014a; GOIÁS, 2014).

O estado de Goiás está dividido em cinco macrorregiões: nordeste, centro-oeste, centro-norte, sudeste e sudoeste. Essas macrorregiões estão subdivididas em 16 microrregiões e cada uma delas possui um município sede da regional de saúde, representando a Secretaria de Estado da Saúde. A regional sudoeste é dividida em “Regional Sudoeste I”, cujo município sede é Rio Verde (207.296 habitantes; à 232 km de distância da capital Goiânia) compondo sob sua jurisdição 18 municípios; e a “Regional Sudoeste II”, com o município sede Jataí (95.998 habitantes; à 320 km de distância da capital), com 10 municípios sob sua jurisdição: o próprio município de Jataí, Aporé, Caiapônia, Chapadão do Céu, Doverlândia, Mineiros, Perolândia, Portelândia, Serranópolis e Santa Rita do Araguaia (www.ibge.gov.br; www.saude.go.gov.br). No município de Jataí há o Serviço de Assistência Especializada (SAE) que atende usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) e é responsável pelo diagnóstico de casos novos de HIV de toda a Regional Sudoeste II (www.seplan.go.gov.br).

O primeiro caso de HIV/aids registrado pela Regional Sudoeste II data de 1997, em um indivíduo do sexo masculino do município de Jataí. Segundo dados da Secretaria Municipal de Vigilância Epidemiológica do município de Jataí, de 2000 a 2013, foram notificados 213 casos de HIV/aids em adultos, sendo 123 (56,4%) casos em indivíduos do sexo masculino e 90 (43,6%) no sexo feminino. A faixa etária com maior número de casos de PVHA está entre 40 e 50 anos de idade. Quanto à categoria de exposição, a forma predominante é a heterossexual (86%), seguido de HSH (12%) e a transmissão vertical (0,8%) (JATAÍ, 2013; JATAÍ, 2014).

Entre os anos de 2009 a 2011, Jataí apresentou um aumento considerável nos casos de HIV/aids, acompanhado do aumento progressivo do número de óbitos desde o ano de 2010. No ano de 2010 a 2012, a taxa de detecção de casos da infecção variou de 20,5 a 21,1 casos para cada 100 mil habitantes, superior à taxa nacional, que em 2012 era de 20,2 (BRASIL, 2011; 2012; 2013). Em 2013, a taxa foi de 15,4 casos (JATAÍ, 2014). Essa redução da taxa de detecção, apesar de ainda não ser a ideal, reflete os serviços de atendimento oferecidos pela unidade do Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA) no município de Jataí. As ações do CTA vão desde o diagnóstico e encaminhamento para o tratamento da infecção, aos trabalhos de prevenção, assistência e acompanhamento permanentes dos pacientes com HIV/aids (www.jatai.go.gov.br).

Além disso, nos últimos 8 anos, Jataí apresentou progressiva diminuição da taxa de detecção entre gestantes com HIV. No ano de 2007, a taxa de detecção era de 5,9 casos e no

ano de 2013 essa taxa reduziu para 1,6 casos para cada mil nascidos vivos. Dados atuais do primeiro semestre de 2014, mostram que a taxa de detecção de HIV em gestantes encontra-se em 1,3 casos para cada mil nascidos vivos. Isso evidencia uma melhora no trabalho de prevenção e controle do HIV em mulheres em idade fértil no município de Jataí (JATAÍ, 2013; JATAÍ, 2014).

Portanto, observa-se que o panorama da infecção pelo HIV/aids apresenta grande diversidade entre as regiões brasileiras, com tendências gerais de “juvenilização” e “interiorização”. E, dessa maneira, a alta incidência de casos de aids nos municípios interioranos do Brasil reflete a necessidade de intensificação do monitoramento da infecção pelo HIV para tomada de medidas de prevenção da transmissibilidade da infecção, introdução da terapia adequada e acompanhamento da doença.

1.4 Estrutura e Genoma do HIV-1

O HIV, agente etiológico da aids, é um retrovírus da família *Retroviridae* do gênero *Lentivirus*. Possui como características um longo período de latência clínica e replicação viral persistente, além de comprometer vários órgãos, incluindo o cérebro (BARRE-SINOUESSI *et al*, 1983; CLEMENTE; ZINK, 1996).

A estrutura do HIV é envelopada cujo genoma se constitui de duas moléculas idênticas de RNA (FIGURA 2). O envelope viral é composto de uma bicamada lipídica, onde se inserem as glicoproteínas (gp): externamente ao envelope, a gp120 e, inserida na bicamada lipídica, a gp41. A proteína p17 é a proteína matriz que envolve o interior do vírus e mais internamente, envolvendo o capsídeo, encontra-se a proteína p24. O nucleocapsídeo é composto pelas proteínas p7/p9, duas fitas simples de RNA idênticas e enzimas essenciais para a replicação viral, como a TR (p51), protease (PR - p11) e integrase (IN - p31) (BARRE-SINOUESSI, 1996; COFFIN, 1995; WYATT; SODROSKI, 1998).

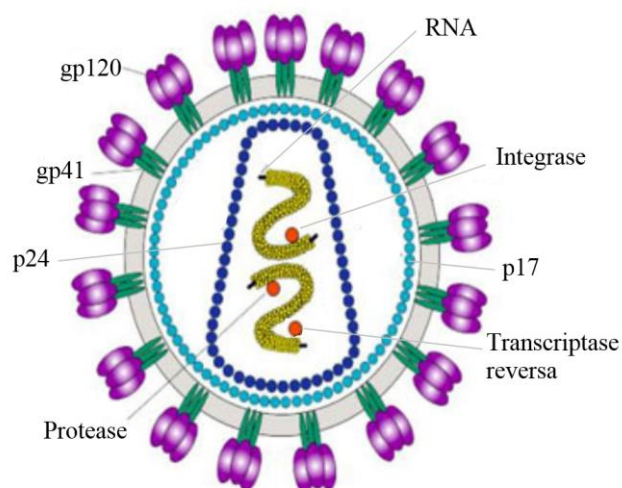


FIGURA 1 Estrutura do HIV-1

(Adaptada de <http://assets.decodedscience.com/wp-content/uploads/2011/12/Niaid-hiv-virion.jpg>)

O genoma do vírus tem aproximadamente 9,2 kilobases (kb) de comprimento e é composto de nove genes que codificam a síntese de proteínas estruturais e reguladoras/acessórias (FIGURA 3). Os três genes principais que codificam as proteínas estruturais são: gene *env*, que codifica as gp120 e gp41; *gag*, que codifica as proteínas internas e *pol*, responsável por codificar as enzimas PR, TR e IN (PENG *et al*, 1989). O HIV-1 possui também genes com função reguladora como *tat* e *rev*, e genes acessórios denominados *nef*, *vpr*, *vif* e *vpu*. De um modo geral, as funções destas últimas proteínas estão na replicação viral, atuando desde o processo de transcrição reversa, transporte do RNA mensageiro (RNAm), síntese de proteínas virais e aumento da infectividade, com ativação das células para aumento da replicação viral e degradação de proteínas celulares que causam mutação no genoma do vírus (COCHRANE *et al*, 1989; HARRICH *et al*, 1997; FOSTER; GARCIA, 2008).

Além desses genes, estão presentes as repetições longas terminais (LTRs), responsáveis pelos sinais de início e término da transcrição das proteínas do HIV, sendo importantes também na transcrição reversa e integração viral (BARRE-SINOUSSE, 1996; COFFIN, 1995).

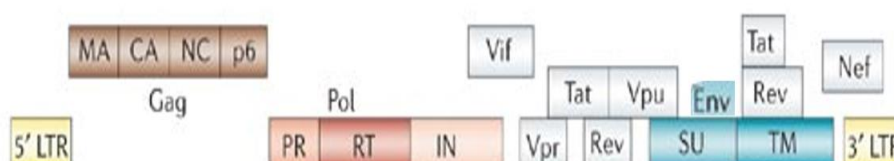


FIGURA 2 Genoma do HIV-1.

(Adaptada de LENGAUER; SING, 2006)

A entrada do HIV-1 nas células do hospedeiro tem como início a integração da gp120 à molécula CD4⁺ da célula do hospedeiro (FIGURA 4). Logo, o ciclo replicativo do HIV-1 pode ocorrer no interior dos linfócitos T CD4⁺, monócitos/macrófagos e células dendríticas e, assim, a molécula CD4⁺ expressa por essas células é considerada como receptor primário para o HIV-1 (DALGLEISH *et al*, 1984). Em seguida, o vírus também interage com outros receptores da célula do hospedeiro, que são receptores de quimiocinas. O receptor CXCR4 é expresso pelos linfócitos T CD4⁺ e o CCR5 expresso pelos monócitos/macrófagos e células dendríticas. Essas moléculas são, portanto, consideradas co-receptores para o HIV-1. Assim, variantes virais que tenham tropismo para o CXCR4 são conhecidas como X4 trópicas, as que possuem tropismo para o CCR5, como R5 trópicas e as que tem duplo tropismo, são denominadas duo trópicas (MOORE, 1997; CLAPHAM; MCKNIGHT, 2001).

Após essas interações, a gp120 passa por um rearranjo estrutural envolvendo mudanças conformacionais que levam alterações na gp41, passando do estado não fusogênico ao estado fusogênico, aproximando a membrana celular e o envelope viral, facilitando a fusão da membrana da célula alvo e o vírus. Em seguida, o core viral é liberado no citoplasma da célula do hospedeiro, e a enzima TR do vírus inicia a conversão do RNA genômico viral em um DNA complementar (DNAC) que depois se torna DNA proviral de dupla fita. O genoma proviral é então importado para o núcleo e integrado ao genoma da célula do hospedeiro pela IN. Subsequentemente, as LTRs direcionam a transcrição do genoma viral e são transcritas as poliproteínas virais e o RNA viral. As poliproteínas virais são clivadas pela PR em tamanhos adequados e, as proteínas do envelope migram e se inserem na membrana plasmática, seguidas das proteínas dos genes *gag* e *pol* que iniciam a montagem do vírion. Uma partícula viral madura sofre brotamento e é liberada para infectar novas células, dando continuidade ao ciclo infeccioso do HIV-1 (FREED, 2001; SIERRA *et al*, 2005).

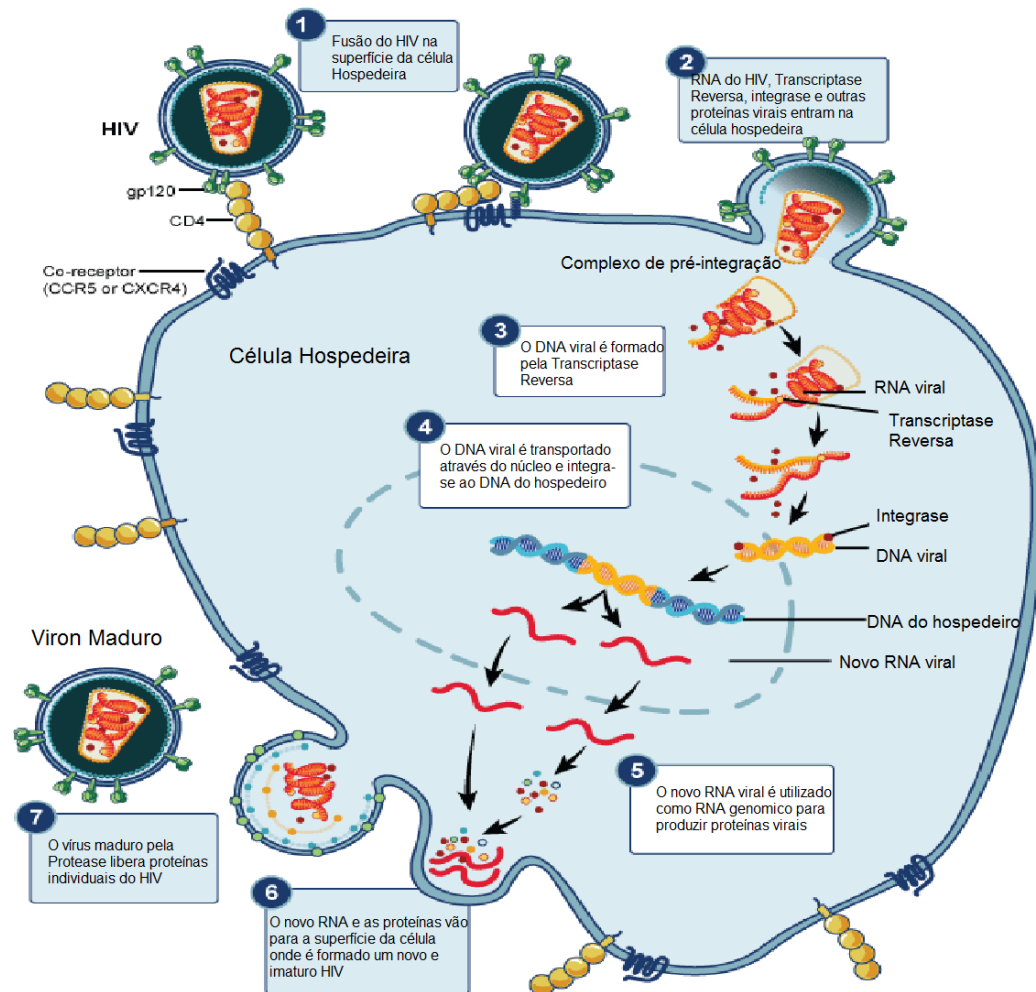


FIGURA 3 Representação esquemática do ciclo replicativo do HIV-1.
(Adaptada de <http://www.niaid.nih.gov>)

1.5 Diversidade do HIV-1

Existem dois tipos de HIV: o HIV-1 e o HIV-2 (FIGURA 1). Essa distinção é feita em função de diferenças na organização do genoma e nas suas relações filogenéticas com outros lentivírus de primatas. Enquanto que o HIV-2 é restrito no oeste da África, Portugal, Índia, Coréia e Filipinas, o HIV-1 é prevalente em todo o mundo e, portanto, é o responsável pela pandemia de HIV (HU *et al*, 1996).

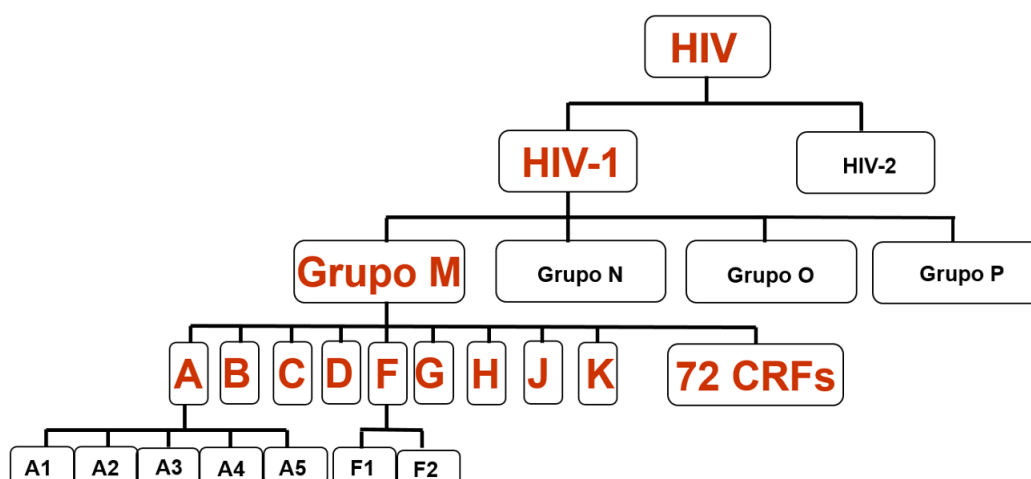


FIGURA 4 Representação esquemática da classificação do HIV.

O HIV-1 é classificado em três grupos filogenéticos principais, de acordo com a sequência de nucleotídeos: o grupo M (*major*), o grupo O (*outlier*), o grupo N (*new* ou *non-M/non-O*) e o grupo P (*new-group*) (PLANTIER *et al*, 2009; VALLARI *et al*, 2010). O grupo M é o prevalente no mundo e é subdividido em nove subtipos virais: A, B, C, D, F, G, H, J e K, e cinco sub-subtipos do subtipo A: A1, A2, A3, A4 e A5 e dois sub-subtipos do subtipo F: F1 e F2, todos originados na África Central (VIDAL *et al*, 2006). O grupo O do HIV-1 tem uma maior prevalência na África Central e casos isolados na Europa e Américas. O grupo N do HIV-1 é restrito ao centro-oeste africano (THOMSON *et al*, 2002). O grupo P foi descrito em Camarões (VALLARI *et al*, 2010).

O HIV-1 apresenta uma incrível variabilidade genética, comum aos vírus RNA (LUCIW *et al*, 1984). A imensa diversidade genética do HIV-1 deve-se à alta taxa de replicação, com uma produção estimada de 10^9 a 10^{10} vírions por dia, à propensão de erros da enzima transcriptase reversa (TR) e aos eventos de recombinação que podem acontecer durante a replicação viral (WEI *et al*, 1995; RAMIREZ *et al*, 2008). Além disso, a alta variabilidade genética do HIV-1 resulta em uma população com inúmeras variantes mutantes não idênticas, mas proximamente relacionadas, denominadas *quasispecies* (DOMINGO *et al*, 1998).

Assim como outros retrovírus, o HIV-1 sofre frequente recombinação genética quando duas cepas infectam a mesma célula do hospedeiro, gerando as formas recombinantes circulantes (CRFs). As CRFs são definidas por um mesmo evento de recombinação genética com dois ou mais subtipos na mesma região genômica analisada e, identificadas em no mínimo três indivíduos sem vínculo epidemiológico (NÁJERA *et al*, 2002; SMYTH *et al*,

2012). Esse mecanismo promove uma fonte adicional de diversidade do HIV-1. Atualmente existem 72 CRFs registradas no banco de dados de Los Alamos HIV, sendo 9 CRFs identificadas em pacientes do Brasil (www.hiv.lanl.gov).

Globalmente, o subtipo C do HIV-1 é o prevalente, principalmente na África do Sul e Oriental, representando cerca de 50% de todas as infecções por HIV no mundo. Na Europa e Américas, o subtipo B é o frequente representando em torno de 12% das infecções (REQUEJO, 2006; HEMELAAR *et al*, 2011; HUANG *et al*, 2012).

No Brasil, o subtipo B é o prevalente na maioria das regiões, seguido das formas recombinantes envolvendo os subtipos B e F1, poucos casos de subtipo F1, subtipo C, subtipo D e B/C (BRINDEIRO *et al*, 2003; COUTO-FERNANDEZ *et al*, 2006; GUIMARÃES *et al*, 2008; CARDOSO *et al*, 2009; SÁ-FILHO *et al*, 2009; SANABANI *et al*, 2010; TEIXEIRA *et al*, 2010; CARVALHO *et al*, 2011; FERREIRA *et al*, 2011; CUNHA *et al*, 2012; MELO *et al*, 2012; PESSOA *et al*, 2014a; PESSOA *et al*, 2014b; MOURA *et al*, 2015a). Somente na região sul do país, o subtipo C é o prevalente, seguido da forma recombinante BC (SANTOS *et al*, 2007; GRAF; PINTO, 2013; LIBRELOTTO *et al*, 2015). Estudos realizados na região centro-oeste mostram maior frequência do subtipo B, seguido de formas recombinante B/F1, subtipo F1 e C (CARDOSO *et al*, 2009; CARDOSO; STEFANI, 2009; CARDOSO *et al*, 2010; FERREIRA *et al*, 2011; PFRIMER *et al*, 2012; SILVEIRA *et al*, 2012; ALCÂNTARA *et al*, 2012; ALCÂNTARA *et al*, 2013; REIS *et al*, 2014).

A alta variabilidade genética do HIV-1 e a presença de *quasispecies* apresentam impacto direto na epidemia de HIV/aids no mundo todo. Isso mostra a necessidade do monitoramento desta diversidade para o auxílio no controle da epidemia e de tomada de decisões de políticas de saúde pública em relação à prevenção e ao tratamento da infecção.

1.6 Curso Clínico da Infecção pelo HIV-1

A infecção pelo HIV-1 apresenta um amplo espectro clínico, que vai desde uma fase inicial de sinais e sintomas clínicos inespecíficos até uma fase mais avançada com sintomatologias mais exuberantes (FIGURA 5) (COHEN *et al*, 2011).

A transmissão do HIV-1 se dá, na maioria das vezes, mediante a exposição da mucosa ao vírus por via sexual e, em uma minoria das vezes por inoculação intravenosa (parenteral), percutânea ou vertical (mãe para filho). A alta carga viral plasmática, muitas vezes, representa a carga viral em outros tecidos e, portanto, está diretamente relacionada à uma maior taxa de transmissão (MELLORS *et al*, 1995; HOLLINGSWORTH *et al*, 2008).

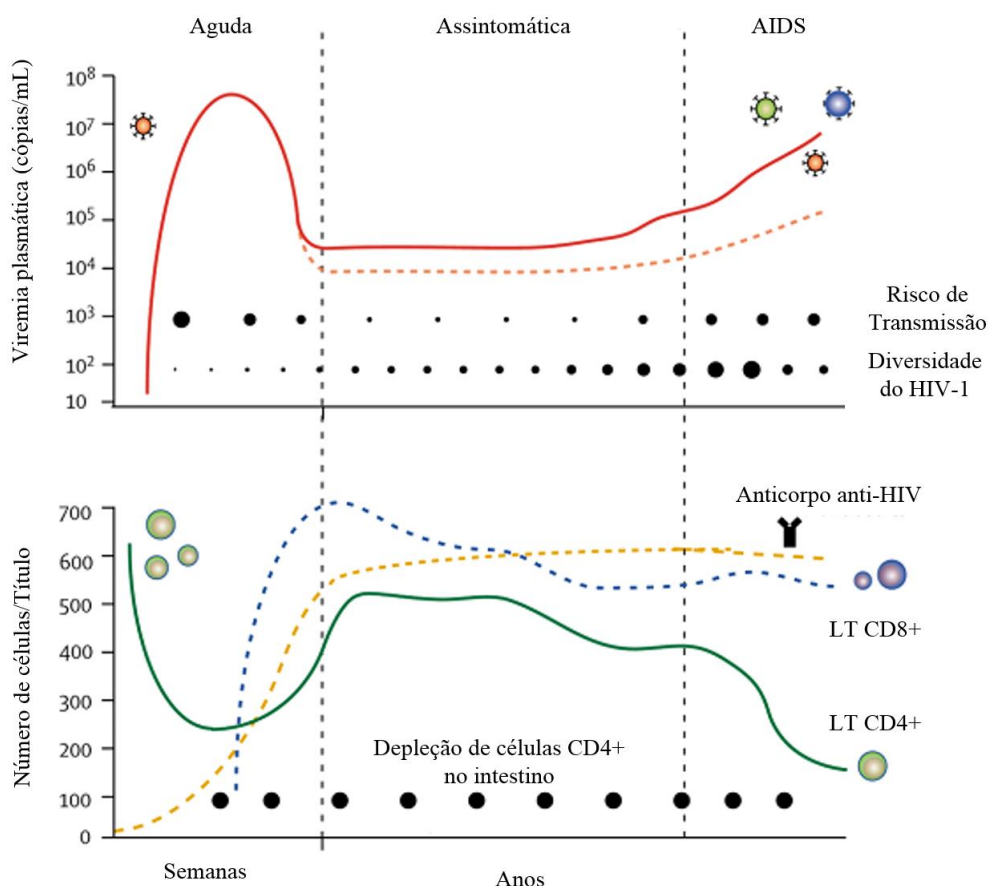


FIGURA 5 Curso clínico da infecção pelo HIV-1 definido pelo nível de replicação viral e número de células T CD4+.

(Adaptada de SIMON *et al*, 2006)

Em poucos dias após a transmissão, independente da via de exposição e das células infectadas, primeiramente, dá-se início à fase aguda da doença, ocorrendo a replicação viral na mucosa, submucosa e tecidos de drenagem linforreticular (PIGUET; BLAUVELT, 2002). Ao conjunto de manifestações clínicas presentes na infecção aguda dá-se o nome de síndrome retroviral aguda (SRA) que costuma ocorrer entre a primeira e terceira semana após a infecção. Nem todos os indivíduos apresentam manifestações inerentes à infecção aguda, muitos são assintomáticos. Quando sintomática, a SRA é constituída, em geral, de febre, adenopatia, faringite, exantema, mialgia e cefaleia. Em alguns casos, pode-se detectar ainda esplenomegalia, letargia, astenia e depressão. Esta síndrome é autolimitada e os sintomas geralmente desaparecem em torno de três a quatro semanas. No entanto, manifestações clínicas intensas e prolongadas (acima de 14 dias) estão intimamente associadas com a progressão mais rápida da doença (DAAR *et al*, 2001). Dificilmente o diagnóstico da infecção

pelo HIV é feito nesta fase, pois a sorologia pode ser negativa durante a infecção aguda. Somente ensaios de biologia molecular baseados na detecção viral podem ser confirmatórios. Por esse motivo, nessa fase, os sintomas são facilmente atribuídos a outras doenças virais (PEDERSEN *et al*, 1989; DAAR *et al*, 2001).

Após a fase aguda, segue-se a fase de latência clínica do HIV-1, quando o sistema imune monta respostas imunológicas que parcialmente podem controlar a infecção e a produção viral. Assim, pode haver queda da viremia, contagem de células T CD4⁺ acima de 350 células/mm³, variável de paciente para paciente, e, ainda pode permanecer a linfadenopatia e presença de infecções mais comumente causadas por bactérias (GESKUS *et al*, 2007).

A infecção persistente de células em reservatórios logo após a exposição ao HIV são obstáculos para o controle da doença. Nesta fase da infecção, a replicação viral é mantida nos órgãos linfoides, principalmente no tecido linfoide intestinal, levando a uma lenta e gradativa depleção de células CD4⁺ no intestino (BRENCHLEY *et al*, 2004; MEHANDRU *et al*, 2004). Logo, podem ocorrer danos nas mucosas, principalmente na superfície da mucosa gastrointestinal, fazendo com que a microbiota intestinal se mova do lúmen intestinal para outros órgãos, caracterizando a translocação microbiana (BRENCHLEY *et al*, 2006). A translocação microbiana pode indicar a progressão da doença e, por isso, na ausência de tratamento, pode ocorrer aumento acentuado dos níveis plasmáticos de RNA viral e decaimento de células CD4⁺ (BRENCHLEY *et al*, 2006; SIMON *et al*, 2006). Reservatórios anatômicos, como o sistema nervoso central e pulmões também podem ser santuários de replicação viral. Nesses locais, dificilmente os antirretrovirais (ARVs) conseguem atingir uma concentração ideal devido a uma penetração incompleta. Assim, nesses locais, pode haver persistência do HIV em células de longa vida em estado latente (ZAIKOS; COLLINS, 2014).

Com a evolução da doença, a fase crônica da infecção é caracterizada por sintomas constitucionais (febre, perda ponderal, sudorese noturna, fadiga), diarreia, alterações neurológicas, infecções bacterianas de repetição, lesões orais e infecções por herpes zoster, entre outras. Além disso, podem surgir doenças oportunistas, como por exemplo, as mais comuns, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, neurotoxoplasmose, neurocriptococose, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada e retinite por citomegalovírus (CMV) (PEDERSEN *et al*, 1989; THOMAS; LIMPER, 2004; GALISTEU *et al*, 2015). Esta fase de imunodeficiência avançada também pode acarretar o surgimento de neoplasias e manifestações não infecciosas causadas por danos diretos do HIV a certos órgãos como miocardiopatia, nefropatia e neuropatias (JUSTICE, 2010; DEEKS, 2011). Dessa maneira,

nesta fase sintomática, a doença já evolui para a aids, e associada ao grau de imunodeficiência pode provocar a morte do paciente na ausência de tratamento.

1.7 Diagnóstico e Monitoramento da Infecção pelo HIV-1

Os ensaios laboratoriais para a detecção do HIV são empregados para fins de triagem sorológica nos bancos de sangue para transfusões sanguíneas e seus hemoderivados, órgãos para transplante, estudos de vigilância epidemiológica, realização do diagnóstico e monitoramento da infecção pelo HIV. Quando usados para realização de diagnóstico, eles se dividem em testes de triagem e testes confirmatórios (BUTTÒ, 2010).

No Brasil, o fluxograma para o diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV consta no documento: “Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV/Ministério da Saúde, 2014” (BRASIL, 2014b). Em indivíduos acima de 18 meses, é preconizado o uso de 2 ou mais testes de triagem, em série ou sequenciais, cujo objetivo é aumentar o valor preditivo positivo de um resultado reagente. Os testes de triagem mais comumente utilizados são o ensaio imunoenzimático (ELISA) de 3ª e 4ª geração e os testes de imunocromatografia (testes rápidos). Assim, o resultado reagente no primeiro teste de triagem deve ser sempre confirmado com um segundo teste, diferente do primeiro. Em geral, o primeiro teste de triagem de escolha é um teste mais sensível e o segundo, um teste mais específico. Por outro lado, o resultado não reagente é liberado com base em um único teste de triagem, com a ressalva de que caso persista a suspeita de infecção pelo HIV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta da primeira amostra.

Os testes confirmatórios são utilizados para confirmar o resultado reagente dos testes de triagem sequenciais. Porém, deve-se ressaltar que são ensaios sorológicos, ou seja, baseados na detecção de anticorpos. Os testes confirmatórios incluem o ensaio de imunofluorescência indireta, *immunoblot* ou *Western blot*. Para os ensaios de *Western blot* e *immunoblot*, a amostra é considerada reagente para o HIV quando apresentar reatividade em pelo menos duas das seguintes proteínas: p24, gp41, gp120 e gp160.

O diagnóstico da infecção pelo HIV em crianças nascidas de mães soropositivas (menores de 2 anos de idade) é feito pelo uso de testes moleculares para identificação de RNA ou DNA proviral, em função da transferência passiva de anticorpos IgG pela placenta, cuja permanência na circulação pode ocorrer até 24 meses de idade.

Uma vez confirmada a infecção pelo HIV, o monitoramento da infecção deve ser iniciado baseando-se na presença de sinais clínicos de imunodeficiência, contagem de células

T CD4⁺ e quantificação da carga viral plasmática, como os principais parâmetros. A contagem de células T CD4⁺ é vista desde o início da epidemia como um parâmetro laboratorial preditivo do prognóstico da infecção pelo HIV, além de ser um ótimo indicador do risco de infecções oportunistas, principalmente em pacientes sintomáticos. Os valores da contagem de células T CD4⁺ auxiliam na necessidade de modificação da terapia e tem uma boa correlação com a resposta ao tratamento. É também usada para definição da necessidade de quimioprofilaxia para doenças oportunistas como pneumocistose e neurotoxoplasmose (MOORE *et al*, 2019).

Outro importante marcador clínico para o monitoramento do paciente com HIV é a quantificação da carga viral plasmática que detecta o RNA do HIV, sendo mais alta na infecção primária e mais baixa na fase crônica, existindo uma relação direta entre a quantidade de HIV encontrada e a rapidez com que a infecção progride (GRENNAN *et al*, 2012). Assim, é extremamente útil para avaliar a progressão da doença, indicar quando iniciar o tratamento e determinar a eficácia desta. Portanto, a quantificação da carga viral do HIV e a contagem de linfócitos T CD4⁺ é indicada a cada 6 meses pelo protocolo brasileiro, desde que o paciente apresente estabilidade imunológica (BRASIL, 2015).

1.8 Tratamento da Infecção pelo HIV-1

O tratamento da infecção pelo HIV tem como principal objetivo a redução da carga viral a níveis indetectáveis (< 50 cópias/mL) e melhorar o funcionamento do sistema imunológico, retardando a evolução da doença e prolongando a sobrevida dos pacientes, além de reduzir a transmissão do HIV (DETELS *et al*, 1998). Para que estes objetivos sejam alcançados, o tratamento deve ser feito de forma rigorosa e, no Brasil é orientado pelo “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos/Ministério da Saúde” de 2015 (BRASIL, 2015). O acesso ao tratamento ARV (TARV) de forma gratuita a todos os pacientes com infecção pelo HIV é parte das recomendações realizadas pelo Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids/Ministério da Saúde (PN DST Aids/MS) desde o ano de 1996. Até o ano de 2014, 382.797 pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) receberam tratamento no Brasil (UNAIDS, 2015).

Desde 2013, o protocolo brasileiro recomenda início imediato de TARV em todas as PVHA independente da contagem de células CD4⁺ considerando a motivação destas pessoas (BRASIL, 2015). O objetivo do tratamento imediatamente após o diagnóstico tem como

intuito diminuir o risco de imunossupressão, já que o sistema imune pode ainda estar preservado, além de também reduzir a transmissão do HIV. No entanto, ainda não se sabe os riscos da introdução imediata do tratamento em longo prazo. O estudo START (*Strategic Timing of Antiretroviral Treatment*) promovido pelo NIH-EUA, que se iniciou em 2011 e tem previsão de término em 2016, vem realizando um grande ensaio clínico randomizado com PVHA de 35 países, incluindo pacientes do Brasil, para determinar os benefícios da TARV precoce (www.nih.gov/news/health/may2015/niaid-27.htm). Ao término desta pesquisa, evidências científicas concretas serão apresentadas em relação ao real benefício da TARV em indivíduos assintomáticos, além da resposta à adesão, efeitos adversos em longo prazo, fatores de risco para doenças não relacionadas à aids, qualidade de vida e avaliação da transmissibilidade do HIV.

Em casos que o paciente não se encontra motivado a iniciar o tratamento, é mandatório, de acordo com o protocolo brasileiro para o tratamento da infecção pelo HIV que indivíduos assintomáticos e com contagem de células T CD4⁺ > 500 células/mm³ devem iniciar a TARV nas seguintes condições: coinfeção HIV-vírus da hepatite B (HBV) com indicação para tratamento de hepatite B ou coinfeção HIV- vírus da hepatite C (HCV), neoplasias não definidoras de aids com indicação de quimioterapia ou radioterapia, doença cardiovascular estabelecida ou risco cardiovascular elevado e carga viral do HIV acima de 100.000 cópias/mL. Da mesma maneira, deve-se iniciar a TARV em pacientes com contagem de células T CD4⁺ ≤ 500 células/mm³ e em indivíduos sintomáticos, incluindo tuberculose ativa, independente da contagem de células T CD4⁺. A TARV também está indicada para todas as gestantes, independente de sintomas ou da contagem de células T CD4⁺, recomendando ser mantida após o parto (BRASIL, 2015).

Entende-se como pacientes sintomáticos aqueles com manifestações clínicas atribuídas diretamente ao HIV (nefropatia, alterações neurológicas e cardiomiopatia associada ao HIV) e/ou presença de doenças definidoras de aids como perda ponderal maior que 10%, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, tuberculose extrapulmonar, sarcoma de Kaposi, neurotoxoplasmose, criptococose extrapulmonar, entre outras (BRASIL, 2015).

Atualmente existem disponíveis seis classes de drogas ARVs para o tratamento da infecção pelo HIV e cada uma delas tem como alvo etapas do ciclo de replicação viral. Os inibidores da TR incluem os inibidores análogos a nucleosídeos e nucleotídeos (NRTI- *Nucleotide and Nucleoside Analogs Reverse Transcriptase Inhibitors*) e os inibidores não análogos a nucleosídeos (NNRTI-*Non-Nucleoside Analogs Reverse Transcriptase Inhibitors*). Estes agem inibindo diretamente e indiretamente a transcrição e a síntese de DNA (ESNOUF

et al, 1997; ROBBINS *et al*, 1998). Os ARVs aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e disponíveis no Brasil para as classes NRTI e NNRTI estão descritos no QUADRO 1.

QUADRO 1 Antirretrovirais Aprovados pelo FDA e disponíveis no Brasil.				
NRTI	NNRTI	IP	IE	INI
Abacavir (ABC)	Efavirenz (EFV)	Atazanavir (ATV)	Enfurvitida (ENF;T-20)	Raltegravir (RAL)
Didanosina (ddI)	Etravirina (ETR)	Darunavir (DRV)	Maraviroc (MVC)	
Lamivudina (3TC)	Nevirapina (NVP)	Fosamprenavir (FPV)		
Tenofovir (TDF)		Lopinavir (LPV)		
Zidovudina (AZT)		Ritonavir (RTV)		
		Tipranavir (TPV)		

IE: Inibidores de Entrada; INI: Inibidores da Integrase; IP: Inibidores da Protease; NNRTI: Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos a Nucleosídeos; NRTI: Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos a Nucleosídeos e Nucleotídeos.

Os inibidores da PR (IP) atuam na enzima PR, bloqueando a fragmentação proteolítica das poliproteínas e a maturação dos vírions. Isso resulta na liberação de partículas virais que são incapazes de infectar novas células (CLAVEL; HANCE, 2004). Os ARVs disponíveis no Brasil para a classe de IP estão descritos no QUADRO 1.

Os inibidores da IN (INI) bloqueiam a atividade da enzima IN, responsável pela interação do DNAC viral ao DNA da célula hospedeira (NAIR; CHI 2007). Os ARVs disponíveis no Brasil para a classe de INI estão descritos no QUADRO 1.

Os inibidores de entrada (IE) agem impedindo a entrada do HIV nas células hospedeiras de diferentes formas: a classe dos inibidores de fusão tem como ação o impedimento da fusão do vírus com a célula e a classe dos antagonistas do co-receptor CCR5 agem impedindo a interação da gp120 ao co-receptor CCR5 expresso pelos monócitos/macrófagos e células dendríticas e, portanto, não possuem atividade contra variantes virais com tropismo ao CXCR4 (CERVIA; SMITH *et al*, 2003; WESTBY; VAN DER RYST, 2005). Os ARVs disponíveis no Brasil para a classe de IE estão descritos no QUADRO 1.

De acordo com o protocolo brasileiro para o tratamento do HIV/aids, a terapia inicial deve sempre conter a presença de duas classes de ARVs, sendo dois ARVs da classe NRTI associados a um ARV da classe NNRTI, sendo a combinação de esquema de primeira linha o TDF+3TC+EFV. Desde o ano de 2014, o PN DST Aids/MS disponibiliza esse esquema em uma única dose diária, com apenas 1 comprimido/dia, também conhecido como 3 em 1 (TDF+3TC+EFV) e o 2 em 1 (TDF+3TC). Essas combinações visam favorecer a adesão ao tratamento por PVHA, além de serem esquemas que proporcionam alta supressão viral. A associação de TDF+3TC apresenta vantagem em relação ao perfil de toxicidade favorável em

relação à lipoatrofia e à toxicidade hematológica quando comparada ao AZT, além de permitir uma única dose diária. Esse esquema é também recomendado na coinfeção HIV-HBV (LAKE; CURRIER, 2010). No entanto, para pacientes com doença renal pré-existente, devido a sua nefrotoxicidade, o TDF é contraindicado, sendo substituído pelo AZT, como primeira opção, seguido do ABC e ddI (POST *et al*, 2010).

Quanto ao uso do EFV (NNRTI), este apresenta melhor perfil de toxicidade, maior comodidade posológica, maior taxa de adesão em longo prazo, alta inibição da replicação viral, maior efetividade e maior durabilidade da supressão viral. Apesar de ser uma droga com essas características, apresenta altas taxas de toxicidade relacionadas ao sistema nervoso central e uma possível associação com suicídio. Devido a esses efeitos adversos, em países desenvolvidos como EUA o EFV não faz parte dos esquemas de primeira escolha. Na contraindicação ou intolerância ao EFV, a NVP é a próxima opção (DE BEAUDRAP *et al*, 2008).

Quando o uso de NNRTI for contraindicado, deve-se instituir a segunda linha de terapia com uso de um IP, de modo que permaneça o seguinte esquema: 2 NRTI+IP/com reforço de RTV (IP/r). O LPV/r é o IP preferencial devido a sua coformulação com RTV, experiência de uso, maior número de estudos a longo prazo, potência e durabilidade do esquema, além de menor custo. Alternativamente ao uso de LPV/r tem-se o ATV/r e FPV/r (ERON *et al*, 2006). A terapia ARV altamente ativa (HAART) é definida como a combinação de 3 ou mais drogas ARVs.

Enquanto o protocolo brasileiro para o tratamento do HIV/aids recomenda drogas de baixa barreira genética (como o EFV) e com alto perfil de nefrotoxicidade (como o TDF) e neurotoxicidade (como o EFV) como primeira escolha, *guidelines* americanos preconizam para início de tratamento, regimes contendo INI e IP/r de menor toxicidade e alta barreira genética como dolutegravir (DTG) e darunavir (DRV) (<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>).

Durante o uso da TARV, inúmeros fatores podem estar associados à falha aos ARVs (falha terapêutica), como por exemplo, baixa adesão ao tratamento, potência virológica insuficiente, fatores farmacológicos e presença de mutações de resistência às drogas. A falha terapêutica tem como principal parâmetro a falha virológica. A falha virológica é caracterizada por carga viral confirmada acima de 400 cópias/mL após 24 semanas ou acima de 50 cópias/mL após 48 semanas de tratamento ou ainda, para indivíduos que atingiram supressão viral completa, por rebote confirmado de carga viral acima de 400 cópias/mL (GALLANT, 2007). Após suspeita de falha virológica, a viremia deve ser confirmada em coleta consecutiva após intervalo de quatro semanas da anterior. A falha virológica leva a

deterioração clínica e imunológica, podendo surgir sintomas constitucionais e doenças oportunistas. A falha imunológica caracteriza-se pelo declínio progressivo da contagem de células T CD4⁺, enquanto que, a falha clínica se expressa por meio de infecções oportunistas (TURNER *et al*, 1994).

Na suspeita de falha virológica deve-se proceder ao teste de genotipagem para investigar a presença de mutações de resistência aos ARVs e assim proceder à escolha de terapia de resgate. Os ARVs de terceira linha, como alguns IP (DRV e TPV), NNRTI (ETR), INI (RAL) e IE (ENF e MVC) devem ser indicados somente para pacientes em falha virológica com intuito de resgate e estes devem apresentar resistência a pelo menos um ARV de cada uma das três classes (NRTI, NNRTI e IP), detectada em genotipagem realizada há menos de 12 meses. O esquema de resgate deve ter pelo menos um ARV que seja sensível no teste de genotipagem para associar ao medicamento de terceira linha (BRASIL, 2015).

1.9 Resistência do HIV-1 aos Antirretrovirais

A presença de mutações que reduzem a suscetibilidade do HIV aos ARVs define resistência viral (SHAFER, 2002). A nomenclatura das mutações baseia-se nas diferenças dos aminoácidos de uma sequência de referência, a sequência HXB2 do subtipo B do HIV-1 (número de acesso ao GenBank, K03455), pois, esta contém os aminoácidos mais comuns em cada posição do subtipo B do HIV-1 (KORBER *et al*, 1998). Assim, uma mutação é representada por uma letra referente ao aminoácido consenso, seguido do número da posição do códon e da letra referente ao aminoácido da mutação. Por exemplo, a mutação M184V, significa que na posição do códon 184, o aminoácido metionina (M) do consenso foi substituído pelo aminoácido valina (V).

A resistência aos ARVs é identificada em mais de 90% dos casos de falha virológica (SUCUPIRA *et al*, 2001; HUANG *et al*, 2008). As maiores causas da resistência são falta de adesão ao tratamento e tratamentos subótimos (DEEKS *et al*, 2001; JOHNSON *et al*, 2007). Apesar dos grandes avanços na TARV e das altas taxas de sucesso com o seu uso, em torno de 80%, a resistência às drogas permanece um importante obstáculo no controle efetivo da infecção pelo HIV-1, levando à necessidade de alterações nos esquemas de ARV. Deve-se detectar precocemente a falha virológica, sendo fundamental a escolha adequada e oportuna do novo tratamento, minimizando assim as consequências da supressão viral parcial ou incompleta (DE LUCA *et al*, 2015). Atualmente, devido ao grande arsenal de ARVs

existentes, a supressão virológica se tornou possível na maioria dos pacientes que apresentam falha virológica.

As mutações relacionadas à resistência aos ARVs podem ser classificadas como mutações principais ou secundárias/acessórias. As mutações principais situam-se no sítio ativo da enzima ou em local próximo e alteram a ligação do ARV, reduzindo a sua ação. As mutações secundárias ou acessórias estão presentes como polimorfismos, ou seja, substituições que podem ocorrer frequentemente em vírus não expostos à pressão seletiva da droga. Estas podem também surgir para melhorar a capacidade replicativa do vírus já contendo uma mutação principal. Em alguns casos, quando associadas às mutações primárias, as mutações acessórias podem reduzir a suscetibilidade à droga (SHAFER, 2002; SPIRA *et al*, 2003).

A resistência aos ARVs é classificada como resistência primária/transmitida ou resistência secundária. A resistência primária/transmitida ocorre em pacientes que nunca fizeram uso de ARVs e essas cepas resistentes podem ser adquiridas e transmitidas no momento da infecção (BODEN, 1999; BUCHACZ *et al*, 2015). Menos frequentemente, a resistência primária pode ocorrer pela geração espontânea de mutações devido à alta de erros da TR no momento da replicação viral, que pode acumular uma mutação nucleotídica por ciclo de replicação, resultando nas populações de *quasispecies* do HIV-1. Essas variantes virais podem ter a capacidade de se evadir do sistema imune, aumentando ainda mais o desenvolvimento de resistência aos ARVs (BODEN, 1999; COFFIN, 1995). A presença de resistência primária pode substancialmente comprometer a eficácia dos regimes terapêuticos de primeira linha em pacientes virgens de tratamento.

A resistência secundária ocorre em pacientes em uso de TARV como consequência da pressão seletiva dos ARVs.

O contínuo uso de TARV tem tornado a emergência de resistência um grande desafio. Se os regimes de ARVs não são efetivos, as mutações de resistência se tornam comuns, levando a um aumento de falhas terapêuticas, transmissão de vírus resistentes e diminuição no número de opções terapêuticas e expectativa de vida (LIÉGEOIS *et al*, 2012). A barreira genética à resistência pode também ser responsável pelo surgimento de resistência do HIV-1 a determinado ARV. A barreira genética é determinada pela quantidade de mutações necessárias para conferir resistência a uma determinada classe ARV e a facilidade ou frequência cuja mutação se desenvolve (TANG; SHAFER, 2012). Algumas classes de ARVs possuem baixa barreira genética, ou seja, um pequeno número de mutações pode conferir resistência a toda a classe de ARV. Assim ocorre para a classe dos NNRTIs, da qual,

uma única mutação pode reduzir a suscetibilidade a toda classe dos NNRTIs (FIGURA 7). E em seguida, são as classes dos NRTIs, o INI (RAL) e o IE (ENF), da qual um pequeno número de mutações pode conferir resistência a maioria dos ARVs dessas classes. Os IPs e o IE (MVC) apresentam alta barreira genética, ou seja, é necessário acúmulo de múltiplas mutações para causar redução da suscetibilidade e, conseqüentemente conferir resistência a essas classes de ARVs. Dessa maneira, a barreira genética à resistência pode influenciar na potência do ARV e por isso, faz-se necessário o monitoramento virológico na rotina clínica, mantendo a preocupação com a emergência de alto nível de resistência durante a TARV.

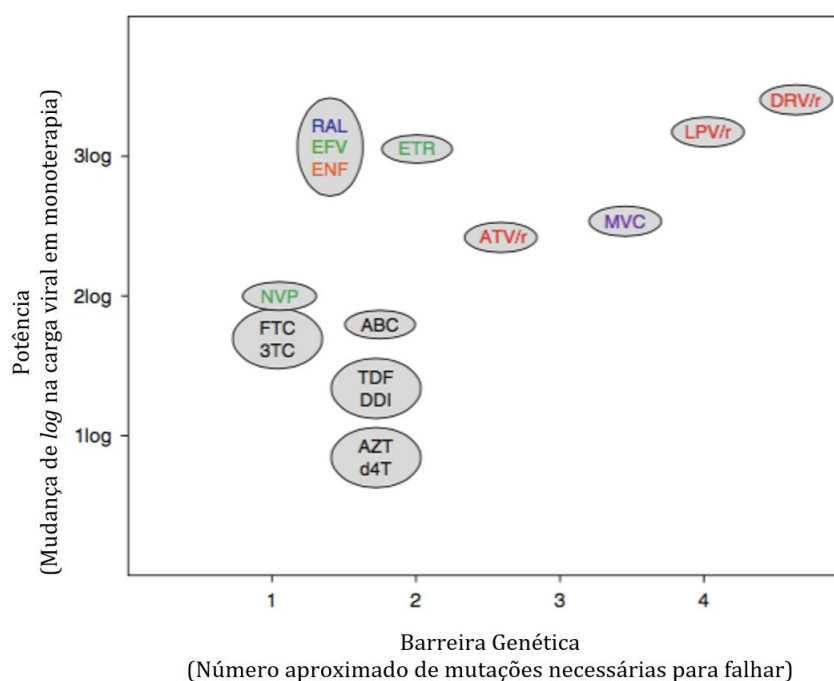


FIGURA 6 Barreira genética à resistência e Potência dos ARVs.
(Adaptada de TANG; SHAFER, 2012)

Estudos de prevalência de resistência em pacientes com falha terapêutica em uso de HAART em países como os EUA mostram que 76% dos pacientes possuem mutações de resistência para um ou mais ARVs (RICHMAN *et al*, 2004). Outras pesquisas recentes na Europa e EUA mostram que a resistência secundária em pacientes com falência virológica recebendo HAART vem diminuindo com o constante monitoramento virológico dos pacientes (VERCAUTEREN *et al*, 2009; VON WYL *et al*, 2009; DE LUCA *et al*, 2013; YANG *et al*, 2015).

No Brasil, a prevalência de resistência secundária varia de 15% a 98% (SUCUPIRA *et al*, 2001; BRINDEIRO *et al*, 2002; TANURI *et al*, 2002; CERQUEIRA *et al*, 2004a; CERQUEIRA *et al*, 2004b; MACHADO *et al*, 2004a; MACHADO *et al*, 2004b; CAVALCANTI *et al*, 2007; CARDOSO; STEFANI, 2009; CARDOSO *et al*, 2010;

ALCÂNTARA *et al*, 2012). Estudos realizados nos estados do Distrito Federal de São Paulo mostrou uma prevalência de 80 e 97% de resistência secundária, respectivamente, sendo que a maioria dos isolados apresentavam mutações de resistência secundária nos genes da PR e TR. É também observado no Brasil, maioria de mutações de resistência associadas aos NRTI e NNRTI, o que demonstra o intenso uso dessas classes de drogas em esquemas de primeira linha (SUCUPIRA *et al*, 2001; TANURI *et al*, 2002).

Os testes de genotipagem para detecção de resistência aos ARVs têm se mostrado preditor de falência virológica. Alguns pacientes podem apresentar mutações de resistência em vigência da HAART, mesmo apresentando supressão viral sustentada ou baixa viremia (de 200 a 1.000 cópias/mL) (HARRIGAN; COTE, 2000; DEGRUTOLLA *et al*, 2000; SWENSON *et al*, 2014). Isso sugere que os testes de genotipagem sejam recomendados para indivíduos em TARV que apresentam o primeiro rebote viral, com carga viral entre 50 e 1.000 cópias/mL. No entanto, na prática clínica brasileira, a aplicação do teste de genotipagem pela rede pública só pode ser solicitada em pacientes com falha virológica confirmada, carga viral acima de 1.000 cópias/mL e uso regular de TARV por pelo menos 6 meses (BRASIL, 2015).

A ocorrência de falha virológica em pacientes com baixa viremia, em longo prazo, pode estar associada à falta de adesão ao tratamento (PATERSON *et al*, 2000; PODSADECKI *et al*, 2007). Em relação à TARV, a adesão satisfatória deve ser acima de 95%. No Brasil, o monitoramento da adesão é realizado baseando-se em auto relatos de tomada regulares dos comprimidos e em técnicas de monitoramento eletrônico referente às retiradas dos medicamentos na farmácia e na contagem de comprimidos (ROCHA *et al*, 2011). No entanto, em outros países, a adesão pode também ser evidenciada pela determinação das concentrações plasmáticas das drogas ARVs (HEESWIJK *et al*, 1998; DJABAROUTI *et al*, 2006). A boa aderência à TARV, não só reduz a possibilidade de seleção de vírus resistentes, mas também a ocorrência de doenças relacionadas a aids, as hospitalizações, aumenta a sobrevida do paciente e melhora a qualidade de vida do mesmo.

2 JUSTIFICATIVA

O SAE do município de Jataí atende pacientes HIV+ recém-diagnosticados e em TARV, além de atender pacientes com outras DSTs, como sífilis, hepatite B e C. Atualmente, devido à descentralização dos serviços públicos de saúde para os municípios, a maioria das Secretarias Municipais de Saúde tem autonomia na prestação de serviços de atendimento, diagnóstico e monitoramento do paciente HIV+, no próprio município de residência do paciente, evitando a necessidade do seu deslocamento para a capital do estado. E dessa forma, o município de Jataí é o município sede da regional de saúde do estado de Goiás - Sudoeste II, abrangendo o atendimento à população de mais 9 municípios de sua proximidade.

Dados do Boletim Epidemiológico Nacional de HIV/aids dos últimos sete anos mostraram que o município de Jataí esteve entre as quatro cidades do estado de Goiás, com mais de 50 mil habitantes, com as maiores taxas de detecção de casos de aids. O município de Jataí esteve nas posições 2^a, 1^a, 3^a e 4^a colocada em taxas de detecção de casos de HIV/aids.

Diante deste cenário de altos casos da infecção pelo HIV em Jataí e da interiorização da infecção no Brasil, faz-se necessário estudos para o conhecimento da real prevalência de casos de infecção pelo HIV/aids nessa população. Esse estudo visa contribuir para o entendimento de padrões de distribuição possivelmente relevantes para a compreensão da dinâmica da epidemia do HIV de municípios na região do sudoeste goiano do Brasil e, medidas de prevenção e conscientização da população do interior do país, por meio de ações da vigilância epidemiológica local.

Outra lacuna do conhecimento parte da prevalência de resistência aos ARVs nessa população. No estado de Goiás, vários estudos sobre a caracterização epidemiológica da infecção pelo HIV e resistência aos ARVs foram realizados. De uma forma geral, os grupos de pacientes destes estudos eram provenientes da grande área metropolitana de Goiânia e de alguns municípios do interior do estado que, se deslocavam para a capital para o tratamento da infecção. Porém, com a municipalização dos serviços de saúde, os pacientes têm tratamento gratuito na sua própria regional de saúde. Nessa circunstância, estudos de resistência do HIV-1 aos ARVs realizados estritamente nas grandes capitais brasileiras podem comprometer, mesmo que parcialmente, a real prevalência de pacientes que falham ao tratamento para a infecção pelo HIV. Assim, este estudo poderá também contribuir no conhecimento da diversidade do HIV na população HIV+/aids do sudoeste goiano e no desenvolvimento de estratégias de controle e recomendações no manejo clínico desses pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Este estudo teve como objetivo traçar o perfil clínico-epidemiológico da infecção pelo HIV/aids em pacientes de municípios do sudoeste goiano brasileiro, no período de 2005 a 2015 e; entre os pacientes em TARV no ano de 2015, avaliar o perfil e a prevalência de mutações de resistência secundária do HIV-1 aos ARVs.

3.2 Objetivos Específicos

1. Entre os pacientes com infecção pelo HIV/aids atendidos no SAE do município de Jataí entre o período de 2005 a 2015:
 - a. Descrever variáveis como sexo, idade, ano do diagnóstico da infecção pelo HIV/aids e categoria de exposição;
 - b. Descrever as variáveis clínicas e laboratoriais, como sinais e sintomas ao diagnóstico, doenças oportunistas, contagem de células T CD4⁺ e quantificação da carga viral plasmática.
2. Entre os pacientes em TARV atendidos no SAE do município de Jataí no ano de 2015:
 - a. Identificar os subtipos genéticos do HIV-1 nas regiões da PR e TR;
 - b. Descrever a frequência de polimorfismos do HIV-1 nas regiões da PR e TR;
 - c. Descrever a frequência de mutações associadas à resistência secundária do HIV-1 aos ARVs (IP, NRTI e NNRTI);
 - d. Descrever o perfil de resistência secundária aos ARVs (IP, NRTI e NNRTI);
 - e. Avaliar os esquemas ARVs estabelecidos anterior à genotipagem e possíveis medidas de trocas de esquemas entre pacientes com e sem mutações de resistência.

4 METODOLOGIA

4.1 População de Estudo e Aspectos Éticos

Este estudo é dividido em duas partes de estudo. **Estudo 1:** A primeira parte baseia-se em um estudo descritivo para a avaliação do perfil clínico-epidemiológico da infecção pelo HIV/aids em pacientes que apresentavam evidência comprovada de infecção pelo HIV, segundo as normas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014b), no período compreendido entre os anos de 2005 a 2015. Esses pacientes foram e são assistidos pelo SAE localizado no Centro Médico Municipal Serafim de Carvalho, no município de Jataí/Goiás (município sede da regional de saúde - Sudoeste II). Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFG#926.441 (APÊNDICE 1). Para aqueles pacientes possíveis de ser aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - APÊNDICE 2) o mesmo foi realizado. A coleta dos dados foi realizada a partir dos registros de prontuários médicos e fichas de notificação compulsória dos pacientes atendidos no SAE de Jataí e preenchido um questionário padronizado (APÊNDICE 3). Foram incluídos no Estudo 1 todos os pacientes HIV/aids atendidos no SAE no período acima citado, de ambos os sexos e de todas as idades, totalizando 539 pacientes. Estes foram avaliados quanto ao sexo, mediana de idade, raça, ano de diagnóstico, categoria de exposição, sintomas ao diagnóstico, doenças oportunistas e causa óbito. Os pacientes que vieram ao óbito, transferidos e sem seguimento foram excluídos para a análise das variáveis laboratoriais como mediana da contagem de CD4+ e carga viral de HIV-1, restando 369 indivíduos para esta análise. A figura 7 apresenta o fluxograma da seleção dos prontuários analisados neste estudo.

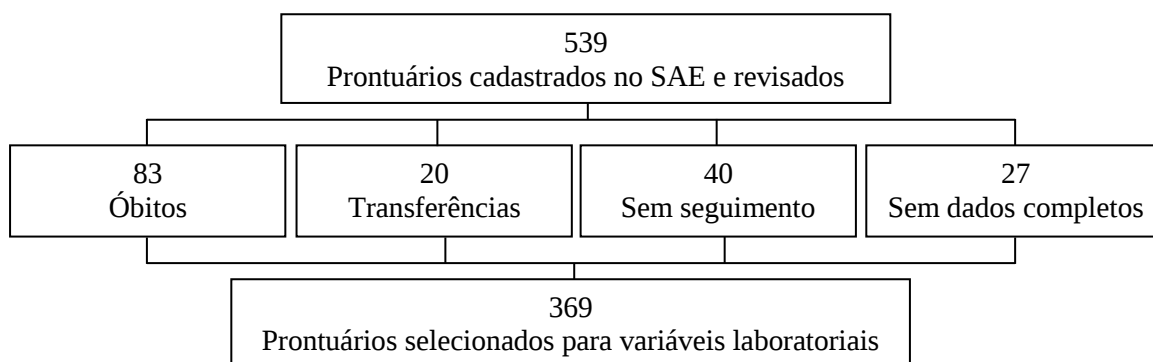


FIGURA 7 Fluxograma de seleção de prontuários de pacientes do SAE de Jataí/Goiás.

A segunda etapa do estudo (**Estudo 2**) envolveu a avaliação da frequência de mutações e o perfil de resistência aos ARVs, bem como a identificação dos subtipos genéticos em isolados de HIV-1 de pacientes atendidos de janeiro a junho de 2015 no SAE de Jataí. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFG#1.009.763 (APÊNDICE 4) e está sendo financiado pelo Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento - CNPq (MCTI/CNPQ/Universal 14/2014).

Os critérios de inclusão para o estudo de resistência aos ARVs foram: pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos de idade, com diagnóstico de infecção aguda ou crônica pelo HIV-1, assintomáticos ou sintomáticos, em uso de TARV, independentes do valor da contagem de células T CD4⁺ e com carga viral plasmática detectável. Incluíram-se também, pacientes do sexo feminino que já receberam a TARV profilática para prevenir a transmissão vertical do HIV. Após consulta médica, os pacientes que aceitaram participar do estudo receberam informações sobre a pesquisa e assinaram o TCLE (APÊNDICE 5). Além disso, todos os pacientes foram submetidos a uma entrevista baseada em um questionário padronizado para a coleta de dados sociodemográficos (APÊNDICE 6).

As variáveis de interesse incluídas para esse trabalho compreendem dados como: sexo, idade ao diagnóstico (em anos completos), cor da pele (brancos, negros, amarelos e pardos), via possível de infecção pelo HIV (sexual, hemotransusão, UDI e transmissão vertical), preferência sexual (heterossexual, homossexual ou bissexual); dados laboratoriais (contagem de células T CD4⁺ e quantificação da carga viral plasmática ao início do acompanhamento clínico no SAE e no momento da coleta para a genotipagem) e dados clínicos (principais manifestações clínicas ao diagnóstico e doenças oportunistas já apresentadas), coinfeção, uso e esquema de TARV, bem como a regularidade de seu uso.

A via possível de infecção pelo HIV foi definida pela presença de variáveis comportamentais relacionadas às possíveis exposições sexuais ao HIV. A variável sintomas clínicos foi definida a partir dos sintomas apresentados na primeira consulta médica. A regularidade ao tratamento foi classificada em regular para aqueles com três ou mais comparecimentos anuais para atendimentos; irregular para aqueles casos com comparecimento menor que três vezes ao ano; abandono de seguimento para aqueles sem comparecimento, no período de um ano ou mais.

4.2 Coleta de Amostra Biológica

Para o estudo resistência aos ARVs e identificação dos subtipos do HIV-1, foram recrutados 26 pacientes no período de janeiro a junho de 2015. Cerca de 10 mL de sangue venoso periférico foram coletados em tubo vacutainer contendo anticoagulante EDTA (Becton & Dickinson®, San Jose, CA, USA). No laboratório de análises clínicas do Centro Médico Municipal Serafim de Carvalho (Jataí/Goiás), uma alíquota de 2 mL de sangue total foi separada e o restante da amostra foi centrifugada (2500 rpm, 20 min) e separados 2 mL de plasma em duas alíquotas. As alíquotas de sangue total e plasma foram estocadas a -80°C no IPTSP/UFG. No mesmo momento da coleta para análise de resistência eram coletados 10 mL de sangue total para realização da contagem de linfócitos CD4+ e quantificação da carga viral plasmática do HIV no Laboratório Central de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (LACEN/SUS/Go).

4.3 Extração do RNA Genômico

A extração do RNA foi realizada através do kit QIAamp® Viral RNA Mini Kit (Qiagen® GmbH, Hilden, Germany), conforme protocolos do fabricante: as partículas virais na amostra de plasma são lisadas pela ação da enzima carrier-RNA e o RNA é precipitado com etanol absoluto (Merck®). O RNA é adsorvido a uma membrana de sílica e posteriormente eluído. As amostras de RNA foram armazenadas à temperatura de -80°C no Laboratório de Imunologia da Aids e da Hanseníase (LIAH) localizado no Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) /UFG – Regional Goiânia.

4.4 Síntese do DNA Complementar Através da Retrotranscrição do RNA

A transcrição reversa do RNA para obtenção do DNAC foi realizada através de reagentes da Invitrogen (Life Technologies®, NY, USA) conforme protocolos do fabricante: a partir da amostra de RNA, a transcrição reversa do RNA em DNAC é realizada com uma mistura de desoxirribonucleotídeos trifosfatados (dNTPs) (desoxiAdenina-dATP, desoxiCitosina-dCTP, desoxiTimina-dTTP e desoxiGuanina-dGTP trifosfatadas), primer randômico e enzima Super Script® III RT. A reação de retrotranscrição é realizada com o período de ciclagem de 25°C por 5 min, 50°C por 60 min seguida de inativação da reação a

80°C por 15 min. As amostras de cDNA foram armazenadas à temperatura de -80°C no LIAH IPTSP/UFG.

4.5 Amplificação do Gene *pol* do HIV-1 Através da Reação de “nested”-PCR

Duas diferentes regiões do gene *pol* do HIV-1 foram alvos de amplificação por “nested”-PCR: o gene completo da PR (sequência HXB2, 2253-2549) e o fragmento de aproximadamente 750 pares de base (pb) do gene da TR (HXB2, 2550-3299).

Na primeira etapa da “nested”-PCR foi utilizado um “mix1” (QUADRO 2) contendo tampões, co-fator, dNTPs, *primers* específicos, Taq DNA polimerase e DNAc obtido por RT-PCR.

Na segunda etapa da “nested”-PCR foi utilizado um “mix2” (QUADRO 3) contendo tampões, co-fator, dNTPs, *primers* específicos, Taq DNA polimerase e o produto da primeira etapa da “nested”-PCR.

QUADRO 2 “Mix1” para a Primeira Etapa da “nested”-PCR.

H ₂ O Ultrapura	33,45 µL
Tampão de PCR 10x	5 µL
MgCl ₂ 50 mM	3,5 µL
Mistura de dNTP 25 mM	0,8 µL
Primer K110 pmoles/µL	1 µL
Primer K2 10 pmoles/µL	1 µL
Taq 5 U/µL	0,25 µL
Amostra de cDNA	5 µL
Volume total	50 µL

(CARDOSO; STEFANI, 2009)

QUADRO 3 “Mix2” para a Segunda etapa da “nested”-PCR.

H ₂ O Ultrapura	71,9 µL
Tampão de PCR 10x	10 µL
MgCl ₂ 50 mM	7 µL
Mistura de dNTP 25 mM	1,6 µL
Primer K110 pmoles/µL	2 µL
Primer K2 10 pmoles/µL	2 µL
Taq 5 U/µL	0,5 µL
Amostra de cDNA	5 µL
Volume total	100 µL

(CARDOSO; STEFANI, 2009)

As duas etapas da “nested”-PCR para a região *pol* do HIV-1 foram realizadas utilizando o seguinte programa de ciclagem: 1 ciclo de 94°C por 1 min, 35 ciclos de 94°C por

45 seg, 55°C por 45 seg e 72°C por 2 min, extensão final de 72°C por 10 min e 4 °C por tempo indeterminado.

As informações sobre as sequências de nucleotídeos dos *primers* utilizados na “nested”-PCR encontram-se no QUADRO 4.

4.6 Eletroforese em Gel de Agarose 1%

Os fragmentos de amplificação obtidos através da amplificação pela “nested”-PCR do gene *pol* do HIV-1 foram analisados por meio de aplicação de uma mistura contendo produto de amplicon e azul de bromofenol puro (Gibco®) ao gel e paralelamente uma mistura de padrão de peso molecular (100 bp Low DNA mass ladder, Invitrogen®) e azul de bromofenol puro (Gibco®). A corrida eletroforética foi realizada em cuba horizontal (Horizon 11-14 e 25-25 Gel Electrophoresis Apparatus, Gibco®, USA) durante 1 h a 100 V, 400 mA em tampão TAE 1x (Gibco®). O gel foi analisado sob luz ultravioleta a 310 nm de comprimento de onda para visualização de bandas fluorescentes.

QUADRO 4 Sequência dos *Primers* de 5' → 3' para o Gene *pol* do HIV-1.

Nome dos Primers	Sequência 5' → 3'	Localização HXB2*	Comprimento (pb)
K1	CAGAGCCAACAGCCCCACCA	2147-2166	20 pb
K2	TTTCCCCACTAACTTCTGTATGTCATTGAC	3309-3338	30 pb
DP10	CAACTCCCTCTCAGAAGCAGGAGCCG	2198-2223	26 pb
DP16	CCTCAAATCACTCTTTGGCAAC	2253-2274	22 pb
DP17	AAAATTTAAAGTGCAGCCAAT	2529-2549	21 pb
DP11	CCATTCTGGCTTTAATTTTACTGGTA	2572-2598	27 pb
RT9	GTACAGTATTAGTAGGACCTACACCTGTC	2469-2598	29 pb
RT1	CCAAAAGTTAAACAATGGCCATTGACAGA	2604-2632	29 pb
F2	GTATGTCATTGACAGTCCAGC	3301-3321	21 pb
F3	TATCAGGATGGAGTTCATAAC	3241-3261	21 pb

* Localização dos *primers* relativo a sequência de referência do HIV-1 (HXB2, K03455).
(CARDOSO; STEFANI, 2009)

4.7 Purificação dos Produtos Amplificados dos Genes *pol* do HIV-1

Os produtos amplificados da segunda etapa da “nested”-PCR foram purificados empregando-se o kit QIAquick® PCR Purification Kit/QIAGEN® (Qiagen® GmbH, Hilden, Germany), conforme protocolos do fabricante: o produto amplificado da segunda etapa da “nested”-PCR em tampão específico é adicionado a uma coluna de sílica para adsorção. E, seguida o produto de PCR amplificado é eluído. As amostras de produto de PCR purificadas foram armazenadas à temperatura de -20°C no LIAH IPTSP/UFG.

4.8 Sequenciamento Automatizado dos Genes *pol* do HIV-1

Os produtos de PCR purificados do gene *pol* do HIV-1 foram submetidos ao sequenciamento automatizado utilizando Big Dye Terminator Sequencing Kit v.3.1 (Applied Biosystems®, CA, USA), baseado no método de Sanger *et al* (1977). Em placas de 96 poços (Applied Biosystems®, CA, USA) são adicionados o produto de PCR purificado em tampão específico, 8 *primers* separadamente (DP10, DP11, DP16, RT9, RT1, RT4, F2 e F3 - Gibco®) e o Big Dye Terminator Sequencing Kit v.3.1 (Applied Biosystems®, CA, USA). A reação de sequenciamento foi realizada em termociclador automático com o seguinte programa de ciclagem: 25 ciclos de 95 °C por 20 seg, 50°C por 15 seg e 60°C por 60 seg. As informações sobre as sequências de nucleotídeos dos *primers* utilizados no sequenciamento encontram-se no QUADRO 4.

Os produtos sequenciados foram submetidos à precipitação com isopropanol e etanol para purificação do material. Em seguida, as amostras foram ressuspensas em formamida Hi-Di (Applied Biosystems® Inc, Foster City, CA, USA), seguida por um período de incubação de 2 min a 95°C para desnaturação da fita dupla de DNA e choque térmico em gelo por 2 min. Finalmente, a leitura dos eletroferogramas foi realizada em sequenciador automático (ABI PRISM® 3130 Genetic Analyzer, Applied Biosystems®) do Laboratório Multiusuário do IPTSP/UFG.

4.9 Análise dos Cromatogramas

Após a obtenção dos cromatogramas, as sequências foram editadas manualmente por comparação de complementaridade dos contigs e alinhadas por meio do programa *Staden Package* 2.0 para Windows (www.staden.sourceforge.net/).

Todas as sequências geradas através da edição manual no programa *Staden Package* foram submetidas às análises de controle de qualidade para garantir ausência de possíveis contaminações entre as amostras (LEARN *et al*, 1996). Esta análise foi realizada pelo programa *HIV Quality Analysis Pipeline* (www.sanbi.ac.za), que testa as sequências para possíveis existências de contaminações usando BLAST (comparação) com um banco de sequências publicadas no GenBank e um “BLAST” com o banco de dados interno do laboratório.

4.10 Análise de Resistência do HIV-1 aos Antirretrovirais

A presença de mutações relacionadas à resistência aos ARVs foi avaliada com a ferramenta de bioinformática do programa da Universidade de Stanford (Stanford HIV Drug Resistance Database - www.hivdb6.stanford.edu) que, define as mutações a partir de diferenças da sequência consenso do subtipo B do HIV-1. Através da análise de similaridade genética, as mutações virais encontradas pela técnica de sequenciamento são interpretadas e fornecem informação do perfil de resistência as drogas ARVs (suscetível, potencial de baixo nível, baixo nível, intermediário e alto nível de resistência). Além disso, a análise de resistência aos ARVs também foi avaliada através da comparação com o banco de dados da Sociedade internacional de Aids dos Estados Unidos da América (IAS-EUA) (WENSING *et al*, 2014). No mês de novembro de 2015, todas as sequências foram submetidas a uma nova análise de resistência, a fim de que os resultados fossem padronizados em um único período.

Todos os laudos dos testes de genotipagem para resistência do HIV-1 aos ARVs foram disponibilizados aos médicos responsáveis e/ou pacientes e integrados ao prontuário médico.

4.11 Análise Genética dos Subtipos do HIV-1

A definição dos subtipos genéticos dos isolados do HIV-1 estudados foi realizada empregando ferramentas de subtipagem do HIV como: programa REGA HIV-1 versão 2.0 (OLIVEIRA *et al*, 2005) e por fim, inferência filogenética.

A construção da árvore filogenética foi realizada através do alinhamento das sequências de estudo com sequências de referência mais representativas dos subtipos puros e recombinantes do grupo M do HIV-1 obtido através do banco de dados Los Alamos HIV Database (www.hiv.lanl.gov/): subtipo B - K03455, AY173956, EF379194, EF379210 e FJ548804; subtipo F1 - AF005494 e DQ358801; subtipo C - U46016, U52953, FJ548791 e FJ5941490. A sequência do vírus SIVcpz foi utilizada como grupo externo. O alinhamento destas sequências referências com as sequências de estudo foi obtido através do programa Clustal X versão 2.0 (THOMPSON *et al*, 1994). O alinhamento foi editado manualmente através do programa BioEdit versão 7.2.5 (HALL, 1999). A árvore filogenética foi construída através do método Neighbor-Joining (NEI; KUMAR, 2002) e modelo evolutivo Kimura 2-parâmetros (KIMURA, 1980) com valor de suporte (*bootstrap*) de 1.000 replicatas, usando o programa MEGA versão 6.0 (TAMURA *et al*, 2013). Os valores de *bootstrap* acima de 70

foram considerados significativos. Todas as sequências dos isolados do HIV-1 obtidas nesse estudo serão depositadas no banco de dados público do GenBank.

4.12 Análise Estatística

Os dados coletados foram transcritos no programa Excel 2013 (Windows® 8.1) e SPSS® 20 (IBM® SPSS® Statistics). Utilizou-se a epidemiologia descritiva para apresentação dos dados, onde foram calculadas frequência, mediana e respectivos intervalos de confiança (IC) de 95% (IC95%) e desvio padrão (DP), quando apropriado, pelos programas Prism 5 (GraphPad®) ou SPSS® 20 (IBM® SPSS® Statistics). Significância estatística (valor de $p < 0,05$) foi avaliada por teste não-paramétricos quando apropriados, com nível de significância de 95%.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da População (Estudo 1)

No Estudo 1 foram analisados 539 prontuários de pacientes infectados pelo HIV/aids atendidos no SAE de Jataí/Goiás entre os anos de 2005 (ano de abertura do SAE), até julho de 2015. O quadro 5 apresenta as principais características dos pacientes HIV+/aids deste estudo estratificada pelo sexo.

A maioria dos pacientes (57,9%) era do sexo masculino e 42,1% de pacientes do sexo feminino. A maioria (55,3%) se autodeclarou como cor parda, seguida de branca (29,7%) e negra (11,9%). Trinta e cinco pacientes tiveram o diagnóstico da infecção pelo HIV-1 antes do ano 2000, 115 pacientes entre os anos de 2001 a 2005, 167 entre os anos de 2006 a 2010 e 209 pacientes entre os anos de 2011 a 2015.

A mediana de idade ao diagnóstico foi de 32 anos (variação de 1 a 74 anos, DP $\pm$ 11,2). De um modo geral, a faixa etária que a infecção pelo HIV-1 predominou foi de 40 a 49 anos (19,5%), seguida da faixa etária de 30 a 34 (18,9%), 19 a 24 (18,2%) e 25 a 29 anos (15,6%). Com a estratificação da faixa etária em relação ao sexo, nota-se maior frequência de casos da infecção pelo HIV-1 em pacientes do sexo masculino com 30 a 34 (20,8%) e 40 a 49 anos (20,5%). E para o sexo feminino entre 19 a 24 (20,3%) e 40 a 49 anos (18,1%).

A categoria da possível via de exposição ao HIV-1 mais importante foi a sexual sem proteção (91,7%), em ambos os sexos. A maioria (80,9%) dos pacientes relatou a preferência heterossexual (196 no sexo masculino e 221 no sexo feminino), 12,7% a preferência homossexual (63 no sexo masculino e 1 no sexo feminino) e 5,2% pacientes do sexo masculino bissexuais. Poucos casos de duas outras possíveis vias de transmissão: 6 casos por via sexual e por compartilhamento de seringas pelo UDI, sendo 5 casos em pacientes do sexo masculino e 1 caso em uma paciente do sexo feminino e 3 relatos de casos por via sexual e hemotransusão (2 casos em pacientes do sexo masculino e 1 caso em uma paciente do sexo feminino). Quatro casos de transmissão da infecção pelo HIV-1 de mãe para filho (transmissão vertical) no sexo feminino foram notificados em Jataí durante os 10 anos de atendimento.

QUADRO 5 Principais características dos pacientes HIV+/aids do sudoeste goiano, atendidos entre os anos de 2005 a 2015, estratificada pelo sexo.

	Masculino n=312 (57,9%)	Feminino n=227 (42,1%)	Total 539 (100%)
Mediana da Idade ^a (mín-máx)	33 (14 - 72)	31 (1 - 74)	32 (1 - 74)
≤ 18	07 (2,2)	13 (5,7)	20 (3,7)
19-24	52 (16,7)	46 (20,3)	98 (18,2)
25-29	47 (15,1)	37 (16,3)	84 (15,6)
30-34	65 (20,8)	37 (16,3)	102 (18,9)
35-39	43 (13,8)	24 (10,6)	67 (12,4)
40-49	64 (20,5)	41 (18,1)	105 (19,5)
50-59	14 (4,5%)	15 (6,6)	29 (5,4)
≥ 60	11 (3,5)	03 (1,3)	14 (2,6)
Raça/Cor ^b			
Branca	94 (30,1)	66 (29)	160 (29,7)
Negra	34 (11)	30 (1,3)	64 (11,9)
Parda	174 (55,8)	124 (54,6)	298 (55,3)
Ano do Diagnóstico ^c			
Antes de 2000	21 (6,7)	14 (6,2)	35 (6,5)
2001-2005	54 (17,3)	61 (26,9)	115 (21,3)
2006-2010	103 (33)	64 (28,1)	167 (31)
2011-2015	127 (40,7)	82 (36,1)	209 (38,8)
Categoria de Exposição ^d			
Sexual	284 (91)	210 (92,5)	494 (91,7)
Sexual + UDI	05 (1,6)	01 (0,4)	06 (1,1)
Sexual + Hemotransusão	02 (0,6)	01 (0,4)	03 (0,6)
Heterossexual	196 (62,8)	211 (93)	407 (80,9)
Homossexual	63 (20,2)	01 (0,4)	64 (12,7)
Bissexual	26 (8,3)	0	26 (5,2)
Transmissão vertical	0	04 (1,8)	04 (0,7)

Mediana de idade ao diagnóstico em anos; mín: mínimo; máx: máximo; UDI: uso de drogas injetáveis; a: sem dados de 20 pacientes (09 do sexo masculino e 11 do sexo feminino); b: sem dados de 17 pacientes (10 do sexo masculino e 07 do sexo feminino); c: sem dados de 13 pacientes (07 do sexo masculino e 06 do sexo feminino); d: sem dados de 32 pacientes (21 do sexo masculino e 11 do sexo feminino).

Grande parte dos pacientes (225; 41,7%) eram sintomáticos ao diagnóstico. O quadro 6 mostra a porcentagem relacionada aos sinais e sintomas apresentados ao diagnóstico dos 225 pacientes. A perda ponderal foi a queixa predominante entre os pacientes (18,1%), seguida de febre (13,5%).

Não havia nenhuma informação em relação aos sinais e sintomas de 145 (26,9%) pacientes ao diagnóstico e 31,3% eram assintomáticos. Neste estudo, 16 pacientes eram coinfectados: 9 pacientes com HCV, 3 com HBV, 3 com hanseníase e 1 com doença de Chagas.

O número de pacientes com alguma infecção oportunista relacionada à aids foi de 177 pacientes (32,8%) (QUADRO 7). Ao longo do curso clínico da infecção, as doenças

oportunistas mais frequentes foram a pneumocistose (9,4%), seguida da neurotoxoplasmose (8,3%). Para 26 pacientes não havia informações sobre doenças oportunistas apresentadas e 359 (66,6%) pacientes não tinham história de doença oportunista em nenhum momento da infecção pelo HIV.

QUADRO 6 Sinais e sintomas ao diagnóstico dos pacientes HIV+/aids do sudoeste goiano.

Sinais e Sintomas	Número (%)
Febre	73(13,5%)
Perda ponderal	98(18,1%)
Sudorese noturna	06 (1,1%)
Fadiga	12 (2,2%)
Cefaleia	15 (5%)
Alterações neurológicas	20 (8,7%)
Diarreia	61 (11,3%)
Lesões orais	11 (2%)
Linfadenomegalia	45 (8,3%)
Dermatite seborreica	12 (2,2%)
Monilíase oral	34 (6,3%)
Infecções Bacterianas de Repetição	14 (2,5%)
Herpes zoster	10 (1,8%)
Lesão genital por HPV	02 (0,3%)
Prurigo do HIV	02 (0,3%)
Meningite Viral	01 (0,1%)
Sífilis	07 (1,2%)
Pneumonia Bacteriana	02 (0,3%)
Úlcera Genital	01 (0,1%)
Herpes Genital	02 (0,3%)
Hanseníase	01 (0,1%)
Tuberculose Pulmonar	01 (0,1%)

QUADRO 7 Doenças oportunistas apresentadas pelos pacientes HIV+/aids do sudoeste goiano.

Doença Oportunista	Número (%)
Pneumonia por <i>P. jiroveci</i>	51 (9,4%)
Neurotoxoplasmose	46 (8,5%)
Tuberculose	25 (4,6%)
Neurocriptococose	13 (2,4%)
Monilíase Oroesofageana	13 (2,4%)
Neoplasias	09 (1,6%)
Histoplasmose	06 (1,1%)
Micobacteriose Atípica	02 (0,3%)
Cryptosporidiose	02 (0,3%)
Isosporíase	02 (0,3%)
Citomegalovirose disseminada	02 (0,3%)
Leishmaniose tegumentar disseminada	02 (0,3%)
Hanseníase	02 (0,3%)
Leishmaniose visceral	01 (0,18%)
Nenhuma doença oportunista	359 (66,6%)
Sem dados no prontuário	26 (4,8%)

Entre os anos de 2005 a 2015, ocorreram 83 óbitos (taxa de letalidade de 15,4%), sendo 51 em pacientes do sexo masculino e 32 em pacientes do sexo feminino, com maior frequência na faixa etária de 40 a 49 anos, em ambos sexos. A aids foi a causa básica do óbito em 50 (60,2%) dos pacientes.

Para a descrição das variáveis laboratoriais, foram excluídos das análises os prontuários de 83 pacientes que vieram a óbito, 20 prontuários de pacientes que foram transferidos para outras regionais de saúde, 40 prontuários de pacientes sem seguimento (abandono de acompanhamento) e 27 prontuários de pacientes que não foi possível resgatar os dados laboratoriais pela falta de registro dos mesmos ou por ter sido uma solicitação recente do exame laboratorial (FIGURA 8). Portanto, de 539 foram mantidos 369 prontuários médicos contendo a maioria das informações dos pacientes para a descrição das variáveis laboratoriais e suas correlações.

A maioria (208, 56,4%) são pacientes do sexo masculino e 161 (43,6%) do sexo feminino. A mediana de idade entre esses pacientes foi de 39 anos (variação de 13 a 75 anos, DP $\pm$ 11,0). Dentre os pacientes incluídos, 64 pacientes não tinham sido expostos à TARV até o momento da avaliação e 305 estão em TARV. Entre os pacientes em TARV, 7 mulheres gestantes estão ou fizeram o uso de terapia profilática durante a gestação. A tabela 1 apresenta as principais características laboratoriais dos pacientes HIV+/aids estratificadas pela exposição à TARV.

TABELA 1 Principais características laboratoriais dos pacientes HIV+/aids do sudoeste goiano, atendidos entre os anos de 2005 a 2015, estratificadas pela exposição à TARV.

	Virgem de TARV 64 (17,3%)	TARV 305 (82,7%)		Valor de p^d
Sexo				
Masculino	37 (57,8)	171 (56,1)		-
Feminino	27 (42,2)	134 (43,9)		
Mediana da Contagem de CD4⁺ ^a (mín – máx)				
Inicial	735,5 (10-1963)	327,7 (4-1490)		0,0001*
Final	n/a	624,5 (2-2135)		
Carga Viral de HIV-1		Inicial ^b	Final ^c	
< 1.000	15 (23,4)	62 (20,3)	245 (80,3)	0,0001*
1.001-10.000	18 (28,1)	60 (19,7)	22 (7,2)	
10.001-100.000	22 (34,4)	96 (31,5)	22 (7,2)	
>100.000	9 (14,1)	84 (27,5)	15 (4,9)	

Mediana da contagem de células T CD4⁺ em células/mm³; quantificação da carga viral em cópias/mL; mín: mínimo; máx: máximo; a: sem dado de 01 paciente em TARV; b: sem dados de 03 pacientes; c: sem dado de 01 paciente; d: Valor de p: probabilidade de significância. * Diferenças entre as medianas da contagem de células T CD4⁺ inicial e final e diferenças entre as medianas da quantificação de carga viral inicial e final dos pacientes em TARV estatisticamente significantes.

Entre os pacientes não expostos à TARV, a mediana da contagem de células T CD4⁺ inicial (ao início do acompanhamento clínico no SAE) foi de 735,5 células/mm³ (variação de 10-1963 células/mm³, DP $\pm$ 452,5). Já a quantificação da carga viral à primeira consulta médica para 4 (6,2%) pacientes foi abaixo do limite de detecção (< 50 cópias/mL), 11 (17,2%) apresentaram carga viral abaixo de 1.000 cópias/mL, 18 (28,1%) pacientes apresentaram carga viral entre 1.001 a 10.000 cópias/mL, 22 (34,4%) apresentaram carga viral entre 10.001 a 100.000 cópias/mL e 9 (14,1%) pacientes acima de 100.000 cópias/mL, sendo 3 deles com carga viral acima do limite de detecção (> 500.000 cópias /mL). Dos 4 pacientes acima citados com carga viral indetectável ao diagnóstico, 02 são “controladores de elite” e 02 são progressores lentos.

Entre os pacientes em TARV, a mediana da contagem de células T CD4⁺ inicial foi de 327,7 células/mm³ (variação de 4-1490 células/mm³, DP $\pm$ 273,6) e a mediana da contagem de células T CD4⁺ final (resultado laboratorial mais recente) foi de 624,5 células/mm³ (variação de 2-2135 células/mm³). A diferença entre as contagens de células T CD4⁺ inicial e final foi estatisticamente significativa ($p = 0,0001$).

Em relação à quantificação da carga viral dos pacientes em TARV, na admissão ao SAE, 33 (10,8%) pacientes apresentaram carga viral abaixo do limite de detecção (< 50 cópias/mL), 29 (9,5%) apresentaram carga viral abaixo de 1.000 cópias/mL, 60 (19,7%) pacientes apresentaram carga viral entre 1.001 a 10.000 cópias/mL, 96 (31,5%) apresentaram carga viral entre 10.001 a 100.000 cópias/mL e 84 (27,5%) pacientes acima de 100.000 cópias/mL, sendo 27 deles com carga viral acima do limite de detecção. A carga viral na última consulta médica foi indetectável para 218 (71,5%) pacientes, 27 (8,8%) apresentaram carga viral abaixo de 1.000 cópias/mL, 22 (7,2%) pacientes apresentaram carga viral entre 1.001 a 10.000, 22 (7,2%) apresentaram carga viral entre 10.001 a 100.000 e 15 (4,9%) pacientes acima de 100.000 cópias/mL, sendo 1 paciente com carga viral acima do limite de detecção. A diferença entre as medianas da quantificação da carga viral inicial e final foi estatisticamente significativa ($p = 0,0001$).

A maioria (297; 97,4%) dos pacientes em TARV estava em uso de duas classes de ARVs (NRTIs+NNRTI ou NRTI+IP) e 3 (1%) pacientes em uso de HAART (três ou mais classes de ARVs), sendo que em dois deles havia sido introduzida TARV de resgate com RAL. Não havia registro do esquema terapêutico para 5 (1,6%) pacientes.

5.2 Caracterização da População (Estudo 2)

Para o Estudo 2, 26 pacientes HIV+/aids em TARV elegíveis, de acordo com os critérios de inclusão do **Estudo 2**, foram recrutados entre o período de janeiro a junho de 2015, para realização do teste de genotipagem para resistência às drogas ARVs. As principais características epidemiológicas e laboratoriais dos pacientes incluídos neste estudo estão descritas na tabela 2.

Houve predomínio de pacientes do sexo masculino (17/26, 65,4%) e mediana de idade de 39 anos (variação de 23-60 anos; DP $\pm$ 8,1). A maioria dos pacientes se autodeclararam de cor parda (13/26, 52,5%), seguida de cor branca (8/26, 30,8%) e negra (5/26, 19,2%). O contato sexual sem proteção foi relatado por todos os pacientes como a categoria provável de exposição para a infecção, sendo a preferência sexual como a heterossexual (21/26, 80,8%), seguido de 2 HSH e 3 bissexuais.

Vinte e um (21) pacientes tiveram o diagnóstico da infecção pelo HIV-1 entre os anos de 2000 a 2011 e 5 pacientes tiveram o diagnóstico entre os anos de 2013 a 2015. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 27,5 anos (variação de 21 a 47 anos; DP $\pm$ 8,1).

À primeira consulta médica destes pacientes, 14 deles apresentaram sinais e/ou sintomas, como diarreia, febre, perda de peso, fadiga, alteração neurológica, linfadenomegalia, dermatite, monilíase oral e/ou infecção bacteriana de repetição; 6 pacientes eram assintomáticos e para 6 pacientes não havia informação no prontuário médico. Metade (13/26) destes pacientes apresenta ou já apresentou doença oportunista durante a TARV, sendo as mais frequentes a pneumocistose (4/26, 15,4%), neurotoxoplasmose (4/26, 15,4%), neurocriptococose (3/26, 11,5%), histoplasmose (1/26, 3,8%) e neoplasia (1/26, 3,8%).

A mediana da contagem de células T CD4⁺ à primeira consulta médica (CD4⁺ inicial) foi de 344 células/mm³ (variação de 14-1124 células/mm³). No momento da coleta para a realização do teste de genotipagem, a mediana da contagem de células T CD4⁺ (CD4⁺ final) foi de 322,5 células/mm³ (variação de 15-1282 células/mm³). Não houve diferença estatística entre os valores das medianas das contagens de células T CD4⁺ inicial e final. Enquanto que, houve diferença significativa ($p=0,0167$) entre os valores das medianas da contagem de células T CD8⁺ inicial (754 células/mm³, variação de 180-1633 células/mm³) e final (1171,5 células/mm³, variação de 44-4311 células/mm³).

TABELA 2 Principais características dos pacientes HIV/aids em TARV elegíveis para o teste de genotipagem.

	TARV (n=26)		Valor de p ^b
Mediana da Idade (min - máx)	39 (23 - 60)		
Sexo			
Masculino	17 (65,4%)		-
Feminino	09 (34,6%)		
Categoria de Exposição			
Heterossexual	21 (80,8%)		-
HSH	02 (7,7%)		
Bissexual	03 (11,5%)		
Ano do Diagnóstico			
Antes de 2000	4 (15,4%)		-
2001-2005	7 (26,9%)		
2006-2010	9 (34,6%)		
2011-2015	6 (23,1%)		
Doenças Oportunistas já Apresentadas			
Pneumocistose	4 (15,4%)		-
Neurotoxoplasmose	4 (15,4%)		
Neurocriptococose	3 (11,5%)		
Histoplasmose	1 (3,8%)		
Neoplasia	1 (3,8%)		
Assintomático	13 (50%)		
Mediana da Contagem de CD4⁺	Inicial	Final	0,7837
(mín - máx)	344 (14 - 1.124)	322,5 (15 - 1.282)	
Mediana da Contagem de CD8⁺ ^a	Inicial	Final	0,0167*
(mín - máx)	754 (180 - 1.633)	171,5 (44 - 4.311)	
Carga viral	Inicial	Final	0,1561
< 1.000	3 (11,5%)	7 (26,9%)	
1.001-10.000	5 (19,2%)	6 (23,1%)	
10.001-100.000	8 (30,8%)	6 (23,1%)	
>100.000	10 (38,5%)	7 (26,9%)	
Status Clínico			
HIV	10 (38,5%)		-
AIDS	16 (61,5%)		

Mediana da contagem de células T CD4⁺ e CD8⁺ em células/mm³; quantificação da carga viral em cópias/mL; mín: mínimo; máx: máximo; a: sem dado de 01 paciente; b: Valor de p : probabilidade de significância.

* Diferenças entre as medianas da contagem de células T CD8⁺ inicial e final estatisticamente significantes.

Em relação à quantificação da carga viral, dos 26 pacientes em TARV à primeira consulta médica, 3/26 (11,5%) apresentaram carga viral abaixo de 1.000 cópias/mL, sendo 2 destes pacientes com carga viral abaixo do limite de detecção, 5/26 (19,2%) pacientes apresentaram carga viral entre 1.001 a 10.000, 8/26 (30,8%) apresentaram carga viral entre 10.001 a 100.000 e 10 pacientes acima de 100.000 cópias/mL (sendo 2 destes pacientes com carga viral acima do limite de detecção). No momento da coleta para o teste de genotipagem, 7/26 (26,9%) apresentaram carga viral baixo de 1.000 cópias/mL, 6/26 (23,1%) pacientes apresentaram carga viral entre 1.001 a 10.000, 6 (23,1%) apresentaram carga viral entre

10.001 a 100.000 e 7/26 (26,9%) pacientes acima de 100.000 cópias/mL (sendo 1 paciente com carga viral acima do limite de detecção). Não houve diferença estatística entre os valores das medianas das quantificações da carga viral inicial e final.

5.3 Subtipos do HIV-1 nas Regiões da Protease e Transcriptase Reversa

De 26 amostras de isolados de HIV-1, 21 amostras amplificaram pelo método de “nested”-PCR (80,8%) e tiveram as regiões de PR e TR sequenciados. A maioria das sequências são classificadas como subtipo B (19/21, 90,5%) e 2/21, 9,5% são do subtipo F1 em ambas regiões de PR e TR do HIV-1 (FIGURA 8). Dois clusters, independentes, com alto valor de bootstrap, foram observados entre quatro isolados virais: um casal heterossexual (●BRSDGO66-●BRSDGO69) e dois isolados de pacientes do sexo masculino sem aparente vínculo epidemiológico (◆BRSDGO22-◆BRSDGO67). Nenhuma forma recombinante nas regiões de PR e TR foi identificada.

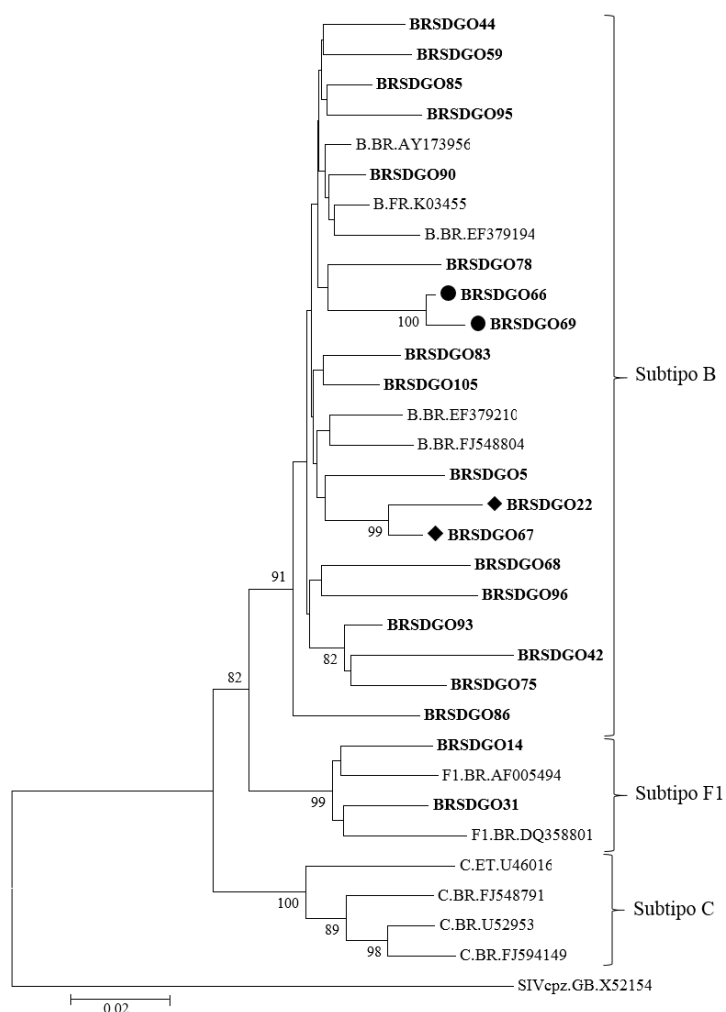


FIGURA 8 Árvore filogenética dos subtipos nas regiões da PR e TR de 21 isolados de HIV-1 de pacientes em TARV. Os valores de *bootstrap* acima de 70 foram considerados significativos.

5.4 Resistência do HIV-1 aos Antirretrovirais

Em relação à resistência aos ARVs, 11/21 (52,4% IC95%, 32,4-71,7%) pacientes apresentaram mutações de resistência secundária. O quadro 8 mostra as mutações e o perfil de resistência de cada um dos 11 pacientes. Desses pacientes com resistência, 7 pacientes são do sexo masculino (6 isolados do subtipo B e 1 isolado do subtipo F1) e 4 do sexo feminino (todas do subtipo B). Em relação ao ano de diagnóstico, 5 pacientes foram diagnosticados entre os anos de 2001 a 2005, 4 entre os anos de 2007 e 2008 e 2 entre os anos de 2011 e 2013. Dez pacientes relataram via de exposição heterossexual e somente um bissexual do sexo masculino. A mediana da contagem de células T CD4⁺ entre os pacientes com resistência foi de 307 células/mm³ (variação de 66-1282 células/mm³) e a mediana da carga viral foi de 25.281 cópias/mL (variação de 100-204.480 cópias/mL).

QUADRO 8 Mutações nas regiões da protease e transcriptase reversa de isolados de HIV-1 de pacientes em TARV com resistência aos ARVs.

ID	Diagnóstico/ Exposição aos ARV	Sexo/ Idade/ Subtipo HIV-1	CD4 / Carga Viral	Última TARV	Mutações				Perfil de Resistência		
					Principais IP	Acessórias IP	NRTI	NNRTI	Baixo	Intermediário	Alto
BRSDGO5	2001/106	F/35/B	1282/302	AZT/3TC/ ATV/RTV	-	-	M184V	-	ABC	-	3TC, FTC
BRSDGO14	2013/15	M/29/F1	560/100	AZT/3TC/ ATV/RTV	-	-	-	E138K	-	RPV	-
BRSDGO22	2008/75	M/44/B	66/176.042	TDF/3TC/ LPV/RTV	-	L10I	K70G, L74V, Y115F, M184V	L100I, K103N, P225H	d4T	TDF, ETR	3TC, ABC, ddI, FTC, EFV, NVP, RPV
BRSDGO42	2007/83	F/39/B	15/204.480	TDF/AZT/ 3TC/ATV/ RTV	M46I, I50L, V82A	L10V, L33F, Q58E, A71I/T, G73S	M41L, L74I, M184V, L210W, T215Y	-	TPV	IDV, LPV, SQV	ATV, FPV, NFV, 3TC, ABC, AZT, d4T, ddI, FTC, TDF
BRSDGO44	2001/77	F/49/B	937/25.281	TDF/3TC/ EFV	-	L10V	A62V, K65R	K103N, G190A	ETR, RPV	3TC, ABC, d4T, FTC	ddI, TDF, EFV, NVP
BRSDGO67	2011/35	M/51/B	307/108.706	AZT/3TC/ EFV	-	L10V	-	K103N	-	-	EFV, NVP
BRSDGO68	2004/15	F/44/B	564/4.433	AZT/3TC/ EFV	-	L10I, L33I	T69V, M184V, T215Y	K103N, H221Y, P225H	ddI	ABC, AZT, d4T	3TC, FTC, EFV, NVP
BRSDGO75	2001/108	M/36/B	338/26.607	TDF/3TC/ LPV/RTV	-	A71T	M184V	K103N, P225H	ABC	-	3TC, FTC, EFV, NVP
BRSDGO86	2007/55	M/31/B	192/14.667	TDF/3TC/ EFV	-	-	M184V	K103N, G190A	ABC, ETR, RPV	-	3TC, FTC, EFV, NVP
BRSDGO96	2007/85	M/39/B	290/127.799	AZT/3TC/ LPV/RTV	V32I, M46I, I47A	L33F, F53L, A71V	D67N, M184V, T215Y	-	SQV	DRV, IDV, TPV, ABC, AZT, d4T, ddI	FPV, LPV, NFV, 3TC, FTC
BRSDGO105	2003/37	M/33/B	284/441	TDF/3TC/ ATV/RTV	-	-	M184V	-	ABC	-	3TC, FTC

ABC: abacavir; ARV: antirretroviral; ATV: atazanavir; AZT: zidovudina; DRV: darunavir; ddI: didanosina; d4T: estavudina; EFV: efavirenz; ETR: etravirina; IDV: indinavir; IP: inibidor de protease; F: feminino; FPV: fosamprenavir; FTC: emtricitabina; LPV: lopinavir; M: masculino; NFV: nelfinavir; NRTI e NNRTI: inibidores de transcriptase reversa; NVP: nevirapina; RPV: rilpivirina; RTV: ritonavir; SQV: saquinavir; TDF: tenofovir; TPV: tipranavir; 3TC: lamivudina. CD4: células/mm³. Carga viral: cópias/mL.

Entre os isolados do HIV-1 com resistência, a maioria (7/11, 63,65%) apresentou mutações de resistência a mais de uma classe de ARVs: 2 isolados com mutações de resistência associados aos IP+NRTI e 5 isolados associados aos NRTI+NNRTI. Quatro isolados apresentaram mutações de resistência a uma única classe de ARV: 2 isolados com mutações de resistência associados aos NRTI e 2 isolados associados ao NNRTI. A maioria desses pacientes com resistência aos ARVs não mantinha boa adesão ao tratamento, conforme informações obtidas do prontuário médico e 4 se caracterizavam em falha virológica.

Em relação às mutações de resistência associadas aos IP, a mutação M46I foi a prevalente (em 2 isolados), seguida das mutações V32I, I50L, I47A e V82A (em 1 isolado cada mutação) (FIGURA 9A). Em relação às mutações de resistência associadas aos NRTIs, a mutação M184V foi a predominante (em 8 isolados), seguida da mutação T215Y (em 3 isolados) e M41L, A62V, K65R, D67N, T69V, K70G, L74V, Y115F e L210W (em 1 isolado cada) (FIGURA 9B). Já entre as mutações de resistência associadas aos NNRTIs, a mutação K103N foi a mais frequente (em 6 isolados), P225H (em 3 isolados), G190A (em 2 isolados) e E138K, L100I e H221Y (em 1 isolado cada) (FIGURA 9C). A mediana de tempo de tratamento dos 11 pacientes com resistência foi de 6,25 anos (variando de 1 ano e 3 meses a 9 anos). O tempo de tratamento foi estatisticamente significativo, estando relacionado ao número de mutações presentes em cada isolado viral ($p=0,0410$).

A maioria (7/11) dos isolados de HIV-1 com mutações de resistência também apresentaram polimorfismos (mutações acessórias) na região da PR e TR: L10I/V, A71I/T/V, L33I/F, F53L, Q58E e G73S associadas aos IP; T69V e L74I associado aos NRTIs. Três isolados de HIV-1 sem resistência aos ARVs também apresentaram mutações acessórias na região da TR (T69N na região da TR, selecionada pelos NRTIs e V106I na região da TR, selecionada pelos NNRTIs) (FIGURA 9B e C).

Baseado nos testes de genotipagem, alterações nos esquemas terapêuticos foram realizadas em 10 dos 11 pacientes que apresentavam mutações de resistência (QUADRO 9). Somente para um paciente (BRSDGO14) o esquema TARV foi mantido, pois este paciente apresentou a mutação de resistência E138K que confere resistência a um ARV ainda não disponível no Brasil (RPV). Em 4 pacientes o IP/r foi introduzido em adição à classe dos NRTI, que já se encontrava no esquema anterior, ou o IP/r foi acrescentado em substituição à classe dos NNRTIs (BRSDGO44; BRSDGO67, BRSDGO68 e BRSDGO86). Em 3 pacientes além de ser introduzido o IP/r, também houve o acréscimo do RAL ao esquema (BRSDGO44, BRSDGO68 e BRSDGO86). E para 4 pacientes (BRSDGO5; BRSDGO22, BRSDGO75 e BRSDGO105) foi acrescentado ao esquema somente o RAL, como mais uma classe de ARV

ativo. A solicitação do teste de genotipagem para possível introdução do MVC foi realizada para os pacientes BRSDGO42 e BRSDGO96. Para todos os pacientes que não apresentaram mutações de resistência no teste de genotipagem e para aqueles cujos isolados virais não foram amplificados pela “nested”-PCR, os esquemas terapêuticos foram mantidos.

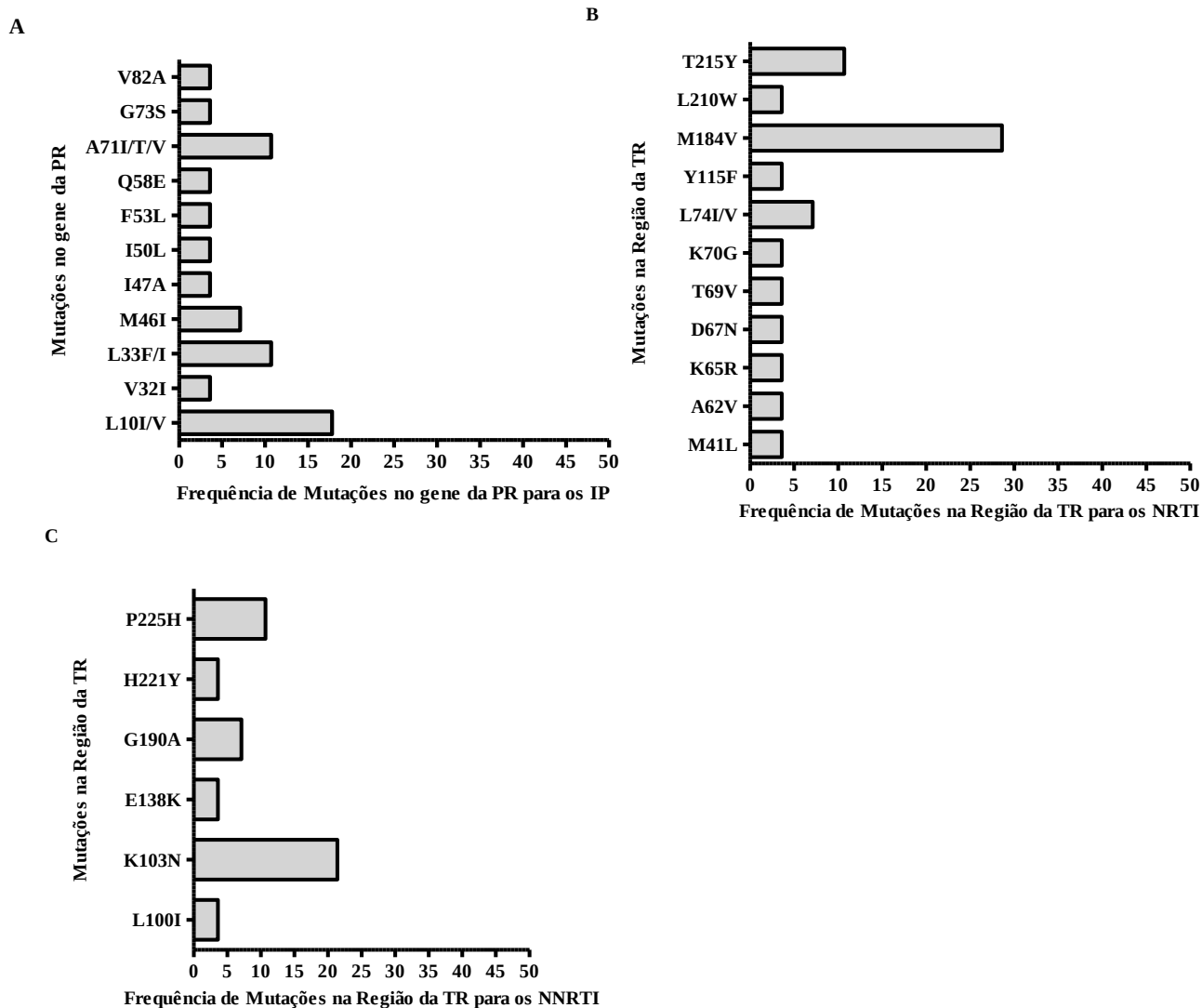


FIGURA 9 Mutações nas regiões da protease associados ao IP (A) e transcriptase reversa associados aos NRTI (B) e NNRTI (C) de isolados de HIV-1 de pacientes em TARV. IP: inibidor da protease; NRTI e NNRTI: inibidores de transcriptase reversa; PR: protease; TR: transcriptase reversa.

QUADRO 9 Troca dos esquemas de TARV após o teste de genotipagem para resistência aos ARVs.			
ID	Última TARV	Mutação de Resistência	Troca de TARV
BRSDGO5	AZT/3TC/ATV/r	M184V	AZT/3TC/ATV/r/RAL
BRSDGO14	AZT/3TC/ATV/r	E138K	Mantida
BRSDGO22	TDF/3TC/LPV/r	K70G, L74V, Y115F, M184V, L100I, K103N, P225H	AZT/3TC/LPV/r/RAL
BRSDGO42	TDF/AZT/3TC/ATV/r	M46I, I50L, V82A, M41L, M184V, L210W, T215Y	DRV/r/RAL/ETV e teste de genotipismo
BRSDGO44	TDF/3TC/EFV	A62V, K65R K103N, G190A	AZT/3TC/LPV/r/RAL
BRSDGO67	AZT/3TC/EFV	K103N	AZT/3TC/LPV/r
BRSDGO68	AZT/3TC/EFV	M184V, T215Y, K103N, H221Y, P225H	TDF/3TC/ATV/r/RAL
BRSDGO75	TDF/3TC/LPV/r	M184V, K103N, P225H	TDF/3TC/LPV/r/RAL
BRSDGO86	TDF/3TC/EFV	M184V, K103N, G190A	TDF/3TC/LPV/r/RAL
BRSDGO96	AZT/3TC/LPV/r	V32I, M46I, I47A, D67N, M184V, T215Y	TDF/3TC/DRV/r/RAL e teste de genotipismo
BRSDGO105	TDF/3TC/ATV/r	M184V	TDF/3TC/ATV/r/RAL

6 DISCUSSÃO

O sudoeste goiano é uma região rica economicamente, com elevado produto interno bruto, o que atrai pessoas de todo lugar do Brasil e do mundo. Com um relevo, hidrografia e climas apropriados para a agricultura e pecuária, a região é uma das maiores produtoras de soja, milho, sorgo e cana-de-açúcar e uma das principais regiões de manejo de gado e suínos do Brasil. Além disso, estão instaladas empresas multinacionais e usina de álcool, biodiesel e ecodiesel. Esses fatores fazem da região do sudoeste goiano um atrativo para a migração e circulação de diversas pessoas (www.jatai.go.gov.br).

O município de Jataí é o representante da regional de saúde-Sudoeste II (abrangendo mais 9 municípios), onde o SAE-SUS é responsável pelo diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com DSTs (www.seplan.go.gov.br). O município de Jataí já esteve entre as cidades do estado com a maior taxa de detecção de casos de HIV/aids (BRASIL, 2011; 2012; 2013). Os perfis epidemiológico e clínico dos pacientes com HIV/aids em municípios de pequeno e médio porte são ainda pouco estudados, ao contrário de estudos nacionais que contemplam, em sua maioria, a população das grandes capitais brasileiras. Nesse contexto, tendo em vista a perspectiva atrativa da região do sudoeste goiano, com aumento populacional gradativo, o alto número de casos de infecção pelo HIV-1 e a propagação da epidemia para o interior do Brasil, há a necessidade do melhor entendimento da dinâmica da infecção pelo HIV, para medidas locais de saúde pública de prevenção e monitoramento desta doença (FONSECA; BASTOS, 2007; REIS *et al*, 2008).

O perfil clínico e epidemiológico dos pacientes HIV/aids atendidos entre os anos de 2005 a 2015 no SAE da regional Sudoeste II foi avaliada. De encontro ao cenário nacional, a maioria dos pacientes deste estudo é do sexo masculino, apesar de que, observa-se ao longo do tempo, tendência de equilíbrio da proporção da infecção entre os sexos masculino e feminino. No Brasil, de 1980 até 2008, observou-se um aumento na participação das mulheres nos casos de aids. Com isso, a razão de sexo, expressa pela relação entre o número de casos em homens e mulheres, apresentou redução de 15,1:1 (para cada 15 casos em homens, havia um caso em mulher) para 1,5:1 (para cada 15 casos em homens, havia 10 casos em mulheres). No entanto, a partir de 2009, observou-se uma redução nos casos de aids em mulheres e aumento nos casos em homens. Em 2013, a razão de sexo passou a ser de 1,8:1 (BRASIL, 2014a). Em Jataí, no ano de 2008, a razão de sexo era de 0,9 e em 2013 a razão era de 1,6 (JATAÍ, 2014). Os dados deste estudo chamam atenção em relação a frequência de

casos da infecção pelo HIV/aids na faixa etária reprodutiva no sexo feminino (19 a 34 anos). No sexo masculino nota-se número expressivo de casos acima dos 60 anos de idade. Esses dados corroboram o perfil nacional do aumento de casos da infecção pelo HIV-1 entre essas faixas etárias. O aumento da infecção pelo HIV-1 entre indivíduos de 60 a 69 anos deve-se em grande parte ao aumento da atividade sexual entre os idosos, porém, com resistência em usar o preservativo como medida de proteção sexual (SAVASTA, 2004; OLIVEIRA *et al*, 2013).

Em relação à categoria de exposição, observa-se prevalência de casos por via sexual, possível hemotransfusão e pelo UDI. No início da epidemia de aids no Brasil houve um predomínio das categorias homossexual e bissexual, o que representava até o início da década de 90, mais de 50% dos casos no sexo masculino (CASTILHO; CHEQUER, 1997). Hoje, o contato heterossexual mostra crescimento substancial em quase todas as regiões brasileiras (RODRIGUES-JÚNIOR; CASTILHO, 2004; SILVA *et al*, 2009).

Há também aumento da proporção de casos de HSH com HIV/aids na região centro-oeste, quando em 2004, a prevalência era de 36,1% e em 2013 houve aumento para 45,8% (CARDOSO *et al*, 2009; FERREIRA *et al*, 2011; PFRIMER *et al*, 2012; SILVEIRA *et al*, 2012; BRASIL, 2014). É importante destacar que, neste presente estudo, a prevalência de HSH/homossexuais/bissexuais pode estar subestimada, pois as respostas dadas pelos indivíduos muitas vezes não correspondem à sua real preferência. E ao contrário, a prevalência da categoria heterossexual pode estar aqui superestimada. No Brasil, a questão da homossexualidade e bissexualidade é muitas vezes disfarçada por questões morais e culturais, e os indivíduos tendem a ressaltar suas relações heterossexuais.

Destaca-se também que neste estudo não estão confirmados os casos de transmissões do HIV-1 pela transfusão de sangue e pelo UDI. Desde a década de 90, no Brasil, houve redução do número de casos de infecção por transfusão sanguínea, chegando a uma frequência de 0,1% no ano de 2014 (BRASIL, 2014a). Essa redução é em grande parte devido à facilidade ao conhecimento do *status* sorológico do indivíduo e aos avanços das tecnologias aplicadas na triagem laboratorial dos doadores de sangue que, garantem maior qualidade e segurança na transfusão. A implantação dos CTAs no Brasil, por volta de 1996, permitiu que a população pudesse ter acesso aos resultados sorológicos para a infecção pelo HIV/aids gratuitamente e de forma anônima, sem necessitar buscar os bancos de sangue para este fim, apesar de muitos ainda o fazerem (KUPEK, 2004). Além disso, desde 2013, o ensaio molecular, “Tecnologia de Amplificação de Ácidos Nucleicos” (*Nucleic Acid Amplification Technology* – NAT), está sendo implantado nos laboratórios de referência de todo o Brasil.

Em relação ao HIV, este ensaio apresenta a capacidade de amplificar sequências de ácidos nucleicos virais, permitindo diminuir a janela imunológica, quando não é possível a detecção de anticorpos pelos testes sorológicos convencionais (BRASIL, 2013b).

De igual modo, também pode estar subestimada o número de casos da infecção pelo HIV via UDI no sudoeste goiano. Estudos anteriores já mostravam proporções preocupantes de casos de infecção pelo HIV por UDI nas regiões centro-oeste, sudeste e sul, o que corroboram a ideia de que a oferta e o acesso às drogas ilícitas nestas regiões são frequentes (CASTILHO; CHEQUER, 1997; SZWARCOWALD *et al*, 1997). Estudos mais recentes realizados em pacientes do estado de Goiás mostraram uma prevalência de 2% de UDI com infecção pelo HIV/aids (CARDOSO *et al*, 2009; CARDOSO; STEFANI, 2009). Em relação ao uso e circulação de drogas, o município de Jataí é considerado como uma das principais rotas internacionais do tráfico de drogas. A rota de escoamento do tráfico é facilitada pela proximidade dos estados do Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, que fazem fronteira com os países Paraguai e Bolívia e chegam ao sudoeste goiano pela BR-364, de onde vão para grandes centros como Goiânia, Brasília e São Paulo.

Outra grande preocupação, apesar dos grandes avanços da HAART, são as doenças relacionadas à aids, pois são importante causa de hospitalização e morte devido principalmente à dificuldade em realizar seu diagnóstico. Em grande parte da literatura, as infecções oportunistas que mais se destacam são a pneumocistose, neurotoxoplasmose, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada e a meningite criptocócica. A pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* é a infecção oportunista mais prevalente em pacientes com aids, e juntamente com a neurotoxoplasmose, que é a causa mais comum de lesões neurológicas focais, atinge principalmente indivíduos com contagem de células T CD4⁺ menor que 200 células/mm³ (PEDERSON *et al*, 1989; MESQUITA *et al*, 2010; JÚNIOR *et al*, 2012; GALISTEU *et al*, 2015). A tuberculose é também considerada um fator de risco para tal, sendo considerada a principal causa de morbidade e mortalidade entre os pacientes HIV+ (BREEN *et al*, 2006; LAWN *et al*, 2005). Outro importante agente etiológico de doenças oportunistas que acometem pacientes com aids é a infecção por fungos. A criptococose é a micose sistêmica mais observada em pacientes imunossuprimidos, principalmente na forma de meningoencefalite, sendo uma importante causa de mortalidade (JARVIS; HARRISON, 2007). Entre os pacientes atendidos no SAE-Jataí que apresentaram doenças oportunistas no período do trabalho, a pneumocistose foi a infecção oportunista mais frequente, seguida da neurotoxoplasmose, tuberculose e neurocriptococose. E estes pacientes apresentaram à primeira admissão médica, contagem de células T CD4⁺ muito baixa. A diferença das

medanas de contagem de células T CD4⁺ dos pacientes com doenças oportunistas (284 células/mm³) e sem nenhuma doença (410 células/mm³) é estatisticamente significativa. Estas doenças dificultam o tratamento, pois se torna mais difícil preservar o sistema imunológico da PVHA, acelerando a progressão para a aids e morte.

Neste estudo, apesar de que a taxa de letalidade (15,4%) foi superior a taxa da região centro-oeste (5,8% em 2013), essa taxa no município de Jataí é considerada baixa quando comparada a outros estudos descritivos realizados em cidades da região norte, nordeste e sul do país (FONSECA; BARREIRA, 2000; GRANGEIRO *et al*, 2006; SILVA *et al*, 2009; BRASIL, 2014a). Estas regiões brasileiras mostram altas taxas de letalidade, correspondendo em torno de 29 a 44%, ainda no início do tratamento. Isso indica que nestas regiões o diagnóstico da infecção pelo HIV/aids ainda é tardio e este fator pode desencadear o surgimento de infecções oportunistas, agravando o quadro clínico do paciente. Entre os óbitos ocorridos no município de Jataí, foi identificado uma frequência de 60,2% por infecções associadas à aids. Isso demonstra que a disponibilidade da terapia sozinha não é suficiente para garantir a sobrevivência dos PVHA. Outros fatores como o diagnóstico tardio, dificuldades técnicas no diagnóstico de doenças oportunistas e a baixa aderência ao tratamento podem ter impacto negativo na ocorrência destas mortes associadas a aids. O SAE/CTA de Jataí vem cumprindo as metas do PN DST/Aids do MS e UNAIDS (2015) que recomenda o diagnóstico precoce, com a oferta dos testes de diagnóstico da infecção pelo HIV, o estabelecimento universal da TARV, além de administração de quimioprofilaxia, exames laboratoriais de monitoramento terapêutico, como a quantificação da carga viral plasmática, a contagem de células T CD4⁺ e o teste de genotipagem quando apropriado.

Os pacientes HIV/aids atendidos no SAE-Jataí realizam com periodicidade os exames de monitoramento do estado imunológico (células T CD4⁺) e de viremia. A comparação das análises dos valores de contagem de células T CD4⁺ e da quantificação da carga viral plasmática na primeira admissão médica e os atuais mostra o benefício da terapia ARV na recuperação do estado imunológico e redução da viremia. A mediana da contagem de células T CD4⁺ atual entre os pacientes em TARV é o dobro do valor da mediana na primeira admissão médica. E ao início, a maioria dos pacientes em TARV apresentava carga viral acima de 10.000 cópias/mL, sendo 27 deles com carga viral acima de 500.000 cópias/mL e somente 33 pacientes de 305 pacientes em TARV com carga viral abaixo do limite de detecção. Os resultados de exames mais recentes desses pacientes em TARV, mostram a inversão de valores, com 245 pacientes com carga viral abaixo de 1.000 cópias/mL (sendo

89% destes com carga viral abaixo do limite de detecção) e somente 1 paciente apresentando carga viral acima de 500.000 cópias/mL.

Um fator limitante deste estudo descritivo trata-se do método empregado com coleta de dados a partir de registros nos prontuários médicos, os quais, por sua vez, alguns eram incompletos e na percepção dos profissionais de saúde que os preenchiam. A ausência de registros como região geográfica de procedência, comportamento de risco, sintomatologias, causa óbito, dados laboratoriais de seguimento, entre outros, prejudica significativamente a descrição do padrão epidemiológico do estudo. Apesar de que não foi possível uma análise mais completa que abordasse o perfil geográfico e temporal da infecção pelo HIV-1 em pacientes do sudoeste goiano, este estudo descritivo permitiu traçar o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes atendidos no SAE de Jataí no período de 2005 a 2015.

No Brasil, os testes de genotipagem para resistência aos ARVs são limitados a alguns pacientes que preenchem os critérios estabelecidos pelas diretrizes terapêuticas do PN DST/Aids do MS. Para a genotipagem pré-tratamento são incluídas as gestantes HIV+ e indivíduos infectados por parceiros em TARV. E para o teste de genotipagem na vigência da TARV são elegíveis os pacientes em falha virológica confirmada e carga viral acima de 1.000 cópias/mL (BRASIL, 2015). Essa situação compromete parcialmente a tentativa de avaliar nacionalmente a prevalência de resistência aos ARVs, além do que impossibilita a adequação da terapia de cada paciente. Um recente estudo brasileiro mostrou que estes testes podem apresentar um ótimo custo-benefício, resultando em uma menor possibilidade de aumento da carga viral, falha terapêutica, custos financeiros com a introdução de novas classes de ARVs ao HAART e aumento da sobrevida das PVHA (LUZ *et al*, 2015).

De janeiro a julho do ano de 2015, foram coletadas 26 amostras de pacientes em TARV do município de Jataí para serem submetidos ao teste de genotipagem para identificação de mutações de resistência aos ARVs. Destas 26 amostras, 21 isolados amplificaram pela “nested”-PCR e tiveram o gene da PR e fragmento da TR sequenciados. A prevalência de resistência secundária identificada entre os pacientes HIV/aids de Jataí foi de 52,4%. No Brasil, existem variações na prevalência de resistência aos ARVs, entre as diferentes regiões geográficas, que variam de 15,2% a 98% (SUCUPIRA *et al*, 2001; BRINDEIRO *et al*, 2002; TANURI *et al*, 2002; CERQUEIRA *et al*, 2004a, CERQUEIRA, *et al*, 2004b; MACHADO *et al*, 2004a; MACHADO, *et al*, 2004b; CAVALCANTI *et al*, 2007; CARDOSO; STEFANI, 2009; CARDOSO *et al*, 2010; ALCÂNTARA *et al*, 2012). Essas diferenças, de uma forma geral, variam desde os grupos populacionais de cada estudo e o tempo de exposição às drogas que, podem variar entre os pacientes com recente introdução à

TARV ou longa exposição e até gestantes HIV+ que fazem o uso da terapia profilática momentânea para evitar a transmissão vertical.

Todavia, alguns estudos apontam uma maior prevalência de resistência secundária em pacientes da região sudeste e centro-oeste do Brasil, e também com um maior número de isolados multirresistentes (SUCUPIRA *et al*, 2001; BRINDEIRO *et al*, 2002; CERQUEIRA *et al*, 2004b; CARDOSO; STEFANI, 2009). A região sudeste, além de ser o epicentro da epidemia do HIV/aids, foi a primeira região a ter acesso à TARV no Brasil. Já a região centro-oeste foi a segunda região do Brasil a ter acesso às drogas ARVs. Os primeiros estudos de resistência secundária nesta região foram realizados com pacientes do estado do Distrito Federal, onde foi detectada uma prevalência de resistência secundária de 84% (CERQUEIRA, 2004A, CERQUEIRA, 2004B). A partir do ano de 2009, vários estudos de resistência do HIV-1 aos ARVs foram realizados no estado de Goiás, em diferentes grupos de pacientes em TARV profilático ou terapêutico, mostrando que a prevalência de resistência secundária variou de 15% a 79%, respectivamente (CARDOSO; STEFANI, 2009; CARDOSO *et al*, 2010; ALCÂNTARA *et al*, 2012).

No presente estudo não foram identificados isolados multirresistentes. No entanto, mais da metade dos isolados de HIV-1 dos pacientes em TARV apresentaram mutações de resistência a mais de uma classe de ARV. Além disso, a maioria dos pacientes com múltiplas mutações estavam em uso de HAART, combinação de 3 classes diferentes de ARVs, composto por NRTI+NNRTI+IP. Durante a vigência da dupla terapia (NRTI+NNRTI) um grande número de mutações na região da TR pode surgir e se acumular lentamente no genoma viral. Após falha virológica com a dupla-terapia e com a necessidade de introduzir a tripla terapia (HAART), o acúmulo prévio de mutações pela dupla terapia pode prejudicar o impacto positivo do tratamento e aumentar as chances de falha terapêutica (BRINDEIRO *et al*, 2002; MACHADO *et al*, 2004a; MACHADO *et al*, 2004b, MEDEIROS *et al*, 2007). Além disso, a resistência cruzada em decorrência do acúmulo de mutações, pode levar ao aumento da carga viral em indivíduos tratados e consequentemente a uma resposta subótima ao tratamento (SHAFER, 2002)

O tempo de exposição à terapia está também diretamente relacionada ao acúmulo de mutações de resistência e neste trabalho, essa relação foi estatisticamente significativa. Este dado corrobora o estudo de Cardoso; Stefani (2009), cuja prevalência de resistência secundária no gene *pol* do HIV-1 foi de 79% entre pacientes em TARV do estado de Goiás. Além de apresentar o mesmo padrão significativo entre o acúmulo de mutações e o tempo de exposição ao tratamento, também mostrou que pacientes apresentando multirresistência foram

aqueles que estavam em maior tempo de tratamento (CARDOSO; STEFANI, 2009). Portanto, a história de exposição ao ARV e o tempo desta exposição são fatores determinantes para a projeção de um regime de terapia de resgate mais confiável.

A adesão ao tratamento é outro fator importante para a eficácia terapêutica e, sua falta pode levar a concentrações subótimas da droga e resultar em falha terapêutica e seleção de isolados virais resistentes (SHAFER, 2002). A maioria dos pacientes deste estudo com mutações de resistência a duas classes de ARVs mantinha irregularidade ao tratamento e/ou apresentavam perda de seguimento à TARV. Dependendo do tempo de abandono, ou seja, já na ausência de TARV, as mutações selecionadas pelo HIV-1 na presença da droga, tendem a declinar com o tempo e, com isso a população de vírus selvagens podem se sobressair em relação à população de vírus com mutações de resistência (SPIRA *et al*, 2003). Neste estudo, não foi possível aferir confiavelmente o grau de adesão dos pacientes somente com as análises dos dados médicos. Haveria a necessidade de uma revisão sistemática qualitativa dos fatores associados à adesão à HAART (MALTA *et al*, 2010).

Neste estudo, não houve diferença estatística entre as medianas da contagem de células T CD4⁺ e células T CD8⁺ e quantificação da carga viral entre o grupo de pacientes com resistência e o grupo de pacientes sem resistência. Todavia, mais da metade dos pacientes apresentaram contagem de células T CD4⁺ abaixo de 500 células/mm³. Além disso, apesar de que quase a metade dos isolados com inúmeras mutações de resistência apresentavam carga viral alta, também foram identificados isolados resistentes em pacientes com carga viral baixa (de 100 a 4.433 cópias/mL). Isso indica o acúmulo de resistência a multidrogas mesmo em pacientes no seguimento para a supressão viral. Sabe-se que existe forte associação entre a presença de falha virológica e o surgimento de resistência aos ARVs, da qual pode ocorrer em mais de 90% dos casos (SUCUPIRA *et al*, 2001; HUANG *et al*, 2008). Apesar disso, isolados resistentes apresentam capacidade replicativa defeituosa e baixa capacidade de transmissibilidade e, por isso, não se pode deixar de considerar que muitos dos pacientes deste estudo ainda não são considerados virologicamente suprimidos e podem certamente representar potenciais fontes de vírus já com resistência às drogas.

O impacto da presença de mutações na eficácia terapêutica é um grande problema para os “*guidelines*” que orientam o tratamento para a infecção pelo HIV-1. À princípio e mais preocupante neste estudo é a alta prevalência de mutações associadas aos NRTIs e NNRTIs, escolhas estas preferenciais para a primeira linha de tratamento. A mutação mais frequente identificada foi a mutação M184V. Esta mutação se encontra no gene da TR e está associada aos NRTIs. Causa alto nível de resistência ao 3TC e FTC (redução da

suscetibilidade a esses ARVs, acima de 100 vezes) e baixo nível de resistência ao ddI e ABC. Apesar disso, a presença da mutação M184V aumenta a suscetibilidade a outros ARVs, como AZT, TDF e d4T, diminuindo o surgimento de resistência por essas drogas. Desta maneira, para pacientes contendo isolados com a mutação M184V, e com boa adesão à TARV, não é recomendada a descontinuação do tratamento com 3TC (DIALLO *et al*, 2003; WINTERS *et al*, 2003). Esse procedimento também está associado a uma significativa redução da replicação viral (CLARKE *et al*, 1999; MANDELBROT *et al*, 2001). Dessa maneira, a combinação dos NRTIs: TDF, AZT ou d4T associado ao 3TC/FTC pode inibir parcialmente vírus com a mutação M184V.

A segunda mutação mais frequente foi a K103N no gene da TR associada aos NNRTIs. A K103N causa alto nível de resistência a NVP (~50 vezes) e EFV (~20 vezes) (BACHELER *et al*, 2001). Esta mutação foi identificada isolada ou em combinação com outras mutações. Assim, nesse trabalho, ocorreu em associação com a mutação L100I, G190A, H221Y ou P225H, aumentando ainda mais o nível de resistência aos NNRTIs. A classe dos NNRTIs apresenta baixa barreira genética, ou seja, uma única mutação pode conferir resistência a toda a classe (BACHELER *et al*, 2000; MELIKIAN *et al*, 2014). Além disso, mutações associadas aos NNRTIs, apesar de terem pouca interferência na capacidade replicativa do HIV-1, podem persistir por mais tempo e serem mais rapidamente detectadas pelos testes de genotipagem que outras mutações de outras classes, como dos NRTIs. Dessa maneira, as mutações para os NNRTIs podem ser consideradas como mutações sentinelas e, poderiam indicar a presença de mutações de resistência adicionais, abaixo do limite de detecção do método de sequenciamento (PINGEN *et al*, 2011; FERREIRA *et al*, 2013). Neste caso, os testes de genotipagem também podem deixar o clínico em alerta para interferir no regime terapêutico quando apropriado.

Neste estudo também foram detectadas isolados com mutações associadas à timidina (TAMs). As TAMs são mutações selecionadas pelos análogos à timidina, como o AZT e d4T. Estas mutações reduzem a suscetibilidade dos NRTIs facilitando a excisão de nucleotídeos já incorporados na cadeia de DNA (por pirofosforólise) (MENENDEZ-ARIAS, 2011). As TAMs podem ocorrer em dois padrões distintos (TAMs Tipo 1 e TAMs Tipo 2), como mutações individuais ou sobrepostas. As TAMs Tipo 1, incluem as mutações M41L, L210W e T215Y. Já as TAMs Tipo 2 incluem as mutações D67N, K70R, T215F e K219Q/E (COZZI-LEPRI *et al*, 2005; DE LUCA *et al*, 2006). Três dos 11 isolados de HIV-1 com resistência deste estudo apresentaram TAMs (D67N, M41L, L210W e T215Y), de forma isolada ou sobrepostas e também na presença de outras mutações não-TAMs. Um isolado apresentou a

mutação M41L em combinação com a T215Y. Esse padrão de combinação de TAMs é muito comum em pacientes em TARV (BRUN-VEZINET *et al*, 2003; CARDOSO; STEFANI, 2009; CARDOSO *et al*, 2010). Ambas as mutações conferem alto nível de resistência ao AZT e d4T e nível intermediário de resistência ao ABC, ddI e TDF. Outro isolado apresentou a mutação D67N em combinação à mutação T215Y promovendo redução da suscetibilidade a quase todos os ARVs da classe dos NRTIs. Outro isolado deste estudo apresentou a mutação L210W em combinação com as mutações M41L e T215Y. Juntas, estas mutações conferem alto nível de resistência ao AZT e d4T e nível intermediário de resistência ao ABC, ddI e TDF (YAHY *et al*, 2000).

Todos os isolados deste trabalho que apresentaram TAMs também apresentaram a mutação M184V. Esta associação, selecionada na vigência de falha virológica, enfraquece significativamente a suscetibilidade do vírus à ação dos NRTIs, levando a falta de opção do uso desta classe de ARVs no esquema terapêutico destes pacientes (DIALLO *et al*, 2003). O acúmulo de TAMs pode levar a diferentes níveis de resistência, além de resistência cruzada entre os NRTIs, representando obstáculo aos regimes terapêuticos (CLAVEL; HANCE, 2004). Nesse sentido, destaca-se a importância dos testes de genotipagem para resistência que auxiliam na otimização do tratamento para cada paciente, além de orientar na terapia de resgate.

Em relação aos IP, a mutação M46I foi detectada em dois isolados em combinação a outras mutações (V32I, I47A ou I50L e V82A). Estas combinações reduzem a suscetibilidade à maioria dos IP, causando resistência cruzada. Além disso, a M46I aumenta a eficiência catalítica da enzima PR (SCHOCK *et al*, 1996; HENDERSON *et al*, 2012). As mutações no gene da PR foram menos frequentes que as mutações na região da TR sequenciada. Isso pode ser explicado pela alta barreira genética para os IPs em relação à barreira genética dos inibidores da TR e também pela pouca exposição destes pacientes aos IP (WU *et al*, 2003; DEFORCHE *et al*, 2008a).

Inúmeros polimorfismos, em diferentes regiões da TR e principalmente da PR, foram identificados na maioria dos isolados deste estudo. Os polimorfismos também denominados mutações acessórias podem ser selecionados naturalmente, na ausência de TARV, ou podem surgir na vigência da terapia (SPIRA *et al*, 2003). Como as mutações de resistência podem reduzir a capacidade replicativa do vírus, o surgimento destas mutações acessórias pode compensar essa perda, aumentando a carga viral plasmática do paciente, com mínimo efeito na redução de suscetibilidade aos ARVs (DEFORCHE *et al*, 2008b).

Outras mutações incomuns também foram detectadas como a T69V (NRTI) e E138K (NNRTI). Esta última mutação confere baixo nível de resistência à RPV, uma droga ainda não utilizada no Brasil (RIMSKY *et al*, 2012; XU *et al*, 2013). No entanto, a E138K vem sendo identificada com frequência em pacientes de outros estados brasileiros (MOURA *et al*, 2015a; MOURA *et al*, 2015b).

Não se pode deixar de considerar que seguramente existem outras mutações fora das regiões do HIV-1 analisadas neste estudo e que também podem conferir resistência para outros ARVs e até mesmo a existência de inúmeros outros polimorfismos. Neste presente estudo, o gene da PR foi inteiramente amplificado e sequenciado (297 pb). Porém, para a região da TR, a amplificação desta região correspondeu a aproximadamente 2/3 do total do gene da TR (≈ 750 pb). Assim, sugere-se que possa haver outras mutações de resistência localizadas externamente ao fragmento da TR analisado, como por exemplo, as mutações P236L, L238I e Y318F já descritas em outros estudos (BROWN *et al*, 2000, SANTOS *et al*, 2008). No entanto, é aceitável o estudo do fragmento da TR ao invés de seu gene total para o monitoramento de mutações de resistência na TR (STEEGEN *et al*, 2010). Assim, é evidente o benefício do teste de genotipagem para a orientação da conduta terapêutica dos pacientes.

A maioria dos pacientes em que ocorre seleção de variantes genéticas resistentes aos ARVs necessita de novos esquemas terapêuticos, denominados esquemas de resgate (TURAL *et al*, 2002). No entanto, estudos anteriores em grupos de pacientes com múltipla resistência à HAART, demonstraram a presença de mutações de resistência em outras regiões do HIV-1, como na região gp41 do gene *env* e na região da IN, que interferem na redução de suscetibilidade aos inibidores de fusão (ENF) e aos INI (RAL), respectivamente, mesmo sem nunca ter sido exposto a essas novas drogas (CARDOSO; STEFANI, 2009; OLIVEIRA *et al*, 2009; OLIVEIRA *et al*, 2014; REIS *et al*, 2014). Dessa maneira, mutações de resistência já identificadas em outras regiões do HIV-1 contribuem para a redução das opções de tratamento de resgate e ainda, pode aumentar a possibilidade de transmissão de isolados com resistência. Neste estudo, não foi possível realizar o teste de genotipagem para outras regiões do HIV-1, como para a região do envelope e da IN. Por esse motivo, não se exclui a existência de mutações de resistência nessas outras regiões, mesmo sem exposição prévia aos ARVs com ação para essas regiões.

Nesse contexto, a prevalência de mutações deste estudo pode estar subestimada, visto que, o valor preditivo negativo do ensaio de sequenciamento baseado no método de Sanger *et al* (1977) é baixo. Por este método, as mutações de um determinado isolado podem ser identificadas se estas variantes mutantes se encontram presentes em uma frequência maior

que 20% em relação à população total de vírus. Com isso, variantes minoritárias (constituindo menos de 20%), carreando mutações de resistência importantes, podem não ser detectadas (BARBOUR *et al*, 2004). Nestes casos, outros métodos mais sensíveis, como o PCR em tempo real (RT-PCR) e o sequenciamento de alta performance (*deep-sequencing*) podem ser empregados (GÜNTARD *et al*, 1998; LI *et al*, 2012).

Baseado nos testes de genotipagem, foram realizadas alterações nos esquemas terapêuticos no sentido de aumentar mais classes de ARVs ativas (acrescentando um IP/r ou o RAL ou um IP/r/RAL). Nesses casos, mesmo na presença de mutações de resistência, essas novas classes introduzidas a TARV, aumenta a chance de supressão viral associada à atividade residual das classes de NRTIs que já se encontrava no esquema anterior. No entanto, essa conduta deve ser individualizada, considerando-se o risco de toxicidade e as opções terapêuticas ainda disponíveis. Já o teste de genotropismo foi solicitado para 2 pacientes, tendo em vista que este deve ser solicitado sempre que a associação de DRV/r e RAL oferecer pequena possibilidade de obtenção de supressão viral a níveis indetectáveis (BRASIL, 2015).

Em relação à conduta de manter a TARV para os pacientes que não apresentaram mutações de resistência no teste de genotipagem e para aqueles cujos isolados virais não foram amplificados pela “nested”-PCR, se deve à probabilidade de má adesão aos esquemas. Entre esses pacientes com esquema de TARV mantida, 7/15 apresentaram aumento significativo da carga viral (comparação entre a carga viral na admissão e no momento da coleta). A detecção de carga viral muito elevada em paciente sob TARV, principalmente sem resistência ou em um baixo grau de resistência aos ARVs, pode ser um marcador de má adesão. Nesse caso, a adição de novos ARVs pode aumentar o risco de rápida seleção de resistência e perda adicional de opções. Além disso, a inclusão de um número maior de ARV no esquema pode dificultar ainda mais a adesão (SARI *et al*, 2009; VENKATESH *et al*, 2010).

A caracterização da diversidade genética do HIV-1 no Brasil é um outro componente importante da epidemia de aids e juntamente com o estudo da resistência viral aos ARVs são essenciais para o desenvolvimento de estratégias de prevenção, controle e recomendações no manejo dos pacientes HIV+. Este estudo confirma a prevalência do subtipo B no Brasil, e poucos isolados foram identificados como não subtipo-B: 3 casos de subtipo F1 na região da PR e TR em pacientes do sudoeste goiano. Esses dois isolados do subtipo F1 apresentaram a mutação polimórfica L89M, comum em subtipos não-B, considerada uma mutação assinatura do subtipo F1. Esses dados vão ao encontro aos estudos de diversidade genética do HIV-1 realizado no estado de Goiás (CARDOSO *et al*, 2009; CARDOSO; STEFANI, 2009;

PFRIMER *et al*, 2012). No entanto, na maioria destes estudos foram identificados o subtipo C e formas recombinantes do HIV-1, que neste estudo não foram observados. Apesar disso, vários estudos brasileiros indicam a disseminação dos subtipos C e F1 na região centro-oeste, bem como o aumento da disseminação das formas recombinantes, principalmente envolvendo os subtipos B/F1 e B/C (CARDOSO *et al*, 2009; CARDOSO; STEFANI, 2009; CARDOSO *et al*, 2010; ALCANTARA *et al*, 2012; ALCANTARA *et al*, 2013).

Admite-se que amostragem deste estudo de resistência aos ARVs é pequena comparado a outros estudos realizados no estado de Goiás (CARDOSO *et al*, 2009; PFRIMER *et al*, 2012). No entanto, com o município de Jataí representando a regional de saúde - Sudoeste II, e tendo este município de médio porte uma das maiores taxas de detecção de casos de infecção pelo HIV/aids do estado, o tamanho da amostra deste estudo é representativo entre os pacientes com infecção pelo HIV-1 do sudoeste goiano brasileiro.

Nesse sentido, os dados apresentados neste estudo contribuem para o mapeamento da diversidade do HIV-1 e da vigilância da resistência aos ARVs em pacientes do interior do Brasil. Esses dados estão sendo utilizados como fonte de conhecimento para o planejamento de ações específicas de vigilância epidemiológica local da epidemia de HIV/aids no sudoeste goiano.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo do perfil clínico e epidemiológico dos pacientes HIV+/aids do sudoeste goiano mostra equivalência ao perfil epidemiológico da infecção pelo HIV-1 no Brasil, com predomínio da infecção no sexo masculino, e importante prevalência da infecção pelo HIV-1 nas faixas etárias reprodutivas. A via sexual conta como a categoria possível de exposição ao HIV-1 mais frequente, com a heterossexualização evidenciada em ambos os sexos, embora não deixando de se preocupar com as categorias de UDI e HSH na população desta região.

Apesar de que entre os anos de 2010 a 2012, a cidade de Jataí se configurou como a cidade com a maior taxa de detecção de casos de HIV/aids do estado, atualmente esse cenário vem sendo modificado positivamente. Esse fato demonstra as ações do SAE/CTA de Jataí para o diagnóstico precoce e introdução da TARV, bem como ações de prevenção, assistência e vigilância dos pacientes com HIV/aids. No entanto, visto que ainda é alta a proporção de doenças relacionadas à aids entre os pacientes deste estudo, ações para o controle e profilaxia destas doenças devem ser privilegiadas, já que, aumentam os custos hospitalares, além de aumentar as chances de evolução para a imunodeficiência severa e óbito.

Entre os pacientes em TARV, a prevalência de 52,4% de resistência secundária é preocupante, apesar de que com o decorrer do tratamento estes pacientes conseguem atingir contagem de células T CD4⁺ satisfatória e carga viral baixa. No entanto, a presença de múltiplas mutações de impacto pode comprometer a TARV vigente e até mesmo futuras opções terapêuticas com novas classes de ARVs.

Nesse sentido, os testes de genotipagem aliados aos ensaios de monitoramento da infecção pelo HIV-1 (contagem de células T CD4⁺ e quantificação da carga viral) auxiliam na adequação do regime terapêutico do paciente, com a introdução de ARVs ativos ao esquema.

Portanto, no contexto da propagação da epidemia de HIV-1 para o interior do Brasil e o amplo acesso e exposição aos ARVs para todos os pacientes, este estudo mostra o benefício da caracterização do perfil populacional local da infecção pelo HIV para perspectivas no auxílio de medidas preventivas da infecção e de monitoramento da resistência do HIV-1 aos ARVs no sudoeste goiano.

REFERÊNCIAS

- ALCANTARA KC et al. HIV-1 mother-to-child transmission and drug resistance among Brazilian pregnant women with high access to diagnosis and prophylactic measures. *J Clin Virol*.54(1):15-20.2012.
- ALCANTARA KC et al. Increasing heterosexual transmission of HIV-1 subtype C in Inland Central Western Brazil. *J Med Virol*.85(3):396-404.2013.
- BACHELER LT et al. Genotypic correlates of phenotypic resistance to efavirenz in virus isolates from patients failing nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *J Virol*.75(11):4999-5008.2001.
- BACHELER LT et al. Human immunodeficiency virus type 1 mutations selected in patients failing efavirenz combination therapy. *Antimicrob Agents Chemother*.44(9):2475-2484.2000.
- BARBOUR JD et al. Persistence of primary drug resistance among recently HIV-1 infected adults. *AIDS*;18:1683–1689. 2004.
- BARRE-SINOUSSE F et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).*Science*.220:868-871.1983.
- BARRE-SINOUSSE F. HIV as the cause of AIDS. *Lancet*.348:31-35.1996.
- BENSON C. Viral Dynamics in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *Infectious Diseases in Clinical Practice*.4(3):180-181.1995.
- BIOAFRICA-Bioinformatics in Africa. Disponível em: < <http://www.sanbi.ac.za>> Acesso em 01 de julho de 2015.
- BODEN D. HIV-1 Drug Resistance in Newly Infected Individuals. *JAMA*.282(12):1135.1999.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. Brasília. Ano VI nº 01 - 27ª a 52ª semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2008 - 01ª a 26ª semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2009.2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. Brasília. Ano VIII - nº 01 - 26ª a 52ª semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2010 - 01ª a 26ª semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2011.2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. Brasília. Ano I - nº 01 até semana epidemiológica 52ª - dezembro de 2012.2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. Brasília. Ano II - nº 01 até semana epidemiológica 26ª - dezembro de 2013.2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Implantação e rotina dos testes de ácidos nucleicos (NAT) em serviços de hemoterapia – manual operacional / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. 1. ed. Brasília. 2013b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. Brasília. Ano III - nº 01 27ª à 52ª semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2013. 01ª à 26ª semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2014.2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV. Brasília.2014b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção Pelo HIV Em Adultos. Brasília.2015.

BREEN RA et al. Tuberculosis and HIV co-infection. A practical therapeutical approach. *Drugs*. 66(18):2299-2308.2006.

BRENCHLEY J et al. CD4+ T Cell Depletion during all Stages of HIV Disease Occurs Predominantly in the Gastrointestinal Tract. *Journal of Experimental Medicine*.200(6):749-759.2004.

BRENCHLEY JM et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*.12:1365-1371.2006.

BRINDEIRO PA et al. Testing genotypic and phenotypic resistance in human immunodeficiency virus type 1 isolates of clade B and other clades from children failing antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol*.40:4512-4519.2002.

BRINDEIRO RM et al. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BResNet): a survey of chronically infected individuals. *AIDS*. 17:1063-1069. 2003.

BROWN AJ et al. Reduced susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) from patients with primary HIV infection to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors is associated with variation at novel amino acid sites. *J Virol*.74:10269-10273.2000.

BRUN-VEZINET F et al. Clinically relevant interpretation of genotype for resistance to abacavir. *AIDS*.15;17(12):1795-802.2003.

BUCHACZ K et al. Trends in use of genotypic resistance testing and frequency of major drug resistance among antiretroviral-naïve persons in the HIV Outpatient Study, 1999–2011. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.70(8):2337-2346.2015.

BUTTÒ S et al. Laboratory diagnostics for HIV infection. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*.46(1):24-33.2010.

CARDOSO LP et al. HIV-1 primary and secondary antiretroviral drug resistance and genetic diversity among pregnant women from central Brazil. *J Med Virol.*82(3):351-357.2010.

CARDOSO LP; QUEIROZ BB; STEFANI MMA. HIV-1 pol phylogenetic diversity and antiretroviral resistance mutations in treatment naïve patients from Central West Brazil. *J Clin Virol.*46.2009.

CARDOSO LP; STEFANI MM. High level of multidrug resistance mutations in HIV type 1 pol gene and resistance-associated mutations to enfuvirtide (T-20) among antiretroviral-experienced patients from central Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 25(10):943-50.2009.

CARVALHO BC et al. Moderate prevalence of transmitted drug resistance and interiorization of HIV type 1 subtype C in the inland North State of Tocantins, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses.*27(10):1081-1087.2011.

CASTILHO EA, CHEQUER P. A epidemia da aids no Brasil. In: A epidemia da aids no Brasil: situação e tendências. Coordenação Nacional de DST e Aids. Brasília. Ministério da Saúde:9-12. 1997.

CAVALCANTI AM et al. Antiretroviral resistance in individuals presenting therapeutic failure and subtypes of the human immunodeficiency virus type 1 in the Northeast Region of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.*102:785-792.2007.

CAVALLO G, CAVALLO R. Retroviruses: current classification system. *G Bacteriol Virol Immunol.*79:288-294.1986.

CERQUEIRA DM et al. Antiretroviral resistance and genetic diversity of human immunodeficiency virus type 1 isolates from the Federal District, Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.*99:877-882.2004a.

CERQUEIRA DM et al. HIV-1 subtypes and mutations associated to antiretroviral drug resistance in human isolates from Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.*35:187-192.2004b.

CERVIA JS; SMITH MA. Enfuvirtide (T-20): A Novel Human Immunodeficiency Virus Type 1 Fusion Inhibitor. *Reviews of anti-infective agents* 37:1102-1106.2003.

CLAPHAM PR; MCKNIGHT A. HIV-1 receptors and cell tropism. *Br Med Bull.*58:43-59.2001.

CLARKE JR et al. Rapid development of genotypic resistance to lamivudine when combined with zidovudine in pregnancy. *J Med Virol.*59:364-368. 1999.

CLAVEL F, HANCE AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med.*350:1023-1035.2004.

CLEMENTES J; ZINK M. Molecular biology and pathogenesis of animal lentivirus infections. *Clin Microbiol Rev.*9:100-117.1996.

COCHRANE A. et al. The human immunodeficiency virus rev protein is a nuclear phosphoprotein. *Virology.*171(1):264-266.1989.

COFFIN J. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science*. 267(5197):483-489.1995.

COHEN MS. et al. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med*.364(20):1943-1954.2011.

COUTO-FERNANDEZ JC et al. Phylogenetic analysis of Brazilian HIV type 1 subtype D strains: tracing the origin of this subtype in Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*.22:207-211.2006.

COZZI-LEPRI A et al. Thymidine analogue mutation profiles: factors associated with acquiring specific profiles and their impact on the virological response to therapy. *Antivir Ther*.10(7):791-802.2005.

CUNHA LK et al. Distribution of human immunodeficiency virus type 1 subtypes in the State of Amazonas, Brazil, and subtype C identification. *Braz J Med Biol Res*.45(2):104-112.2012.

DAAR ES et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann. Intern. Med.*[S.l.].134(1):25-29. 2001.

DALGLEISH, A. et al. The CD4(T4) antigen is an essential component of the receptor for this AIDS retrovirus. *Nature*.312(5996):763-767.1984.

DE BEAUDRAP P et al. Long-term efficacy and tolerance of efavirenz-and nevirapine-containing regimens in adult HIV type 1 Senegalese patients. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*.1(24):753-760.2008.

DE LUCA A et al. Frequency and treatment-related predictors of thymidine-analogue mutation patterns in HIV-1 isolates after unsuccessful antiretroviral therapy. *J Infect Dis*.193(9):1219-1222.2006.

DE LUCA A et al. Declining Prevalence of HIV-1 Drug Resistance in Antiretroviral Treatment-exposed Individuals in Western Europe. *Journal of Infectious Diseases*.207(8):1216-1220.2013.

DEEKS S et al. Virologic and Immunologic Consequences of Discontinuing Combination Antiretroviral-Drug Therapy in HIV-Infected Patients with Detectable Viremia. *New England Journal of Medicine*.344(7):472-480.2001.

DEEKS S. HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging. *Annual Review of Medicine*.62(1):141-155.2011.

DEFORCHE K et al. Modelled in vivo HIV fitness under drug selective pressure and estimated genetic barrier towards resistance are predictive for virological response. *Antivir. Ther*.13(3), 399–407.2008a.

DEFORCHE K et al. Estimation of an in vivo fitness landscape experienced by HIV-1 under drug selective pressure useful for prediction of drug resistance evolution during treatment. *Bioinformatics*.24(1):34–41. 2008b.

DEGRUTOLLA V et al. The relation between baseline HIV drug resistance and response to

antiretroviral therapy: re-analysis of retrospective and prospective studies using a standardized data analysis plan. *Antivir Ther.*5(1):41-48.2000.

DETELS R et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. *JAMA.*280:1497-1503.1998.

DIALLO K, GOTTE M, WAINBERG MA. Molecular impact of the M184V mutation in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Antimicrob Agents Chemother.*47(11):3377-3383.2003.

DJABAROUTI S et al. Intracellular and plasma efavirenz concentrations in HIV-infected patients switching from successful protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy (HAART) to efavirenz-based HAART (SUSTIPHAR Study). *J Antimicrob Chemother.*58:1090-1093.2006.

DOMINGO E et al. Quasispecies structure and persistence of RNA viruses. *Emerg Infect Dis.*4: 521-527.1998.

ERON J et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomized non-inferiority trial. *Lancet.*l(368):476-482.2006.

ESNOUF RM et al. Models which explain the inhibition of reverse transcriptase by HIV-1-specific (thio) carboxanilide derivatives. *Biochem Biophys Res Commun.*234:458-464.1997.

FERREIRA AS; CARDOSO LP; STEFANI MM. Moderate prevalence of transmitted drug resistance and high HIV-1 genetic diversity in patients from Mato Grosso State, Central Western Brazil. *J Med Virol.*83(8):1301-1307.2011.

FERREIRA JLP et al. Transmitted Drug Resistance among People Living with HIV/Aids at Major Cities of Sao Paulo State, Brazil. *Advances in Virology.* 2013(7):1-7.2013.

FONSECA MG, BASTOS FI. Twenty-five years of the AIDS epidemic in Brazil: principal epidemiological findings, 1980-2005. *Cad Saude Publica.* 23 Suppl 3: S333-344. 2007.

FONSECA MGP, BARREIRA D. A mortalidade da aids no país segundo sua distribuição geográfica. *Boletim Epidemiológico de Aids.* 3:43-49.2000.

FOSTER J; GARCIA J. HIV-1 Nef: at the crossroads. *Retrovirology.* 5 (1): 84.2008.

FRANCIS DP, CURRAN JW, ESSEX M. Epidemic acquired immune deficiency syndrome: epidemiologic evidence for a transmissible agent. *J Natl Cancer Inst.*71(1):1-4.1983.

FREED EO.HIV-1 replication. *Somat Cell Mol Genet.*26:13-33.2001.

GALISTEU K. et al. Opportunistic infections among individuals with HIV-1/AIDS in the highly active antiretroviral therapy era at a Quaternary Level Care Teaching Hospital. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.*48(2):149-156.2015.

GALLANT JE. Approach to the treatment-experienced patient. *Infect Dis Clin N Am*. 21:85-102.2007.

GALLO RC et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*.220:865-867.1983.

GESKUS RB et al. The HIV RNA setpoint theory revisited. *Retrovirology*.4:6574.2007.

GOIÁS. Boletim Epidemiológico HIV/Aids do Estado de Goiás. Secretaria do Estado de Goiás.2014.

GONÇALVES AP, DE SA CA, RUBINI N. HIV/AIDS infection. The Brazilian view. *AIDS in Brazil. An R Acad Nac Med (Madr)*.145-156.1996.

GOTTLIEB MS et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*. 305(24):1425-31.1981b.

GOTTLIEB MS et al. Pneumocystis Pneumonia-Los Angeles. *CDC*.30(21):1-3.1981a.

GOVERNO DO ESTADO DE GOIÁS. Disponível em: < <http://www.seplan.go.gov.br>> Acesso em 01 de julho de 2015.

GRAF T; PINTO A. The increasing prevalence of HIV-1 subtype C in Southern Brazil and its dispersion through the continent. *Virology*.435(1):170-178.2013.

GRANGEIRO A et al. UNGASS-HIV/AIDS: balanço da resposta brasileira, 2001-2005. *Revista de Saúde Pública*.40(supl):5-8.2006.

GRENNAN JT et al. The magnitude of virologic blips is associated with a higher risk for virologic rebound in HIV-infected individuals: a recurrent events analysis. *J. Infect. Dis*.205:1230-1238.2012.

GUIMARÃES ML et al. Identification of two new CRF_BF in Rio de Janeiro State, Brazil. *AIDS*.22: 433-438.2008.

GÜNTARD HF et al. Comparative performance of high-density oligonucleotide sequencing and dideoxynucleotide sequencing of HIV type 1 pol from clinical samples. *AIDS Res Hum Retroviruses*.14:869–876. 1998.

HAHN BH et al. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 287:607-614.2000.

HALL TA. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/MT. *Nucleic Acids Symp Ser*.41:95-98.1999.

HARRICH D et al. Tat is required for efficient HIV-1 reverse transcription. *The EMBO Journal*.16(6):1224-1235.1997.

HARRIGAN P; COTE H. Clinical Utility of Testing Human Immunodeficiency Virus for

Drug Resistance. *Clinical Infectious Diseases*.30(2):117-122.2000.

HEESWIJK RPG et al. Simultaneous quantitative determination of the HIV protease inhibitors amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir and saquinavir in human plasma by ion-pair high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr B*.719:159-168.1998.

HEMELAAR J et al. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. *AIDS*.13(5):679-689.2011.

HENDERSON GJ et al. Interplay between single resistance-associated mutations in the HIV-1 protease and viral infectivity, protease activity, and inhibitor sensitivity. *Antimicrob Agents Chemother*.56(2):623-633.2012.

HEUVERSWYN FV et al. SIV infection in wild gorillas. *Nature*.444:164.2006.

HIV DRUG RESISTANCE DATABASE-STANFORD UNIVERSITY. Disponível em: <<http://www.hivdb6.stanford.edu>> Acesso em 01 de julho de 2015.

HOLLINGSWORTH T; ANDERSON R; FRASER C. HIV-1 Transmission, by Stage of Infection. *The Journal of Infectious Diseases*.198(5):687-693.2008.

HU DJ et al. The emerging genetic diversity of HIV. The importance of global surveillance for diagnostics, research, and prevention. *JAMA*.275:210-216.1996.

HUANG A. et al. Global analysis of sequence diversity within HIV-1 subtypes across geographic regions. *Future Virol*.7(5):505-517.2012.

HUANG KH et al. Immune correlates of CD4 decline in HIV-infected patients experiencing virologic failure before undergoing treatment interruption. *BMC Infect. Dis*.8(59):1-7.2008.

JARVIS JN; HARRISON TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS*. 21(16):2119.2007.

JATAÍ. Secretaria Municipal de Saúde de Jataí. Boletim Epidemiológico HIV/Aids. Jataí. Nº 01/ 2013.2013.

JATAÍ. Secretaria Municipal de Saúde de Jataí. Boletim Epidemiológico HIV/Aids. Jataí. Nº 01/ 2014.2014.

JOHNSON M et al. The Role of Self-Efficacy in HIV Treatment Adherence: Validation of the HIV Treatment Adherence Self-Efficacy Scale (HIV-ASES). *J Behav Med*.30(5):359-370.2007.

JÚNIOR AS et al. Epidemiological Patterns of AIDS in a Reference Center from Catanduva, São Paulo State, Brazil. *Open Journal of Medical Microbiology*.2:47-53.2012.

JUSTICE A. HIV and Aging: Time for a New Paradigm. *Curr HIV/AIDS Rep*.7(2):69-76.2010.

KIMURA M. A simple method for estimating evolutionary rates of base substitutions through comparative studies of nucleotide sequences. *J Mol Evol*.16:111-120.1980.

KORBER BT et al. Numbering Positions in HIV Relative to HXB2CG. Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM. p. III-102-111.1998.

KUPEK E. Transfusion Risk for Hepatitis B, Hepatitis C and HIV in the State of Santa Catarina, Brazil, 1991-2001. *Braz. J. Infect Dis*.8 (3):236-240.2004.

LAKE JE; CURRIER JS. Switching antiretroviral therapy to minimize metabolic complications. *HIV Therapy*.4(6):693-711.2010.

LAWN SD; BEKKER LG; MILLER RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect. Dis*. 5(6):361-73.2005.

LEARN GH JR et al. Maintaining the integrity of human immunodeficiency virus sequence databases. *J Virol*.70:5720-5730.1996.

LENGAUER T; SING T. Bioinformatics-assisted anti-HIV therapy. *Nat Rev Microbiol*.4(10):790-797.2006.

LI JZ et al. Relationship between minority nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutations, adherence, and the risk of virologic failure. *AIDS*.26(2):185-92. 2012.

LIBRELOTTO CS et al. HIV-1 epidemiology and circulating subtypes in the countryside of South Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*.48(3):249-57.2015.

LIÉGEOI, F et al. Virological failure rates and HIV-1 drug resistance patterns in patients on first-line antiretroviral treatment in semirural and rural Gabon. *Journal of the International AIDS Society*.15(2):1-8.2012.

LOS ALAMOS. Disponível em: < <http://www.hiv.lanl.gov/>> Acesso em 01 de julho de 2015.

LUCIW P et al. Molecular cloning of AIDS-associated retrovirus. *Nature*.312(5996):760-763.1984.

LUZ et al. Cost-Effectiveness of Genotype Testing for Primary Resistance in Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 68(2):152-161.2015.

MACHADO ES et al. Overview of genotypic and clinical profiles of human immunodeficiency virus type 1-infected children in Rio de Janeiro, Brazil. *An Acad Bras Cienc*.76:727-741.2004a.

MACHADO ES et al. Genotypic resistance and HIV-1 subtype in Brazilian children on dual and triple combination therapy. *J Clin Virol*.30:24-31.2004b.

MALTA M et al. Adherence to Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Drug Users: A Meta-Analysis. *AIDS and Behavior*.14(4):731-747.2008.

MANDELBROT L et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA*.285:2083-2093.2001.

MEDEIROS MS et al. Genotype Testing and Antiretroviral Resistance Profiles from HIV-1 Patients Experiencing Therapeutic Failure in Northeast Brazil The Brazilian Journal of Infectious Diseases.11:390-394.2007.

MEHANDRU, S et al. Primary HIV-1 Infection Is Associated with Preferential Depletion of CD4+ T Lymphocytes from Effector Sites in the Gastrointestinal Tract. *Journal of Experimental Medicine*.200(6):761-770.2004.

MELIKIAN GL et al. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) cross-resistance: implications for preclinical evaluation of novel NNRTIs and clinical genotypic resistance testing. *J Antimicrob Chemother*.69(1):12-20.2014.

MELLORS J et al. Quantitation of HIV-1 RNA in Plasma Predicts Outcome after Seroconversion. *Annals of Internal Medicine*.5;122(8):573-579.1995.

MELO FL; JAMAL LF; ZANOTTO PM. Characterization of primary isolates of HIV type 1 CRF28_BF, CRF29_BF, and unique BF recombinants circulating in São Paulo, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*.28(9):1082-8.2012.

MENENDEZ-ARIAS L. A structural frame for understanding the role of thymidine analogue resistance mutations in resistance to zidovudine and other nucleoside analogues. *Antivir Ther*.16(7):943-946.2011.

MESQUITA RT et al. Real-time quantitative PCR in cerebral toxoplasmosis diagnosis of Brazilian human immunodeficiency virus-infected patients. *J. Med. Microbiol*.59:641.2010.

MOORE DM et al. Effect of baseline CD4 cell counts on the clinical significance of short-term immunologic response to antiretroviral therapy in individuals with virologic suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*.52(3):357-363.2009.

MOORE J. Coreceptors-Implications for HIV Pathogenesis and Therapy. *Science*.276(5309):51-52.1997.

MOURA ME et al. Low rate of transmitted drug resistance may indicate low access to antiretroviral treatment in Maranhão State, northeast Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*.31(2):250-254. 2015a.

MOURA ME et al. HIV-1 transmitted drug resistance and genetic diversity among patients from Piauí State, Northeast Brazil. *J Med Virol*.87(5):798-806.2015b.

NAIR V; CHI G. HIV integrase inhibitors as therapeutic agents in AIDS. *Rev Med Virol*.17:277-295.2007.

NAJERA R et al. Genetic recombination and its role in the development of the HIV-1 pandemic. *AIDS*.16(suppl 4):S3-S16.2002.

NEI M; KUMAR S. Molecular Phylogenetics and Evolution. Oxford University.3:567-568.2002.

NIAID-National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Disponível em: <<http://www.niaid.nih.gov>> Acesso em 01 de julho de 2015.

NIAID-National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Disponível em: <<http://www.assets.decodedscience.com/wp-content/uploads/2011/12/Niaid-hiv-virion.jpg>>Acesso em 01 de julho de 2015.

NIH-National Institute of Health. Disponível em: <<http://www.nih.gov/news/health/may2015/niad-27.htm>> Acesso em 01 de julho de 2015.

OLIVEIRA ACA et al. Enfuvirtide (T-20) resistance-related mutations in HIV type 1 subtypes B, C and F isolates from Brazilian patients failing HAART. AIDS Res Hum Retroviruses;25:193–198.2009.

OLIVEIRA MLC et al. Dez anos de epidemia do HIV-AIDS em maiores de 60 anos no Distrito Federal-Brasil. Rev Bras Epidemiol.16(1):30-39.2013.

OLIVEIRA T et al. An Automated Genotyping System for Analysis of HIV-1 and other Microbial Sequences. Bioinformatics.21:3797-3800.2005.

PATERSON DL et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med.133:21-30.2000.

PEDERSEN C. et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. BMJ.299(6692):154-157.1989.

PENG C et la. Role of human immunodeficiency virus type 1-specific protease in core protein maturation and viral infectivity. J Virol.63:2550-2556.1989.

PESSOA R et al. Deep sequencing of HIV-1 near full-length proviral genomes identifies high rates of BF1 recombinants including two novel circulating recombinant forms (CRF) 70_BF1 and a disseminating 71_BF1 among blood donors in Pernambuco, Brazil. PLoS One.17(11):1-13. 2014a.

PESSOA R et al. Identification of a Novel HIV-1 Circulating Recombinant Form (CRF72_BF1) in Deep Sequencing Data from Blood Donors in Southeastern Brazil. Genome Announc.12(3):1-2.2014b.

PFRIMER IAH et al. Intermediate Levels of Transmitted Antiretroviral Drug Resistance in Midwestern Brazil. Aids Research and Human Retroviruses. 29.2012.

PIGUET V; BLAUVELT A. Essential roles for dendritic cells in the pathogenesis and potential treatment of HIV disease. J. Invest. Dermatol.119:365-369.2002.

PINGEN M et al. Evolutionary pathways of transmitted drug resistant HIV-1. Journal of Antimicrobial Chemotherapy.66(7):1467–1480.2011.

PLANTIER JC et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nature Med.*15(8):871-872.2009.

PODSADECKI TJ et al. Decreased adherence to antiretroviral therapy observed prior to transient human immunodeficiency virus type 1 viremia. *J Infec Dis.*196:1773-1778.2007.

POST FA et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*55(1):49-57.2010.

PREFEITURA DE JATAÍ. Disponível em: < <http://www.jatai.go.gov.br>> Acesso em 01 de julho de 2015.

RAMIREZ B et al. Implications of recombination for HIV diversity. *Virus Research.*134(1-2):64-73.2008.

REIS CT et al. Decentralization of the HIV/AIDS epidemic and inter-municipal flow of hospital admissions in the Zona da Mata, Minas Gerais State, Brazil: a spatial analysis. *Cad. Saúde Pública.*24(6):1219-1228.2008.

REIS MN et al. Polymorphisms in the HIV-1 gp41 env gene, natural resistance to enfuvirtide (T-20) and pol resistance among pregnant Brazilian women. *J Med Virol.*86.2014.

REQUEJO HI. Worldwide molecular epidemiology of HIV. *Rev Saúde Pública.*40:331-345.2006.

RICHMAN D et al. The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States. *AIDS.*18(10):1393-1401.2004.

RIMSKY L et al. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients on rilpivirine therapy experiencing virologic failure in the phase 3 ECHO and THRIVE studies: 48-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.*59(1):39-46.2012.

ROBBINS BL et al. Anti-human immunodeficiency virus activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9-R-(2-phosphonomethoxypropyl) adenine (PMPA), Bis(isopropylloxymethylcarbonyl)PMPA. *Antimicrob Agents Chemother.*42:612-617.1998.

ROCHA GM et al. Monitoring adherence to antiretroviral treatment in Brazil: an urgent challenge. *Cad. Saúde Pública.*27(1):67-78.2011.

RODRIGUES-JÚNIOR AL; CASTILHO EA. A epidemia de AIDS no Brasil, 1991-2000: descrição espaço- temporal. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.*37:312-317. 2004.

SÁ-FILHO, D. J. et al. HIV Type 1 Diversity from Newly Diagnosed Patients in Santos Metropolitan Area/Brazil. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.*25(9):925-929.2009.

SANABANI SS et al. Characterization and frequency of a newly identified HIV-1 BF1 intersubtype circulating recombinant form in São Paulo, Brazil. *Virol J.*16(7):74.2010.

SANGER F; NICKLEN S; COULSON AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *PNAS USA.*74:5463-5467.1977.

SANTOS AF et al. Characterization of a new circulating recombinant form comprising HIV-1 subtypes C and B in southern Brazil. *AIDS.*20:2011-2019.2006.

SANTOS AF et al. Conservation patterns of HIV-1 RT connection and RNase H domains: identification of new mutations in NRTI-treated patients. *PLoS ONE.*12:1781.2008.

SANTOS AF et al. Epidemiologic and evolutionary trends of HIV-1 CRF31 BC-related strains in southern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr.*45:328-333.2007.

SARI L et al. A review of HIV antiretroviral adherence and intervention studies among HIV-infected youth. *Tropics HIV Med.*17(1):14-25.2009.

SAVASTA AM. HIV: Associated Transmission Risks in Older Adults – An Integrative Review of the Literature. *J Assoc Nurses Aids Care.*12(1):50-59.2004.

SCHOCK HB, GARSKY VM, KUO LC. Mutational anatomy of an HIV-1 protease variant conferring cross-resistance to protease inhibitors in clinical trials. Compensatory modulations of binding and activity. *J Biol Chem.*271(50):31957-31963.1996.

SCHROFF RW et al. Immunological studies of homosexual men with immunodeficiency and Kaposi's sarcoma. *Clin Immunol Immunopathol.* 27(3):300-314.1983.

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO ESTADO DE GOIÁS. Disponível em: <<http://www.saude.go.gov.br>> Acesso em 01 de julho de 2015.

SHAFER RW. Genotypic testing for human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. *Clin Microbiol Rev.*15:247-277.2002.

SIEGAL FP et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N. Engl. J. Med.*305:1439-1444.1981.

SIERRA S; KUPFER B; KAISER R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *Journal of Clinical Virology.*34:233-244.2005.

SILVA et al. Pattern of HIV/AIDS infection in Manaus, State of Amazonas, between 1986 and 2000. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.*42(5):543-550.2009.

SILVEIRA AA et al. HIV type 1 molecular epidemiology in pol and gp41 genes among naïve patients from Mato Grosso do Sul State, central western Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses.*28(3):304-307.2012.

SIMON V; HO DD; KARIM QA. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and Treatment. *Lancet.*368(9534):489-504.2006.

SMYTH RP; DAVENPORT MP; MAK J. The origin of genetic diversity in HIV-1. *Virus Res.*169(2):415-429.2012.

SONNABEND J, WITKIN SS, PURTILO DT. Acquired immunodeficiency syndrome, opportunistic infections, and malignancies in male homosexuals. A hypothesis of etiologic factors in pathogenesis. *JAMA.*249(17):2370-4.1983.

SPIRA S et al. Impact of clade diversity on HIV-1 virulence, antiretroviral drug sensitivity and drug resistance. *J Antimicrob Chemother.*51: 229-240.2003.

STADEN PACKAGE HOME. Disponível em: <<http://www.staden.sourceforge.net/>> Acesso em 01 de julho de 2015.

STEEGEN K et al. A comparative analysis of HIV drug resistance interpretation based on short reverse transcriptase sequences versus full sequences. *AIDS Research and Therapy.*7(38):1-9.2010.

STEFANI MM et al. Molecular screening shows extensive HIV-1 genetic diversity in Central West Brazil. *J Clin Virol.*39:205-209.2007.

SUCUPIRA MC et al. Antiretroviral treatment failure and HIV-1 genotypic resistance in Sao Paulo, Brazil *Antivir Ther.*6:263-264.2001.

SWENSON L et al. HIV drug resistance detected during low-level viraemia is associated with subsequent virologic failure. *AIDS.*28(8):1125-1134.2014.

SZWARCWALD et al. Aids: o mapa ecológico do Brasil, 1982-1994. In: *A epidemia da aids no Brasil: situação e tendências.* Coordenação Nacional de DST e Aids, Ministério da Saúde. Brasília: 27-44, 1997.

TAMURA K et al. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 6.0. *Molecular Biology and Evolutio.*30: 2725-2729.2013.

TANG M; SHAFER R. HIV-1 Antiretroviral Resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs.*72(9):1-25.2012.

TANURI A et al. Prevalence of mutations related to HIV-1 antiretroviral resistance in Brazilian patients failing HAART. *J Clin Virol.*25:39-46.2002.

TEIXEIRA D et al. The detection of in vivo and in vitro HIV type 1 B/F profiles in Brazil using a real-time PCR assay for five HIV type 1 genomic regions. *AIDS Res Hum Retroviruses.*26(9):981-990.2010.

THOMAS CF; LIMPER AH. Pneumocystis Pneumonia. *N Engl J Med.*350:2487-2498.2004.

THOMPSON JD et al. The CLUSTAL_X windows interface: flexible strategies for multiple sequence alignment aided by quality analysis tools. *Nucleic Acids Res.*25:4876-4882.1997.

THOMSON MM, PÉREZ-ÁLVAREZ L, NÁJERA R. Molecular epidemiology of HIV-1 genetic forms and its significance for vaccine development and therapy. *Lancet.*2:461-71.2002.

TURAL C et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS*. 25:209-218.2002.

TURNER et al. CD4+ T-lymphocyte measures in the treatment of individuals infected with human immunodeficiency virus type 1. A review for clinical practitioners. *Arch Intern Med* 154:1561-1573.1994.

UNAIDS. Global aids response progress reporting 2012. Guidelines: construction of core indicators for monitoring 2011 Political Declaration on HIV/Aids.2012.

UNAIDS Global Report. Report on the global AIDS epidemic 2013.2013.

UNAIDS How AIDS changed everything-MDG 6: 15 years, 15 lesson of hope from the AIDS response.2015.

VALLARI A. et al. Confirmation of Putative HIV-1 Group P in Cameroon. *Journal of Virology*.85(3):1403-1407.2010.

VENKATESH KK et al. Predictors of nonadherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected South Indians in clinical care: implications for developing adherence interventions in resource-limited settings. *AIDS Patient Care STDs*. 24(12):795-803.2010.

VERCAUTEREN J et al. Transmission of Drug-Resistant HIV-1 Is Stabilizing in Europe. *The Journal of Infectious Diseases*.200(10):1503-1508.2009.

VIDAL N et al. Identification and molecular characterization of subsubtype A4 in central Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses*.22:182-187.2006.

VON WYL V et al. Long-Term Trends of HIV Type 1 Drug Resistance Prevalence among Antiretroviral Treatment-Experienced Patients in Switzerland. *Clinical Infectious Diseases*.48(7):979-987.2009.

WEI X et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*.373(6510):117-122.1995.

WENSING AM et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med*.22(3):642-50.2014.

WESTBY M; VAN DER RYST E. CCR5 antagonists: host-targeted antivirals for the treatment of HIV infection. *Antivir Chem Chemother*.16:339-354.2005.

WINTERS MA et al. Clinical impact of the M184V mutation on switching to didanosine or maintaining lamivudine treatment in nucleoside reverse-transcriptase inhibitor-experienced patients. *J Infect Dis*.188(4):537-540.2003.

WU TD et al. Mutation patterns and structural correlates in human immunodeficiency virus type 1 protease following different protease inhibitor treatments.*J Virol*.77:4836-4847.2003.

WYATT R; SODROSKI J. The HIV-1 Envelope Glycoproteins: Fusogens, Antigens, and

Immunogens. Science.280(5371):1884-1888.1998.

XU HT et al. Role of the K101E substitution in HIV-1 reverse transcriptase in resistance to rilpivirine and other nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.*57(11):5649-5657.2013.

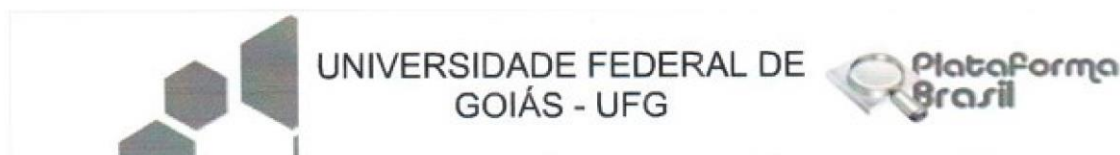
YAHN N et al. Mutation L210W of HIV-1 reverse transcriptase in patients receiving combination therapy. Incidence, association with other mutations, and effects on the structure of mutated reverse transcriptase. *J Biomed Sci.*7(6):507-513.2000.

YANG W et al. Assessing the Paradox Between Transmitted and Acquired HIV Type 1 Drug Resistance Mutations in the Swiss HIV Cohort Study From 1998 to 2012. *Journal of Infectious Diseases.* 212(1):28-38. 2015.

ZAİKOS T; COLLINS K. Long-lived reservoirs of HIV-1. *Trends in Microbiology.*22(4):173-175.2014.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - Parecer do Comitê de Ética (Estudo 1)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil Clínico-Epidemiológico e Resposta Imune de Pacientes Portadores de HIV da Região Sudoeste do Estado de Goiás

Pesquisador: Marcos Lazaro Moreli

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 35153514.7.0000.5083

Instituição Proponente: Campus Jataí - Unidade Riachuelo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 926.441

Data da Relatoria: 14/12/2014

Apresentação do Projeto:

Projeto CAAE 35153514.7.0000.5083, submetido em 25/08/2014. Trata-se de um estudo observacional e pesquisa experimental com pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), da região sudoeste do Estado de Goiás atendidos no SAE (Serviço de Assistência Especializada), o qual funciona em uma instituição municipal de saúde, o Centro Médico Municipal Dr. Serafim de Carvalho, localizado no município de Jataí-Goiás, e atende usuários do Sistema Único de Saúde (SUS). Estes pacientes, de acordo com critérios clínico-laboratoriais, serão divididos em quatro grupos diferentes e também serão coletadas amostras de indivíduos saudáveis, sendo realizadas análises comparativas entre estes grupos, considerando critérios clínicos, epidemiológicos, laboratoriais, moleculares do vírus e de resposta imune dos hospedeiros.

Objetivo da Pesquisa:

O Objetivo Geral da Pesquisa consiste em caracterizar o perfil clínico-epidemiológico e a resposta imune de pacientes portadores do HIV da região sudoeste atendidos no SAE (Serviço de Assistência Especializado) no município de Jataí entre o período de 2005 a 2016 e ainda genotipar amostras de vírus circulantes na região. Em específico: Caracterizar clinicamente, epidemiologicamente, laboratorialmente, os pacientes HIV (Análise de CD4 e Carga Viral), associando com a doença

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131

Bairro: Campus Samambaia

CEP: 74.001-970

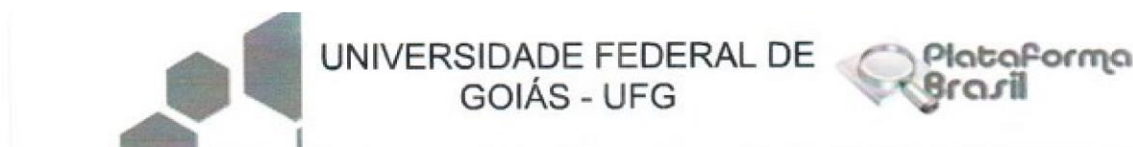
UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3521-1215

Fax: (62)3521-1163

E-mail: cep.prpi.ufg@gmail.com



Continuação do Parecer: 926.441

oportunista mais incidente; Realizar a Genotipagem do vírus HIV; Agrupar os pacientes HIV em: pacientes progressores virêmicos, pacientes progressores lentos, pacientes tratados com sucesso e pacientes controladores de elite; Avaliar o perfil de ativação tais como CD69, CD38, HLA-DR, CD25 de linfócitos T e B e monócitos de sangue periférico dos indivíduos HIV, comparando com os indivíduos saudáveis, não portadores de HIV; Avaliar a expressão de marcadores de regulação tais como CTLA-4, PD-1, CD160 em linfócitos e monócitos de sangue periférico dos indivíduos HIV positivos, comparando com células de indivíduos saudáveis; Avaliar as subpopulações de células T CD4+ e T CD8+ de memória produtoras de Interferon-Gama (IFN- γ), Interleucina -2 (IL-2), Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), em resposta a antígenos do HIV de sangue periférico de pacientes dos diferentes grupos sendo células T de memória central (CD3+CD4+ouCD8+CD45RA- CCR7+CD27+), memória efetora (CD45RA-CCR7-CD27-) e memória altamente diferenciada (CD45RA+CCR7-CD27-); Investigar o perfil de citocinas no plasma de pacientes HIV -positivos dos diferentes grupos e de indivíduos saudáveis; Comparar as respostas de produção de citocinas e a expressão de marcadores de ativação e de regulação com a carga viral e contagem de linfócitos T CD4 dos indivíduos HIV positivos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como riscos, o pesquisador informa que durante a coleta de sangue poderá haver desconforto, dor local, e potencial risco de formação de hematomas (manchas roxas) no local da coleta. Também, por se tratar de um grande volume de sangue (80 a 100ml), informa que pode ocasionar hipotensão arterial, vertigens e outras alterações, e assim, a coleta será realizada dentro de um ambiente hospitalar e na presença da médica pesquisadora para atender à qualquer intercorrência.

Os benefícios são indiretos e estão descritos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante, bem fundamentada, com bibliografia atualizada e apresenta equipe com conhecimento para sua realização, bem como laboratórios com infra-estrutura adequada. O orçamento proposto também está adequado, e o pesquisador se compromete a realizar a pesquisa com recursos próprios, assim como de programa de Pós-Graduação e ainda, informa fazer a solicitação à agências de fomento.

O Cronograma proposto esta adequado, assim como a previsão para início do recrutamento e coleta de amostras, considerando a avaliação pelo CEP.

Os objetivos estão em conformidade com a metodologia proposta no projeto.

As adequações solicitadas foram atendidas em sua maioria, restando apenas algumas recomendações.

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131

Bairro: Campus Samambaia

CEP: 74.001-970

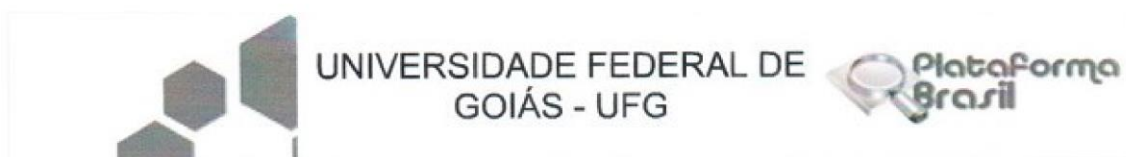
UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3521-1215

Fax: (62)3521-1163

E-mail: cep.prpi.ufg@gmail.com



Continuação do Parecer: 926.441

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram anexados os seguintes documentos: - Projeto de Pesquisa Completo

- Projeto Comitê Plataforma Brasil
- Interface REBEC
- Folha de rosto assinada pelo pesquisador responsável e representante da instituição proponente
- Termo de compromisso assinado pelo pesquisador responsável e demais participantes do estudo
- Currículo Lattes do pesquisador responsável e demais membros da equipe
- Termo de Anuência Institucional assinado por representante da Secretaria Municipal de Saúde de Jataí
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Recomendações:

As adequações solicitadas pelo pleno foram atendidas em sua maioria, restando apenas a recomendação de que para o TCLE, solicita-se que seja incluída a possibilidade de ligação à cobrar ao Pesquisador Responsável, bem como de ligação ao CEP.

Uma consideração a ser feita, é em relação ao procedimento de coleta de sangue que foi estabelecido para um grupo da pesquisa, com um volume de 80mL. Embora permaneça um grande volume, o Pesquisador Responsável atendeu a solicitação de esclarecer os procedimentos de coleta, explicitar os riscos no TCLE, bem como a forma de atendimento ao sujeito da pesquisa: "a coleta de sangue poderá haver desconforto, dor local, e potencial risco de formação de hematomas (manchas roxas) no local da coleta. Também, por se tratar de um grande volume de sangue (80 a 100ml), informa que pode ocasionar hipotensão arterial, vertigens e outras alterações, e assim, a coleta será realizada dentro de um ambiente hospitalar e na presença da médica pesquisadora para atender à qualquer intercorrência."

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As adequações foram atendidas, e o projeto foi considerado aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

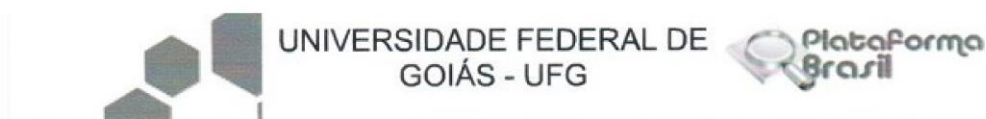
Necessita apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Informamos que a Comitê de Ética em Pesquisa/CEP-UFG considera o presente protocolo APROVADO, o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes. Reiteramos a

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131
Bairro: Campus Samambaia **CEP:** 74.001-970
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.prpi.ufg@gmail.com



Continuação do Parecer: 926.441

importância deste Parecer Consubstanciado, e lembramos que o pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP-UFG o Relatório Final baseado na conclusão do estudo e na incidência de publicações decorrentes deste, de acordo com o disposto na Resolução CNS nº. 466/12. O prazo para entrega do Relatório é de até 30 dias após o encerramento da pesquisa, prevista para conclusão outubro de 2017 .

GOIANIA, 23 de Dezembro de 2014

Assinado por:
João Batista de Souza
(Coordenador)

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131
Bairro: Campus Samambaia **CEP:** 74.001-970
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.prpi.ufg@gmail.com

APÊNDICE 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Estudo 1)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/CEP



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Meu nome é MARCOS LÁZARO MORELI, Profº Dr. da Universidade Federal de Goiás e o pesquisador responsável junto à mestrandia REGYANE FERREIRA GUIMARÃES DIAS, médica infectologista. Após ler com atenção este documento e ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, **assine em todas as folhas e ao final deste documento**, que está em duas vias e também será assinado por mim, pesquisadora, em todas as folhas. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a Dra Regyane Ferreira Guimarães Dias no telefone: (64)3632-8705.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

Título do Projeto: PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E RESPOSTA IMUNE DE PACIENTES PORTADORES DE HIV DA REGIÃO SUDOESTE DO ESTADO DE GOIÁS

A epidemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) continua a ser um dos grandes desafios para a saúde global, sendo a doença infecciosa que causa o maior número de óbitos em todo o mundo. O nosso organismo tenta se defender e destruir o vírus HIV através do sistema imune o que na maioria das vezes não consegue, pois o vírus promove uma destruição lenta e gradual das células T CD4+, que têm um papel central nesse sistema de defesa contra agentes infecciosos. A introdução do tratamento com combinações de drogas inibidoras do vírus foi um grande avanço no controle da doença e em geral as pessoas infectadas respondem bem, conseguindo manter os níveis do vírus bem baixos e os níveis das células T CD4+ mais altos, o que diminui o estado de imunodeficiência, evitando o desenvolvimento de outras doenças infecciosas e certos tipos de câncer. No entanto, alguns indivíduos infectados pelo HIV mantêm carga viral indetectável e níveis elevados de linfócitos T CD4, mesmo não fazendo uso de antirretrovirais. O objetivo desse projeto é caracterizar o perfil clínico-epidemiológico e imunológico de pacientes vivendo com HIV/AIDS do SAE de Jataí, no período de agosto de 2005 à agosto de 2014, assim como realizar a genotipagem do vírus HIV destes pacientes. Os resultados obtidos poderão fornecer informações importantes para o entendimento de fatores relacionados à proteção e ao desenvolvimento da AIDS, favorecendo o desenvolvimento de futuras vacinas e/ou intervenções terapêuticas, além de determinar genótipo viral mais incidente em nossa região.

Você está sendo convidado a participar deste estudo por se encontrar em uma das seguintes situações:

I. Controladores de ELITE (EC) -

- Infecção pelo HIV diagnosticada por métodos sorológicos, documentada, há no mínimo 7 anos,
- Contagem de células CD4 positivas em sangue periférico igual ou maior que 500 células/mm³ no momento da avaliação para entrada no estudo
- Quantificação de RNA viral em sangue periférico (carga viral), por qualquer método, indetectável ou que seja menor que o limite de detecção do teste utilizado. Sem uso contínuo de anti-retrovirais desde o diagnóstico até o início do estudo. Inclui mulheres que usaram anti-retrovirais durante a gestação, para evitar transmissão vertical do HIV, que tenham usado drogas anti-retrovirais apenas durante a gestação e que mantenham as características acima definidas por pelo menos 2 anos após o parto, poderão ser incluídas no estudo.
- Sem infecções oportunistas ativas no momento de entrada no estudo;
- Sem uso de vacinas e drogas imuno-estimuladoras nos últimos 30 dias.
- Idade igual ou maior de 18 anos



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/CEP**



II. Long-term non-progressors ou progressores lentos (LTNP) -

- Infecção pelo HIV diagnosticada por métodos sorológicos, documentada, há no mínimo 7 anos,
- Contagem de células CD4 positivas em sangue periférico igual ou maior que 400 células/mm³ no momento da avaliação para entrada no estudo
- Qualquer valor de quantificação de RNA viral em sangue periférico (carga viral), por qualquer método. Sem uso contínuo de anti-retrovirais desde o diagnóstico até o início do estudo. Inclusive mulheres que usaram anti-retrovirais durante a gestação, para evitar transmissão vertical do HIV, que tenham usado drogas anti-retrovirais apenas durante a gestação e que mantenham as características acima definidas por pelo menos 2 anos após o parto, poderão ser incluídas no estudo.
- sem infecções oportunistas ativas no momento de entrada no estudo;
- Sem uso de vacinas e drogas imuno-estimuladoras nos últimos 30 dias.
- Idade igual ou maior de 18 anos

III. Indivíduos Tratados com sucesso

- Infecção pelo HIV diagnosticada por métodos sorológicos, documentada há no 2 anos.
- Contagem de células CD4 positivas em sangue periférico igual ou acima de 400 células/mm³ no momento da avaliação para entrada no estudo, com qualquer carga viral indetectável ou ≤50 cópias /ul (**Avirêmicos ou tratados com sucesso**). A contagem de CD4 maior ou igual a 400 cópias/ml e Carga viral indetectável devem ter sido mantidas nesses valores no mínimo durante os últimos 12 meses, sem infecções oportunistas ativas;
- Sob tratamento com ARV prolongado; sem uso de vacinas e drogas imuno-estimuladoras nos últimos 30 dias.
- Idade igual ou maior de 18 anos

IV. Indivíduos Progressores viremicos (VR)

- Infecção pelo HIV diagnosticada por métodos sorológicos, documentada por no mínimo 6 meses.
- Contagem de células CD4 positivas em sangue periférico igual ou acima de 350 células/mm³ no momento da avaliação para entrada no estudo, com qualquer carga viral detectável (acima de 50 cópias /ul).
- Sem uso de tratamento com ARV; sem uso de vacinas e drogas imuno-estimuladoras nos últimos 30 dias.
- Idade igual ou maior de 18 anos

V. Indivíduos Saudáveis não-infectados pelo HIV

- Diagnóstico negativo para HIV.
- Sem uso de vacinas e drogas imuno-estimuladoras nos últimos 30 dias.
- Idade igual ou maior de 18 anos

O sangue do grupo de indivíduos infectados será colhido no momento de entrada no estudo. Além da análise da resposta imunológica, analisaremos na mesma amostra de sangue colhida as características do HIV de cada pessoa, bem como o genótipo do vírus. O sangue das pessoas do quinto grupo (grupo controle) será usado como parâmetro de resposta imunológica normal.

Objetivos da pesquisa: O objetivo desse projeto é identificar fatores relacionados à proteção na infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), pela comparação da resposta imune dos indivíduos que não desenvolvem AIDS (controladores de elite) com as repostas dos indivíduos infectados pelo HIV que são progressores da infecção, além da genotipagem do vírus, determinando qual o subtipo predominante na nossa região.



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/CEP**



Informações sobre quem está aplicando o termo de consentimento: Prof^o Dr. Marcos Lázaro Moreli, professor da UFG e coordenador responsável pelo projeto, mestrandas Regyane Ferreira Guimarães Dias, infectologista responsável pelo CTA-SAE de Jataí, e outros pesquisadores envolvidos no projeto.

Duração do estudo: Esse estudo está previsto para durar 2 anos.

Procedimentos a serem seguidos durante o estudo: Espera-se que um total de 200 indivíduos sejam incluídos para participar desse estudo. O seu sangue será colhido no dia da consulta médica feita regularmente no Ambulatório ou no dia da realização dos exames de rotina para o seguimento da sua doença. O seu prontuário médico também será revisado, para que os resultados de todos os exames que você já realizou sejam avaliados pelos pesquisadores.

Serão colhidos 80-100 mL de sangue de sua veia para realização de testes que avaliarão:

- Como seu organismo defende-se dos agentes infecciosos: avaliação do número e função das células do sistema de defesa, avaliação do tipo e quantidade de substâncias secretadas pelas células de defesa;
- Quais as características do HIV-1 em cada pessoa.
- Genotipagem do vírus HIV

Caso existam problemas técnicos com os testes ou se necessário algum exame complementar, talvez seja necessária uma nova coleta do mesmo volume de sangue em outra data, você poderá ou não concordar em fazer essa nova coleta. Se caso você concordar, poderemos realizar uma coleta única de uma quantidade maior de sangue, colhida em uma bolsa para doação (500 ml). Essa amostra de sangue será utilizada para os mesmos testes de defesa imunológica e estudo do HIV.

Desconfortos e riscos potenciais: Os riscos da coleta de sangue são desconforto, dor local e formação de hematomas (manchas roxas) no local da coleta.

Benefícios que poderão ser obtidos: Você não receberá qualquer benefício direto participando deste estudo. As informações obtidas a partir desta pesquisa poderão beneficiar outros por promoverem melhor entendimento de fatores relacionados à proteção ao desenvolvimento da AIDS e favorecer o desenvolvimento de futuras vacinas e/ou intervenções terapêuticas.

Compensações e custos: Todas as consultas, procedimentos e testes laboratoriais feitos especificamente para este estudo serão fornecidos a você sem nenhum custo. Qualquer cuidado médico que não for especificamente necessário para este estudo, mas que seja parte de seu cuidado médico pessoal será pago por você ou por seu convênio médico. Você não receberá pagamento por sua participação nesse estudo.

Descontinuação do Estudo:

Você poderá deixar de participar deste estudo pelas seguintes razões:

- ✓ se o médico investigador julgar oportuno a sua retirada do estudo;
- ✓ se decidir descontinuar a participação;
- ✓ se o pesquisador e/ou o Comitê de Ética em Pesquisa decidirem pelo término do estudo.

Esclarecimentos dados sobre garantias do sujeito da pesquisa:

- ✓ Você terá a garantia, a qualquer tempo de que receberá as informações sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive sobre o esclarecimento de qualquer dúvida;
- ✓ Você tem liberdade para se recusar a participar ou retirar seu consentimento e descontinuar sua participação a qualquer tempo. A participação é voluntária e a recusa em participar não envolverá nenhuma penalidade ou perda de benefícios. Recusa ou descontinuação não irão de nenhuma forma colocar em



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/CEP**



risco seu direito de receber tratamento agora ou no futuro no Serviço de Assistência Especializada de Jataí. Seu médico e os demais investigadores desse estudo tratarão sua identidade com padrões profissionais de confidencialidade. Seus registros permanecerão confidenciais. Os investigadores e a Comissão de Ética podem pedir para rever seus registros. Nomes de participantes ou materiais identificando participantes não serão liberados sem permissão escrita, exceto se exigido por lei. Os participantes não serão identificados em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será mantida nos seus registros médicos e uma será dada a você.

- ✓ Todos os procedimentos e consultas deste estudo lhe serão fornecidos sem nenhum custo. Assistência médica não relacionada com este estudo será de sua responsabilidade.

Nome e Assinatura dos Pesquisadores:

Marcos Lázaro Moreli

Regyane Ferreira Guimarães Dias

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO DA PESQUISA

Eu, _____, RG _____
CPF _____, nº de prontuário _____, nº de matrícula _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo **Perfil Clínico-epidemiológico e Resposta Imune de pacientes portadores de HIV da Região Sudoeste do Estado de Goiás**, sob a responsabilidade do Profº Marcos Lázaro Moreli. Fui devidamente informado e esclarecido pela pesquisadora Regyane Ferreira Guimarães Dias sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local e data _____

Nome e Assinatura do sujeito ou responsável:

Assinatura Dactiloscópica:



Nome e assinatura do Pesquisador Responsável

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimento sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Assinatura: _____

• Observações complementares:

APÊNDICE 3 - Questionário (Estudo 1)

FICHA DE IDENTIFICAÇÃO/QUESTIONÁRIO

Óbito () Transferência () Abandono ()

1-Paciente:

2-Ano do diagnóstico:

3-Data da 1ª consulta:

Última:

4-Idade:

- | | |
|---------------------|---------------------|
| 1- 19 a 24 anos () | 5- 40 a 49 anos () |
| 2- 25 a 29 anos () | 6- 50 a 59 anos () |
| 3- 30 a 34 anos () | 7- > 60 anos () |
| 4- 35 a 39 anos () | |

5-Sexo:

- | | |
|------------------|-----------------|
| 1- Masculino () | 2- Feminino () |
|------------------|-----------------|

6-Raça:

- | | |
|----------------|-----------------|
| 1- Branca () | 4- Parda () |
| 2- Negra () | 5- Ignorado () |
| 3- Amarela () | |

7-Via de transmissão:

- | | |
|----------------------|-----------------------|
| 1- Sexual () | 3- Hemotransfusão () |
| 2- Uso de drogas () | 4- Ignorado () |

8-Preferência sexual:

- | | |
|----------------------|------------------|
| 1- Heterossexual () | 3- Bissexual () |
| 2- Homossexual () | 4- Ignorado () |

9-Sinais e sintomas ao diagnóstico:

- | | |
|--------------------------------|-------------------------------|
| 1- Febre () | 8- Lesões Orais () |
| 2- Perda Ponderal () | 9- Linfadenomegalia () |
| 3- Sudorese noturna () | 10- Dermatite seborreica () |
| 4- Fadiga () | 11- Monilíase oral () |
| 5- Cefaléia () | 12- Infecções bacterianas () |
| 6- Alterações Neurológicas () | de repetição |
| 7- Diarréia () | 13- Herpes Zoster () |
| | 14- Assintomático () |
| | 15- Ignorado () |

10-Doenças oportunistas já apresentadas:

- | | |
|--------------------------|-------------------------------|
| 1- Penumocistose () | 5- Histoplasmose () |
| 2- Neurotoxoplasmose () | 6- Retinite por CMV () |
| 3- Neurocriptococose () | 7- Micobacteriose atípica () |
| 4- Tuberculose () | 8- Neoplasias () |
| | 9- Nenhuma () |

11-Terapia Antiretroviral:

- 1- Sim () – Quais:
2- Não ()

12-Genótipo:

13-CD4 Inicial:

- 1- < 100 ()
- 2- 100 – 200 ()
- 3- 201 – 350 ()

- 4- 351 – 500 ()
- 5- > 501 ()

14-CD8 Inicial:**15-Carga Viral Inicial**

- 1- Indetectável ()
- 2- < 2000 cópias ()
- 3- 2000 a 10.000 cópias ()

- 4- 10.001 a 99.000 cópias ()
- 5- > 100.000 cópias ()

16-Último CD4:

- 1- < 100 cópias ()
- 2- 100 – 200 cópias ()
- 3- 201 – 350 cópias ()

- 4- 351 a 500 cópias ()
- 5- > 501 cópias ()

17-Último CD8:**18-Última Carga Viral:**

- 1- Indetectável ()
- 2- < 2000 cópias ()
- 3- 2000 a 10.000 cópias ()

- 4- 10.001 a 99.000 cópias ()
- 5- > 100.000 cópias ()

19-Sorologias reagentes:

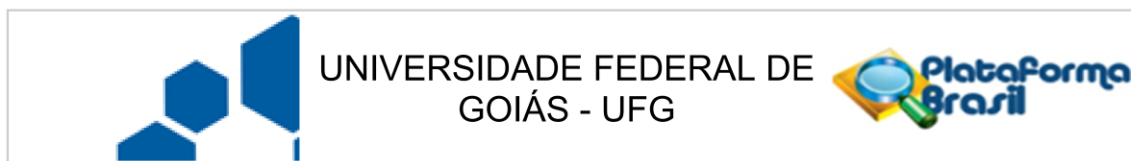
- 1- VDRL ()
- 2- Chagas ()
- 3- Citomegalovírus IgG ()
- 4- Toxoplasmose IgG ()

- 5- HBsAg ()
- 6- Anti-HBs ()
- 7- Anti-HCV ()
- 8- Anti-HBc ()
- 9- Nenhuma ()

20-PPD :

- 1- Reator ()
- 2- Não reator ()
- 3- Ignorado ()

APÊNDICE 4 - Parecer do Comitê de Ética (Estudo 2)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de Resistência aos Antirretrovirais e Diversidade Genética em Pacientes HIV+/Aids do interior do Estado de Goiás

Pesquisador: Ludimila Paula Vaz Cardoso

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 39631114.1.0000.5083

Instituição Proponente: Universidade Federal de Goiás - UFG

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.009.763

Data da Relatoria: 06/04/2015

Apresentação do Projeto:

Título da Pesquisa: Estudo de Resistência aos Antirretrovirais e Diversidade Genética em Pacientes HIV+/Aids do interior do Estado de Goiás. Pesquisadora responsável: Ludimila Paula Vaz Cardoso. CAAE: 39631114.1.0000.5083. Pesquisadores participantes: Camila Tavares; Mariane Martins de Araújo Stefani; Mônica Nogueira da Guarda Reis; Regyane Ferreira Guimarães Dias; Simone Gonçalves da Fonseca. Serão coletadas 200 amostras está prevista a coleta de 200 amostras de sangue de pacientes infectados pelo HIV-1 (cerca de 80 amostras de sangue de pacientes virgens de tratamento e cerca de 120 amostras de pacientes em TARV) atendidos no SAE do município de Jataí/Go que recebe praticamente todos os casos novos de HIV e pacientes em TARV do município de Jataí e de outros municípios da região sudoeste de Goiás, como Rio Verde, Mineiros, Caiapônia, Itarumã, Aparecida do Rio Doce, Caçu, Cachoeira Alta, Serranópolis e Perolândia.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a prevalência de mutações do HIV-1 às drogas antirretrovirais e o perfil de resistência transmitida e secundária no gene pol e env do HIV-1 em amostras de pacientes HIV+/Aids provenientes de municípios do sudoeste do estado de Goiás e caracterização de possíveis novas formas recombinantes (CRF) pela análise do genoma completo.

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131

Bairro: Campus Samambaia

CEP: 74.001-970

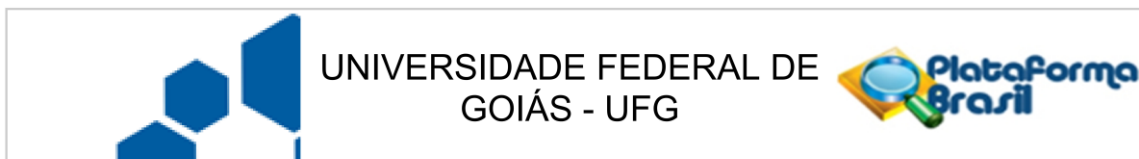
UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3521-1215

Fax: (62)3521-1163

E-mail: cep.prpi.ufg@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.009.763

Objetivo Secundário:

1.Descrever as mutações de resistência primária e secundária no gene pol do HIV-1 associada aos antirretrovirais INRT, INNRT, IP e Raltegravir (inibidor de integrase);2.Descrever as mutações de resistência primária e secundária no gene env do HIV-1 associada ao antirretroviral T-20 (inibidor de fusão); 3.Associar o perfil de resistência (baixo, intermediário e alto nível de resistência) das mutações aos antirretrovirais;4.Descrever os polimorfismos no gene pol e env de isolados do HIV-1; 5.Descrever os subtipos no gene pol e env do HIV-1;6.Associar os subtipos e a frequência de mutações de resistência e polimorfismos;7. Caracterizar, por sequenciamento do genoma completo, alguns isolados com subtipos discordantes nos genes pol e env do HIV-1 para identificação de possíveis CRF.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Relatam que: Aproximadamente 10 mL de sangue venoso serão coletados no momento do recrutamento do paciente em dois tubos contendo o anticoagulante EDTA. Esta coleta de sangue não apresenta risco à saúde e integridade física dos pacientes.Relatam ainda que os pacientes terão o resultado dos exames.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O cronograma está adequado à execução do projeto. Informam que os participantes da pesquisa são maiores de 18 anos e a coleta das amostras de sangue será realizada na presença do médico. Os currículos dos pesquisadores são compatíveis com a pesquisa proposta.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentam os seguintes documentos: PB XML INTERFACE REBEC.xml; PB INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO 439141.pdf; Folha Rosto.pdf; Questionário CEP.docx; Projeto Pesquisa 2014 CEP.doc; TCLE - 2014 - CEP.doc; Ata do Conselho Diretor.2014.pdf; Termo Anuência.pdf; Termo Compromisso.pdf; TALE 2014 - CEP.doc; PB INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO 439141.pdf; PB XML INTERFACE REBEC.xml; termo aceite financiamento.pdf. O TCLE encontra-se adequado, com linguagem clara, garante o sigilo, a confidencialidade e possibilita ao participante a desistência e informa contatos. PB PARECER COLEGIADO 970585.pdf; PB PARECER CONSUBSTANCIADO CEP 970592.pdf; Projeto Pesquisa 2014 CEP.doc; PB INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO 439141.pdf; PB XML INTERFACE REBEC.xml.

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131

Bairro: Campus Samambaia

CEP: 74.001-970

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3521-1215

Fax: (62)3521-1163

E-mail: cep.prpi.ufg@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.009.763

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise dos documentos postados verifica-se que houve a adequação do cronograma quanto ao início da coleta de dados para 20/04/2015 a 30/11/2016. Somos favoráveis à aprovação do presente protocolo de pesquisa.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Informamos que a Comitê de Ética em Pesquisa/CEP-UFG considera o presente protocolo APROVADO, o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes. Reiteramos a importância deste Parecer Consubstanciado, e lembramos que o(a) pesquisador(a) responsável deverá encaminhar ao CEP-UFG o Relatório Final baseado na conclusão do estudo e na incidência de publicações decorrentes deste, de acordo com o disposto na Resolução CNS nº. 466/12. O prazo para entrega do Relatório é de até 30 dias após o encerramento da pesquisa, prevista para 29/12/2017.

GOIANIA, 02 de Abril de 2015

Assinado por:
João Batista de Souza
(Coordenador)

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131
Bairro: Campus Samambaia **CEP:** 74.001-970
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.prpi.ufg@gmail.com

APÊNDICE 5 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Estudo 2)

n° _____

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS - REGIONAL JATAÍ
DEPARTAMENTO DE MEDICINA – CÂMPUS RIACHUELO
 Rua Riachuelo, CP 03, CEP 75804-020
 Telefone: (64) 3606-8130

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado para participar como voluntário em uma investigação sobre infecção pelo HIV/AIDS. Você será informado sobre todas as etapas da investigação. Caso você aceite participar da investigação, assine ao final deste documento. Caso não queira participar, você não sofrerá nenhum tipo de prejuízo no seu tratamento, assistência, cuidado ou acompanhamento.

Informações sobre a Pesquisa

Título do Projeto: ESTUDO DE RESISTÊNCIA AOS ANTIRRETROVIRAIS E DIVERSIDADE GENÉTICA EM PACIENTES HIV+/AIDS DO INTERIOR DO ESTADO DE GOIÁS

Responsável: Dra Ludimila Paula Vaz Cardoso – Universidade Federal de Goiás/Regional Jataí

Descrição da Pesquisa

O vírus que causa a aids é chamado de HIV-1. Vários estudos realizados em diferentes países e no Brasil indicam que este vírus é muito variável e apresenta várias formas genéticas diferentes chamadas de subtipos. Além disto o HIV pode mudar seu material genético e ficar resistente a drogas que são normalmente utilizadas no tratamento da infecção. O objetivo deste estudo é identificar o tipo de HIV-1 responsável pela sua infecção e analisar se este vírus apresenta alterações que fazem com que o vírus não seja destruído pelas drogas usadas para combatê-lo.

Procedimento da Pesquisa

Se você concordar em participar desse estudo, nós iremos fazer perguntas sobre fatores que podem levar a maior risco para infecção pelo HIV e coletar uma única amostra de sangue que não apresenta risco à saúde.

Tudo o que soubermos sobre você através do estudo e análise de prontuário médico(resultados de exames, entrevista) será confidencial. A sua identidade jamais será revelada e mesmo na divulgação dos resultados nenhum participante será identificado de nenhuma maneira.

Os resultados sobre o tipo de HIV-1 que causou sua infecção e se este vírus sofreu alteração e pode não responder ao tratamento serão repassados ao laboratório onde você faz seus exames de carga viral e contagem de CD4 ou ao médico responsável pelo seu acompanhamento. Se você tem alguma dúvida relacionada ao estudo neste momento ou durante a investigação, você poderá contactar o Departamento de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Prof Dra Ludimila Paula Vaz Cardoso, telefone (64) 3606-8130 ou (64) 9602-1135 que estará disponível para esclarecer suas dúvidas.

Participação

A sua participação é voluntária, você pode recusar e retirar o seu consentimento a qualquer momento, sem nenhum prejuízo na realização dos exames de rotina de acompanhamento ou no tratamento da infecção pelo HIV.

A sua participação voluntária não irá além da coleta de sangue e entrevista, não havendo, portanto, nenhum tipo de risco à sua saúde e integridade física, não cabendo, pois, qualquer tipo de indenização por danos, pois estes não existem.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO - Pacientes HIV positivos/aids, provenientes ou com domicílio no estado onde faz acompanhamento clínico e laboratorial.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO - Pacientes HIV positivos/aids que não morem nem sejam provenientes da área de estudo, pacientes HIV positivos/aids que tenham os 2 últimos resultados de Carga Viral indetectável ou resultados de contagens de CD4 inferiores a 200 células/ μ L pois nestes casos, as chances de recuperação do vírus nas amostras de sangue são reduzidas.

Confidencialidade

Todos os dados da pesquisa serão confidenciais, somente usados pelos pesquisadores para fins científicos. Nenhum nome ou resultado individual será divulgado, permanecendo em sigilo. O paciente terá acesso aos resultados a qualquer tempo.

Consentimento

Eu, _____, RG/CPF nº. _____ concordo em participar deste estudo. Certifico que fui informado sobre o estudo, estou ciente que minha participação é voluntária, que responderei a um questionário e serei submetido a uma única coleta de sangue. Sei que posso desistir de participar deste estudo em qualquer momento sem ter nenhum tipo de prejuízo no meu tratamento/assistência ou acompanhamento. Concordo, inclusive, com a possível publicação dos resultados dessa pesquisa em forma de resumos e/ou artigos científicos em revistas, pois sei que os pacientes serão identificados por códigos. Informo que aceito participar/ou que o menor de 18 anos sob minha responsabilidade participe da investigação.

Assinatura do participante ou responsável pelo menor
entrevistador

Assinatura do

Assinatura do Pesquisador

Data: ____/____/____

Espaço para digital (quando for o caso)

Testemunhas não vinculadas à equipe de pesquisadores:

Assistimos a informação sobre o estudo, solicitação do consentimento e o aceite do voluntário em participar

Nome _____

Assinatura _____

Nome _____

Assinatura _____

APÊNDICE 6 - Questionário (Estudo 2)

n° _____

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS - REGIONAL JATAÍ
DEPARTAMENTO DE MEDICINA – CÂMPUS RIACHUELO

Rua Riachuelo, CP 03, CEP 75804-020
Telefone: (64) 3606-8130



DADOS GERAIS

UNIDADE:..... **Data:**...../...../.....

Nome do (a) Médico (a):.....

Nome do Paciente:..... **ID:**.....

Nº do Prontuário:.....

Data de Nascimento:...../...../..... **Idade:**..... anos **Sexo:** () F () M

Endereço:.....

Bairro:..... **Cidade:**..... **UF:**.....

Cidade de Residência nos Últimos Dez Anos:.....

Telefones para Contatos:.....

Escolaridade:..... **Profissão:**.....

Tipo de Exposição:

() parceiro heterossexual HIV +/-aids () parceiro homossexual HIV +/-aids

() usuário de drogas injetáveis () transfusão de sangue

() transmissão vertical (mãe/filho) () outro

Ano, Local e Unidade de Diagnóstico da Infecção pelo HIV:.....

Tem Filhos? () Não () Sim **Quantos?**.....

Tem Algum Filho com HIV/aids? () Não () Sim **Quantos?**..... **Qual Idade?**.....

Em Esquema Anti-retroviral? () Não-Naive:.....

() Sim- Início do Tratamento:.....

Município e Unidade da realização do tratamento:.....

NNRT:.....

NRT:.....

IP:.....

Resultado da Carga Viral:..... **Data:**...../...../.....

Resultado da Contagem de CD4:..... **Data:**...../...../.....

Resultado da Contagem de CD8:..... **Data:**...../...../.....

Observações:.....

.....

.....

 Assinatura do responsável pelo Questionário

Data/...../.....