



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

JOSELITO MARQUES DO NASCIMENTO

**CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES INFECTADOS COM HIV-1, EM
TRATAMENTO, COM OU SEM RESISTÊNCIA AOS ANTIRRETROVIRAIS, NO
CEARÁ, NO PERÍODO DE 2011 A 2013**

FORTALEZA

2016

JOSELITO MARQUES DO NASCIMENTO

CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES INFECTADOS COM HIV-1, EM TRATAMENTO,
COM OU SEM RESISTÊNCIA AOS ANTIRRETROVIRAIS, NO CEARÁ, NO PERÍODO
DE 2011 A 2013.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Patologia. Área de concentração: Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Anastácio de Queiroz Sousa.

Coorientador: Prof. Dr. José Ajax Nogueira Queiroz

FORTALEZA

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M318c Marques do Nascimento, Joselito.

Caracterização de pacientes infectados com HIV-1, em tratamento, com ou sem resistência aos antirretrovirais, no Ceará, no período de 2011 a 2013 / Joselito Marques do Nascimento. – 2016.
110 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, 2016.

Orientação: Prof. Dr. Anastácio de Queiroz Sousa.

Coorientação: Prof. Dr. José Ajax Nogueira Queiroz.

1. AIDS. 2. HIV – 1. 3. Terapia antirretroviral. 4. Mutações. I. Título.

CDD 571.9

JOSELITO MARQUES DO NASCIMENTO

CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES INFECTADOS COM HIV-1, EM TRATAMENTO,
COM OU SEM RESISTÊNCIA AOS ANTIRRETROVIRAIS, NO CEARÁ, NO PERÍODO
DE 2011 A 2013.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Patologia.
Área de concentração: Patologia.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Anastácio de Queiroz Sousa (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Érico Antônio Gomes de Arruda
Hospital São José de Doença Infecciosa (SESA - Ceará)

Profa. Dra. Margarida Maria Lima Pompeu
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Mônica Cardoso Façanha
Universidade Federal do Ceará (UFC)

À Deus.

Aos meus pais, Eudes *in memoriam* e Lucimar,
os meus grandes exemplos de vida e
superação.

Aos meus irmãos e sobrinhos, minha fonte de
inspiração.

AGRADECIMENTOS

À Deus por me guiar sempre no caminho da verdade, e todos os dias me fortalecer fisicamente, mentalmente, emocionalmente e espiritualmente para vencer os grandes embates da vida.

Aos meus pais, que me educaram com amor, carinho e responsabilidade, agradeço imensamente por serem o porto seguro da minha vida.

Ao meu orientador, professor Dr. Anastácio de Queiroz Sousa, pela sua fundamental contribuição para a realização do estudo.

Ao meu coorientador, professor Dr. José Ajax Nogueira Queiroz, que sempre me fortaleceu em momentos difíceis da minha vida e através de sua atenção, generosidade, conhecimento que finalizei este trabalho.

À Dra. Denise Girão Limaverde Lima, pelo incentivo e apoio no recrutamento dos pacientes em tratamento com antirretrovirais do Hospital São José – Fortaleza - Ceará.

À funcionária Jeane Mesquita dos Santos do Serviço de Arquivamento Médico – SAME do Hospital São José – Ceará, pela dedicação da seleção dos prontuários com o exame de genotipagem.

Ao Laboratório Central do Ceará – LACEN – CE, principalmente o Dr. Ricardo Carvalho Azevedo e Sá pela sua valiosa contribuição na realização deste estudo.

À Dra. Leda Maria Simões Mello, pelo apoio estimado na confecção das listas dos pacientes que realizaram exames de genotipagens durante o período de 2011 a 2013, do Hospital São José – Fortaleza - Ceará.

Agradeço aos verdadeiros amigos conquistados na sala de aula da pós-graduação em patologia, pela união, o carinho, o incentivo e o respeito.

À todos os pacientes que foram o alicerce do nosso estudo, desejo os mais sinceros votos de gratidão pela valiosa contribuição à pesquisa. Que Deus ilumine os seus caminhos para encontrar o conforto de suas aflições.

À Valéria Cordeiro de Oliveira, secretária da pós-graduação da patologia, pelo apoio, carinho e atenção.

E principalmente à minha família, pela compreensão e solidariedade na busca do conhecimento, em especial a minha mãe Lucimar, a razão do meu viver.

À CAPES, pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio.

“É preciso amar as pessoas como se não houvesse amanhã”. Renato Russo, cantor e compositor que faleceu de aids em 1996.

RESUMO

A aids é uma doença estigmatizante que não tem cura. Apesar de não existir uma vacina eficaz, os avanços na terapia dos antirretrovirais melhoraram a qualidade de vida do indivíduo com HIV, reduzindo a morbidade e a mortalidade. A alta variabilidade do vírus HIV deflagra falhas virológicas que comprometem toda a ação da medicação e o surgimento rápido de mutação, que possibilita a resistência aos antivirais e favorece o surgimento de infecções oportunistas. O objetivo desse estudo foi caracterizar os pacientes portadores de HIV-1 que fazem tratamento em hospital de referência em doenças infectocontagiosas, que apresentaram ou não resistências aos antirretrovirais, no período de 2011 a 2013, no Ceará. Trata-se de um estudo transversal e retrospectivo, com a inclusão de 250 pacientes com vírus resistente aos antirretrovirais e 67 pacientes com vírus não resistente aos antirretrovirais, atendidos no ambulatório de HIV/AIDS, entre agosto de 2014 e dezembro de 2015. Os dados foram compilados a partir do exame de genotipagem, prontuário médico e entrevista, com análise estatística descritiva dos dados e análise inferencial, com o teste Shapiro – Wilk, Student, Fisher e Qui – quadrado, sendo considerados os resultados diferentes estatisticamente significantes quando o valor de $p < 0,05$. A população com vírus resistente aos antirretrovirais apresentou predominância no sexo masculino (62%), com média de idade 43,6 anos, solteiro (70%), baixo nível de escolaridade (54%) e de renda (68,6%), residente em Fortaleza (75,2%), autônomo (48%) e católico (89,2%). No aspecto clínico, encontrou-se o tempo de sorologia e uso da TARV no intervalo de 12 a 17 anos (42,8%), com trocas da medicação de 1 a 3 vezes e falhas terapêuticas em decorrência da adesão (33,2%), com infecção oportunista por tuberculose (18,8%) e aqueles com uso prolongado da TARV apresentaram dislipidemia (33,2%). No momento da realização do exame de genotipagem a maioria era sintomático com várias intercorrências. No aspecto imunológico, baixo LT CD4⁺ (84,4%) e carga viral elevada (76%). As mutações significantes que ocorreram para os ITRN foram 184V, para os ITRNN foi 103N e na IP foram 63P e 36I. As medicações que perderam atividade foram a Lamivudina, Efavirenz e Indinavir associado a Ritonavir. Na população sem o vírus resistente aos antirretrovirais, o sexo prevalente foi o feminino, a faixa etária entre 18 – 28 anos com maiores níveis de escolaridade e renda, o tempo de uso da TARV entre 0 e 5 anos, e o nível de LT CD4⁺ elevado com baixa carga viral. Conclui-se que a população sem o vírus resistente aos antirretrovirais apresenta melhor qualidade de vida em relação a população com o vírus HIV resistente aos antirretrovirais.

Palavras-chave: AIDS. HIV – 1. Terapia antirretroviral. Mutações.

ABSTRACT

Aids is a stigmatizing chronic disease with no cure. Despite there is no effective vaccine, progresses in antiretroviral therapy have improved life quality of people with HIV, decreasing morbidity and mortality. The high variability of HIV, triggers virological failures that jeopardize all medical treatment action, and the fast emergence of mutation enables the resistance to antiviral, and favors the development of opportunistic infections. The aim of this study was to characterize patients with HIV-1 who are under treatment in a reference hospital of infectious diseases who's HIV has showed or not resistance to antiretroviral drugs in the term 2011 to 2013 in Ceará. This is a transversal and retrospective study, including 250 resistant patients, and 67 non-resistant patients treated in HIV/AIDS clinic between August 2014 and December 2015. Data was compiled from survey genotyping, medical records and interview, with statistical descriptive data analysis, with Shapiro – Wilk test, Student, Fisher and Chi-square with value $p < 0.05$. The population with virus resistant to antiretroviral drugs showed a predominance of males (62%), mean age 43.6 years, single (70%), low level of education (54%) and income (68.6%), resident in Fortaleza (75.2%), self-employed (48%) and Catholic (89.2%). In the clinical aspect, it was found the time of serology and use of HAART in the range of 12 to 17 years (42 %), with medication changes from 1 to 3 times and therapeutic failures due to lack of adherence (33.2%), with opportunistic infection due to tuberculosis (18.8%) and those ones with prolonged use of HAART had dyslipidemia (33.2%). At the time of genotyping survey, most of them was symptomatic with several hospitalization. In the immunology aspect, low CD4⁺ TL (84.4%), and high viral load (76%). The significant mutations that happened for the Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) were 184V, for the Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) were 103N and for the Protease inhibitors (PIs) were 63P and 36I. The drugs that lost activity were Lamivudine, Efavirenz e Indinavir associated with Ritonavir. In the population with non-resistant virus, the prevalent gender was female, aged between 18 and 28 years with higher levels of education and income, and HAART use time between 0 and 5 years, and high level of CD4⁺TL with low viral load. It was found that people without the virus resistant to antiretroviral drugs has improved quality of life compared to the population with resistant virus.

Keywords: AIDS. HIV – 1. Antiretroviral therapy. Mutations.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Linfócito CD4 ⁺ liberando o HIV – 1.....	23
Figura 2	- Estrutura do vírus da aids.....	24
Figura 3	- Organização genômica do HIV – 1.....	24
Figura 4	- Ciclo viral do HIV – 1.....	26
Figura 5	- Distribuição relativa dos casos de aids por região do Brasil, no período de 1980 a 2015.....	33
Figura 6	- Fluxograma de seleção dos pacientes convidados para o estudo.....	60

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	- Óbito com aids como causa básica de morte, no Ceará, no período de 2003 a 2014.....	34
Gráfico 2	- Coeficiente de mortalidade por aids (por 100.000 hab.) padronizado segundo o estado do Ceará e a capital Fortaleza, por ano de óbito – 2003 a 2014.....	35
Gráfico 3	- Resultado da amostra, após o exame de genotipagem dos pacientes com HIV – 1, no período de 2011 a 2013, incluídos no estudo.....	61
Gráfico 4	- Pacientes com HIV – 1 resistente ou sem resistência aos antirretrovirais em condições assintomática, sintomática sem coinfeção, sintomática com coinfeção e número de intervenção, entre 2011 a 2013, no momento da realização do exame de genotipagem.....	63
Gráfico 5	- Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo o sexo, no período de 2011 a 2013, no Hospital São José.....	68
Gráfico 6	- Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo a faixa etária, no período de 2011 a 2013, Hospital São José.....	68
Gráfico 7	- Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo o estado civil, no período de 2011 a 2013, no Hospital São José.....	69
Gráfico 8	- Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo o tempo de escolaridade, no período de 2011 a 2013, no Hospital São José.....	69
Gráfico 9	- Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo o salário, no período de 2011 a 2013, no Hospital São José.....	70
Gráfico 10	- Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo à localização da moradia, no período de 2011 a 2013, no Hospital São José.....	70
Gráfico 11	- Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo ao tipo de moradia, no período de 2011 a 2013, no Hospital São José.....	71
Gráfico 12	- Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo a religião expressada, no período de 2011 a 2013, no Hospital São José.....	71
Gráfico 13	- Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo o tempo de diagnóstico sorológico (em anos), no período de 2011 a 2013, no Hospital São José.....	72

Gráfico 14	- Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo o tempo de uso da TARV (em anos), no período de 2011 a 2013, no Hospital São José.....	72
Gráfico 15	- Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo o número de troca de TARV, no período de 2011 a 2013, no Hospital São José.....	73
Gráfico 16	- Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo a quantidade de LT (CD4/mm ³), no período de 2011 a 2013, no Hospital São José.....	73
Gráfico 17	- Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo a carga viral (cópias/ml), no período de 2011 a 2013, no Hospital São José.....	74
Gráfico 18	- Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo a frequência de infecções oportunistas, no período de 2011 a 2013, no Hospital São José.....	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características sociodemográfico do grupo de pacientes com HIV – 1 sem ou com resistência aos antirretrovirais do hospital São José – Fortaleza – Ceará, no período de 2011 a 2013.....	62
Tabela 2	Características clínicas do grupo de pacientes com HIV – 1 sem ou com resistência aos antirretrovirais do hospital São José – Fortaleza – Ceará, no período de 2011 a 2013.....	65
Tabela 3	Características virológicas, imunológicas dos pacientes com HIV – 1sem ou com resistência aos antirretrovirais do hospital São José – Fortaleza – Ceará, no período de 2011 a 2013.....	67

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Genes que constituem as estruturas do vírus HIV -1 e seus respectivos produtos/funções.....	25
Quadro 2	Prevalência de casos novos por faixas etárias, por mortalidade e por recursos dispendidos na infecção do HIV, no período de 2010 a 2015	30
	
Quadro 3	Distribuição da infecção pelo HIV em adultos e crianças, por regiões do mundo, em 2014	31
	
Quadro 4	Tipos de resistências aos antirretrovirais e suas características	42
	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ARV	Antirretroviral
ATV	Atazanavir
AZT/ZDV	Zidovudina
cDNA	DNA complementar
CA	Capsídeo Viral
CRF	Forma Recombinante Circulante
CV	Carga viral
DRV	Darunavir
ddI	Didanosina
d4T	Estavudina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EFV	Efavirenz
ETR	Etravirina
FR	Forma recombinante
FPV	Fosamprenavir
gp	Glicoproteína
GRA	Grupo de paciente com HIV – 1 resistente aos antirretrovirais
GSRA	Grupo de paciente com HIV – 1 sem resistência aos antirretrovirais
HAART	Terapia Antirretroviral Altamente Ativa
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IDV	Indinavir
IN	Integrase
IP	Inibidor de Protease
ITRN	Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo/Nucleotídeo
ITRNN	Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo
Kb	Kilobases
Kd	Kilodaltons
LACEN/CE	Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Ceará

LTR	Repetições Terminais Longas
LPV	Lopinavir
MP	Matriz Proteica
MDR	Resistência à Múltiplas Drogas
MS	Ministério da Saúde
NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAMPs	Padrões Moleculares associados aos Patógenos
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PR	Protease
PVHA	Pessoas Vivendo com HIV/AIDS
RAL	Raltegravir
RENAGENO	Rede Nacional de Genotipagem
RPV	Rilpivirina
RTV	Ritonavir
RNA	Ácido Ribonucleico
SQV	Saquinavir
SINAN	Sistema de Informação de Agravo de Notificação
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais CD4 e Carga Viral
SIV	Vírus da Imunodeficiência Símia
TARV	Terapia Antirretroviral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDF	Tenofovir
TPV	Tipranavir
TR	Transcriptase Reversa
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)	21
2.1	História da infecção pelo HIV - 1.....	21
2.2	Vírus: Estrutura e Organização Genômica.....	23
2.3	Ciclo infeccioso do HIV - 1.....	25
2.4	Mecanismo de infecção do HIV - 1	26
2.5	Variação genética do HIV – 1.....	28
2.6	Epidemiologia.....	29
2.6.1	<i>Panorama do HIV no Mundo</i>	29
2.6.2	<i>Panorama do HIV no Brasil</i>	32
2.6.3	<i>Panorama do HIV no Ceará</i>	33
2.7	Resposta Imunológica.....	35
2.7.1	<i>Resposta Inata ao HIV – 1</i>	35
2.7.2	<i>Resposta Adaptativa ao HIV – 1</i>	36
2.7.3	<i>Mecanismo de Escape do HIV – 1</i>	37
2.8	Tratamento.....	37
3	TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	38
3.1	<i>Classes de Drogas</i>	38
3.2	<i>Falha Terapêutica</i>	39
3.3	Resistência aos Antirretrovirais.....	40
3.3.1	<i>Tipos de Resistências</i>	41
3.3.2	<i>Mecanismo de Resistência</i>	43
3.3.3	<i>Barreira Genética</i>	43
3.3.4	<i>Testes para Resistência</i>	44
3.3.5	<i>Resistência aos ITRN</i>	46
3.3.6	<i>Resistência aos ITRNN</i>	47
3.3.7	<i>Resistência aos IP</i>	48
3.3.8	<i>Resistência aos IF</i>	48
4	REDE NACIONAL DE GENOTIPAGEM DO HIV – 1 – RENAGENO	49
4.1	Critérios para realização do teste de genotipagem pelo RENAGENO.....	50
4.2	Fluxo da RENAGENO.....	50

5	JUSTIFICATIVA.....	52
6	PERGUNTA DE PARTIDA.....	54
7	HIPÓTESE.....	55
8	OBJETIVOS.....	56
8.1	Objetivo Geral.....	56
8.2	Objetivo Específico.....	56
9	MÉTODO.....	57
9.1	Desenho do Estudo.....	57
9.2	População, Fonte e Período do Estudo.....	57
9.3	Aspectos Éticos.....	58
9.4	Crítérios de Inclusão.....	58
9.5	Crítérios de Exclusão.....	58
9.6	Coleta de Dados.....	58
9.7	Análise dos Dados.....	58
10	RESULTADO.....	60
10.1	Fluxograma de seleção dos pacientes convidados para o estudo.....	60
10.2	Características sociodemográficas de pacientes com HIV -1 com ou sem resistência aos antirretrovirais, no período de 2011 a 2013.....	61
10.3	Características clínicas de pacientes com HIV - 1 resistentes aos antirretrovirais, no período de 2011 a 2013.....	63
10.4	Características imunológicas de pacientes com HIV - 1 resistentes aos antirretrovirais, no período de 2011 a 2013.....	66
10.5	Relações dos gráficos, perfil sociodemográfico, clínico, imunológico, virológico dos GSRA e GRA.....	68
11	DISCUSSÃO.....	75
12	CONCLUSÃO	83
	REFERÊNCIAS	84
	APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DO PRONTUÁRIO.....	96
	APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DA ENTREVISTA.....	98

APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	100
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	104
ANEXO B –FOMULÁRIO DA INSTITUIÇÃO – HSJ/CE.....	107

1 INTRODUÇÃO

A aids é uma doença estigmatizante que ainda não tem cura. É causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), que provoca redução do número de linfócitos T auxiliares, comprometendo a resposta do sistema imune do hospedeiro contra as infecções oportunistas (PRUSINER, 2002).

Atualmente, o método de tratamento mais utilizado e eficaz para combater a ação do HIV é a terapia antirretroviral (TARV), que proporcionou redução significativa nos óbitos relacionados à aids e permitiu aos indivíduos infectados pelo HIV uma melhor qualidade de vida (THOMPSON et al, 2012).

No entanto, existem fatores de ordem psicológica, social, orgânica, econômica e governamental, que podem influenciar na falha terapêutica, e o surgimento de cepas mutantes resistentes aos medicamentos torna – se inevitável, o que permite aos órgãos públicos e privados de saúde a buscar vigilância permanente, nos grupos mais susceptíveis às falhas virológicas.

A abordagem sobre a transmissão do vírus em diversas populações específicas, definiu métodos eficientes para a compreensão de questões sociais, demográficas e geográficas e até correlações entre as vias de transmissão, resistência às drogas, comportamentos de risco e cadeias de transmissão, que são pertinentes à epidemia (JUNQUEIRA et al, 2013).

O recrutamento de dados e a utilização de programas estatísticos, favorece uma visão mais concreta da dinâmica epidemiológica do HIV. E a partir de uma compreensão mais elaborada sobre o vírus, os programas ativos de saúde adotam medidas eficientes de acordo com a realidade de cada população, o que pode influenciar na redução de taxas de transmissão e conseqüentemente desacelerar o aumento de novos casos de HIV (BRENNER; WAINBERG, 2013).

O estudo sobre a caracterização de pacientes com HIV - 1 em tratamento com ou sem resistência aos antirretrovirais, no Ceará, no período de 2011 a 2013, abordou o contexto sociodemográfico, econômico, clínico e imunológico, investigando as diferenças entre as populações e podendo contribuir para que as medidas de prevenção se tornem efetivas e adotadas para a redução das cepas mutantes resistentes não deflagrem tanta falência terapêutica.

A investigação de populações específicas que fazem o uso de antirretroviral, é uma fonte importante de conhecimento, pois poderá revelar vários fatores sobre o comportamento do homem em relação à medicação e suas consequências para o paciente infectado com o vírus HIV.

2 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

2.1 História da infecção pelo o HIV-1

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) está classificado em três grupos: N, M e O. O grupo M é o maior causador da pandemia de aids no mundo. Vários estudos relatam que sua evolução poderia ter acontecido a partir de vírus que cruzaram as barreiras das espécies de chimpanzés para humanos. Hoje as pesquisas retratam que o primeiro diagnóstico retrospectivo da infecção pelo o HIV-1 foi realizado em uma amostra de soro coletado no ano de 1950, em Kinshasa, capital do que é atual República Democrática do Congo (OLIVEIRA et al, 2008).

O registro da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) foi apresentado por um artigo publicado nos Estados Unidos da América (EUA), em cinco de junho de 1981 na *CDC's Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR), em que cinco jovens adultos homossexuais de aparência saudável apresentaram *Pneumocystis carinii* (*P. jiroveci*) e outras infecções raras, entre elas, sarcoma de Kaposi, citomegalovirose e toxoplasmose (CDC, 2011).

No ano de 1982 foi descrita a possibilidade de ser uma doença infecciosa com mecanismos de transmissão similares aos da hepatite B. Novos casos foram aparecendo em usuários de drogas injetáveis ilícitas, hemofílicos, receptores de transfusão de sangue e hemoderivados, haitianos, crianças e mulheres que mantinham relações sexuais com homens portadores da doença (COCK, JAFFE, CURRAN, 2011).

Na Europa em 1983 um grupo de pesquisadores da França, Luc Montagnier e Françoise Barré – Sinoussi (Nobel de medicina em 2008), conseguiu isolar e identificar o agente causador da aids, na época classificado como retrovírus linfotrópico para as células T humanas, com a denominação, na ocasião, HTLV-III (*Human T Lymphotropic Virus Type III*), atualmente denominado HIV, através de um consenso internacional entre os pesquisadores. No mesmo ano, foram confirmados os primeiros casos de infecção pela a via vertical, no

momento do parto e/ou aleitamento materno e testes sorológicos para o HIV-1 tornaram-se disponíveis comercialmente (COCK, JAFFE, CURRAN, 2011).

No Brasil, a história da infecção pelo o HIV-1 começa em 1980, em São Paulo, com o primeiro caso que só foi diagnóstico em 1982. Foi uma década marcada pela fundação do Grupo de Apoio à Prevenção à Aids (GAPA), a primeira ONG do Brasil e da América Latina na luta contra a doença. Também foi disponibilizado o primeiro teste anti-HIV para diagnóstico e a criação de vários programas federais de controle da aids (BRASIL, 2015).

Na mesma década o país iniciou a utilização da medicação zidovudina (AZT). Uma medicação para pacientes com câncer e o primeiro que reduzia a multiplicação do HIV-1. No ano de 1988, o Ministério da Saúde iniciou o fornecimento do medicamento além de outros remédios para as infecções oportunistas. Neste mesmo período, foi diagnosticado o primeiro caso na população indígena do Brasil (BRASIL, 2015).

Já na década de 90, os avanços para melhorar a qualidade de vida dos portadores do vírus da imunodeficiência humana continuaram com a aquisição e distribuição gratuita de antirretrovirais; início do credenciamento de hospitais para o tratamento de pacientes com aids e a implantação da rede nacional de laboratório para o monitoramento de pacientes com HIV-1 em terapia com antirretroviral, com a realização de exames de carga viral e contagem de células CD4⁺ (BRASIL,2015).

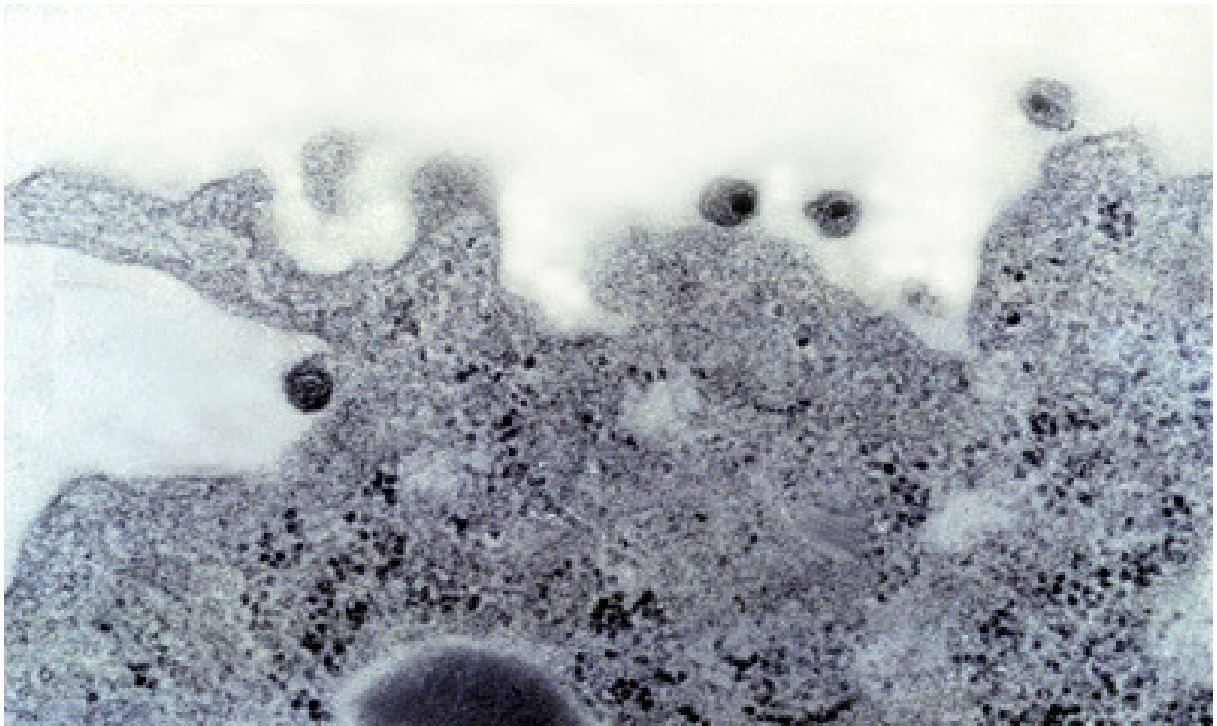
No ano de 2000, o Brasil realizou o primeiro fórum em HIV/Aids e DST da América Latina, no Rio de Janeiro. Mas, infelizmente, as estatísticas mostraram que no Brasil, apesar das medidas adotadas, a incidência de HIV-1 ainda continuava aumentando em mulheres, na proporção de uma mulher para a cada dois homens com aids notificados (BRASIL, 2015).

Durante anos de epidemia, a nação conseguiu adotar várias estratégias importantes para combater o HIV, entre elas, destacamos a implantação da Rede Nacional de Genotipagem e o lançamento do algoritmo brasileiro para testes de genotipagem, programas de prevenções e tratamentos, protocolos, especializações de profissionais de saúdes e entre outras. Essas e outras medidas contribuíram para a redução em mais de 50% dos casos de transmissão vertical, e aumentou a sobrevivência das pessoas com aids. No Brasil, o uso do medicamento antirretroviral passou a ser indicado para qualquer fase da doença e com a participação de organizações não governamentais, a nação conseguiu notoriedade internacional em relação à estratégia de prevenção e tratamento dos pacientes com HIV/Aids (BRASIL, 2015).

O governo federal também contribuiu de forma efetiva nos programas de prevenção e promoção da saúde da população brasileira, como por exemplo a oferta de curso de capacitação para a aplicação do novo teste rápido através do fluido oral em população chave (BRASIL, 2015).

A figura 1 representa um linfócito CD4⁺ cercado por HIV. A imagem foi produzida pelo Instituto Pasteur, na França em 1983.

Figura 01 -Linfócito CD4⁺ liberando o HIV-1.

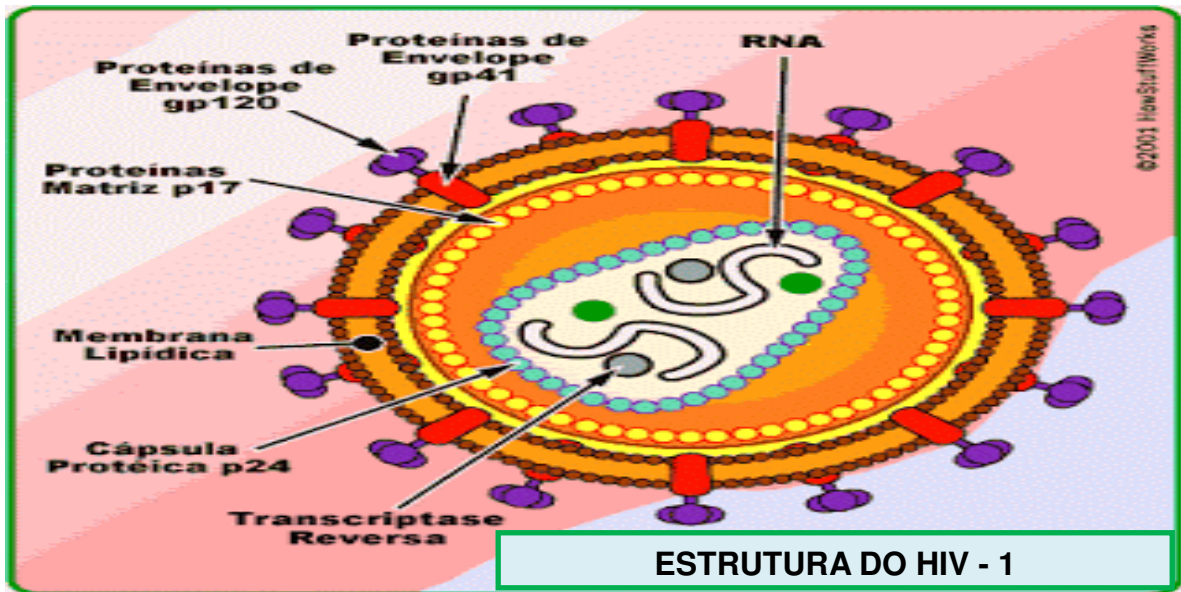


Fonte: Imagem produzida pelo Instituto Pasteur, na França 1983

2.2 Vírus: Estrutura e Organização Genômica

O HIV-1 é um retrovírus pertencente à família dos lentivírus, que tem as características de persistir e se replicar por vários anos, sem manifestação de doença. Na sua constituição apresenta duas fitas simples idênticas de RNA e enzimas associadas, como a transcriptase reversa, integrase e protease, que estão envolvidas em um núcleo no formato de um cone composto da proteína do capsídeo p24, que também está envolvida por proteína da matriz p17. Todas essas estruturas se encontram protegidas por um envelope de fosfolípidos derivados da célula hospedeira. As proteínas do envelope codificadas pelos vírus (gp41 e gp120) estão ligadas ao envelope e, a figura 2 representa algumas estruturas importantes na formação do vírus (CHALLAND; YOUNG, 1997).

Figura 02 - Estrutura do virus da aids

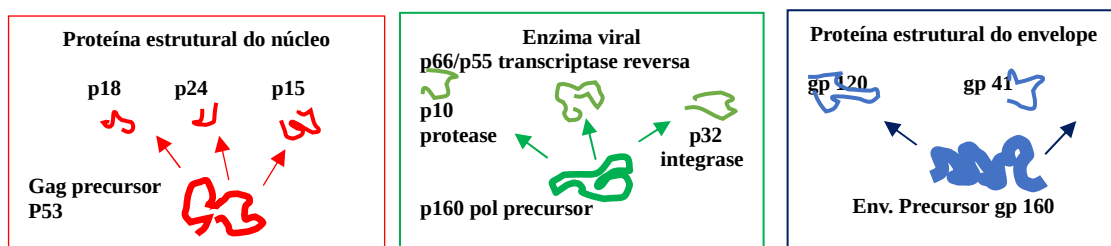


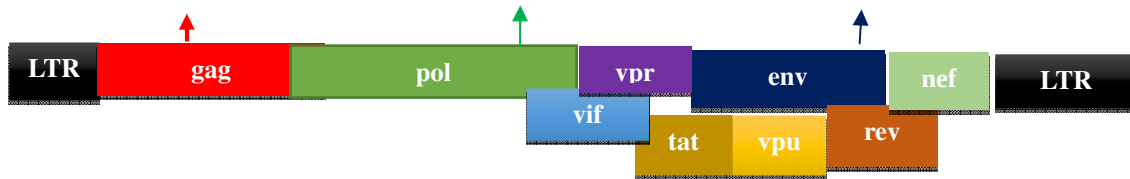
Fonte: Adaptada de www.crtv.com/cont/nouvelles, 2009.

A organização genômica do HIV-1, assim como de todos os retrovírus, na fase tardia de replicação viral, possui um genoma de RNA que tem aproximadamente 9,2kb cercado por longas repetições terminais (LTR), que são responsáveis pela integração e regulação do genoma viral e constituído por genes responsáveis pela a estrutura (gag, pol, env), que estão presentes na partícula madura do vírus, junto com seu RNA viral e outros não estruturais (tat, rev, nef, vif, vpr, vpu, vpr), que exercem funções de infectividade do vírus de várias maneiras (ARTHUR et al, 1992).

Observe a figura 03, que mostra a organização genômica e o quadro 01 com as funções de cada gene do HIV-1.

Figura 03 - Organização genômica do HIV-1





Fonte:Rajarapu G (2014) Genes and Genome of HIV-1. J Phylogen Evolution Biol 2: 126.

Quadro 01 - Genes que constituem as estruturas do HIV-1 e seus respectivos Produtos/Funções.

Gene	Produto gênico/função
Gag	Antígeno grupo-específico Proteínas do núcleo e da matriz.
Pol	Polimerase Enzimas transcriptase reversa, protease e integrase.
Env	Envelope Glicoproteínas transmembrana, gp120 liga-se a CD4 e CCR5; gp41 é necessária para a fusão e internalização do vírus.
Tat	Transativador Regulador positivo da transcrição.
Rev	Regulador da expressão viral Permite a exportação de transcritos não processados e parcialmente processados do núcleo.
Vif	Infectividade viral Afeta a infectividade da partícula.
Vpr	Proteína viral R Transporte de DNA para o núcleo celular. Aumenta a produção de vírion. Parada do ciclo celular.
Vpu	Proteína viral U Promove a degradação intracelular do CD4 e aumenta a liberação de vírus na membrana celular.
Nef	Fator de regulação negativa Aumenta a replicação viral <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> . Diminui a expressão de CD4 e do MHC de classes I e II.
LTR	Longas repetições terminais Envolvidas na integração e na regulação do genoma viral.

Fonte:JANEWAY et al, 2008.

2.3 Ciclo infeccioso do HIV-1

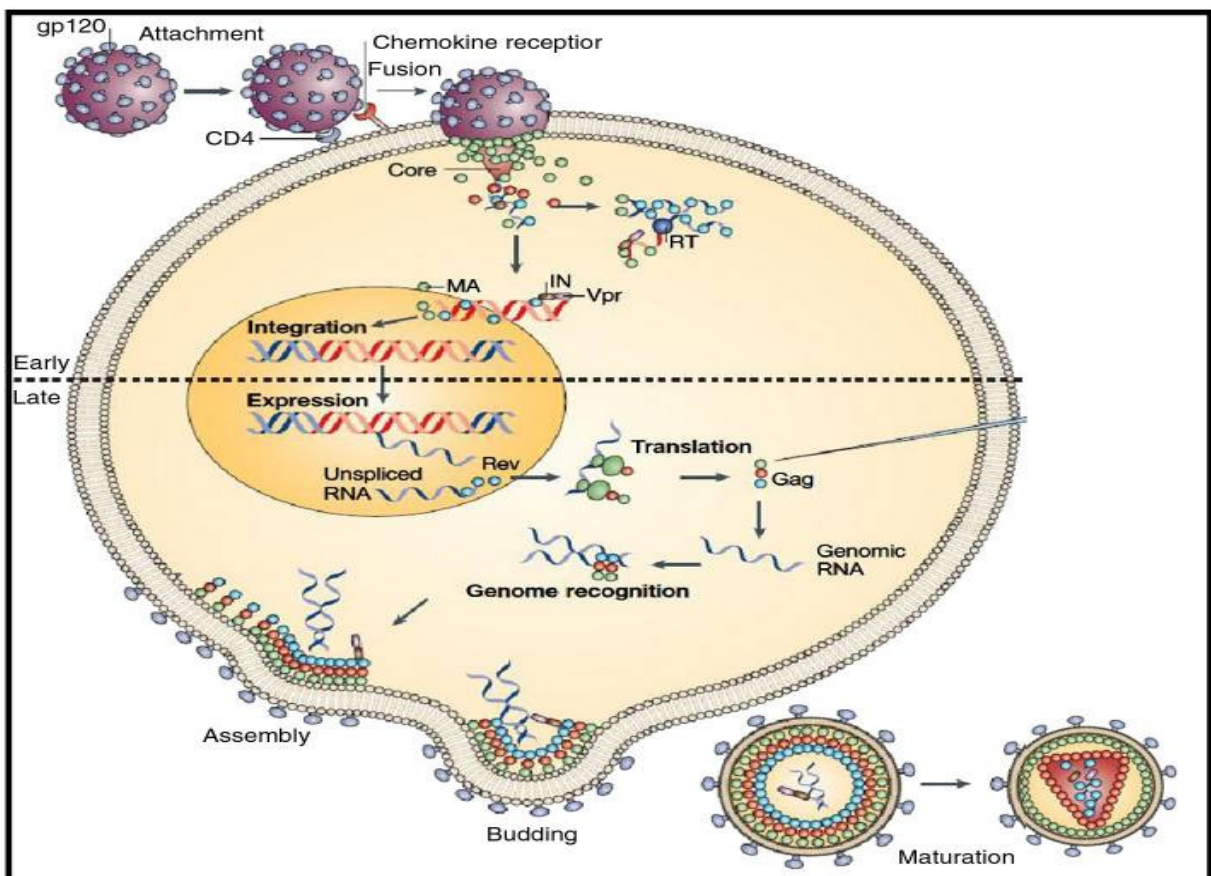
O HIV-1 liga-se ao receptor CD4⁺ da célula hospedeira por meio da glicoproteína 120 (gp120). Alterações de conformação na gp 120 promove a ligação ao co-receptor de

quimiocina específico (CCR5/CXCR4) de sete porções que atua para a entrada viral. Durante a ligação do co-receptor a glicoproteína 41 (gp41) é ativada, sofrendo alterações na sua conformação, expondo um peptídeo de fusão, que se insere na membrana da célula hospedeira, então é realizada a fusão do envelope viral com a membrana celular. E depois acontece a liberação do núcleo viral no citoplasma (FREED, 2001).

A atuação das enzimas virais é crucial para a formação do novo HIV-1, a transcriptase reversa copia o genoma de RNA (ácido ribonucléico) viral para cDNA (complementação do ácido dextrorribonucléico) de dupla – fita. O cDNA penetra no núcleo e depois é integrado ao DNA do hospedeiro (WU et al, 1999).

A ativação da célula T induz baixos níveis de transcrição. O RNA transcrito é processado múltiplamente permitindo a tradução dos genes precoces tat e rev. A proteína tat amplifica a transcrição do RNA viral. A rev aumenta o transporte do RNA processado ou não ao citoplasma. As proteínas tardias gag, pol, e env são traduzidas e montadas em partículas virais que brotam da célula (OHNO et al, 1998). A figura 04, mostra a síntese do ciclo de infecção do vírus HIV – 1.

Figura 04 - Ciclo viral do HIV-1



Fonte: Visão geral do ciclo de vida do HIV-1 como descrito por D'Souza e Summers 2005.

2.4 Mecanismo de infecção do HIV-1

A infecção causada pelo HIV-1 é um processo rápido, constante e versátil, pois a sua replicação acelerada entre 10^9 a 10^{10} vírions por dia e associada a uma taxa de mutação aproximadamente de 3×10^{-5} por cada ciclo replicativo, causam muitos danos letais às células que compõem o sistema imunológico de um indivíduo infectado, de preferência os linfócitos T CD4⁺, macrófagos e células dendríticas apresentadoras de antígenos (KUMMERLE; EARLYWINE, 1996).

Os defeitos que surgem na composição viral são mediados pela a enzima transcriptase reversa por não possuir mecanismos de reparo associados às DNA polimerases celulares, e, assim os genomas RNA dos retrovírus são copiados em DNA com uma fidelidade relativamente baixa, e como o vírus HIV-1 é persistente, com uma replicação rápida, que passa por essas etapas com muitas repetições durante uma infecção, pode acumular muitas mutações e numerosas variantes do HIV-1, algumas vezes referida como quase-espécies (MARKOWITZ et al, 2003).

Existem outros processos que também contribuem para a diversidade do HIV-1, entre eles a recombinação genética que ocorre frequentemente entre diferentes subtipos, em que uma célula hospedeira é infectada ao mesmo tempo por partículas virais geneticamente distintas (coinfecção) (HU; TEMIN, 1990).

A dinâmica do vírus é outro fator preocupante que contribui para a formação de um reservatório viral, quando um complexo de pré-integração, ou seja, a forma de inserir o genoma viral no núcleo da célula hospedeira para iniciar o ciclo viral do HIV-1, se torna variado, de acordo com o estado que se encontra a célula (GROTTO; PARDINI, 2006).

Quando a célula hospedeira (CD4⁺) está em estado de repouso o genoma viral não é transportado para o núcleo e permanece no citoplasma. Mas quando ocorre a ativação da célula, o genoma viral é integrado no núcleo celular de maneira estável (pós – integração). E quando reverte a sua ativação e entra no estado de repouso, é formando um reservatório latente. E quando a célula hospedeira é estimulada novamente, a replicação viral será ativada com produção consistente de vírus (OVERBAUGH; BANGHAM, 2001).

A saída do HIV-1 da célula hospedeira causa alterações morfológicas e estruturais significativas que levam à morte das células infectadas, que através do brotamento do vírus

aumenta a permeabilidade da membrana e influxo de cálcio pode levar à apoptose ou à lise osmótica, pela a entrada da água (JANEWAY, et al, 2007).

Existem outros fatores que caracterizam as alterações celulares que são a produção viral, que interfere na síntese celular de proteínas; a formação de sincício, induzido pelo vírusHIV-1 tanto para as células infectadas quanto não infectadas; a ativação crônica da produção de citocinas, em respostas as infecções oportunistas; resposta humoral fraca, devido alguns defeitos funcionais, que reduzem as respostas das células T aos antígenos; células que estão correlacionadas como reservatórios (macrófagos, células dendríticas foliculares) (PANTALEO, et al, 1993).

O resultado da perda contínua da rede de células T CD4⁺, propicia a infecção de várias doenças oportunistas levando à morte de milhões de pessoas no mundo.

2.5 Variação genética do HIV-1

Atualmente existem diferentes formas genéticas do HIV-1, que podem ser classificadas baseadas na análise filogenética do genoma completo das amostras colhidas em diferentes regiões geográficas do mundo, sendo divididos por grupos: M (major), com seus subtipos de A à J; O (outlier); N (new) e suas formas recombinantes circulantes (CRF) (PINTO; STRUCHINER, 2006).

Cada vírus também pode apresentar suas formas recombinantes únicas caracterizando uma determinada região geográfica específica. As formas heterogêneas atribuídas aos vírus são formadas a partir de reorganização das estruturas virais, que têm impacto importante no diagnóstico, monitoramento, terapia antirretroviral e desenvolvimento de vacinas (RAMBAUT, et al, 2004).

É importante destacar o início da epidemia da aids, que surgiu no Oeste da África Equatorial (África Central), com várias diversidades dos vírus originados dos grupos N, O e praticamente todos os subtipos do grupo M, com suas diversas formas recombinantes circulantes, que também estão presentes em países como: Camarões, Guiné Equatorial, Gabão e na República Democrática do Congo (ZHU, et al, 1993).

O grupo M representa a maior parte da pandemia, caracterizando 10 subtipos de infecção, diferenciadas na transmissibilidade e na patogenia da população universal (PÉPIN, 2013).

No Brasil, a infecção pelo vírus HIV-1 começou pelo grupo M, subtipo B, nos estados de São Paulo e Rio de Janeiro. Depois, com o avanço da infecção pelas relações sexuais e o uso de drogas injetáveis, outros subtipos foram encontrados; o C, D, F e formas recombinantes. Algumas regiões brasileiras possuem seus subtipos definidos. Por exemplo, o subtipo C foi detectado com maior frequência no estado do Rio Grande do Sul e o subtipo F predomina em usuários de drogas na cidade de São Paulo (CASEIRO, et al, 2008).

É importante a descrição dos subtipos do vírus HIV-1 em cada região do país, pois possibilita conhecer a dinâmica da epidemia para adotar medidas de controle de acordo com as características de cada população.

2.6 Epidemiologia

2.6.1 Panorama do HIV no Mundo

No mundo atual milhões de pessoas ainda são vítimas da infecção do HIV. Segundo os dados estatísticas da *Joint United Nations Program on HIV/AIDS* (UNAIDS), em 2014, existiam 36,9 milhões de pessoas que vivem com o HIV e Aids, e 1,2 milhões de pessoas que foram à óbito, vítimas de doenças relacionadas com a aids.

Em junho de 2015 foi divulgado um boletim de informação sobre o aumento da quantidade de pessoas que tiveram acesso à terapia antirretroviral, passando de 13,6 milhões, em 2014, para 15,8 milhões, em 2015, com o aumento global da taxa de 41% de todos os adultos que são infectados e tiveram acesso ao tratamento medicamentoso; inclusive as crianças infectadas também aumentaram o seu percentual de acesso aos antivirais, acima de 14%, comparando o ano de 2010 e 2014 (UNAIDS, 2015).

As mulheres grávidas com diagnóstico de HIV tiveram 73% de acesso a medicamentos antirretrovirais para prevenir a transmissão do HIV aos seus filhos, em 2014. Assim ajudou na redução de novas infecções infantis, que diminuiu em 58% de 2000 até 2014 (UNAIDS, 2015).

Em todo o mundo, as novas infecções causadas pelo HIV em 2014 foram de 2 milhões de pessoas, apresentando uma queda de 35% desde 2000. A tuberculose ainda continua sendo a principal causa de morte entre as pessoas com soropositividade ao HIV, representando uma em cada três mortes relacionadas com a aids. Em 2014 houve um aumento de 77% de pacientes com tuberculose HIV - positivos identificados que começaram e

continuam com o tratamento antirretroviral, contribuindo para a redução de óbito de pacientes que desenvolvem doenças relacionadas com a aids (UNAIDS, 2015).

Segundo a UNAIDS, estima-se que US\$ 31,1 bilhões serão necessários para combater a aids em 2020, e para a resposta ao combate da aids em 2030 será necessária uma quantia de US\$ 29,3 bilhões. O quadro 2 resume a tendência global do HIV durante o período de 2010 a 2014.

Quadro 2 - Prevalência de casos novos por faixas etárias, por mortalidade e por recursos dispendidos na infecção do HIV, no período de 2010 a 2015.

Anos	2010	2011	2012	2013	2014/2015
Pessoas vivendo com HIV	34,4 milhões [32,1 – 36,9]	34,9 milhões [32,6 – 38,1]	35,6 milhões [33,2 – 39,0]	36,2 milhões [33,8 – 40,8]	36,9 milhões [34,3 – 41,4]
Novas Infecções do HIV (Total)	2,3 milhões [2,2 – 2,5]	2,3 milhões [2,1 – 2,4]	2,2 milhões [2,0 – 2,4]	2,1 milhões [1,9 – 2,3]	2,0 milhões [1,9 – 2,2]
Novas Infecções do HIV (Adulto)	2,0 milhões [1,8 – 2,1]	1,9 milhões [1,8 – 2,1]	1,9 milhões [1,8 – 2,1]	1,8 milhões [1,7 – 2,0]	1,8 milhões [1,7 – 2,0]
Novas Infecções do HIV (Criança)	360 mil [320 – 440]	330 mil [290 – 370]	280 mil [240 – 320]	250 mil [220 – 290]	220 mil [190 – 260]
Mortes com relação à Aids	1,6 milhões [1,3 – 2,1]	1,5 milhões [1,3 – 2,0]	1,4 milhões [1,2 – 1,9]	1,3 milhões [1,1 – 1,7]	1,2 milhões [980 mil-1,6]
Recursos	US\$ 15,9 bilhões	US\$ 18,2 bilhões	US\$ 19,6 bilhões	US\$ 20,4 bilhões	US\$ 20,2 bilhões

Fonte: UNAIDS, 2015.

No quadro 3 é apresentada a distribuição, por regiões do mundo, de pessoas vivendo com HIV; novas infecções em adultos, crianças e o total de mortes relacionados à Aids no ano de 2014, segundo a UNAIDS, 2015.

Quadro 3 - Distribuição da infecção pelo HIV em adultos e crianças, por regiões do mundo, em 2014.

Região	Pessoas Vivendo com HIV 2014		Novas Infecções pelo HIV 2014			Mortes relacionada à aids (Total)
	Total	Criança	Total	Adulto	Criança	
África Sub-Saariana	25,8 milhões [24,0 – 28,7]	2,3 milhões [2,2 – 2,5]	1,4 milhões [1,2 – 1,5]	1,2 milhões [1,1 – 1,3]	190 mil [170 – 230]	790 mil [670 – 990]
Ásia e no Pacífico	5,0 milhões [4,5 – 5,6]	200 mil [180 – 230]	340 mil [240 – 480]	320 mil [230 – 450]	21 mil [16 – 27]	240 mil [140 – 570]
América Latina	1,7 milhões [1,4 – 2,0]	33 mil [29 – 40]	87 mil [70 – 100]	85 mil [68 – 100]	2 mil [1,3 – 2,9]	41 mil [30 – 82]
Caribe	280 mil [210 – 340]	13 mil [11 – 15]	13 mil [9,6 – 17]	13 mil [9,3 – 16]	< 500 mil [500<1000]	8,8 mil [5,7 – 13]
Oriente Médio e Norte da África	240 mil [210 – 340]	13 mil [10 – 16]	22 mil [13 – 33]	20 mil [12 – 30]	2,4 mil [1,8 – 3,3]	12 mil [5,3 – 24]
Europa Oriental e Ásia Central	1,5 milhões [1,3 – 1,8]	17 mil [14 – 19]	140 mil [110 – 160]	130 mil [110 – 160]	1,2 mil [<1,0 – 1,6]	62 mil [34 – 140]

Europa Ocidental e Central e América do Norte	2,4 milhões [1,5 – 3,5]	3,3 mil [2,2 – 4,7]	85 mil [48 – 130]	85 mil [47 – 130]	< 500 < 200 - <500	26 mil [11 – 86]
Global	36,9 milhões [34,3 – 41,4]	2,6 milhões [2,4 – 2,8]	20 milhões [19 – 22]	1,8 milhões [1,7 – 2,0]	220 mil [190 – 260]	1,2 milhões [980 – 1,6]

Fonte: UNAIDS, 2015

2.6.2 Panorama do HIV no Brasil

No Brasil, no início da epidemia, de 1980 até junho de 2015, foram notificados 798.366 casos de aids; apresentando a distribuição relativa dos casos de aids nas regiões Sudestes e Sul, correspondendo cada qual a 53,8% e 20,0%; e as regiões Nordeste, Centro – Oeste e Norte, correspondendo a 14,6%, 5,9% e 5,7% do total de casos, respectivamente (Fig. 05) (BRASIL, 2015).

A diferença entre sexo corresponde a 519.183 (65,0%) casos de aids em homens e 278.960 (35,0%) em mulheres, desde 1980 até junho de 2015. Observando a comparação entre sexos, temos uma redução nos casos de aids em mulheres e aumento nos casos de aids em homens, que passou a ser de 19 casos em homens para cada 10 casos em mulheres no ano de 2014 (BRASIL, 2015).

A razão entre sexo apresenta diferenças regionais importantes, como as regiões Sudeste e Centro – Oeste, onde existe um predomínio do gênero masculino em comparação com as demais regiões, sendo a razão entre sexo em 2014 de 22 casos em homens para cada 10 casos em mulheres. Porém, na região Sul há uma participação maior das mulheres nos casos de aids, sendo a razão de sexos de 16 homens para cada 10 mulheres (BRASIL, 2015).

No ano de 2014 foram identificadas 7.668 gestantes infectadas pelo HIV em todo o país, sendo distribuídas 35,1% na região Sudeste, 28,1% no Sul, 20,0% no Nordeste, 11,2% no Norte e 5,5% no Centro – Oeste. Segundo a notificação pelo Sinan, desde o ano de 2000, a faixa etária entre 25 a 29 anos é a que apresenta o maior número de casos de gestantes infectadas com o HIV.

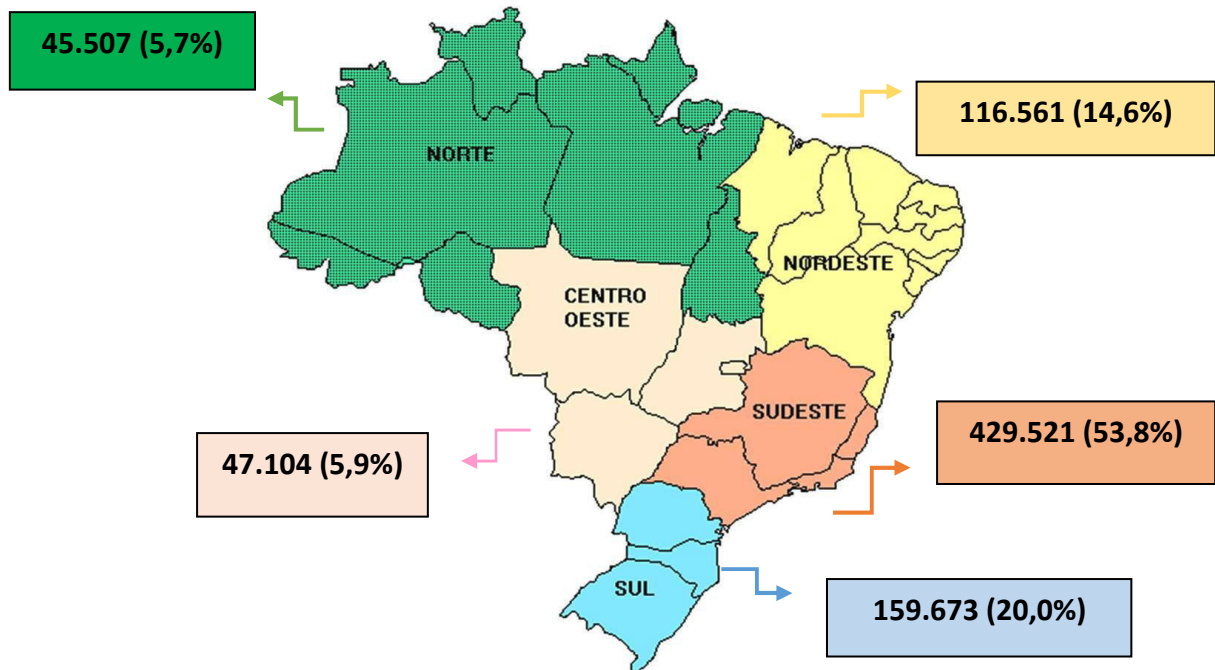
Foram notificados 290.929 óbitos por aids, desde a década de 80 até dezembro de 2014, sendo a maioria identificados na região Sudeste (61,0%), seguida pela a região Sul

(17,4%), Nordeste (12,3%), Centro – Oeste (5,0%) e Norte (4,2%). Já a distribuição proporcional dos 12.449 óbitos notificados no ano de 2014, na região Sudeste, foi de 44,9%, 20,3% no Sul, 19,5% no Nordeste, 9,3% no Norte e 5,9% no Centro – Oeste (BRASIL,2015).

Segundo o Boletim Epidemiológico HIV-AIDS 2015, é observado uma queda na mortalidade de aids para o Brasil nos últimos dez anos, que passou de 6,0 óbitos a cada 100 mil habitantes em 2005 para 5,7 em 2014, o que representa uma queda de 5,0%, mas essa redução não é característica em todas as regiões do país. As regiões Sudeste e Sul apresentaram tendência de queda de 19,7% e 10,6%, respectivamente, e as regiões Nordeste e Norte apresentaram tendência de crescimento nos últimos dez anos, passando de 3,2 óbitos para cada 100 habitantes em 2005 para 4,3 e de 4,6 para 7,3 em 2014, respectivamente, e a região Centro – Oeste manteve 4,5 em 2005 e 2014.

A figura 05 apresenta a distribuição relativa dos casos de aids por regiões do Brasil durante o ano de 1980 até junho de 2015.

Figura 05 - Distribuição relativa dos casos de aids por região do Brasil, no período de 1980 a 2015.



Fonte: Boletim Epidemiológico HIV – AIDS – Brasília, 2015.

2.6.3 Panorama do HIV no Ceará

No Ceará no período de 1983 até 2014 foram notificados 16.998 casos de aids pela Secretaria Estadual de Saúde (SESA) através do SINAN. No ano de 2014, os municípios que apresentaram as maiores taxas de detecção de aids no Ceará foram Fortaleza com 4.686, Maracanaú com 373, Caucaia com 326 e Sobral com 227 casos, de acordo com a SESA 93% dos municípios do estado já notificou pelo menos um caso da doença.

No ano de 2015 foram notificados 895 novos casos de aids no Ceará. Infelizmente um alto percentual destas pessoas quando foram diagnosticadas, apresentavam uma contagem de CD4⁺ menor que 200 cel/mm³, o que caracteriza diagnóstico tardio. Este fato revela a necessidade de um trabalho que permita diagnosticar estas pessoas em uma fase menos avançada da doença, e assim se beneficiarem mais com o tratamento feito, na fase em que a imunidade não está ainda tão comprometida. (SESA, 2015 e 2016).

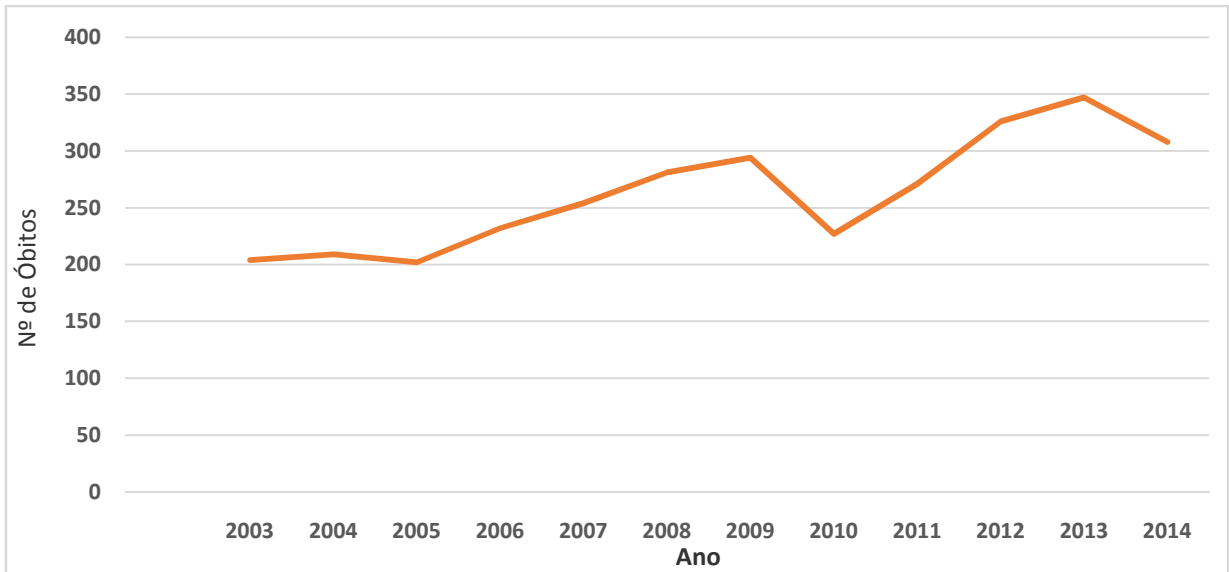
No Ceará em 2007 foram notificadas 168 gestantes infectadas pelo HIV com uma taxa de detecção de 1,3. Estes números veem crescendo, em 2015 foram notificados 264 casos com uma taxa de detecção de 2,1. Demonstra que as políticas de prevenção não estão tendo a efetividade esperada. (SESA, 2015).

Percebe-se também que quase a metade das gestantes em todos os anos, teve um diagnóstico da infecção pelo HIV realizado tardiamente, o que torna preocupante devido ao atraso no início da terapia antirretroviral que pode ter como consequência a transmissão do HIV para o bebê (SESA, 2015).

A transmissão vertical do HIV no Ceará, revela-se claramente pelo número de crianças com menos de 5 anos portadoras da doença. De 2007 a 2014 foram notificados 71 casos, com uma média de 9 casos por ano, tendo o ano de 2014 registrado 11 casos, mas por outro lado em 2015 apenas 4 casos foram notificados.

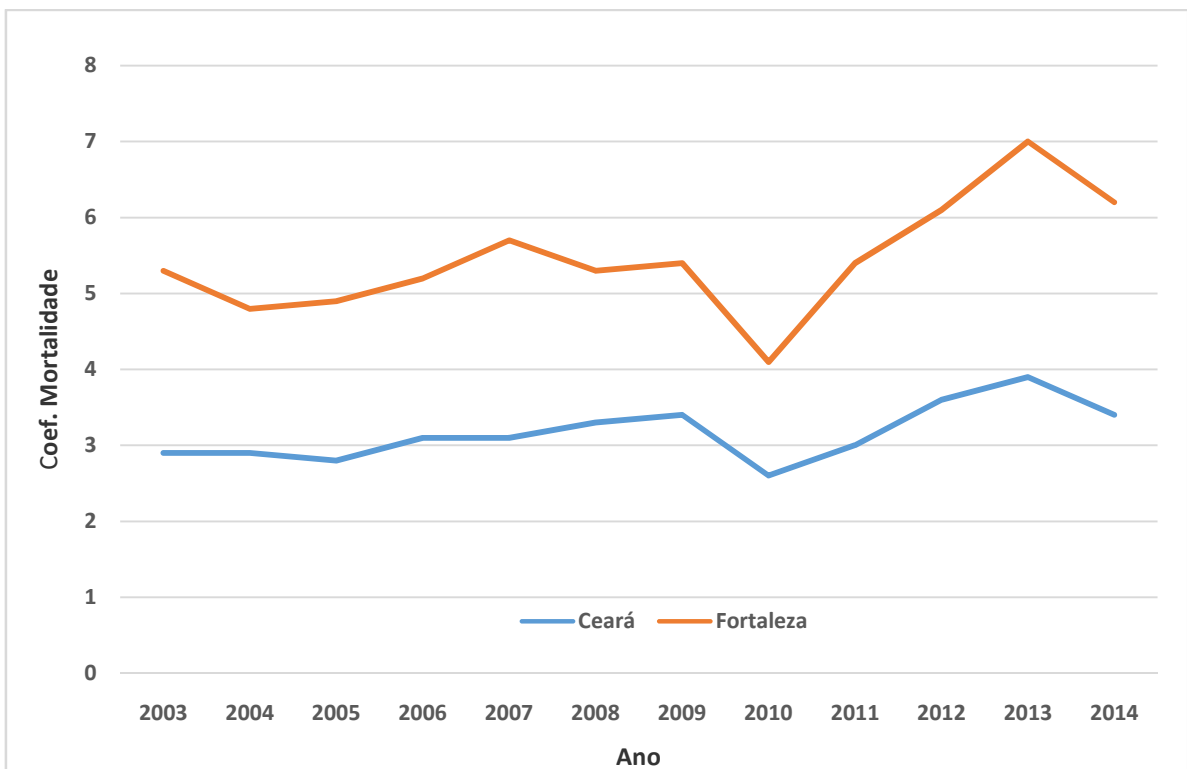
O número de óbitos tendo como causa a aids cresceu de 2007 a 2015 (vide Gráfico 01, 2015 não demonstrado), totalizou no período 2.664 óbitos, somente em 2015 ocorreram 380 óbitos (SESA, 2016).

Gráfico 01 - Óbitos com aids como causa básica de morte, no Ceará, no período de 2003 – 2014.



Fonte: MS/SVS/DASJS/Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM).

Gráfico 2 - Coeficiente de mortalidade por aids (por 100.000 hab.) padronizado segundo o Estado do Ceará e a Capital Fortaleza, por ano do óbito – 2003 - 2014.



Fonte: MS/SVS/DASJS/Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM).

2.7 Resposta Imunológica

O sistema imunológico produz resposta humoral e celular para combater o HIV – 1. Essa resposta é caracterizada pela a expansão de células T CD8⁺ específicas para peptídeos

virais, que controlam a infecção na fase aguda, mas a longo prazo são ineficazes devido ao surgimento de vírus mutantes (ABBAS, et al, 2015).

É também estimulado a proliferação de células T CD4⁺, para o controle viral, mas as ações do HIV-1 destroem, causando vários efeitos citopáticos, apoptose e os ataques das células citotóxicas, assim diminui a sua ação de combate ao vírus. Os anticorpos também desencadeiam uma resposta imunológica que é fracassada, por ligar-se fracamente à vírions envelopados intactos ou células infectadas (ABBAS, et al, 2015).

2.7.1 Resposta Inata ao HIV-1

A imunidade inata desenvolve mecanismo que atua imediatamente após o contato do hospedeiro com os antígenos virais, com características peculiares. Entre elas: a não discriminação dos diferentes tipos de antígenos; a atuação com intensidade relativamente constante e não possuem memórias, mas seus mecanismos efetores se constituem obstáculos importantes que retardam a progressão do processo infeccioso, controlando temporariamente e, assim, permite o desenvolvimento da imunidade específica.

Durante as infecções pelo HIV-1, inicialmente, os padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) interagem com os receptores de reconhecimento padrões (PRRs), o que desencadeia uma cascata de sinalização através de células e moléculas da imunidade inata. As atividades desenvolvidas pelas células e moléculas visam neutralizar os vírus e auxiliar no desenvolvimento da imunidade adaptativa, mais eficiente contra os vírus. Então, ocorrem os seguintes fenômenos; liberação de citocinas e quimiocinas, que ativam as células imunes inatas e atraem para o local da infecção e ao tecido linfático local, esta resposta também produz fatores solúveis, incluindo o tipo I e II de interferon (IFN), células macrófagos, células Natural Killer e células dendríticas para controlar a propagação do vírus HIV-1 mediada por células e posteriormente ativar e modular a resposta imune adaptativa (ALTFELD, GALE, 2015).

2.7.2 Resposta Adaptativa ao HIV-1

O vírus HIV-1 infecta uma célula hospedeira, e uma resposta imune adaptativa celular e humoral é gerada para combater sua ação de replicação. Apesar de produzir células T CD8⁺ citotóxicas, células T_{H1} CD4⁺ especificamente responsivas às células infectadas e anticorpos, na resposta imunológica do hospedeiro, ainda não é suficiente para destruir ou controlar o avanço da replicação viral (GOEDE et al, 2014).

As células T CD8⁺ citotóxicas têm uma capacidade elevada para destruir as células infectadas, pois elimina sítios de replicação do HIV, sendo responsável pela morte de muitas células infectadas antes que os vírus infecciosos possam ser liberados. Dessa forma, a carga viral é mantida em níveis quase estáveis, que é característica do período assintomático. Já as células T CD4⁺, também exercem um papel importante na resposta imune. A proliferação de células T CD4⁺ que mantém o controle da infecção (CARRINGTON et al, 2008).

Os anticorpos contra os antígenos do envelope viral, gp120 e gp41, são produzidos em respostas à infecção, mas assim como as células T, são incapazes de eliminar a infecção, eles se ligam em ligações fracas a vírions envelopados intactos ou a células infectadas, isso sugere que esses antígenos são altamente glicosilados e não acessível aos anticorpos.

A resposta imunológica adaptativa ao HIV-1 revela-se ineficaz para controlar a infecção, principalmente em períodos longos em que o vírus se torna mutável e inicia a mortes de células T CD4⁺, que são responsáveis pela grande parte da sinalização de células de defesa do sistema imunológico (RAJARAPU, 2014).

2.7.3 Mecanismo de Escape

O processo de escape do HIV-1 fundamenta-se nas variações dinâmicas de mutações surgidas nos epítomos, nas glicoproteínas do envelope, na diminuição da expressão de MHC (Complexo de Histocompatibilidade) de classe I e inibição, de preferência, da imunidade mediada por células (AN; WINKLER 2010).

A rápida diferenciação na mutação do vírus provoca a fuga dos linfócitos T citotóxicos, devido a múltiplas variantes de epítomos emergentes simultaneamente, que é mantida em cada população viral (JUSTINE et al, 2015).

É importante destacar que as variações ocorridas no local de ligação do CD4⁺ são dinâmicas e a constituição de carboidratos do envelope viral, que funciona como escudo, escondendo proteínas fundamentais para manter sua replicação. É um sistema de fuga essencial para impedir as ações dos anticorpos que poderiam neutralizar os vírus HIV-1 (DREJA et al, 2015).

Portanto, o HIV-1 desenvolve mutações específicas dentro do genoma que lhe permitem escapar à detecção por respostas imunes antigênicas de leucócitos de classe I humana (HLA), em particular as de CD8. Assim o HLA representa uma importante fonte de

pesquisa para entender como o vírus se adapta às pressões do sistema imune (CARLSON et al, 2015).

2.8 Tratamento

No Brasil, o tratamento é indicado pelo uso de antirretrovirais, acompanhado pelas consultas e exames laboratoriais. Dados estatísticos do boletim epidemiológico HIV-Aids do ano 2015, mostraram um aumento significativo a cada ano de pessoas vivendo com HIV/Aids aderindo ao tratamento. Entre 2009 a 2014 observa-se um aumento de 53,2% no número de pessoas vivendo com HIV/Aids que iniciaram o tratamento.

No nosso país o tratamento com a terapia antirretroviral poderá ser iniciado em indivíduos assintomáticos com elevadas contagens de LT CD4⁺, ressaltando o Ministério da Saúde que a partir de alguns estudos intervencionistas e observacionais, quando o tratamento é iniciado precocemente, aumenta as chances de alcançar níveis elevados de LT CD4⁺, benefícios clínicos e prevenção da transmissão do HIV-1, o que justifica o estabelecimento de novos critérios para o início do tratamento antirretroviral, no qual está inserido a recomendação do início mais precoce possível da terapia antirretroviral.

No Reino Unido o tratamento é iniciado com a terapia antirretroviral em indivíduos com contagem baixa de CD4⁺. Após algum tempo de uso da medicação, apresenta uma boa contagem de CD4⁺ e carga viral indetectável, melhorando significativamente a expectativa de vida (MAY et al, 2014).

Na África do Sul, no final de 2012, foram estimados dois milhões de pessoas infectadas com vírus HIV para tratamento com a terapia antirretroviral. Apesar dos benefícios que a terapia poderia proporcionar, muitos usavam ervas medicinais, outros medicamentos complementares e terapias alternativas, como a acupuntura e rituais espirituais. No entanto, o potencial de danos físicos direto é uma grande realidade na população, pois a contraindicação e as interações negativas entre alguns medicamentos da terapia antirretroviral e os produtos naturais prejudica muito o tratamento para estabelecer níveis consideráveis de contagens de CD4⁺ e baixa carga viral (NLOOTO, 2015).

3 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

A terapia antirretroviral é uma combinação de medicamentos, que atua inibindo em determinadas partes específicas na maquinária de replicação do vírus HIV.

O uso dos antivirais melhorou significativamente a vida dos pacientes que são infectados com o vírus HIV, embora exista a toxicidade, os efeitos colaterais e o surgimento de resistência aos antirretrovirais, que a medicação pode provocar durante o seu uso por períodos longos, mas ainda é a melhor solução para combatermos o vírus, pois o seu uso adequado permite uma melhor qualidade e expectativa de vida.

3.1 Classes de Drogas

Os antirretrovirais no Brasil são distribuídos gratuitamente desde o ano de 1996 aos indivíduos que são infectados pelo vírus HIV, e atualmente existem vinte e um medicamentos divididos em cinco classes. Vejamos:

Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRN): Sua ação é na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de DNA que o vírus cria, tornando essa cadeia defeituosa e impedindo que o vírus se reproduza. São eles: Abacavir, Didanosina, Estavudina, Lamivudina, Tenofovir, Zidovudina e a combinação Lamivudina/Zidovudina, Tenofovir/Lamivudina – TDF/3TC (BRASIL, 2016).

Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRNN): bloqueia diretamente a ação da enzima e a multiplicação do vírus. São o Efavirenz, Nevirapina e a Etravirina (BRASIL, 2016).

Inibidores de Protease (IP): Impedem a replicação do HIV ao se ligar seletivamente a proteases virais, bloqueando a clivagem proteolítica de precursores proteicos que são necessários para a produção de novas partículas virais. São eles: Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir/r, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir e Tipranavir (BRASIL, 2016).

Inibidores de Entrada (CCR5): impedem a entrada do vírus na célula e, por isso, ele não pode se reproduzir. É o Maraviroc (MRV) (BRASIL, 2016).

Inibidores da Integrase: bloqueiam a atividade da enzima integrase, que é responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA Humano (código genético da célula). Assim, inibe a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células. É o Raltegravir, e o Dolutegravir (BRASIL, 2015).

3.2 Falha Terapêutica

A falha terapêutica é caracterizada pelo aumento da carga viral, diminuição da contagem de linfócito T CD4⁺ e ocorrência de manifestação clínica, que o indivíduo pode apresentar, e quando a ação dos antirretrovirais é inibida por vários motivos. A presença da carga viral detectável durante o processo de tratamento com os antivirais define a falha virológica (BRASIL, 2008).

A necessidade de reconhecer precocemente a falha no esquema terapêutico é essencial para evitar a supressão viral parcial ou incompleta, que pode ter como consequência a elevação menos robusta e duradoura da contagem de LT CD4⁺; maior risco para a progressão de infecções oportunistas e acúmulo de mutação de resistência aos medicamentos, que pode gerar futuras perdas de opções terapêuticas (BRASIL, 2013).

Pesquisas realizadas pelo programa DST/Aids do Ministério da Saúde no ano de 2013, destacam dados estatísticos que mostram que cerca de 60% dos pacientes mantidos com supressão viral parcial desenvolviam novas mutações de resistência após 18 meses e após um ano sob viremia persistente. Diante dos estudos realizados pela a instituição, existiu a perda de uma opção de medicamento em cerca de um terço dos casos avaliados (BRASIL, 2013).

A perda da função terapêutica dos antirretrovirais pode levar a uma falha virológica, que pode ser pesquisada pela carga viral plasmática detectável após seis meses do início ou modificação do tratamento, ou por detecção da carga viral nos indivíduos que a mantinham indetectável na vigência da terapia antiviral (BRASIL, 2013).

A falha terapêutica pode ser desenvolvida pela baixa adesão ao tratamento, que pode estar incluída na complexidade posológica e na ocorrência de efeitos adversos, na potência virológica insuficiente, com a utilização de esquemas subótimo, ou número insuficiente de medicamentos ativos; nos fatores farmacológicos, com a possibilidade de administração incorreta dos antirretrovirais; na quebra de comprimidos; interações medicamentosas ou erros de prescrição, além de fatores que influem na má absorção ou eliminação acelerada dos medicamentos (BRASIL, 2013).

A resistência genotípica do HIV aos antirretrovirais pode ser identificada no momento da falha em até 90% dos casos, podendo ser tanto causa como consequência do déficit do tratamento terapêutico com os antirretrovirais.

3.3 Resistência aos Antirretrovirais

O surgimento da resistência aos antirretrovirais está associado com a alta replicação viral, a incapacidade da transcriptase reversa de corrigir erros da composição genômica do vírus, que contribui para aumentar a variabilidade genética, que quando se faz o uso do medicamento em doses subótimas facilitam o desenvolvimento de vírus mutantes resistentes aos antirretrovirais (VELOSO et al, 2010).

As resistências geradas aos fármacos podem trazer inúmeras mortes, aumento das hospitalizações e sofrimentos, com tratamentos prolongados na tentativa de restabelecer o equilíbrio da imunidade do portador do HIV-1 (SHIMURA et al, 2015).

Segundo o CDC, em 2011, os Centros de Controles de Doenças e Prevenções dos Estados Unidos da América (EUA) estimaram os custos econômicos da resistência dos pacientes aos medicamentos, que passaram a ser de ordem de dezenas de bilhões de dólares por ano, representando gastos elevados na saúde pública, onerando o orçamento da economia americana.

Ao iniciar o uso da medicação para o tratamento de pacientes portadores com HIV - 1, médicos e outros profissionais da saúde deverão estar atentos para a detecção, o mais precoce possível, de pacientes com HIV-1 resistentes aos seus antivirais, devido ao fato do vírus apresentar características biológicas de adaptar-se rapidamente, sob extrema pressão imposta por drogas, resultando em falência parcial ou completa do seu tratamento (SHIMURA et al, 2015).

Existem pacientes com HIV-1 mutantes, que são resistentes aos antirretrovirais antes de aderir a qualquer terapia de medicamento, esse fenômeno é conhecido como estado de variação genética (SVG). E quando a terapia é iniciada, rapidamente aumenta a sua população de vírus resistentes, e causa falha no tratamento (PENNINGGS, 2012). Esforços devem ser focados na identificação desses pacientes. Assim, podemos evitar falha na terapia antirretroviral, e determinar um regime terapêutico apropriado.

3.3.1 Tipos de Resistências

As resistências podem ocorrer de forma celular ou viral. A resistência viral está subdividida em formas genotípicas e fenotípicas, enquanto a resistência celular pode determinar uma interferência na penetração ou na ativação do fármaco (DIAZ, 2011).

Na resistência celular existem alterações significativas na concentração intracelular dos inibidores de proteases (IPs), devido ao aumento na expressão da glicoproteína p na

superfície celular, sendo proporcional à duração do uso do IP, levando a uma consequente queda na concentração intracelular do fármaco (HUISMAN et al, 2000).

A relação com os inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos (ITRNs) estaria na ativação do medicamento, mas especificamente na fosforilação, quando a ação de mecanismos enzimáticos celulares poderiam estar sendo modulados para progressivamente reduzir a fosforilação intracelular de nucleosídeos (DIAZ, 2011).

Por este motivo, devemos suspeitar de resistência celular sempre que existir falha virológica sem a presença de resistência genotípica, em pacientes com boa adesão ao tratamento (DIAZ, 2011).

A resistência viral aos antirretrovirais pode ser primária ou secundária. A resistência primária, o que também pode ser chamada de resistência transmitida, é definida pela presença de HIV com mutações de resistência em pessoas virgens de tratamento antirretroviral, pode está relacionada à transmissão de cepas resistentes e não da emergência natural do vírus. Enquanto a resistência secundária emerge em decorrência da pressão de seleção exercida pela medicação antirretroviral (DEEKS, 2008).

Os tipos de resistências podem ser apresentados em forma de uma tabela com suas respectivas definições.

Quadro 01 - Tipos de resistência aos antirretrovirais e suas características

Tipos de Resistência	Características
Resistência Genotípica	Presença de mutações genéticas relacionadas à redução de suscetibilidade a um ou mais antirretrovirais.
Resistência Fenotípica	Redução da atividade antirretroviral <i>in vitro</i> , evidenciada pelo aumento da replicação viral na presença do medicamento.

Resistência Primária	Resistência aos antirretrovirais, detectada em vírus de pacientes virgens de tratamento antirretroviral. Prefere-se atualmente a terminologia “Resistência Transmitida”.
Resistência Secundária	Resistência aos antirretrovirais, decorrente da emergência de vírus resistentes propiciados pela pressão seletiva exercida pelos antirretrovirais.
Resistência Cruzada	Resistência selecionada por um medicamento que levará à resistência a outro medicamento que ainda não foi utilizado.
Resistência à Múltiplos Fármacos (MDR)	Mutações que normalmente conferem resistência a todos os medicamentos de uma mesma classe de antirretrovirais.

Fonte: Guia para o manuseio de resistência antirretroviral, 2011.

3.3.2 Mecanismo de Resistência

A pressão que acontece no ambiente onde está inserido o HIV-1, seleciona cepas virais mais adaptáveis e prevalecerá na presença dos antirretrovirais (SHAFER, 2002).

A formação de cepas virais mutáveis que acontece no HIV-1 é muito rápida, devido ao seu ciclo viral ser bastante dinâmico, com altíssimo índice de replicação, a enzima transcriptase reversa também contribui não possuindo mecanismo de reparo de erros na replicação de novos vírus, o tamanho do genoma do vírus também propicia o ambiente para que todas as mutações sejam possíveis (SMITH et al, 2012).

Entretanto as mutações que têm relação com a resistência aos antirretrovirais e que emergem diariamente de forma espontânea não serão normalmente capazes de infectarem linfócitos T CD4⁺ susceptível e produzir réplicas mutáveis, isto acontece por estarem competindo com outros bilhões de vírus selvagens naquele momento (DIAZ, 2011).

Quando se utiliza qualquer antirretroviral em monoterapia acontece a eliminação dos vírus sensível e a conseqüente seleção do vírus com mutações de resistência, assim a cepa viral será capaz de infectar o próximo linfócito susceptível e acontecerá expansão do vírus com a mutação de resistência, este mecanismo de mutação do vírus é que fundamenta a terapia antirretroviral combinada, na qual havendo a seleção de um vírus com mutação de resistência, a cepa ainda continua susceptível aos outros antirretrovirais presente no esquema do tratamento (VAN MAARSEVEEN et al, 2006).

Essa diversidade garante o sucesso do HIV-1 de tornar-se mutável e escapar da vigilância do sistema imunológico ou da ação dos antirretrovirais através de cepas resistentes que podem ser transmitidas, representando um grave problema de saúde pública (INOCENCIO et al, 2009).

3.3.3 Barreira Genética

É definida pela ação do HIV em um determinado tempo desenvolver resistência à medicação que está sendo utilizada, facilitando um escape da pressão exercida pela a droga (DEFORCHE et al, 2008).

Quando rapidamente é gerada uma mutação a um determinado medicamento ou associação de medicamentos, consideramos a barreira genética baixa, também podemos associar as mutações encontradas como já preexistentes que pode diminuir a barreira genética a esse medicamento, que ocorre quando existe a resistência cruzada ou quando existe transmissão de vírus resistentes (resistência transmitida ou primária) (DIAZ, 2011).

A barreira genética de um antirretroviral pode ser aferida *in vitro* ou *in vivo*. Os testes *in vitro* normalmente comparam medicamentos de uma mesma classe para definição em cultura por um período de tempo necessário para que haja desenvolvimento de mutação de resistência (DIAZ, 2011).

Em relação ao teste *in vivo*, são classificados didaticamente em três grupos, um que leva em consideração o número de mutações necessário para o decréscimo do efeito antirretroviral, e que fundamenta a relação com os Inibidores de Proteases (IPs), o segundo grupo que leva em conta a rapidez com que a mutação é selecionada e tem mais relação com Inibidores de Transcriptase Reversa (ITRNs) e o terceiro grupo, avalia o perfil de mutações necessárias para resistência a um esquema antirretroviral (DIAZ, 2011).

Deve-se levar em consideração que enquanto a capacidade de supressão viral à níveis indetectáveis tem relação com a potência do medicamento ou esquema antirretroviral, a durabilidade do esquema ou do medicamento tem relação com a barreira genética (DIAZ, 2011).

3.3.4 Testes para Resistência

Existem duas classes de testes laboratoriais para a resistências aos antirretrovirais, que são os testes para a determinação de resistência fenotípica ou fenotipagem e os testes para determinar as resistências genotípicas ou genotipagens (ALCORN, FARUKI, 2000).

A resistência fenotípica avalia a capacidade de replicação do vírus em meio de cultura na presença de diferentes antirretrovirais com concentrações variadas. É o mesmo que ocorre com os testes de susceptibilidade para outros microrganismos. Já a resistência genotípica representa a determinação das mutações no gene do HIV-1 com qual poderíamos produzir as mudanças no “comportamento (fenótipo) do vírus” frente aos antirretrovirais (HIRSCH et al, 2003).

É evidente que as modificações fenotípicas ocorridas estão diretamente associadas às alterações genotípicas. Na verdade, o que existe é uma dissociação nos resultados entre os testes genotípicos e fenotípicos, mas isso acontece devido à falta de compreensão que não está completa em todas as possibilidades de interações das mutações presentes nos genes da Transcriptase Reversa (TR) da Protease (PR) e também da própria imprecisão dos testes de fenotipagem (DERACHE et al, 2016).

Os testes fenotípicos determinam a quantidade de medicamento necessário para inibir a replicação do HIV-1 *in vitro*, sendo que as concentrações dos medicamentos podem resultar em inibição de até 95%. Um detalhe importante para o resultado de fenotipagem é a definição da variação na concentração de antirretrovirais que indica a quantidade de medicamento necessária *in vitro* para inibir a replicação do vírus do paciente em comparação com a quantidade necessária para inibição de um padrão de laboratório, que é o vírus do tipo selvagem (GATANAGA et al, 2009).

Os testes genotípicos determinam a sequência genômica da região que codifica a proteína que pode estar alterada em decorrência da pressão seletiva dos antirretrovirais. São testes que avaliam mais classicamente as regiões da Transcriptase Reversa (TR) e da Protease (PR). Dentre as abordagens existentes, temos a Polimerase de Cadeia Reativa (PCR) seletiva,

PCR com Hibridização pelo uso de sondas e sequenciamento genômico. Os métodos que utilizam o sequenciamento promovem uma avaliação mais ampla e específica (WITTKOP et al, 2008).

Os testes fenotípicos e os genotípicos convencionais são poucas sensíveis a variantes minoritárias presentes na quasispécie de vírus do paciente. Não está ainda definido o impacto de relevância clinicamente a essa falta de sensibilidade. Pelo fato dos métodos também estarem amplificando vírus que estão replicando ativamente no momento da amostragem, não serão detectados os vírus resistentes aos medicamentos às quais o paciente foi exposto em um passado mais distante. Teoricamente essas variantes virais não detectados poderiam levar a uma rápida falha terapêutica na reexposição a esses medicamentos (VANDENHENDE et al, 2014).

O conhecimento deficitário das mutações que podem levar a uma diminuição de susceptibilidade aos medicamentos e a pouca sensibilidade a cepas minoritárias se constitui em desvantagens.

A grande vantagem dos testes fenotípicos seria a de fornecer o fenótipo do vírus de uma forma direta, ou seja o que idealmente se espera é que se obtenha o comportamento replicativo do vírus frente ao medicamento que está testando. Uma outra vantagem estaria na capacidade de quantificar a perda de suscetibilidade aos antirretrovirais, o que pode ser útil nos pacientes muitos experimentados com várias terapias de regastes prévios. Nesses casos, a resposta “qualitativa” dos testes de genotipagem pode não ser suficiente quando se deseja escolher um esquema melhor para um paciente que apresenta resistência a todos os antirretrovirais (LORENZANA, 2012).

Os testes que utilizam Kits padronizados com vírus recombinantes têm o mesmo problema de sensibilidade, posto que utilizam o PCR para a amostragem dos pacientes. A interpretação da resistência para diferentes grupos de pesquisa, apesar de baseada em evidências científicas, pode ser arbitrária sendo que normalmente um algoritmo de interpretação não necessariamente tem coincidência com outro (DIAZ, 2011).

3.3.5 Resistência aos ITRN

Os ITRN são fármacos que apresentam na sua composição estrutural semelhanças com os verdadeiros nucleosídeos, agindo no sítio de ligação ao substrato da enzima transcriptase reversa como substrato competitivo. São análogos de timidina (Estavudina – d4T

e Zidovudina – AZT), citosina (Lamivudina – 3TC e Emtricitabina – FCT), adenosina (Didanosina – ddI) e guanosina (Abacavir – ABC) (FDA, 2010).

Durante a função de processar a replicação viral pela a transcriptase reversa (TR), os Inibidores da Transcriptase Reversa de Nucleotídeo (ITRN) substituirão de forma competitiva os nucleosídeos verdadeiros, a adenosina, guanina, citosina e timidina. Desse modo durante a polimerização do vírus, a Transcriptase Reversa (TR) pode em vez de usar nucleotídeo verdadeiro, colocar um falso nucleotídeo no final da cadeia e assim, interromper essa etapa do ciclo replicativo do HIV (DIAZ, 2011).

Os ITRN necessitam ser trifosforilados, ou seja, necessitam incorporar três moléculas de fósforo para estarem ativos. Existe o grupo de medicamentos denominado inibidores da transcriptase reversa análogo aos nucleotídeos ou nucleosídeos, a diferença consiste no fato que o nucleotídeo já vem fosforilado, necessitando de uma etapa a menos de fosforilação que os nucleosídeos (CLAVEL, HANCE, 2004).

Os mecanismos pelos quais as mutações na Transcriptase Reversa (TR) causam resistências ao ITRN têm sido categorizados em dois grupos: aquele no qual as mutações propiciam um aumento na habilidade da TR do HIV-1 em discriminar entre o ITRN e o substrato natural, levando a uma incorporação preferencial ao substrato e as mutações que aumentam a habilidade da enzima em eliminar o ITRN que se encontra ligado ao final da cadeia com a função de impedir seu alongamento (BOYER et al, 2001).

Em outras palavras no primeiro mecanismo, a enzima passa, por exemplo a incorporar preferencialmente a citosina ao invés do 3TC a partir da presença da mutação de resistência presente em sua estrutura. No segundo a Zidovudina (AZT), que se encontraria ligada no final da cadeia de nucleotídeos impedindo a continuação da TR seria arrancada, possibilitando a incorporação da timidina.

Para ilustra melhor esse último, vejamos: a TR com mutações de resistência ao AZT, haveria uma incorporação de AZT no final da cadeia sendo polimerizada de forma quase tão eficiente como na presença da TR sem mutações de resistência. Entretanto as mutações de resistência aumentariam a habilidade da TR em retirar a molécula de AZT presente no final dessa cadeia. Tal retirada é catalisada por uma pirofosfatase que retira o fósforo do AZT, proporcionando o desprendimento do AZT em um mecanismo denominado “excisão”. Mutações relacionados à resistência à zidovudina provavelmente aumentam a afinidade desses pirofosfatases com a enzima mutante (DIAZ, 2011).

Essa capacidade aumentada de excisão da enzima mutante não é específica para o AZT, o que ajuda a explicar a enorme resistência cruzada entre o AZT e outros ITRNs.

3.3.6 Resistência aos ITRNN

Essa classe de medicamentos atua ligando-se em sítio alostérico, no bolso hidrofóbico da TR, de forma direta e não competitiva, causando mudanças na estrutura no sítio ativo da enzima, diminuindo a afinidade pelos nucleotídeos, que interfere na sua capacidade de sintetizar DNA. A formação dos complexos bloqueia o local de ativação – catalização da transcriptase reversa e não precisam de ativação intracelular (AMMARANOND; SANGUANSITTIANAN, 2012).

As resistências aos ITRNN surgem devido às mutações na transcriptase reversa do HIV, que resulta em alterações no sítio das ligações, dificultando o acoplamento e a inibição da enzima. Os não análogos Efavirenz e Nevirapina, cuja a resistência viral emerge rapidamente se a replicação viral não for completamente suprida, são suscetíveis a mutações únicas no sítio de ligação, o que pode gerar um alto nível de resistência (MADRUGA et al, 2007).

Outra peculiaridade dos ITRNNs é a grande quantidade de códons de resistência que são comuns a vários fármacos dessa classe. Desse modo, quando ocorre uma mutação em códons relacionados à diminuição de susceptibilidade aos ITRNNs, normalmente se comprometem os ITRNNs de primeira geração: Efavirenz e Nevirapina (DIAZ, 2011).

Em relação à Etravirina, vários paradigmas foram quebrados baseados nos ITRNNs de primeira geração, pois apresenta barreira genética maior, atividade residual e menor resistência cruzada dentro da classe, por se tratar de uma molécula mais flexível e poder ligar-se em posições distinta próximas do sítio ativo da TR. Esse antirretroviral quebra o conceito da própria classe dos ITRNNs, a ausência de atividade residual e resistência cruzada ampla (MARCELIN et al, 2010).

3.3.7 Resistência aos IP

A enzima protease apresenta forma de homodímeros simétricos, com um centro onde está localizado uma cavidade de ligação do substrato. Sua função é aderir a sítios específicos e realizar clivagem de grandes poliproteínas, antes do encapsulamento do vírus para liberar as proteínas estruturais e enzimas que são necessárias para a montagem de partículas virais infecciosas (CLAVEL, HANCEL, 2004).

Os inibidores de Proteases (IPs) são fármacos produzidos em laboratórios que a partir de estudos realizados sobre a estrutura da enzima protease e seus substratos proteicos naturais, desenvolveram mecanismos envolvendo a inibição seletiva por competição do sítio ativo da protease. E o excesso de IPs dentro da célula, em comparação à quantidade do substrato natural do HIV-1, leva à inibição da replicação do vírus HIV-1 (CLAVEL, HANCEL, 2004).

Embora sob a ação dos IPs, ainda são mantidos o encapsulamento e a liberação do vírus pela célula por mais um ciclo de replicação. Entretanto, por possuírem poliproteínas não clivadas em seu interior e as proteínas virais com interferência dos IPs, perdem a capacidade de infecção e o ciclo de vida do HIV-1 é interrompido.

As mutações de resistência ocorridas aos IPs emergem de substituições de aminoácidos no interior do domínio de ligação ao substrato da enzima ou em locais próximos, que desencadeiam alterações na estrutura dos locais de ligação do substrato, na estabilidade do homodímero, na cinética de ligação do inibidor ou na conformação do centro ativo, aumentando a vantagem a favor do substrato natural, as poliproteína virais, na competição pelo sítio ativo da protease. A consequência disso é a diminuição do tempo de ligação dos IPs à protease e a diminuição do tempo que a protease levaria para clivar seu substrato natural, o que corresponde a uma diminuição do fitness viral (WEBER, AGNISWAMY, 2009).

As mutações selecionadas mais precocemente e localizadas próximas ao sítio ativo da enzima são definidas como mutações principais (também chamadas de primárias), e essas mutações atuam diminuindo a susceptibilidade aos antirretrovirais que está sendo utilizado e levando à redução do fitness viral, que poderá ser revertida com o surgimento de mutações acessórias que têm pequenos impactos na diminuição da susceptibilidade dos antivirais, tendo uma função maior na recuperação do fitness viral (NIJHUIS et al, 1998).

Portanto várias mutações podem surgir, entre elas as principais, acessórias e aquelas promovidas por mutações em alguns substratos naturais virais da protease, possibilitando resistências cruzadas entre diversos IP, que é observado com mais frequência dentro desta classe de drogas (SHAFER, SCHAPIRO, 2008).

3.3.8 Resistência a Inibidor de Entrada (CCR5)

Os inibidores de fusão são moléculas que se ligam à região transmembrana da gp160 do HIV, que é a gp41, exercendo sua atividade antirretroviral pelo bloqueio da fusão entre

vírus. O inibidor de fusão aprovado para o uso atualmente é a molécula conhecida como T-20 ou Enfuvirtida, sendo que outra molécula conhecida como T-1249 se encontra ainda em fase de testes.

São moléculas grandes e complexas, o que em primeiro momento dificultou a sua produção em larga escala e continua mantendo seu custo extremamente elevado. As mutações selecionadas na gp41 do HIV-1 que estão relacionadas à diminuição da susceptibilidade ao T-20, estão localizadas entre os aminoácidos 36 a 45, onde ocorre com mais frequência as mutações, e nessa região se liga o T-20. E por isso acontece o impedimento da ligação do medicamento com a gp-41 (HIRSCH et al, 2008).

Existe outro mecanismo de resistência conhecido como indireto, cuja a resistência não está atribuída às alterações na gp120, levando a diminuição da susceptibilidade ao medicamento através de um mecanismo mais complexo (DIAZ, 2011).

4 REDE NACIONAL DE GENOTIPAGEM DO HIV-1 – RENAGENO

O exame de genotipagem é utilizado para a detecção da ocorrência de resistência do HIV aos medicamentos antirretrovirais. O resultado do exame auxilia o médico na tomada de decisão do tratamento e na reorientação de um esquema de resgate. Na prática clínica possibilita trocas de esquemas antirretrovirais com resistência identificada ao contrário de resistência presumida; propicia o uso de drogas ativas por períodos mais prolongados, evitando trocas desnecessárias dos antivirais; também evita toxicidades de drogas inativas; economiza custos relacionados a trocas de drogas e promove uma noção mais realista do desempenho futuro do tratamento.

Diante das vantagens do exame de genotipagem o Departamento de DST, Aids e Hepatites virais implantou no segundo semestre de 2001, a Rede Nacional de Genotipagem – RENAGENO, com o objetivo de monitorar nas diferentes regiões do Brasil os subtipos virais circulantes, a prevalência de mutações e suas associações com o estadiamento clínico, sempre atuando na orientação da terapia de resgate dos pacientes com falha terapêutica. Atualmente, a rede de genotipagem é distribuída por 23 laboratório executores e 1 laboratório de resgate (BRASIL, 2009).

4.1 Critérios para realização do teste de Genotipagem pelo RENAGENO

Para a realização do exame de genotipagem em pessoas que apresentam dificuldades de adesão aos antirretrovirais, toxicidade, intolerância, falhas de esquemas de terapia medicamentosa são obedecidos alguns critérios:

- Falha virológica confirmada;
- Carga viral com pelo menos 2.000 cópias/ml;
- Uso regular da terapia antirretroviral (Há seis meses para pacientes em geral e Há três meses para gestante);
- Em toda criança e adolescente é indicada a realização de teste de genotipagem antes do início do tratamento;
- Gestante;
- Pessoa infectada por pessoa em uso TARV ou histórico de uso TARV no passado (BRASIL, 2009).

4.2 Fluxo da RENAGENO

O médico que realiza o tratamento do seu paciente percebe falha virológica e atendendo aos requisitos para a realização do teste de genotipagem preenche a solicitação do exame em um formulário padrão, realiza a coleta da amostra e são enviadas aos laboratórios da RENAGENO.

O resultado do teste de genotipagem é direcionado aos Médicos de Referência em Genotipagem para sua avaliação clínica do exame e emitir sugestões quanto às possíveis condutas de terapias. O resultado do teste e as possíveis sugestões clínicas dos Médicos de Referência em Genotipagem são enviadas ao médico que fez a solicitação para que uma nova terapia possa ser estruturada ou resgatar o paciente que apresenta mutações pela aquela classe de medicação.

JUSTIFICATIVA

Os avanços na terapia antirretroviral, melhoraram a qualidade de vida do portador do vírus HIV, reduzindo a morbidade e a mortalidade (BRASIL, 2013).

É notório o benefício dos medicamentos utilizados no tratamento de pessoas infectadas com o HIV, pois as drogas inibem as ações de enzimas e proteínas virais essenciais à replicação. Entretanto, a alta variabilidade do vírus HIV deflagra falhas virológicas que compromete toda ação dos antirretrovirais, pois o desenvolvimento rápido de resistências aos inibidores de proteases e aos análogos de nucleosídeos e nucleotídeos, em curto e médio espaço de tempo, dificultaria o combate do HIV e passaria a contribuir para o surgimento de mutações, levando para uma queda expressiva dos linfócitos T CD4⁺ e o aparecimento de infecções oportunista (VARELLA et al., 2010).

Uma vez estabelecidas as cepas resistentes, elas conseguem sobreviver por alta capacidade de replicação e podem ser transmitidas (MOCROFT et al, 1998). Na prática, os regimes terapêuticos com as drogas antirretrovirais disponíveis são limitados pela potência, complexidade, adesão, toxicidade, potencial de desenvolvimento de resistência e os custos (BRASIL, 2013).

Para detectar a ocorrência de resistência genotípica em pacientes em uso de terapia antirretroviral e possibilitar a reorientação do tratamento e seleção de terapia de resgate, o Programa Nacional de DST e AIDS do Ministério da Saúde do Brasil implantou uma rede de laboratórios, Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO), que executa o exame de genotipagem do HIV, em nível nacional, com profissionais capacitados e médicos especialistas em genotipagem (BRASIL, 2013).

Pesquisas que permitam uma melhor compreensão do fenômeno, como a investigação de variáveis que abordem o contexto social, demográfico, econômico, clínico e laboratorial, são fundamentais para o desenvolvimento de estratégias de intervenções direcionadas para a redução de resistências, tanto primárias ou secundárias, em pacientes portadores do HIV-1.

Traçar um perfil dos pacientes que realizam terapia com os antirretrovirais é um passo fundamental para buscar soluções concretas na assistência médica e na redução do desperdício de recursos públicos.

Por isso faz-se necessário à caracterização dos pacientes que são infectados com o HIV-1, que desenvolveram ou não resistência aos antirretrovirais, para que se estabeleça um adequado planejamento do tratamento e controle da doença, com possibilidades reais de adequar as políticas públicas para minimizar a mortalidade e morbidade de pacientes com HIV - 1 resistentes.

Este estudo se propõe, portanto, a descrever as características sociais, demográficas, econômicas e clínicas de pessoas infectadas com o vírus HIV-1 que desenvolveram ou não resistências aos antirretrovirais, atendidas no hospital de referência para esta infecção no Estado do Ceará.

6 PERGUNTA DE PARTIDA

Existem diferenças no perfil sociodemográfico, econômico, clínico, virológico e imunológico nos pacientes portadores de HIV -1, com ou sem resistência aos antirretrovirais?

7 HIPÓTESES

H0: Não existem diferenças no perfil sociodemográfico, econômico, clínico, subtipo e linfócito T CD4⁺ entre os pacientes com HIV - 1 resistentes, e não resistentes aos antirretrovirais.

H1: Existem diferenças no perfil sociodemográfico, econômico, clínico, subtipo e linfócito T CD4⁺ entre os pacientes com HIV - 1 resistentes, e não resistentes aos antirretrovirais.

8 OBJETIVO

8.1 Geral

Caracterizar o perfil sociodemográfico, econômico, clínico, subtipo e linfócito T CD4⁺ de pacientes portadores de HIV – 1 em tratamento, que realizaram genotipagem, no período de 2011 a 2013 no hospital São José – Fortaleza - Ceará.

8.2 Específico

Comparar os pacientes que realizaram exame de genotipagem que apresentaram ou não resultado de HIV-1 resistentes aos antirretrovirais, levando em consideração variáveis característicassociodemográficas, econômico, clínico, subtipo e linfócito T CD4⁺;

Descrever as mutações mais frequentes que ocorreram com o HIV-1 destes pacientes em uso de antirretrovirais.

9 MÉTODO

9.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo descritivo, transversal e retrospectivo. Este estudo foi realizado em três etapas. Na primeira etapa, foi elaborada uma lista de pacientes que realizaram exame de genotipagem. Na segunda, foi realizado o estudo de prontuário, e na última, entrevista com os pacientes.

9.2 População, Fonte e Período do estudo

A população de estudo é composta por pacientes com diagnóstico de HIV -1, que realizava tratamento no hospital São José de Doenças Infecciosa – Ce, no período de 2011-2013.

O levantamento dos dados do presente estudo foi realizado no Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Ceará (LACEN-CE), e no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do Hospital São José do Estado do Ceará (HSJ-CE). Os pacientes foram classificados em dois grupos: pacientes com HIV – 1 resistentes ou não resistentes ao tratamento com antirretrovirais usados. Foi realizada entrevista com todos os pacientes, para avaliar o perfil sócio econômico, bem como a adesão ao tratamento antirretroviral.

Detalhadamente, no primeiro momento, foi confeccionada uma lista dos pacientes que realizaram o exame de genotipagem, com a identificação, registro hospitalar, data da coleta e a data da realização dos exames de genotipagens com os respectivos resultados: resistente ou não resistente aos respectivos antirretrovirais usados na terapia medicamentosa.

Na segunda etapa, os dados foram pesquisados dos pacientes nos prontuários no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do Hospital São José (Apêndice A).

Na terceira fase do estudo, foi realizada uma entrevista com os pacientes. O questionário foi estruturado para definir o perfil socioeconômico e clínico. Nas entrevistas dos pacientes foi utilizado um questionário (Apêndice B) que obedecia uma sequência de perguntas objetivas, em linguagem clara e concisa para facilitar a compreensão. No questionário foram elencadas informações importantes para alcançar os objetivos do estudo. Foram coletadas as seguintes variáveis: gênero, cor da pele, orientação sexual, tipo de moradia, quantas vezes deixou de tomar a medicação, quantas vezes a medicação foi modificada, quais foram as dificuldades de tomar os medicamentos, qual o tipo de parentesco/companhia que lhe ajuda no tratamento, se fez ou faz uso de bebida alcoólica, de drogas ilícitas, de outras medicações não prescritas pelo médico e se apresenta dificuldade para compreender as orientações médicas e quais são os fatores que dificultaram o seu tratamento. A entrevista foi realizada entre agosto a dezembro de 2015.

9.3 Aspectos éticos

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital São José – HSJ – Fortaleza - Ceará, sob o número 853.523. Ir a página 105.

Os pacientes foram incluídos após autorização e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice C). Os pesquisadores se comprometeram em manter sigilo, com relação às características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes.

9.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos na presente avaliação pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, que realizaram exames de genotipagem de presumido uso de antirretrovirais.

9.5 Critérios de exclusão

Foram excluídas mulheres grávidas e aqueles incapacitados por problemas neurológicos que apresentavam dificuldades de compreensão do estudo e pacientes com doença psiquiátrica.

9.6 Coleta de dados

Foi desenvolvida uma ficha (anexo 3) contendo as variáveis: sociodemográfica, clínica e laboratorial, que são importantes para análise da amostra. As variáveis seguintes foram indexadas na ficha: nome, número do prontuário, idade, gênero, estado civil, escolaridade, renda, local de residência, religião, tempo de sorologia, tempo de uso da terapia antirretroviral, mudança de regime antirretroviral durante o tratamento, infecções oportunistas, número de internações, contagem de Linfócitos CD4⁺, quantificação de Carga Viral, mutações, tipos de mutações resistentes às drogas e subtipos (exames realizados no último mês antes do teste da genotipagem).

Todos que participaram da aplicação da entrevista assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Ir a página 101.

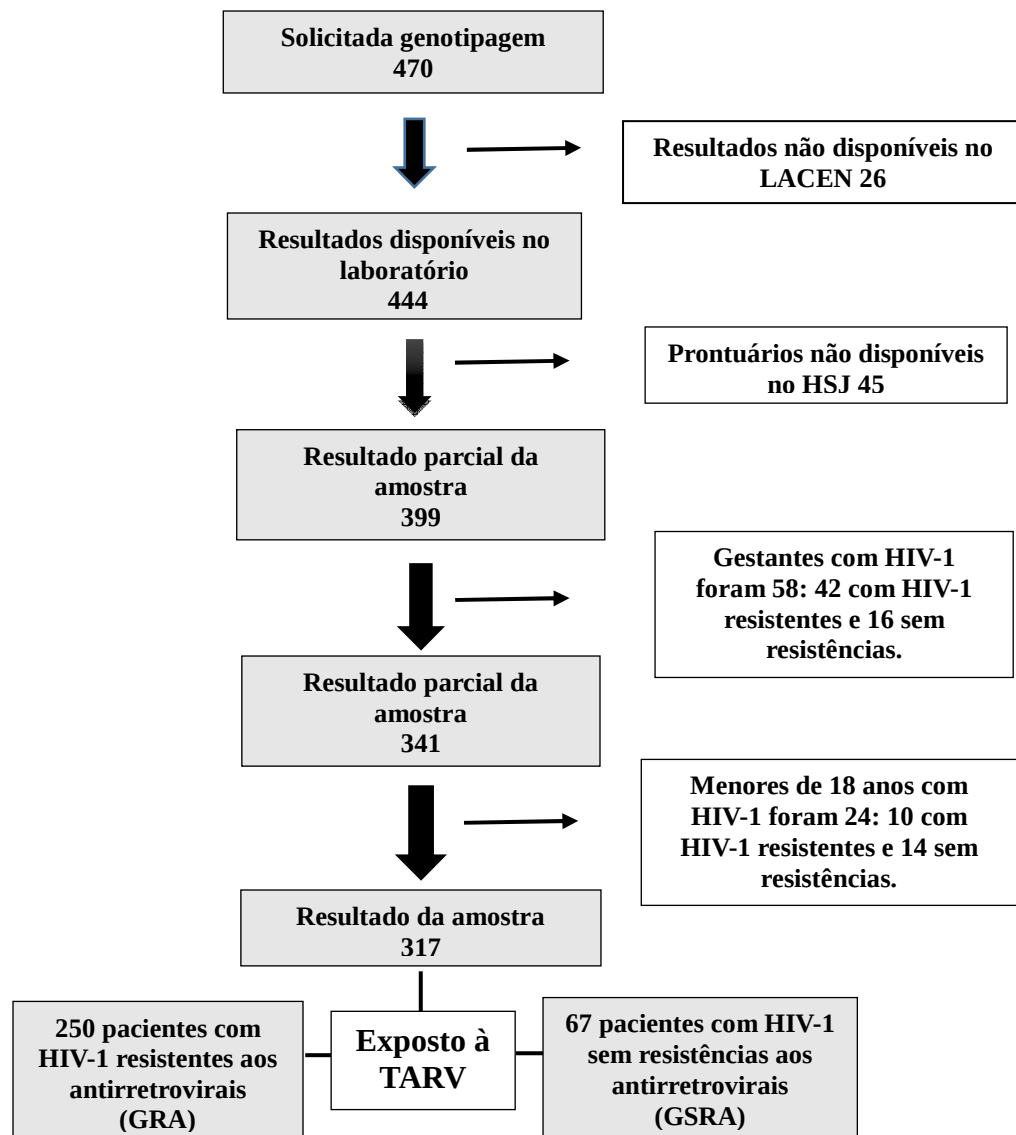
9.7 Análise dos dados

Os dados coletados foram transcritos e tabulados em uma planilha do tipo Excel. Foi realizada análise estatística descritiva dos dados e aplicado, às variáveis quantitativas, o teste Shapiro-Wilk antes de procedermos aos testes paramétricos ou não paramétricos, a depender da normalidade dos dados. Para as comparações das variáveis quantitativas, foram utilizados os testes t Student e para as variáveis nominais, os testes não paramétricos de X², ou Fisher. Consideramos as diferenças, estatisticamente significantes, quando o valor de *p* foram menores do que 0,05.

10 RESULTADOS

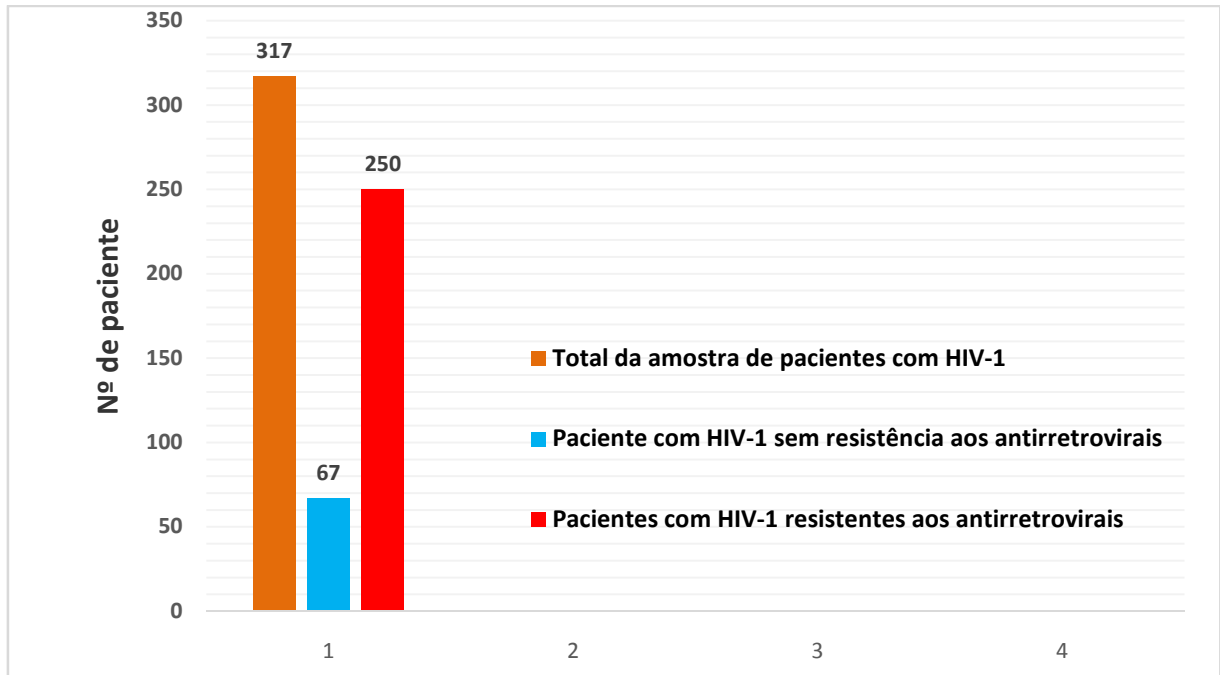
Neste trabalho, foram estudados 317 pacientes que realizaram exame de genotipagem, 250 (79%) com HIV - 1 apresentaram resistência a antirretrovirais (Grupo com HIV – 1 Resistentes aos Antirretrovirais) e 67 (21%) com HIV – 1, sem resistência aos antirretrovirais (Grupo com HIV – 1 Sem Resistente a Antirretrovirais), acompanhados no Hospital São José de Doenças Infecciosas – Fortaleza – Ce, no período de 2011 a 2013 (Figura 1; Gráfico 03).

10.1 Figura 6. Fluxograma de seleção dos pacientes convidados para o estudo.



Fonte: LACEN – CE e Serviço de Arquivo Médico (SAME) do HSJ – CE em 2011 a 2013.

Gráfico 03 - Resultado da amostra, após o exame de genotipagem dos pacientes com HIV – 1, no período de 2011 a 2013, incluídos no estudo.



Fonte: LACEN – CE e Serviço de Arquivo Médico (SAME) do HSJ – CE em 2011 a 2013.

10.2 Características sociodemográfico de pacientes com HIV – 1 resistentes ou sem resistências aos antirretrovirais, no período de 2011 a 2013.

A amostra foi composta de 317 pacientes com HIV-1 resistentes ou sem resistências aos antirretrovirais, que realizaram tratamento no HSJ-CE. Apresentou prevalência do sexo masculino (57,7%), com a média de idade de 43,7 anos (variou de 18 a 65 anos) e faixa etária de 40 a 50 anos (40%), solteiros (69,4%), e escolaridade maior ou igual a 8 anos de estudos (52,3%). A renda foi abaixo de um salário mínimo (66,5%), com residência na capital (78,8%), e com o tipo de moradia, em casa alugada (61,1%). A religião católica foi a mais predominante (78,8%) entre os pacientes HIV – 1 com ou sem resistência aos antirretrovirais.

Verificou – se uma maior ocorrência de pacientes do sexo feminino no Grupo com HIV – 1 Sem Resistência aos Antirretrovirais (GSRA), correspondendo a 58,2%, enquanto que no Grupo com HIV -1 Resistente aos Antirretrovirais (GRA), predominou o sexo masculino (62%) ($p = 0,035$) (Tabela 02). Com relação à idade, os pacientes do GRA eram mais velhos, que os do GSRA, com 3,6% *versus* 49,2% respectivamente na faixa etária, entre 18 – 28 anos (Tabela 02). Em ambos os grupos predominou a ocorrência de pacientes solteiros. No GRA, em relação ao GSRA os pacientes apresentavam menor escolaridade ($p = 0,0001$) e uma renda menor que um salário mínimo ($p = 0,0001$) (Tabela 02).

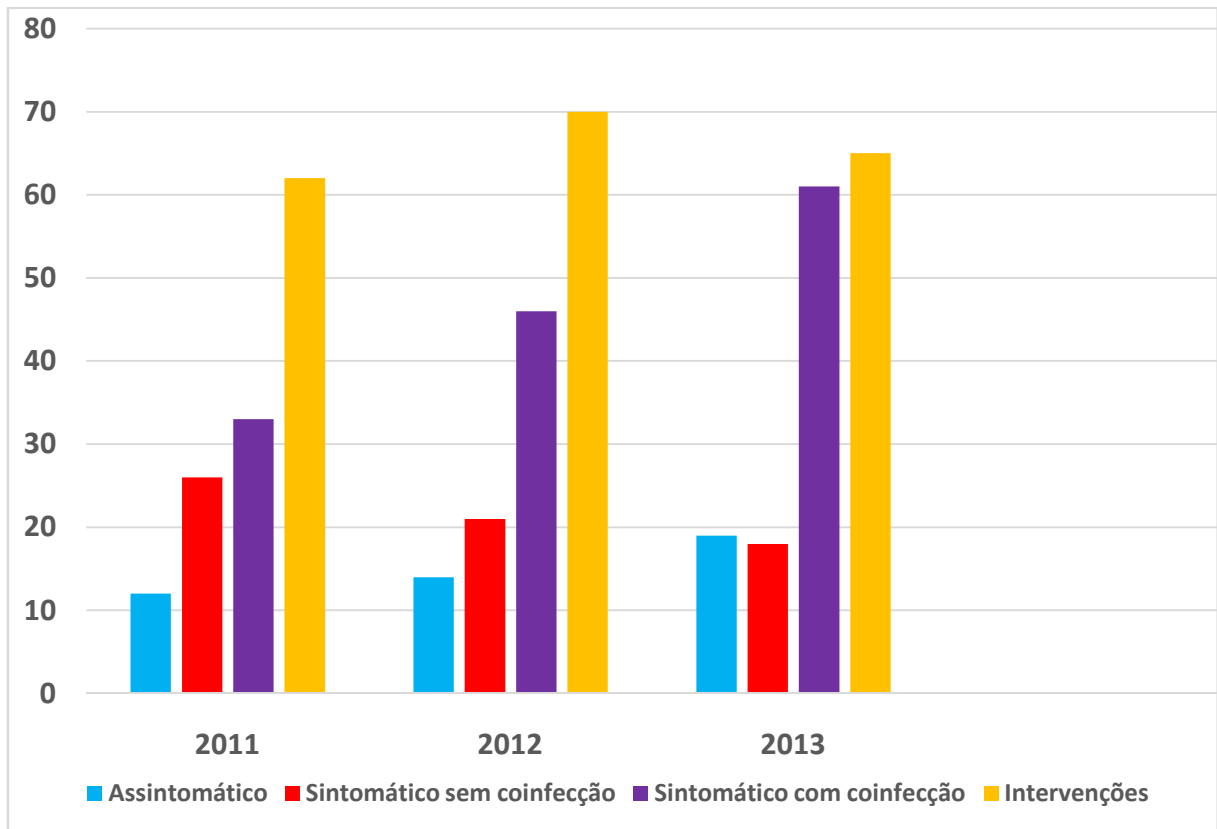
Tabela 01 - Características sociodemográfico do grupo de pacientes com HIV – 1 sem ou com resistência aos antirretrovirais do hospital São José – Fortaleza – Ceará, no período de 2011 a 2013.

Características	GSRA		GRA		Probabilidade de significância <i>p</i>
	n	%	n	%	
Total	67	100	250	100	
Sexo					0,0035
Masculino	28	41,80	155	62,00	
Feminino	39	58,20	95	38,00	
Idade					0,0001
18 – 28	33	49,20	9	3,60	
29 – 39	11	16,40	76	30,40	
40 – 50	13	19,40	100	40,00	
51 - 61	9	13,40	55	22,00	
≥ 61	1	1,50	10	4,00	
Estado Civil					0,804
Solteiro	45	67,10	175	70,00	
Casado	19	28,30	61	24,40	
Viúvo	1	1,50	8	3,20	
Divorciado	2	3,00	6	2,40	
Escolaridade					0,0001
< 8 anos	16	24,00	135	54,00	
≥ 8 anos	51	76,00	115	46,00	
Renda					0,0001
< Salário mínimo	12	18,00	199	79,60	
≥ Salário mínimo	55	82,00	51	20,40	
Residência					0,002
Capital	62	92,50	188	75,20	
Região Metropolitana	5	7,50	62	24,80	
Tipo de moradia					0,0001
Casa própria	22	32,80	49	19,60	
Casa alugada	28	41,80	166	66,40	
Instituições	13	19,40	9	3,60	
Outras	4	6,00	26	10,40	
Religião					0,001
Católica	27	40,30	223	89,20	
Evangélica	38	56,70	22	8,80	
Outras	2	3,00	5	2,00	

Fonte: Prontuário dos pacientes do HJS-CE.

Gráfico 04 – Pacientes com o HIV-1 resistente ou sem resistência aos antirretrovirais em condição assintomática, sintomática sem coinfeção, sintomática com coinfeção e

número de intervenções, entre 2011 a 2013, no momento da realização do exame de genotipagem.



Os pacientes infectados com HIV-1 em uso de terapia antirretroviral sem ou com resistência aos antirretrovirais, também foram classificados pelo serviço ambulatorial da instituição e anotados em prontuários as quatro modalidades de pacientes com HIV - 1, antes da realização do exame de genotipagem: assintomático, sintomático sem coinfecção, sintomáticos com coinfecção e intervenções.

10.3 Características clínicas do Grupo com HIV-1 Sem Resistências aos Antirretrovirais (GSRA), e do Grupo com HIV-1 Resistentes aos Antirretrovirais (GRA), entre 2011 a 2013.

Em relação aos aspectos clínicos o GSRA, apresentou menor tempo de sorologia (46,2%), enquanto no GRA, predominou o maior tempo de sorologia do HIV - 1 (42,8%), entre a faixa de 12 a 17 anos ($p = 0,0001$) (Tabela 03). O tempo de uso de terapia antirretroviral (TARV), o GSRA apresentou prevalência entre 0 a 5 anos (64,2%), e o GRA correspondia de 12 a 17 anos (36,0%) ($p = 0,0001$) (Tabela 03). Ambos os grupos

predominaram a troca da TARV, entre 1 a 3 vezes por ano ($p = 0,0019$). Em relação às infecções oportunistas, o GSRA apresentou candidíase oral/esofágica (23%), enquanto o GRA predominou a tuberculose (18,8%) (Tabela 03).

Os pacientes de ambos os grupos com HIV - 1, levaram em média de 8 meses depois do início da TARV para a realização do teste de genotipagem, e isso ocorreu em decorrência de vários fatores, entre eles; o início da terapia medicamentosa (8%); falha terapêutica (12,8%); intolerância (19,2%); toxicidade (24,8%) e falha de adesão (35,2%). Os pacientes do GRA, que desenvolveram toxicidade pelo uso prolongados dos antirretrovirais, as que se destacaram foram: Dislipidemia (33,2%); Lipodistrofia (12,8%); Hipertensão arterial sistêmica (10,4%); Doenças cardiovasculares (6,4%); Diabetes mellitus (4,4%); Nefrotoxicidade (3,6%); Neuropatia periférica (2,8%) e Hepatotoxicidade (1,2%).

Em ambos os grupos (78,4%), realizaram sorologia para o HIV após as manifestações clínicas, como: febre, perda de peso, diarreia persistente, tosse persistente, prurido, manchas e rash cutâneo, cefaleia, vômitos, dores abdominais e monilíase de orofaringe.

As intervenções ocorreram com mais frequências no GRA (78,8%), enquanto no GSRA correspondia a 23,9% (Tabela 03).

Tabela 02 - Características clínicas do Grupo de pacientes com HIV-1 sem ou com resistência aos antirretrovirais do hospital São José – Fortaleza – Ceará, no período de 2011 a 2013.

Características	GSRA		GRA		Probabilidade de significância
	n	%	n	%	<i>p</i>
Total	67	100	250	100	
Tempo de Sorologia Positiva (anos)					0,0001
0 a 5	31	46,2	29	11,6	
6 a 11	21	31,3	85	34	
12 a 17	12	17,9	107	42,8	
≥ 18	3	4,6	29	11,6	
Tempo de uso da TARV* (anos)					0,0001
0 a 5	43	64,2	51	20,4	
6 a 11	18	26,9	79	31,6	
12 a 17	4	5,9	90	36,0	
≥ 18	2	2,9	14	5,6	
Troca da TARV (vezes)					0,0019
1 a 3	62	92,5	180	72,0	
4 a 6	5	7,5	63	25,2	
7 a 9	-	-	7	2,8	
Coinfecções					
DSTs	19	28,3	35	14,0	
Herpes Zoster	8	11,9	29	11,6	
Leishmaniose	-	-	4	1,6	
Meningite	-	-	6	2,4	
Candidíase Oral/Esofágica	23	34,3	42	16,8	
Neurotoxoplasmose	2	3,0	39	15,6	
Pneumonia	1	1,5	17	6,8	
Síndrome Diarreica	10	14,9	31	12,4	
Tuberculose	4	6,0	47	18,8	
Internações (vezes)	16	23,9	197	78,8	

Fonte: Prontuários dos pacientes do HSJ – CE; *Terapia Antirretroviral.

10.4 Características imunológica, virológicas do Grupo com HIV – 1 Sem Resistência aos Antirretrovirais (GSRA), e do Grupo com HIV – 1 Resistentes aos Antirretrovirais (GRA), entre 2011 a 2013.

No aspecto imunológico, o GSRA apresentou maior ocorrência de contagem de linfócitos T CD4⁺ na faixa maior ou igual a 500 cel/mm³ (53,7%), enquanto o GRA predominou na faixa menor de 200 até 349 cel/mm³ (31,2%) ($p = 0,0001$) (Tabela 04).

Em relação ao aspecto virológico, o GSRA tinha menor quantidade de carga viral (cop./ml) que os do GRA, com 86,5% versus 24%, respectivamente, na faixa menor ou igual a 10.000 (cop./ml) ($p = 0,0001$) (Tabela 04). Nas mutações ocorridas, ambos os grupos apresentaram predominância nos inibidores de protease (Tabela 04).

No Grupo de pacientes com HIV – 1 Resistentes aos Antirretrovirais (GRA), o predomínio da classe de drogas que perderam as suas atividades, foram os Inibidores de Transcriptase Reversa Análogo aos Nucleotídeos/Nucleosídeos (ITRN) (44,6%) (Tabela 04). E as mutações 184V e 215F, ocorreram com mais frequências. Já nos Inibidores de Transcriptase Reversa Não Análogo ao Nucleosídeo (ITRNN) foram 103N e 225H, e nos Inibidores de Protease (IP) foram 63P e 36I.

O subtipo B (86,4%) foi o mais prevalente em ambos os grupos, seguido pelo C (7,2%) e o F₁ (6,4%) (Tabela 04).

No GRA as medicações mais utilizadas, no ITRN foram: Tenofovir, 184 (73,6%); Lamivudina, 147 (58,8%), e Lamivudina/Zidovudina, 77 (30,8%). Nos ITRNNs as que tiveram maior uso na terapia medicamentosa foram: Efavirenz, 17 (6,8%); Etravirina, 17 (6,8%) e Nevirapina, 8 (3,2%). Já nos IPs as medicações mais usadas foram: Lopinavir/Ritonavir, 81 (32,4%), Atazanavir/Ritonavir, 75 (30%) e Darunavir/Ritonavir, 50 (20%).

As medicações que apresentaram resistências no GRA, segundo o exame de genotipagem, nos ITRN foram: Lamivudina, 201 (80,4%), Abacavir, 96 (38,4%) e Didanosina 87 (34,8%). Os ITRNN apresentaram o Efavirenz, 178 (71,2%), Nevirapina, 176 (70,4%); e Etravirina, 25 (10%). Os IPs tiveram as medicações que apresentaram resistências: Indinavir + Ritonavir, 50 (20%); Atazanavir + Ritonavir, 46 (18,4%) e Fosamprenavir + Ritonavir, 41 (16,4%).

O esquema antirretroviral mais utilizado no GRA, foi composto por dois inibidores de transcriptase reversa análogo ao nucleotídeo/nucleosídeo associado a um inibidor de protease (2 ITRN + 1 IP).

Tabela 03 - Características virológicas, imunológicas dos pacientes com HIV – 1 sem ou com resistência aos antirretrovirais do hospital São José – Fortaleza – Ceará, no período de 2011 a 2013.

Características	GSRA		GRA		Probabilidade de significância
	n	%	n	%	
Total	67	100	250	100	<i>p</i>
					0,0001
*LT CD4⁺ (cel/mm³)					
≥ 500	36	53,7	39	15,6	
350 - 499	20	29,8	55	22,0	
200 - 349	06	8,9	78	31,2	
< 200	05	7,4	78	31,2	
					0,0001
Carga Viral (cop./ml)					
≤ 10.000	58	86,5	60	24,0	
> 10.000	9	13,4	190	76,0	
Mutação					
ITRN**	38	41,3	1036	34,6	
ITRNN***	-	-	403	13,5	
IP****	54	58,7	1548	51,8	
Classes de Drogas Resistentes					
ITRN	-	-	683	44,6	
ITRNN	-	-	420	27,4	
IP	-	-	429	28,0	
Subtipo					
B	56	83,6	216	86,4	
C	8	11,9	18	7,2	
F ₁	3	4,5	16	6,4	

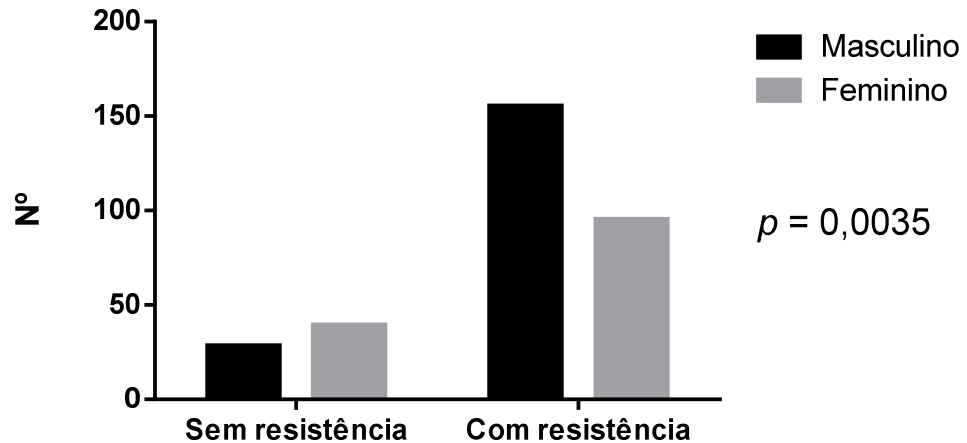
Fonte: Prontuários dos pacientes do HSJ – CE

* Linfócitos CD4⁺; ** Inibidores de Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo/Nucleotídeo; *** Inibidores de Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo; **** Inibidores de Protease.

10.5 Gráficos do perfil sociodemográfico, clínico, imunológico, virológico dos GSRA e GRA

Gráfico 05

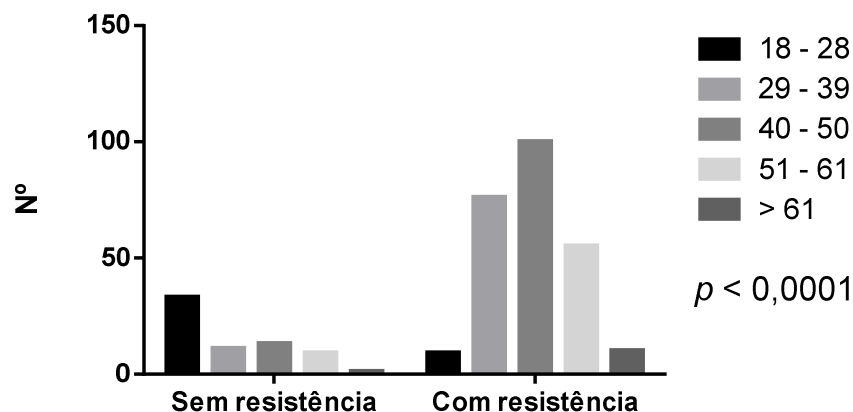
Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo o sexo, no período de 2011 a 2013, no Hospital São José



No grupo de pacientes com HIV – 1 resistentes aos antirretrovirais o sexo destacado foi o masculino, enquanto no grupo de pacientes com HIV – 1 sem resistência aos antirretrovirais o sexo que apresentou maior predominância foi o feminino.

Gráfico 06

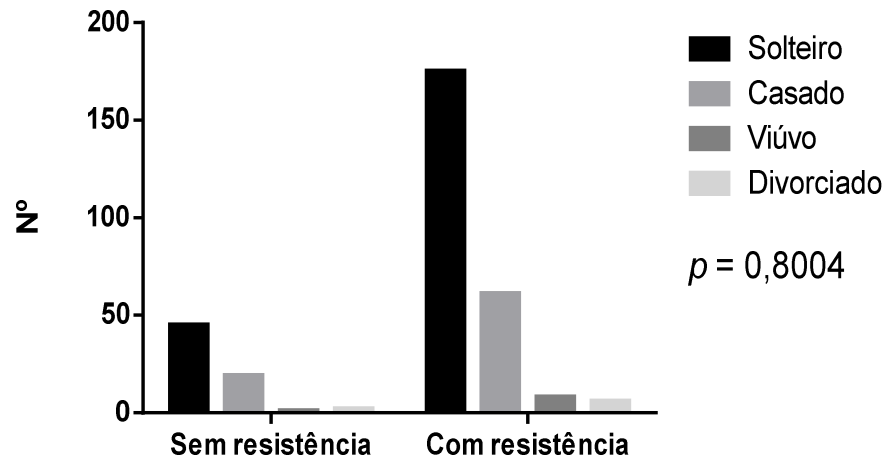
Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo a faixa etária, no período de 2011 a 2013, no Hospital São José



No grupo de pacientes com HIV – 1 resistente aos antirretrovirais, a faixa etária que se destacou foi, entre 40 – 50 anos, no entanto no grupo de pacientes com HIV – 1 sem resistência aos antirretrovirais, foi entre 18 – 28 anos.

Gráfico 07

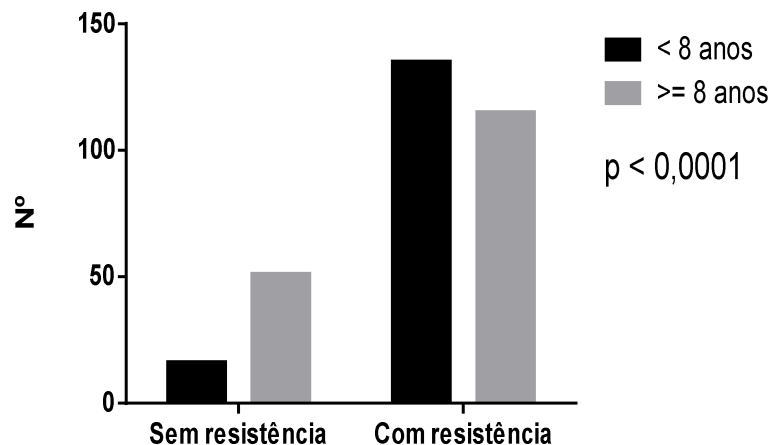
Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo o estado civil, no período de 2011 a 2013, no Hospital São José



Ambos os grupos apresentaram o estado civil solteiro como predominante

Gráfico 08

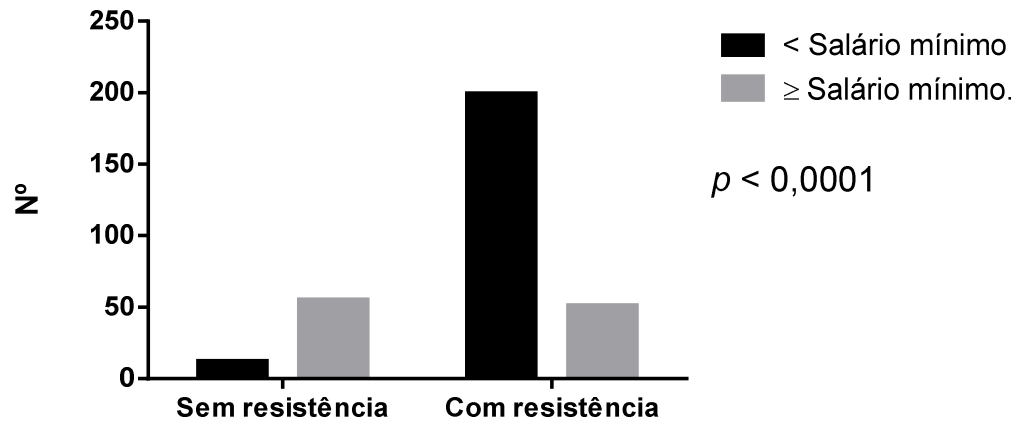
Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo o tempo de escolaridade, no período de 2011 a 2013, no Hospital São José



Em relação a escolaridade o grupo de pacientes com HIV -1 resistente aos antirretrovirais apresentou menos de 8 anos de estudos. No grupo com HIV -1 sem resistência aos antirretrovirais, o tempo de estudo foi maior ou igual a 8 anos.

Gráfico 09

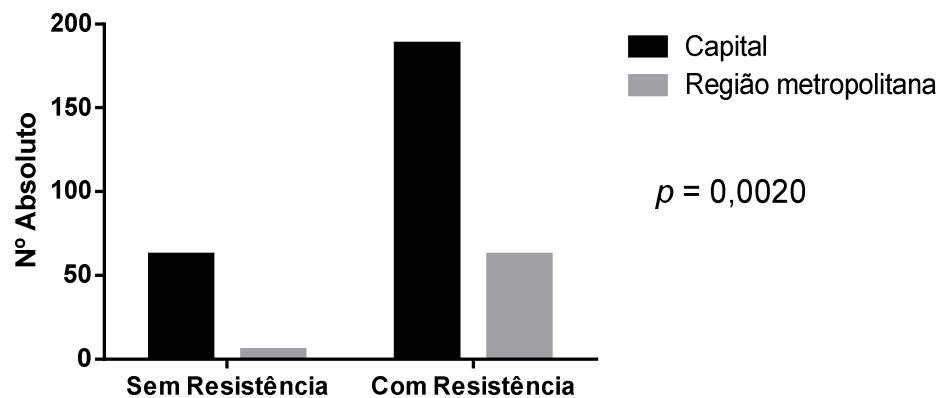
Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo o salário, no período de 2011 a 2013, no Hospital São José



Na renda particular, o grupo de pacientes com HIV - 1 resistentes apresentaram abaixo de um salário mínimo, enquanto no grupo de pacientes com HIV - 1 sem resistência foi maior de um salário mínimo.

Gráfico 10

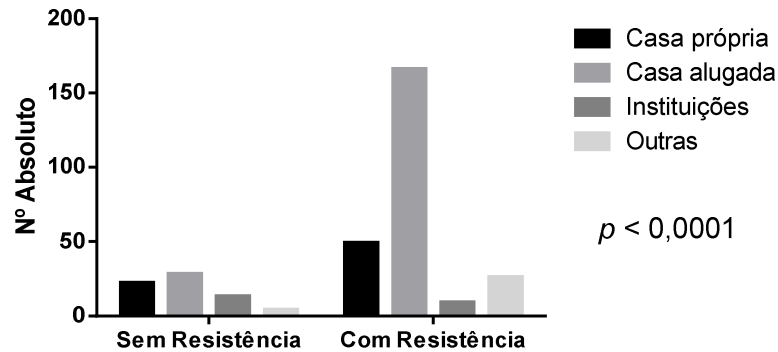
Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo à localização da moradia, no período de 2011 a 2013, no Hospital São José



Ambos os grupos de pacientes com HIV - 1 apresentaram moradia na capital

Gráfico 11

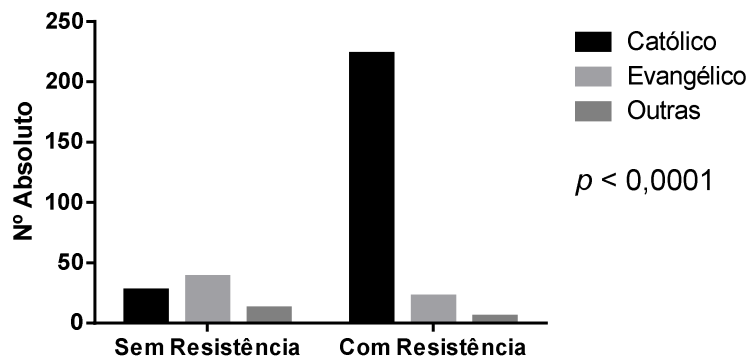
Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo ao tipo de moradia, no período de 2011 a 2013, no Hospital São José



Ambos os grupos apresentaram o tipo de moradia em casa alugada.

Gráfico 12

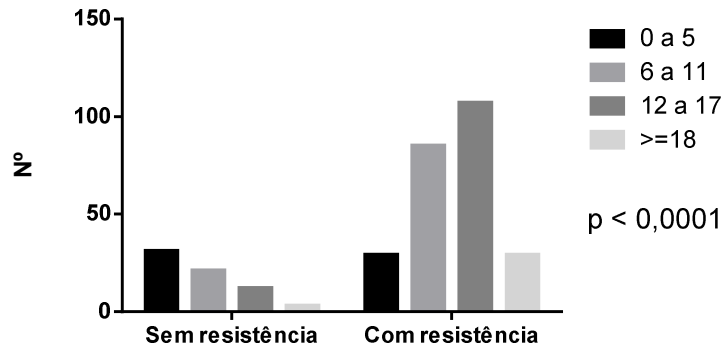
Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo a religião expressada, no período de 2011 a 2013, no Hospital São José



A religião católica foi mais predominante no grupo de pacientes com HIV – 1 resistentes aos antirretrovirais.

Gráfico 13

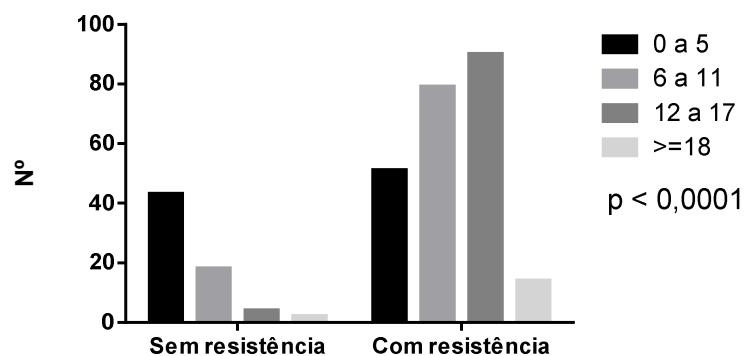
Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo o tempo de diagnóstico sorológico (em anos), no período de 2011 a 2013, no Hospital São José



O tempo de diagnóstico, o grupo de pacientes com HIV – 1 resistentes aos antirretrovirais, apresentou de 12 a 17 anos, no grupo de pacientes com HIV – 1 sem resistência aos antirretrovirais variou de 0 a 5 anos.

Gráfico 14

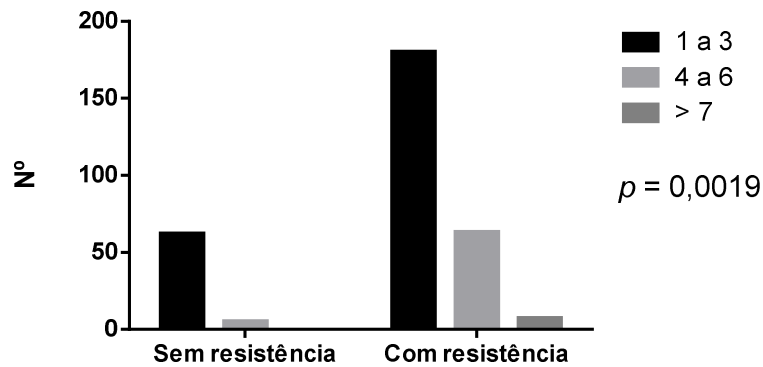
Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo o tempo de uso da TARV (em anos), no período de 2011 a 2013, no Hospital São José



O tempo de uso da TARV no grupo de pacientes com HIV – 1 resistentes aos antirretrovirais, apresentou de 12 a 17 anos, e no grupo de pacientes com HIV -1 sem resistência aos antirretrovirais variou de 0 a 5 anos.

Gráfico 16

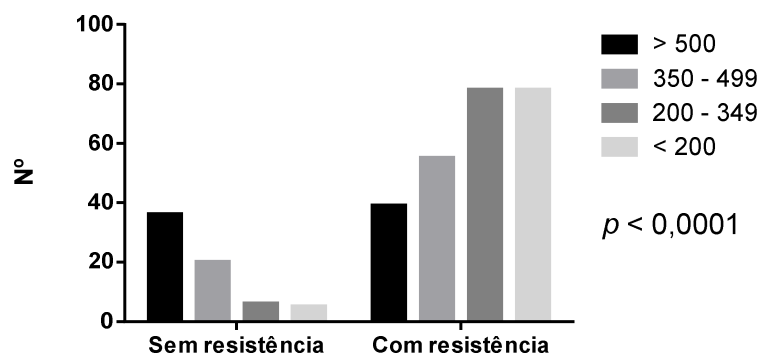
Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo o número de troca de TARV, no período de 2011 a 2013, no Hospital São José



Ambos os grupos apresentaram de 1 a 3 trocas da medicação por ano.

Gráfico 17

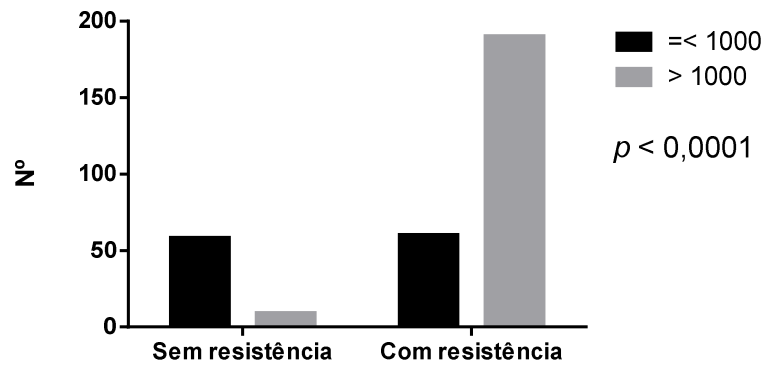
Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo a quantidade de LT (CD4/mm³), no período de 2011 a 2013, no Hospital São José



O grupo de pacientes com HIV – 1 resistentes aos antirretrovirais apresentou a taxa de LT CD4⁺ entre 200 – 349 cél/mm³, no grupo com HIV – 1 sem resistência aos antirretrovirais, a taxa de LT CD4⁺ foi maior que 500 cél/mm³.

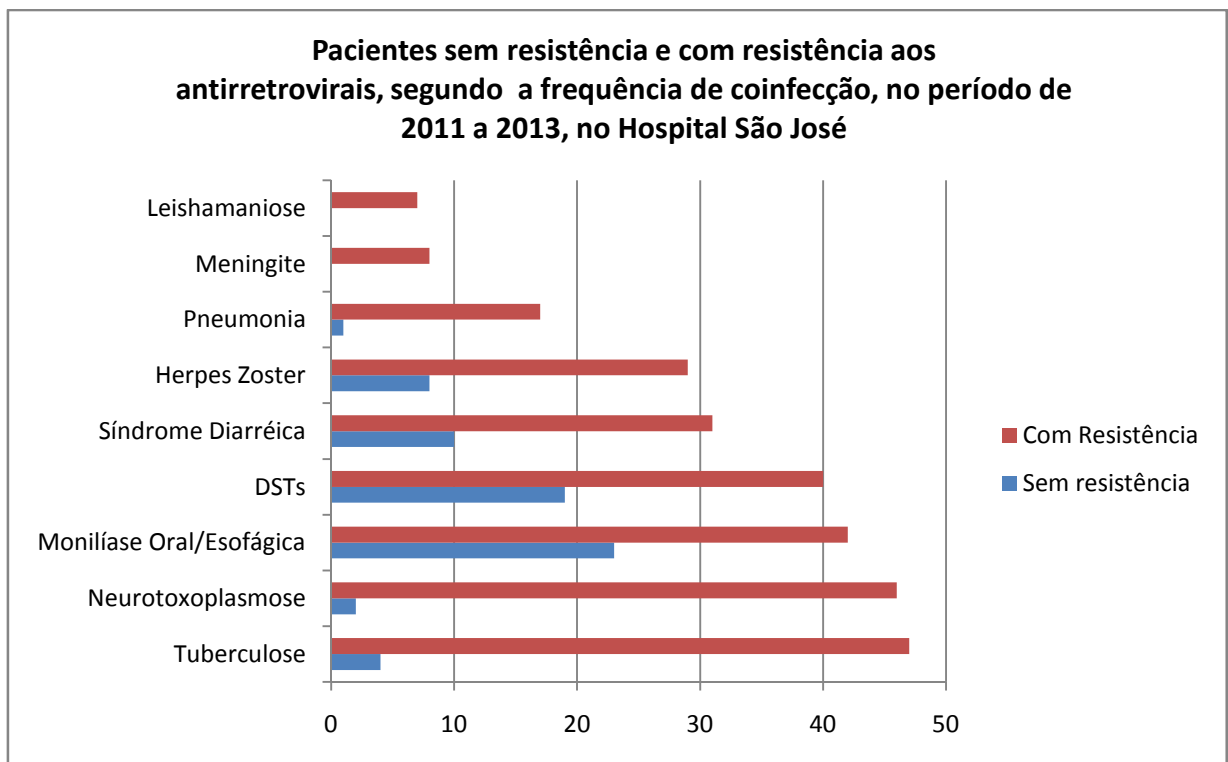
Gráfico 18

Pacientes sem resistência e com resistência aos antirretrovirais, segundo a carga viral HIV (cópias/mL), no período de 2011 a 2013, no Hospital São José



O grupo de pacientes com HIV – 1 resistente aos antirretrovirais apresentou níveis de carga viral elevadas, maiores de 10.000 cop/ml.

Gráfico 19



O grupo de pacientes com HIV – 1 resistentes aos antirretrovirais apresentou maior prevalência de infecções oportunistas.

11 DISCUSSÃO

A utilização dos fármacos antirretrovirais é uma alternativa eficaz no combate e controle da aids, mas com o seu uso prolongado e inadequado tem levado a um processo de surgimento de mutações do genoma do vírus HIV-1, onde vários estudos demonstraram que as falhas terapêuticas são causadas pelo o acúmulo de resistência às drogas antirretrovirais, que diminuem a sensibilidade aos fármacos gerando aumento de polimorfismos e o surgimento de genomas virais cada vez mais difíceis de serem eliminados ou estabilizados (MUDD et al, 2012).

Por isso faz-se necessário conhecer os parâmetros sociodemográfico, clínico, imunológico e virológico de uma população que desenvolveu HIV resistente aos fármacos antirretrovirais, para adotar medidas preventivas para o controle e uso racional de medicação dos pacientes que estão em terapia antirretroviral. Assim podemos evitar que futuras falhas terapêuticas possam causar o esgotamento de esquema de terapia antirretroviral.

A população pesquisada que apresentou HIV - 1 resistente aos antirretrovirais (GRA), apresentou o sexo masculino com a média de idade de 43,6 anos com a faixa etária prevalente entre 40 a 50 anos e solteiros. Segundo o Ministério da Saúde foram registrados desde 1980 até junho de 2015 cerca de 519.183 (65%) casos de aids em homens, com maior concentração dos casos de aids nos indivíduos com idade entre 25 e 39 anos para os ambos os sexos. Entre os homens esta faixa etária corresponde a 53,6%. Entre aqueles com 40 a 44 anos, observou uma tendência de queda, representando 24,3% de queda de 2005 para 2014.

Estudo realizado na cidade de Fortaleza com pacientes HIV - 1 resistentes aos antirretrovirais, foi caracterizada uma população masculina de adultos jovens de 18 a 38 anos (MEDEIROS, 2006), enquanto estudo realizado em outras cidades do Brasil, como Recife e Catanduva – Noroeste Paulista apresentaram uma população masculina com faixa etária entre 40 a 50 anos (CAVALCANTI, 2011; SANTOS, 2012), o que corroboram com o nosso resultado.

Em relação ao estado civil, a grande maioria se considerava como solteiro (70%), o que facilita o indivíduo a buscar vários parceiros sexuais diferentes e, geralmente se permite a experimentações mais perigosas que podem levar às infecções de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o HIV-1. Em relação estável, a prevenção ao HIV é quase sempre influenciada por crenças e valores morais associados ao casamento (MAIA, GUILHEM, FREITAS, 2008). Estudo realizado por Santos, Silva e Soares (2010), apresentaram a mesma

condição, com uma população de 120 pacientes, cerca de 54,05% representa a maioria dos solteiros, o que colaboram com os nossos resultados.

A avaliação do nível de escolaridade do grupo com pacientes HIV – 1 resistentes aos antirretrovirais (GRA), apresentou o nível fundamental incompleto (54%), na faixa, entre 5º e o 6º (63%) ano de estudo. O baixo nível de escolaridade representa uma ameaça direta no desempenho do tratamento com os antirretrovirais, pois os pacientes podem apresentar limitações para a compreensão da doença e seus efeitos adversos pelo o uso dos diferentes tipos de medicamentos, horários de administração, armazenamentos, interações com outros medicamentos, alimentos e drogas lícitas e ilícitas. Estes fatores podem afetar a adesão e colocar em risco a resposta clínica e virológica dos pacientes que fazem o uso dos antivirais (ILIAS, CARANDINA, MARINC, 2011).

Estudos realizados com pacientes infectados com o HIV-1 em Natal, no Rio Grande do Norte, demonstraram baixo nível de escolaridade, com 57% dos casos apresentando o ensino fundamental (CARDOSO; RAMOS, LOBO, 2003). E o estudo realizado por Magalhães (2011), na cidade de Fortaleza em um centro de especialidades médicas, apresentou uma população em tratamento com terapia antirretroviral, que mostrava um nível baixo de escolaridade (55,6%), até o ensino fundamental. Outros estudos demonstraram que taxas de supressão viral é atingida entre pacientes com maiores níveis de escolaridade (TUBOI et al, 2005; ZARAGOZA - MACIAS et al, 2010).

O município de Fortaleza, têm um número elevado de residência de pessoas com HIV – 1 resistentes aos antirretrovirais no estudo, com o percentual de 75,2% e depois a região metropolitana com 24,8%. Segundo o Boletim Epidemiológico HIV/AIDS do ano 2015, no Ceará, dos 184 municípios, 93% já notificaram pelo menos um caso da doença e as maiores taxas de detecção de aids estão em Fortaleza, Caucaia, Maracanaú e Sobral, e concentrando mais da metade (65%) do total dos casos registrados no período.

A literatura contribui de forma significativa para os achados que encontramos também no nosso Grupo de pacientes com HIV – 1 Resistentes aos Antirretrovirais(GRA), como a ocupação, a renda e a escolaridade, que são relevantes para caracterizar a pauperização dessa doença (BASTOS et al, 2000; FREITAS et al, 2012).

A renda doGRA, era composta pelos os rendimentos da ocupação que desempenhava e/ou benefício do governo, ajuda dos familiares e amigos. Mas a grande maioria (79,6%) tinha

uma renda igual ou abaixo de um salário mínimo. O trabalho realizado por Ferreira et al, (2011) demonstrou que 53,5% dos avaliados tinham renda familiar menor que um salário mínimo. Em outro estudo que avaliou a situação socioeconômica dos indivíduos portadores de HIV, onde mais da metade (57%) dos pesquisados tinham rendimentos abaixo de um salário mínimo e influenciou de forma inadequada na adesão ao tratamento antirretroviral (FIUZA, 2012).

No estudo do GRA, foi marcante a presença da espiritualidade e a religião predominante foi a católica (89,2%). A espiritualidade pode trazer um equilíbrio emocional e um ânimo naqueles que perderam a esperança no enfrentamento da doença e nos distúrbios ocorridos durante o tratamento. A espiritualidade está relacionada com o perdão, a culpa, o futuro e a morte (GASPAR et al, 2011). A religiosidade está intrinsecamente relacionada com a espiritualidade, que em sintonia desempenha papel importante no gerenciamento do estresse e mantém o bem-estar dos indivíduos (KREITZER, 2012).

No aspecto clínico, o grupo de pacientes que tinha o HIV – 1 resistente aos antirretrovirais (GRA), apresentou o tempo de sorologia (42,8%) e o tempo de uso de terapia antirretroviral (36%) no intervalo de 12 a 17 anos. Em estudo realizado por Ponte (2010), a população de pacientes infectados com o vírus HIV-1, também apresentou diagnóstico de sorologia por mais de 10 anos, o que caracteriza uma população envelhecida, que traduz no aumento da expectativa de vida em virtude dos avanços do tratamento medicamentoso. A orientação sobre o uso correto da medicação e os diagnósticos precoces para detecção de resistência aos antirretrovirais, contribuem para o tratamento. São esses parâmetros que tornam possível a diminuição da morbidade e da mortalidade causada pela doença (SOARES et al, 2015).

Alguns estudos evidenciaram que as idades elevadas e tempo de doença de 2 a 4 anos se apresentaram como fatores de proteção na progressão da aids (OLIVEIRA et al, 2013). E além disso, pode influenciar na qualidade de vida da população, em que o maior tempo de diagnóstico pode estar relacionado ao processo de adaptação, aceitação da infecção e as novas relações sociais desenvolvidas (FERREIRA; OLIVEIRA; PANIAGO, 2012).

Hoje, no Brasil, já existe uma tendência para uma população que apresenta o diagnóstico de HIV-1 positivo por vários anos de vida, e alguns estudos mostraram o risco para o desenvolvimento dos distúrbios cardiometabólicos (NEATON, WENTWORTH, 1992)

e aumento da taxa de mortalidade por causas não – aids, especialmente por causas cardiovasculares (PACHECO et al, 2008). Um outro estudo considerava que a apresentação dos grupos com menos tempo de diagnóstico tem uma melhor adesão ao tratamento antirretroviral (SOARES et al, 2015).

No nosso estudo, com os pacientes com HIV - 1, a identificação do diagnóstico da falha terapêutica para a realização do exame de genotipagem foi em média de 8 meses.

Consideramos que existem dificuldades para a identificação das falhas terapêuticas, em virtude das condições operacionais do nosso sistema de saúde, não realizando o acolhimento dos pacientes de forma adequado e as informações que são elencadas não traduzam de forma eficaz a saúde dos pacientes, e por isso pode causar atraso na efetivação do exame de genotipagem.

O tempo prolongado para a realização do exame pode acarretar a seleção de mutações adicionais, principalmente nos pacientes que fazem uso dos antirretrovirais análogos de nucleosídeos/nucleotídeos e os não análogos (DIAZ, 2011). Segundo os critérios para a realização do teste de genotipagem faz-se necessário quando o paciente apresenta falha virológica confirmada através de exames laboratoriais, e quando está fazendo o uso regular da terapia antirretroviral há seis meses (BRASIL, 2009).

Na análise de troca dos antirretrovirais, o nosso estudo apresentou a prevalência de 1 a 3 (72%) trocas em menos de um ano. Isso aconteceu devido a presença de vários fatores, entre eles destacamos; o início da terapia medicamentosa (8%); a falha terapêutica (12,8%); a intolerância (19,2%); a toxicidade (24,8%); a falha de adesão aos antirretrovirais (35,2%).

No estudo realizado por Cardoso et al, 2010, entre os pacientes avaliados, 26,7% que iniciaram a terapia antirretroviral fizeram de 1 a 3 trocas da medicação em até um ano do esquema terapêutico, em decorrência da toxicidade. Já no estudo realizado por Castro (2009), cerca de um terço de sua população não realizava adesão ao tratamento principalmente por considerá-lo complexo e por conta de compromissos sociais, e quase a metade dos pacientes do seu estudo não aderiu corretamente ao tratamento por esquecerem de tomar os medicamentos.

No nosso estudo, a falha na adesão (35,2%) aos antirretrovirais apresentou maior percentual. É importante a adesão para supressão viral, o que torna possível a longevidade do

tratamento medicamentoso. Segundo as Recomendações para Terapia antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV em 2008, os fatores que influenciam a adesão ao tratamento são múltiplos e estão relacionados com diversos aspectos, tais como: o tratamento, a pessoa que vive com o HIV e a organização do serviço/equipe de saúde.

O tempo de uso dos antirretrovirais é importante, pois influencia diretamente na qualidade de vida dos pacientes que vivem com o HIV e aids. Este fato pode ser atribuído a fadiga ao tratamento em virtude do tempo e aumento da sensibilidade aos efeitos adversos das medicações (MUNENE; EKMAN, 2014), e o número de comprimidos diários também pode influenciar na adesão de modo inadequado, onde avaliou que para cada comprimido ingerido, o risco para a não – adesão aumenta em 12% (COLOMBRINI; COLETA; LOPES, 2008). A baixa adesão aos antirretrovirais podem gerar mutações significantes que torna difícil o tratamento. E esses vírus mutáveis sendo disseminados, causam problemas de resistências aos antirretrovirais de forma individual e coletiva (SILVA et al, 2015).

No estudo do Grupo de pacientes com HIV – 1 Resistente aos Antirretrovirais (GRA), as infecções oportunistas que se destacaram foram a Tuberculose (18,8%), Neurotoxoplasmose (18,2%), Candidíase Orofaringe (16,8%) e as doenças sexualmente transmissíveis – DSTs (16%). A infecção pelo o HIV-1 tem contribuído para um aumento significativo dos casos de tuberculose e conseqüentemente responsável pelo o número elevado de mortes entre os pacientes coinfectados por HIV-1/TB (GUIMARÃES et al, 2012).

O estudo realizado na cidade de Fortaleza entre os anos de 2004 e 2008, identificou que os pacientes com HIV/TB apresentaram casos com tuberculose pulmonar (48,6%), seguido da extrapulmonar (34,2%) (PIRES NETO et al, 2012). Entretanto na cidade de Porto Alegre entre os anos de 2004 e 2007 o predomínio da tuberculose foi na forma clínica extrapulmonar (49,6%) entre os pacientes com HIV/TB (RODRIGUES et al, 2010). Estudos observaram os pacientes com coinfeção HIV/TB e avaliaram os malefícios que assolam a esses pacientes, em relação a sua qualidade de vida quando são comparados a outros pacientes que tiveram apenas a infecção do HIV-1 sem a TB. Mostraram que a associação de duas doenças estigmatizantes afeta o bem-estar físico, social e psicológico (GUIMARÃES et al, 2012). Segundo Cesar et al, (2010) o tratamento das infecções oportunistas que acontece simultaneamente com a terapia antirretroviral nos pacientes com aids provavelmente aumenta a intolerância aos antirretrovirais e o risco de toxicidade.

Na avaliação aspecto clínico – laboratorial do GRA, identificamos que a grande maioria dos pacientes (74,8%) desenvolveu toxicidade aos antirretrovirais, devido ao uso prolongado da medicação e estilo de vida adotado. Entre elas podemos citar: Dislipidemia (33,2%), Lipodistrofia (12,8%), Hipertensão Arterial Sistêmica (10,4%), Doenças Cardiovasculares (6,4%) e Diabetes Mellitus tipo 2 (4,4%).

O estudo realizado por Ponte (2010), em pacientes com infecção pelo HIV/Aids no principal centro de referência em doenças infecciosas do estado do Ceará, analisou os distúrbios metabólicos. Na sua população, apresentou maior prevalência de Diabetes Mellitus tipo 2, resistência à insulina, hipertrigliceridemia e também foi observado o aumento da proporção de indivíduos com alto risco de doenças cardiovasculares (maior que 20% em 10 anos) (escala de Framingham).

As alterações metabólicas estão associadas com vários fatores, desde o uso crônico da terapia antirretroviral, o estilo de vida adotado pelo paciente, o processo inflamatório crônico sistêmico decorrente da infecção viral e até às proteínas do próprio HIV, que contribuem para o surgimento das doenças cardiovasculares (BAKER; HENRY; NEATON, 2009).

O nosso estudo, Grupo de pacientes com HIV -1 Resistentes aos Antirretrovirais (GRA), só realizaram o diagnóstico sorológico da infecção, após apresentar as manifestações clínicas, como: febre, perda de peso, diarreia persistente, tosse, prurido, manchas na pele e rash cutâneo, cefaleia, vômitos, dores abdominais entre outros.

No GRA observou um estágio de imunossupressão parcialmente avançado, o que reforça o grau de importância do diagnóstico precoce, que aumenta as chances de um bom resultado na terapia com os antirretrovirais, alcançando níveis indetectáveis de carga viral, representando uma melhor qualidade de vida e ajuda na redução da transmissão do vírus HIV (FERREIRA et al, 2012). No diagnóstico tardio é preocupante, pois o paciente deixa de procurar o serviço de saúde pelo medo de ser diagnosticado com HIV/Aids ou por dificuldades de acesso a estes serviços, e com essas dificuldades diminui a perspectiva de vida, e a ação dos antirretrovirais se torna limitada (BOCK et al, 2007).

Durante a análise do GRA, identificamos que a maioria apresentou sintomas (82%) antes da realização do exame de genotipagem, o que justifica o número elevado de intervenções (78,8%).

Para os nossos pacientes sintomáticos que fazem o tratamento a longo prazo, com várias medicações, é difícil, mas alguns conseguem cumprir o esquema terapêutico, pois a desilusão, o medo, as dores tornam esses pacientes desacreditados no tratamento, mesmo fazendo o uso de vários medicamentos, não percebem as melhorias nas suas condições clínicas. Diversos estudos mostraram que a baixa adesão e o abandono do tratamento são as principais causas do aumento da morbidade e mortalidade (PRADO et al, 2011).

No nosso estudo, o GRA apresentou mediana de LT CD4⁺ 321 cel/mm³ e carga viral superior a 10.000 cop/ml, no período da realização do exame de genotipagem. No estudo realizado por Cavalcanti (2011), com população que apresentou resistências primárias e infecções recentes no CTA de Recife, as medianas de LT CD4⁺ foram acima de 400 cel/mm³ e carga viral abaixo de 10.000 cop/ml tanto para infecções recentes quanto nas crônicas. No estudo de Tavares (2013), avaliou a mediana de LT CD4⁺ no momento da genotipagem que foi de 281 cel/mm³ e 35,1% dos pacientes apresentaram carga viral entre 10.001 e 50.000 cop/ml, após apresentar falha, o que reflete uma população ainda com níveis consideráveis de imunodeficiência.

Já no estudo de Magalhães (2011), também realizado com população HIV – 1 com resistências primárias e infecções recentes no CTA de Fortaleza, apresentou uma proporção significativa dos indivíduos com os níveis de LT CD4⁺ mais elevados, com mediana de 457 cel/mm³, e valores de carga viral com mediana moderada. Outros estudos demonstraram que para manter a qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV/Aids é necessário alto nível de LT CD4⁺ e carga viral indetectável, pois esses indicadores estão relacionados com uma boa adesão ao tratamento antirretroviral, que influencia diretamente no sistema imunológico (NGLAZI et al, 2014).

Em relação às mutações que ocorreram nos Inibidores de Protease, as que apresentaram maior prevalência foram: 63P (126),36I (122). A mutação 63P é muito comum e pode apresentar em vírus que nunca foram expostos aos IPs, como também naqueles que estão apresentando falhas na terapia antirretroviral com os IPs (KOZAL et al, 1996). Segundo Shafer em 2002, a mutação 63P representa pouca efetividade e isoladamente não causa resistência.

No estudo de Santos em 2012, a mutação 36I foi prevalente e interferiu diretamente na resistência dos pacientes que fazia uso dos antirretrovirais: Indinavir, Ritonavir, Nelfinavir

e Atazanavir. No total de 265 pacientes, 49,05% apresentou essa mutação e quase 30% deles estavam submetidos ao tratamento com Lopinavir mais Ritonavir.

Na classe dos Inibidores de Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo/Nucleotídeo (ITRN) identificamos as mais prevalentes 184V e 215F. Alguns estudos relacionam a mutação 184V às falhas virológicas precoces durante o uso do antirretroviral Lamivudina (3TC), droga amplamente associada no esquema antirretroviral em todo o Brasil (BRASIL, 2013). A mutação 184V está presente com maior frequência em todo território brasileiro (COUTO – FERNANDEZ et al, 2005; RODRIGUES et al, 2005; CAVALCANTI et al, 2007; MEDEIROS et al, 2007; VARELLA et al. 2008; TOLEDO et al. 2010).

O GRA, apresentou maior resistência à medicação Lamivudina (80,4%), que destaca a presença de maior prevalência da mutação 184V. Porém, a utilização do antirretroviral é importante e deve continuar na terapia medicamentosa, pois a mutação 184V pode aumentar a susceptibilidade aos análogos de timidina que são AZT, d4T e ao TDF (WHITCOMB et al, 2003) e também pode reduzir a capacidade de replicação viral ou fitness viral (WEI et al, 2002).

Nos Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo (ITRNN) a mutação foi a 103N, que está associada com o uso do antirretroviral Efavirenz (71,2%), que também apresentou maior resistência no esquema antirretroviral da população estudada. No estudo de Magalhães (2015), realizado na capital Fortaleza a maior prevalência de resistência transmitida foi na classe do ITRNN, com a mutação 103N contribuindo para níveis elevados de resistência aos antirretrovirais efavirenz e nevirapina. Em outro estudo foi observado apresentando maior incidência nos ITRNNs na resistência transmitida e com maior prevalência da mutação 103N (CAVALCANTI et al, 2012; FERREIRA et al, 2013). Considerando a baixa barreira genética dos ITRNN, apenas uma única mutação pode configurar resistência ao toda a classe (TANG; SHAFER, 2012).

O subtipo B (86,4%) apresentou a maior incidência na amostra estudada. Estudos realizados em pacientes que apresentaram falhas terapêutica no Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais e no Nordeste brasileiro demonstram a prevalência do subtipo B, o que ratifica o perfil epidemiológico do vírus no Brasil (VARELLA et al, 2008; RODRIGUES, et al, 2005; WALERIA – ALEIXO et al, 2008; CAVALCANTI et al, 2007).

12 CONCLUSÃO

Conclui-se diante dos achados do presente estudo, que o grupo de pacientes com HIV – 1 resistentes aos antirretrovirais (GRA) em sua maioria eram homens com a média de idade 43,6 anos, com baixa renda e nível de escolaridades, a maioria residente na capital, com ocupação autônoma e religião católica. Quanto aos aspectos clínicos, virológicos, encontrou – se o tempo de sorologia e uso de terapia antirretroviral foi na faixa de 12 a 17 anos, realizando de 1 a 3 trocas da medicação, apresentando em média 8 meses para a realização do exame de genotipagem devido a grande maioria apresentar falha de adesão. Apresentaram como infecção oportunista mais prevalente a tuberculose. Em relação ao uso prolongado dos antirretrovirais a maioria apresentou dislipidemia e várias intervenções. Os níveis de LT CD4⁺ eram baixos e carga viral elevada.

Os antirretrovirais que mais apresentaram resistências nos ITRN foi a Lamivudina com a mutação de maior prevalência 184V, nos ITRNN foi o Efavirenz com a mutação de maior expressividade 103N e nos IPs foi o Nelfinavir com as mutações L63P.

Assim finalizamos e sugerimos que os resultados do estudo possam contribuir para uma melhor assistência aos pacientes com HIV - 1 resistentes aos antirretrovirais. A formação de uma equipe multidisciplinar para aplicação de programas voltados para o desenvolvimento de uma melhor adesão ao tratamento com antirretrovirais; uma maior universalização do teste de genotipagem e mais estudos direcionados para a resistência do vírus aos antirretrovirais poderão contribuir para oferecer uma melhor solução para a resistência viral e uma melhor qualidade de vida aos pacientes HIV positivos.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular** – 8º ed. – Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- ALCORN, T.M.; FARUKI, H. HIV resistance testing: methods, utility, and limitations. **Molecular Diagnosis**, v. 5, n. 3, p. 159 – 168, 2000.
- ALIZON, S.; MAGNUS, C. Modelling the course of an HIV infection: Insights from ecology and evolution. **Viruses**, v. 4, n. 10, p. 1984 – 2013, 2012.
- ALTFELD, M.; GALE, JR.M. Innate immunity against HIV-1 infection. **Nature immunology**, v. 16, n. 6, p. 554-562, 2015.
- AMMARANOND, P.; SANGUANSITTIANAN, S.; Mechanism of HIV antiretroviral drugs progress toward drug resistance. **Fundamental & clinical pharmacology**, v. 26, n. 1, p. 146 – 161, 2012.
- AN, P.; WINKLER, C.A. Host genes associated with HIV/AIDS: advances in gene Discovery. **Trends Genet**, v. 26, n. 3, p. 119 – 131, 2010.
- ARTHUR, L.O.; BESS, J.W.; SOWDER, R.C.I.; BENVENISTE, R.E.; MANN, D.L.; CHERMANN, J.C.; HENDERSON, L.E. Cellular proteins bound to immunodeficiency virus: implications for pathogenesis and vaccines. *Science*, v. 258, p. 1935 – 1938, 1992.
- APETREI, C.; MARK, P.A.; SMITH, S.M. The Evolution of HIV and its consequences. **Infect. Dis. Clin. North. Am.**, Philadelphia, v. 18, p. 369 – 394, 2004.
- ARRUDA, E.; A.; G. **Caracterização molecular do HIV – 1 no Estado do Ceará: perfil de resistência primária e subtipo**. 2011. 134f. Tese (Doutorado) – Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará, 2011.
- BAKER, J.V.; HENRY, W.K.; NEATON, J.D. The consequences of HIV infection and antiretroviral therapy use for cardiovascular disease risk: shifting paradigms. **Curr. Opin. HIV AIDS**, v. 4, n. 3, p. 176 – 182, 2009.
- BASTOS, F.I.; SWARCWALD, C.L. Aids e pauperização principais conceitos e evidências empíricas. **Cad Saúde Pública**, v. 16, n. 1, p. 65 – 76, 2000.
- BOCK, N.N.; JENSEN, P.A.; MILLER, B.; NARDELLE, E. Tuberculosis infection control in resource – limited settings in the era of expanding HIV care and treatment. **J. Infect. Dis.**, v. 196, suppl. 1, p. 108 – 113, 2007.
- BOYER, P.L.; SARAFIANOS, S.G.; ARNOLD, E.; HUGHES, S.H. Selective excision of AZTMP by drug – resistant human immunodeficiency virus reverse transcriptase. – **J. Virol**, v. 75, n. 10, p. 4832-48.42, 2001.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. In: Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <[HTTP://www.aids.gov.br/](http://www.aids.gov.br/)> [Links].

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. In: Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <[HTTP://www.aids.gov.br/](http://www.aids.gov.br/)> [Links].

BRASIL. Ministério da Saúde. **Rede Nacional de Laboratórios de Genotipagem**. In: Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <[HTTP://www.aids.gov.br/](http://www.aids.gov.br/)> [Links].

BRASIL. Ministério da Saúde. **AIDS – História da Aids**. In: Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <[HTTP://www.aids.gov.br/](http://www.aids.gov.br/)> [Links].

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Antirretroviral Pós-Exposição de Risco à infecção pelo HIV – Aids e DST**. In: Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <[HTTP://www.aids.gov.br/](http://www.aids.gov.br/)> [Links].

BRASIL. Ministério da Saúde. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV – Aids e DST**. In: Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, Brasília: Ministério da Saúde, 2008. Disponível em: <[HTTP://www.aids.gov.br/](http://www.aids.gov.br/)> [Links].

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim epidemiológico**. In: Secretaria de Vigilância em Saúde – Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <[HTTP://www.aids.gov.br/](http://www.aids.gov.br/)> [Links].

BRENNER, B.G.; WAINBERG, M.A. Future of phylogeny in HIV prevention. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 63, n. 2, p. 248 – 254, 2013.

BRUNELLO, M.E.F. **Distribuição especial e área de risco para coinfeção TB/HIV no município de Ribeirão Preto – SP**. 2010. 63f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

CARDOSO, F.; RAMOS, H.; LOBO, M.; Perfil epidemiológico de infectados pelo vírus HIV com dermatoses em Natal/RN. **An. Bras. Dermatol**, v. 78, n. 1, p. 35 – 47, 2003.

CARDOSO, S.W.; GRINSZTEJN, B.; VELASQUE, L.; VELOSO, V.G.; LUZ, P.M.; FRIEDMAN, R.K.; MORGADO, M.; RIBEIRO, S.R.; MOREIRA, R.I.; KRULY, J.; MOORE, R.D. Incidence of modifying or discontinuing first HAART regimen and its determinants in a cohort of HIV – infected patients from Rio de Janeiro, Brazil. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 26, n. 8, p. 865 – 874, 2010.

CARLSON, J.M.; LE, A.Q.; SHAHID, A.; BRUMME, Z.L.; HIV-1 adaptation to HLA: a window into vírus – host immune interactions. **Trends Microbiol**, v. 23, n. 4; p. 212 – 224, 2015.

CARRINGTON, M.; MARTIN, M.P.; VAN BERGEN, J. KIR – HLA intercourse in HIV disease. **Trends Microbiol**, v.16; n.12; p.620, 2008.

CASEIRO, M.M.; SA, D.J.; SOARES, M.S. HIV type 1 pol gene diversity and antirretroviral drug resistance mutations in Santos, Brazil. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 24; p. 347-353, 2008.

CASTRO, L.Z.C.B. **Perfil de utilização de anti – retrovirais por pacientes portadores do HIV atendidos no Município de Aracaju/SE**. 2009. 91f. Dissertação (Mestrado) – Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Ceará, 2009.

CAVALCANTI, A.M.S.; LACERDA, H.R.; BRITO, A.M.; PEREIRA, S.; MEDEIROS, D.; OLIVEIRA, S. Antiretroviral resistance in individuals presenting therapeutic failure and subtype of the human immunodeficiency virus type 1 in the Northeast Region of Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 102, n. 7, p. 785 – 792, 2007.

CAVALCANTI, A.M.S. **Resistência primária do HIV aos antirretrovirais e infecção recente em centro de testagem e aconselhamento da região metropolitana do Recife – Pernambuco**. 2011, 149f. Tese (Doutorado): Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco, 2011.

CAVALCANTI, A.M.S.; BRITO, A.M.; SALUSTIANO, D.M.; LIMA, K.O.; SILVA, S.P.; DIZ, R.S.; LACERDA, H.R. Primary resistance of HIV to antiretroviral among individuals recently diagnosed at voluntary counselling and testing centres in the metropolitan region of Recife, Pernambuco. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 107, p. 450 – 457, 2012

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. (CDC). HIV Surveillance – United States, 1981 - 2008. In: **Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)**, 2011. Disponível em: <[HTTP://www.mmwrq@cdc.gov/](http://www.mmwrq@cdc.gov/)>. Acesso em: maio 2015.

CESAR, C.; SHEPHERD, B.E.; KROLEWIECKI, A.J. Rates and reasons for early change of first HAART in HIV1 infected patients in 7 sites throughout the Caribbean and Latin América. **PloS ONE**, v. 5, p. 1 – 10, 2010.

CHALLAND, R.; YOUNG, R.J. Antiviral chemotherapy, spectrum press. **Oxford Univ Pr**, cap. 1, 1997.

CLAVEL, F.; HANCE, A.J.; HIV drug resistance. **N Engl J Med.**, v. 350, p. 1023 – 1035, 2004.

COCK, K.M.; JAFFE, H.W.; CURRAN, J.W.; Reflections on 30 years of aids. **Emerg infect**, v. 17, n. 6, p. 1044 - 1048, 2011.

COLOMBRINI, M.R.C.; COLETA, M.F.D.; LOPES, M.H.M. Fatores de risco para a não adesão ao tratamento com terapia antiretroviral altamente eficaz. **Rev Esc Enferm USP**, v. 42, n. 3, p. 490 – 495, 2008.

COUTO-FERNANDEZ, J.C.; SILVA-DE-JESUS, C.; VELOSO, V.G.; RACHID, M.; GRACIE, R.S.; CHEQUER-FERNANDEZ, S.L.; OLIVEIRA, S.M.; ARAKAKI-SANCHEZ, D.; CHEQUER, P.J.; MORGADO, M.G. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) genotyping in Rio de Janeiro, Brazil, assessing subtype and drug-resistance associated

mutations in HIV infected individuals failing highly active antiretroviral therapy. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 100, p. 73 – 78, 2005.

DEEKS, S.G.; Transmitted minority drug – resistant HIV variants: a new epidemic?; **PLoS Med.**, v. 5, n. 7, e 164, 2008.

DEFORCHE, K.; COZZI-LEPRI, A.; THEVS, K.; CLOTET, B.; CAMACHO, R.J.; KJAER, J.; VAN LAETHEM, K.; PHILLIPS, A.; MOREAU, Y.; LUNDGREN, J.D.; VANDAMME, A.M.; EUROSIDA STUDY GROUP. Modelled in vivo HIV fitness under drug selective pressure and estimated genetic barrier towards resistance are predictive for virological response. **Antivir Ther**, v.13, n.3, p.399 – 407, 2008.

DERACHE, A.; WALLIS, C.L.; VARDHANABHUTI, S.; BARTLETT, J.; KUMARASAMY, N.; KATZENSTEIN, D. Phenotype, genotype, and drug resistance in subtipo C HIV-1infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 213, p. 250-256, 2016.

DERIBEW, A.; TESFAYE, M.; HAILMICHAEL, Y.; NEGUSSU, N.; DABAS, S.; WOGI, A.; BELACHEW, T.; APERS, L.; COLEBUNDERS, R. Tuberculosis and HIV co – infection: its impact on quality of life. **Health Qual. Life Outcomes**, v. 7, p. 105, 2009.

DIAZ, R.S.; **Guia para manuseio de resistência antirretroviral** – 1º ed. – São Paulo: Permanyer Brasil Publicações, 2011.

DREJA, H.; PADE, C.; CHEN, L.; MCKNIGHT, A.; CD4 binding site broadly neutralizing antibody selection of HIV-1 escape mutants. **J Gen Virol**, v. 97, n.7, p. 899 – 905, 2015.

EIDAM, C.L.; LOPES, A.S.; GUIMARÃES, M.D.C.; OLIVEIRA, O.V. Estilo de vida de pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e sua associação com a contagem de linfócitos T CD4⁺. **Rev. Bras. Cineantropom. Desempenho Hum**, v. 8, n. 3, p. 51 – 57, 2006.

FDA, Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection. 2015. Disponível em: <http://www.fda.gov/ForConsumers/byAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSActivities/ucm118915.htm>> acessado em: 15/08/2015.

FERREIRA, B.E.; OLIVEIRA, I.M.; PANIAGO, A.M.M. Qualidade de vida de portadores de HIV/AIDS e sua relação com linfócitos CD4⁺, carga viral e tempo de diagnóstico. **Rev Bras Epidemiol**, v. 15, n. 1, p. 75 - 84 São Paulo, 2012.

FERREIRA, J.L.P.; RODRIGUES, R.; LANÇA, A.M.; ALMEIDA, V.C.; ROCHA, S.Q.; RAGAZZO, T.G.; ESTEVAM, D.L.; BRIGIDO, L.F.M. Transmitted drug resistance among people living with HIV/Aids at major cities of São Paulo State, Brazil. **Advances in Virology**, v. 2013, p. 1 – 7, 2013.

FERREIRA, N.C.A.; FEIJÓ, E.I.; VELOSO, J.Q.; SANTOS, C.C.C. Terapia antirretroviral e assistência farmacêutica aos portadores do HIV. **Revista Universo**, 2011.

FIUZA, M.L.T. **Religiosidade, adesão e qualidade de vida em pessoas vivendo com aids em uso de antirretrovirais**. 2012. 79f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará, 2012.

FONSECA, L.C.; MARTINS, F.J.; VIEIRA, R.C.P.A.; PEREIRA, R.M.C.; FERREIRA, A.S.; RAPOSO, N.R.B. Evolution of inadequate anti – retroviral treatment in patients with HIV/AIDS. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v. 45, n. 2, p. 151 – 155, 2012.

FREED, E.O. HIV – 1 Replication. Somatic cell and molecular.**Genetics**, v. 26, p. 13 – 33, 2001

FREITAS, J.G.; GALVÃO, M.T.G.; ARAUJO, M.F.M.; COSTA, E.; LIMA, I.C.V. Enfrentamentos experienciados por homens que vivem com HIV/Aids no ambiente de trabalho. **Rev Esc Enferm USP**, v. 46, n. 3, p. 720 – 726, 2012.

GASPAR, J.; REIS, R.K.; PEREIRA, F.M.V.; NEVES, L.A.S.; CASTRIGHINI, C.C.; GIR, E. Qualidade de vida de mulheres vivendo com o HIV/Aids de um município do interior paulista. **Rev Esc Enferm USP**, v. 45, n. 1, p. 230 – 236, 2011.

GATANAGA, H.; TSUKADA, K.; HONDA, H.; TANUMA, J.; YAZAKI, H.; WATANABE, T.; HONDA, M. Detection of HIV type 1 load by the Roche Cobas TaqMan assay in patients with viral loads previously undetectable by the Roche Cobas Amplicor Monitor. **Clin. Infect Dis.**, v. 48, n. 2, p. 260-262, 2009.

GOEDE, A.L.; VULTO, A.G.; OSTERHAUS, A.D.M.E; GRUTERS, R.A. Understanding HIV infection for the design of a therapeutic vaccine. Part I: Epidemiology and pathogenesis of HIV infection. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, v. 73; p. 87-99, 2014.

GROTTO, R.M.T.; PARDINI, M.I.M.C. Biologia molecular do HIV – 1 e genética da resistência humana à Aids. **Arq Ciênc Saúde**, v. 13, n. 3, p. 61 – 64, 2006.

GUIMARAES, R.M.; LOBO, A.P.; SIQUEIRA, E.A.; BORGES, T.F.F.; MELO, S.C.C. Tuberculose, HIV e pobreza: tendência temporal no Brasil, Américas e mundo. **J. Bras. Pneumol**, v. 38, n. 4, p. 511 – 517, 2012.

HIRSCH, M.S.; BRUN-VEZINET, F.; CLOTET, B.; CONWAY, B.; KURITZKES, D.R.; D’AQUILA, R.I.; DEMETER, L.M.; HAMMER, S.M.; JOHNSON, V.A.; LOVEDAY, C.; MELLORS, J.W.; JACOBSEN, D.M.; RICHMAN, D.D. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of na international AIDS Society – USA panel. **Clin Infect Dis.**, v.37, n.1, p.113 – 128, 2003.

HU, W.S.; TEMIN, H.M. Retroviral recombination and reverse transcription. **Science**, v. 250, p. 1227 – 1233, 1990.

HUISMAN, M.T.; SMIT, J.M.; SCHINKEL, A.H. Significance of P-glycoprotein for the pharmacology and clinical use of HIV protease inhibitors. **AIDS**, v.14, p.237-242, 2000.

ILIAS, M.; CARANDINA, L.; MARINC, M.I.S. Adesão à terapia antirretroviral de portadores do vírus da imunodeficiência humana atendidos em um ambulatório da cidade de Marília, São Paulo. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 35, n. 2, p. 471 – 484, 2011.

INOCENCIO, L.A.; PEREIRA, A.A.; SUCUPIRA, M.C.; FERNANDEZ, J.C.; JORGE, C.P.; SOUZA, D.F.; FINK, H.T.; DIAZ, R.S.; BECKER, I.M.; SUFFERT, T.A.; ARRUDA, M.B.; MACEDO, O.; SIMÃO, M.B.; TANURI, A. Brazilian network for HIV drug resistance

surveillance: a survey of individuals recently diagnosed with HIV. **J Int AIDS Soc.**, v. 12, n.1, p. 20, 2009.

JANEWAY, C.A.Jr.; TRAVERS, P.; WALPORT, M.; SHLOMCHIK, M.J. **Imunobiologia – o sistema imune na saúde e na doença** – 6º ed. – São Paulo: Artmed, 2007.

JUNQUEIRA, M.R.M.; MATTE, M.C.C.; ARAUJO, L.A.L.; CHIES, J.A.B.; ASHTON-PROLLA, P. Reviewing the history of HIV – 1: Spread of subtype B in the Americas. **PLoS One**, v. 6, e27489, 2011.

JUSTINE, E.S.; BRENDAN, B.L.; BRANDON, M.; ELLIE, C.; WENJE, D.; LENNIE, C.; DYLAN, H.W.; MOON, K.; HONG, Z.; SUVANKAR, G.; ERINN, L.C.; MORGANE, R.; ANN, C.C.; JANINE, M.; JAMES, I.M.; NICOLE, F. Fitness – balanced escape determines resolution of dynamic founder virus escapes processes in HIV-1 infection. **J Virol**, v. 89, p. 103 – 118, 2015.

KOZAL, M.J.; SHAH, N.; SHEN, N.; YANG, R.; FUCINI, R.; MERIGAN, T.C.; RICHMAN, D.D.; MORRIS, D.; HUBBELL, E.; CHEE, M.; GINGERAS, T.R. Extensive polymorphisms observed in HIV – 1 clade B protease gene using high-density oligonucleotide arrays. **Nat. Med.**, v. 2, p. 753 – 759, 1996.

KUMMERLE, D.R.; EARLYWINE, V. An overview of HIV infection. **Pharmacy Times**, p. 68 – 73, 1996.

KREITZER, M.J. Spirituality and well being: focusing on what matters. **Western J Nurs Res.**, v. 34, n. 6, p. 707 – 711, 2012.

LORENZANA, S.B.; HUGHES, M.D.; GRINSZTEJN, B.; COLLIER, A.C.; LUZ, P.M.; FREEDBERG, K.A.; WOOD, R.; LEVISON, J.H.; MUGYENYI, P.N.; SALATA, R.; WALLIS, C.L.; WEINSTEIN, M.C.; SCHOOLEY, R.T.; WALENSKY, R.P. Genotype assay and Third – line ART in resource – limited settings: A simulation and cost – effectiveness analysis of a planned clinical trial. **AIDS**, v. 26, n. 9, p. 1083-1093, 2012.

MADRUGA, J. V.; CAHN, P.; GRINSZTEJN, B.; HAUBRICH, R.; LALEZARI, J.; MILLS, A.; PIALOUX, G.; WILKIN, T.; PEETERS, M.; VINGERHOESTS, J.; SMEDT, G.; LEOPOLD, L.; TREFIGLIO, R.; WOODFALL, B. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 370, n. 9581, p. 29–38, 2007.

MAGALHÃES, K.N. **Estudo dos problemas farmacológicos em pacientes HIV⁺ sob terapia antirretroviral inicial em um centro de especialidade médicas de Fortaleza – Ceará.** 2011, 149f. Dissertação (Mestrado): Universidade Federal do Ceará, Ceará, 2011.

MAIA, C.; GUILHEM, D.; FREITAS, D.; Vulnerabilidade ao HIV/Aids de pessoas heterossexuais casadas ou em união estável. **Rev. S. Pub.**, v. 42, n. 2, p. 242 – 248, 2008.

MARCELIN, A.G.; FLANDRE, P.; DESCAMPS, D.; JOUBERT, L.M.; CHARPENTIER, C.; IZOPER, J.; TRABAUD, M.A.; SAOUDIN, H.; DELAUGERRE, C.; TAMALET, C.;

COTTALORDA, J.; ALIAS, M.B.; BETTINGER, D.; SANTOS, G.; RUFFAULT, A.; ALLOUI, C.; HENQUELL, C.; ROGEZ, S.; BARIN, F.; SCHMUCK, A.S.; VALLET, S.; MASQUELIER, B.; CALVEZ, V.; ANRS AC11 RESISTENCE STUDY GROUP; Factors associated with virological response to etravirine in nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced HIV-1-infected patients. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 54, n. 1, p. 72–77, 2010.

MARKOWITZ, M.; LOUIE, M.; HURLEY, A.; SUN, E.; MASCIO, M.D.; PERELSON, A.S. A novel antiviral intervention results in more accurate assessment of human immunodeficiency virus type 1 replication dynamics and T – cell decay in vivo. **Journal of Virology**, v.77, p. 5037 – 5038, 2003.

MAY, M.T; GOMPELS, M.; DELPECH, V.; PORTER, K.; ORKIN, C.; KEGG, S.; HAY, P.; JOHNSON, M.; PALFREEMAN, A.; GILSON, R.; CHADWICK, D.; MARTIN, F.; HILL, T.; WALSH, J.; POST, F.; FISHER, M.; AINSWORTH, J.; JOSE, S.; LEEN, C.; NELSON, M.; ANDERSON, J.; SABIN, C.; UK CHIC STUDY. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4⁺ cell count and viral load response to antirretroviral therapy. **AIDS**, v.18, n.8, p.1193 – 1202, 2014.

MEDEIROS, M.S.; ARRUDA, E.A.; GUERRANT, R.L.; BROWN, C.; HAMMARSKJOLD, M.L.; REKOSH, D.; LIMA, A.A. Genotype testing and antiretroviral resistance profiles from HIV-1 patients experiencing therapeutic failure in Northeast Brazil. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 11, n. 4, p. 390 – 394, 2007.

MEDEIROS, M.S. **Genotipagem e perfil de resistência aos antirretrovirais do vírus da imunodeficiência tipo 1 em população com falhas terapêutica no Ceará, Brasil – 2002 a 2004**. 2006. 194f. Dissertação (Mestrado): Universidade Federal do Ceará, Ceará, 2006.

MELLO, L.M.S. **Caracterização da resistência transmitida e variabilidade genética do HIV-1 em pacientes recém – diagnosticados atendidos no centro de testagem e aconselhamento em Fortaleza**. 2015. 104f. Dissertação (Mestrado): Universidade Federal do Ceará, Ceará, 2015.

MOCROFT, A.; VELLA, S.; BENFIELD, T.L.; CHIESI, A.; MILLER, V.; GARGALIANOS, P.; MONFORTE, A.D.; YUST, I.; BRUUN, J.N.; PHILLIPS, A.N.; LUNDGREN, J.D. Changing patterns of Mortality across Europe in patients infect with hiv-1. **The Lancet**, v.352; p.1725-1730, 1998.

MUNENE, E.; EKMAN, B. Does duration on antiretroviral therapy determine health – related quality of life in people living with HIV? **Global Health Action**, v. 7, 23554, 2014.

NEATON, J.D.; WENTWORTH, D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple risk factor intervention trial Research group. **Arch Intern Med.**, v. 152, n. 1, p. 56 – 64, 1992.

NGLAZI, M.D.; WEST, S.J.; DAVE, J.A.; LEVITT, N.S.; LAMBERT, E.V. Quality of life in individuals living with HIV/AIDS attending a public sector antiretroviral service in Cape Town, South Africa. **BMC Public Health**, v. 14, n. 676, p. 1 – 9, 2014.

NLOOTO, M.; Views and experiences of healthcare professionals towards the use of African traditional, complementary and alternative medicines among patients with HIV infection: the case of e thekwini health district, South Africa. **BMC Complement Altern Med.**, v.15, p.15, 2015.

NIJHUIS, M.; BOUCHER, C.A.B.; SCHIPPER, P.; LEITNER, T.; SCHUURMAN, R.; ALBERT, J.; Stochastic processes strongly influence HIV-1 evolution during suboptimal protease – inhibitors therapy. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v.95, n.24, p. 14.441 – 14.446, 1998.

OHNO, M.; FORNEROD, M.; MATTAJ, I.W. Nucleocytoplasmic transport: the last 200 nanometers. **Cell**, v. 92, p. 327 – 336, 1998.

OLIVEIRA, C.A.B.; FIALHO, F.; GONÇALVES, A.P.; VALLE, H.A. **História das principais doenças na aids: um pouco da vida dos homens que delas participaram**. 1º ed. Atheneu Ltda. Rio de Janeiro, Cap. 2, p.15-26, 2008.

OLIVEIRA, R.V.C.; SHIMAKURA, S.E.; CAMPOS, D.P.; VICTORIANO, F.P.; RIBEIRO, S.R.; VELOSO, V.G.; GRINSZTEJN, B.; CARVALHO, M.S. Modelos multiestado para determinação dos graus de cronicidade de acordo com a adesão de paciente infectado pelo HIV. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 9, n. 4, p. 801 – 811, 2013.

OVERBAUGH, J.; BANGHAM, C.R.M. Selection forces and constraints on retroviral sequence variation. **Science**, v. 292, p. 1106 – 1109, 2001.

PACHECO, A.G.; TUBOI, S.H.; FAULHABER, J.C.; HARRISON, L.H.; SCHECHTER, M. Increase in non – AIDS related conditions as causes of death among HIV – infected individuals in the HAART era in Brazil. **PLoS ONE**, v.1, p. 1 – 7, e1531, 2008.

PANTALEO, G.; GRAZIOSI, C.; FAUCI, A.S. Mechanisms of disease. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 328, p. 327 -335, 1993.

PENNINGS, P.S.; Standing genetic variation and the evolution of drug resistance in HIV. **PLoS Computational Biology**, v. 8; e 1002527, 2012.

PÉPIN, J.; The origins of aids: from patient zero to ground zero. **Epidemiol. Community Health**, v.67, n. 6, p. 102 – 108, 2013.

PINTO, E.M.; STRUCHINER, C.J.; A diversidade do HIV-1: uma ferramenta para o estudo da pandemia. **Cad. Saúde Pública**, v. 22, p. 473-484, 2006.

PIRES NETO, R.J.; GADELHA, R.R.M.; HERZER, T.L.; PERES, D.A.; LEITÃO, T.M.J.S.; FAÇANHA, M.C.; HOLANDA, C.N.; GIRÃO, E.S.; NOGUEIRA, C.M.O.; ALENCAR, A.H. Características clínico – epidemiológicas de pacientes com coinfeção HIV/tuberculose

acompanhados nos serviços de referência para HIV/AIDS em Fortaleza, Ceará, entre 2004 e 2008. **Cad. Saúde Coletiva**, v. 20, n. 2, p. 244 – 249, 2012.

PONTE, C.C.M. **Distúrbios metabólicos associados à infecção pelo HIV/Aids: prevalência em pacientes ambulatorio seguido em hospital de referência do estado do Ceará, Brasil. 2010.** 144f. Dissertação (Mestrado) – Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Universidade Federal do Ceará, 2010.

PRADO, T.N.; CAUS, A.L.; MARQUES, M.; MACIEL, E.L.; GOLUB, J.E.; MIRANDA, A.E. Epidemiological profile of adult patients with tuberculosis and AIDS in the state of Espírito Santo, Brazil: cross – referencing tuberculosis and AIDS databases. **J. Bras. Pneumol**, v. 37, n. 1, p. 93 – 99, 2011.

PRUSINER, S.; R. Discovering the cause of aids. **Science**, n.298. p. 1726 – 1727, 2002.

RAJARAPU, G.; Genes and Genome of HIV-1; **J Phylogen Evolution Biol.**, v. 2, p. 126, 2014.

RAMBAUT, A.; POSADA, D.; CRANDALL, K.A.; HOLMES, E.C.; The causes and consequences of hiv evolution. **Nature Reviews Genetics**, v. 5; p. 52 - 61, 2004.

REIS, H.P.L.C. **Acompanhamento de pessoas com HIV sob terapia antirretroviral: adequação, aplicação e avaliação de indicadores clínicos – laboratoriais, farmacoterapêuticos e humanísticos na atenção farmacêutica.** 2014, 395f. Tese (Doutorado): Universidade Federal do Ceará, Ceará, 2014.

RODRIGUES, J.L.C.; FIEGENBAUM, M.; MARTINS, A.F. Prevalência de coinfeção tuberculose/HIV em pacientes do Centro de Saúde Modelo de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Sci. Med.**, v. 20, n. 3, p. 212 – 217, 2010.

RODRIGUES, R.; CUSTÓDIO, R.M.; BUENO, S.M.; EIRA, M.; FERREIRA, J.L.P.; JAMAL, L.; DUARTE, A.J.S.; BRIGIDO, L.F.M. Prevalence of ARV resistance mutations and impact of genotyping test in HIV patients with advance disease in São Paulo, Brazil. **J. Clin. Virol**, n. 32, n. 4, p. 336 – 337, 2005.

SANTOS, C.N.R; SILVA, L.R.; SOARES, A.Q.; Perfil epidemiológico dos pacientes em terapia antirretroviral em seguimento na Universidade Federal de Goiás. **Rev. Eletr. Farm**, v. 7, n. 3, p. 53 – 61, 2010.

SANTOS, J.R.A. **Perfil de mutação do vírus da imunodeficiência adquirida tipo 1 associadas à resistência aos antirretrovirais em indivíduos atendidos no município de Catanduva – Noroeste Paulista.** 2012, 154p. Tese (Doutorado): Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São Paulo, 2012.

SESA. Secretaria da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. In: Secretaria Estadual de Saúde do Ceará, 2015. Disponível em: <[HTTP://www.saude.ce.gov.br/](http://www.saude.ce.gov.br/)> [Links].

SHAFER, R.W.; Genotypic testing for human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. **Clin. Microbiol. Rev.**, v.15, n.2, p.247 – 277, 2002.

SHAFER, R.W.; SCHAPIRO, J.M.; HIV-1 drug resistance mutations: na updated framework for the second decade of HAART. **AIDS Rev.**, v. 10, n. 2, p. 67-68, 2008.

SHIMURA, K.; MIYAZATO, P.; OISHI, S.; FUJII, N.; MATSUOKA, M.; Impact of HIV-1 infection pathways on susceptibility to antiviral drugs and on virus spread. **Virology**, v. 484, p. 364-376, 2015.

SILVA, J.A.G.; DOURADO, I.; BRITO, A.M.; SILVA, C.A.L. Fatores associados à não adesão aos antirretrovirais em adultos com AIDS nos seis primeiros meses da terapia em Salvador, Bahia, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 31, n. 6, p. 1188 – 1198, 2015.

SMITH, D.M.; RICHMAN, D.D.; LITTLE, S.J. HIV superinfection. *J. Infect. Dis.*, v: 192, p. 438 – 444, 2005.

SMITH, R.P.; DAVENPORT, M.P.; MAK, J.; The origin of genetic diversity in HIV-1. **Virus Res. Amsterdam**, v. 169, n. 2, p. 415 – 429, 2012.

SOARES, G.B.; GARBIN, C.A.S.; ROVIDA, T.A.S.; GARBIN, A.J.I. Qualidade de vida de pessoas que vivem com HIV/AIDS assistidas no serviço especializado em Vitória (ES), Brasil. **Ciências e saúde coletiva**, v. 20, n. 4, p. 1075 – 1084, 2015.

TANG, M.W.; SHAFER, R.W. HIV – 1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. **Drugs**, v. 72, n. 9, p. e1 – 25, 2012.

TAVARES, I.C.F. **Perfil genotípico de resistência ao HIV em pacientes com falha virológica ao esquema antirretroviral de primeira linha na coorte de pacientes com HIV/AIDS do Instituto de Pesquisa Evandro Chagas – Fiocruz**. Rio de Janeiro, 2013. Dissertação (Mestrado) – Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, Instituto de Pesquisa Evandro Chagas.

THOMPSON, M.A.; ALBERG, J.A.; HOY, J.F.; TELENTI, A.; BENSON, C.; CAHN, P.; ERON JR., J.J.; GUNTARD, H.F.; HAMMER, S.M.; REISS, P.; RICHMAN, D.D.; RIZZARDINI, G.; THOMAS, D.L.; JACOBSEN, M.D.; VOLBERDING, P.A. Antiretroviral treatment of adult HIV infection – 2012 recommendations of the international antiviral Society – USA Panel. **JAMA**, v. 308, n. 4, p. 387 – 402, 2012.

TOLEDO, P.V.M.; CARVALHO, D.S.; ROMAGNOLI, L.; MARCINKO, G.; CUNHA, C.A.C.; SOUZA, M.N.; BRIGADEIRO, R.; TELES, F.Q. HIV-1 genotypic resistance profile of patients failing antiretroviral therapy in Paraná, Brasil. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 14, n. 4, p. 360 – 371, 2010.

TUBOI, S.H.; HARRISON, L.H.; SPRINZ, E.; ALBERNAZ, R.K.; SCHECHTER, R.K.; Predictors of virologic failure in HIV – 1 – infected patients starting highly active antiretroviral therapy in Porto Alegre, Brazil. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 40, n. 3, p. 324 – 328, 2005.

UNAIDS. Grupo de Trabalho UNAIDS/OMS. Sobre a Vigilância Global de HIV/AIDS e DST. 2015. Atualização Epidemia de AIDS. Genebra, Suíça, março de 2015. Disponível: [HTTP://www.unaids.org/2015](http://www.unaids.org/2015) acessado em: 15 de setembro de 2015.

UNAIDS BRASIL. Grupo de Trabalho UNAIDS/OMS. Sobre a Vigilância Global de HIV/AIDS e DST. 2015. Atualização Epidemia de AIDS. Genebra, Suíça, março de 2015. Disponível: [HTTP://www.unaids.org/2015](http://www.unaids.org/2015) acessado em: 15 de setembro de 2015.

VANDENHENDE, M.A.; BELLECAVE, P.; RECORDON-PINSON, P.; REIGADAS, S.; BIDET, Y.; BRUYAND, M.; BONNET, F.; LAZARO, E.; NEAU, D.; FLEURY, H.; DABIS, F.; MORLAT, P.; MASQUELIER, B.; Prevalence and evolution of low frequency HIV drug resistance mutations detected by ultra deep sequencing in patients experiencing first line antiretroviral therapy failure. **PloS One**, v. 9, n. 1, e86771, 2014.

VAN MAARSEVEEN, N.M.; de JONG, D.; BOUCHER, C.A.; An increase in viral replicative capacity drives the evolution of protease inhibitors – resistant human immunodeficiency virus type 1 in the absence of drugs. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr**, v.42, n.2, p.162 – 168, 2006.

VARELLA, R.B.; FERREIRA, S.B.; CASTRO, M.B.; TAVARES, M.D.; ZALIS, M.G. Prevalence of resistance – associated mutations in human immunodeficiency virus type 1-positive individuals failing HAART in Rio de Janeiro, Brazil. **Bras. J. Infect. Dis.**, v. 12, n. 5, p. 380 – 384, 2008.

VARELLA, R.B.; GELLER, M.; VIEIRA, A.C.J.Z.; FERNANDES, C.B.; BATISTA, C.N.; ZALIS, M.G.; Resistência do HIV-1 aos antirretrovirais e novas perspectivas de tratamento. **J.bras. med.**, v. 98, n. 4, p.19-21, 2010.

VELOSO, A.C.R.; FINK, H.T.K.; LIMA, L.M.P.; Resistência genotípica da imunodeficiência humana tipo 1 aos antirretrovirais. **Com. Ciência Saúde**, v. 21, n. 1, p. 49-60, 2010.

WALERIA – ALEIXO, A.; MARTINS, A.N.; ARRUDA, M.B.; BRIGADEIRO, R.M.; DASILVA, R.M.; NOBRE, F.F.; GRECO, D.B.; TANURI, A. Drug resistance mutations (DRM) profile and accumulation kinetic in HIV⁺ individuals infected with subtype B and F failing highly active antiretroviral therapy (HAART) is influence by diferente viral codon usage. **Antimicr. Agents and Chemother**, v. 52, n. 12, p. 4497 – 4502, 2008.

WEBER, I.; AGNISWAMY, J.; HIV-1 protease: structural perspectives on drug resistance. **Viruses**, v.1, n. 3, p. 1110-1136, 2009.

WEI, X.; LIANG, C.; GOTTE, M.; WAINBERG, M.A. The M184V mutations in HIV-1 reverse transcriptase reduces the restoration of wild – type replication by attenuated viruses. **AIDS**, v. 16, n. 18, p. 2391 – 2398, 2002.

WHITCOMB, J.M.; PARKIN, N.T.; CHAPPEY, C.; HELLMANN, N.S.; PETROPOULOS, C.J. Broad nucleoside reverse – transcriptase inhibitor cross – resistance in human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates. **J. Infect. Dis.**, v. 188, n. 7, p. 992 – 1000, 2003.

WITTKOP, L.; COMMENGES, D.; PELLEGRIN, I.; BREILH, D.; NEAU, D.; LACOSTE, D.; PELLEGRIN, J.L.; CHÊNE, G.; DABIS, F.; THIÉBAUT, R.; Alternative methods to analyse the impact of HIV mutations on virological response to antiviral therapy. **Bio Med Central**, v. 8, n. 68, p. 1471-2288, 2008.

WU, X.; LIU, H.; XIAO, H.; CONWAY, J.A.; HEHL, E.; KALPANA, G.V.; PRASAD, V.; KAPPES, J.C. Human immunodeficiency virus type 1 integrase protein promotes reverse transcription through specific interactions with the nucleoprotein reverse transcription complex. *Journal of Virology*, v. 73, p. 2126 – 2135, 1999.

ZARAGOZA – MACIAS, E.; COSCO, D.; NGUYEN, M.L.; DEL RIO, C.; LENNOX, J.; Predictors of success with highly active antiretroviral therapy in an antiretroviral – naive urban population. ***AIDS Res Hum Retroviruses***, v. 26, n. 2, p. 133 – 138, 2010.

ZHU, T.; MO, H.; WANG, N.; NAM, D.S.; CAO, Y.; KOUP, R.A.; HO, D.D.; Genotypic and phenotypic characterization of hiv patients with primary infection. ***Science***, v. 261; p. 1179-1181, 1993.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

APÊNDICE A

**Contexto sociodemográfico, clínico e virológico de pacientes em tratamento
com ou sem resistência aos antirretrovirais, no período de 2011 a 2013**

Formulário para Coleta de Dados do Prontuário

1. Nome:
2. Prontuário:
3. Natural:
4. Data de Nascimento:
5. Idade:
6. Estado Civil:
7. Tempo de Estudo:
8. Profissão:
9. Renda:
10. Religião:
11. Bairro e/ou Município de Residência:
12. Data do Diagnóstico para HIV:

13. Tempo de Sorologia Positiva para o HIV:
14. Tempo de uso da TARV:
15. Quais os Sinais e Sintomas ocorridos antes do teste HIV (Datado)?
16. Quais os Antirretrovirais prescritos, após o teste HIV (Datado)?
17. Quais foram às doenças oportunistas (Datado)?
18. Quantas Internações realizadas: motivos e duração (Datado)?
19. Quais foram as mudanças da terapia antirretroviral (Datado)?
20. Qual a condição clínica atual do paciente (Datado)?
21. Data do teste de Genotipagem?
22. Quais as mutações que apresentaram maiores frequências?
23. Quais as mutações que apresentaram resistentes aos antirretrovirais de acordo com o resultado da genotipagem?
24. Subtipo:
25. Quais os Antirretrovirais Resistentes (Datado)?
26. Qual a Carga Viral / CD4 / CD8 (Datado)?
27. Qual o Esquema dos Antirretrovirais Atualizado (Datado)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

APÊNDICE B

**Caracterização sociodemográfica, clínica e virológica de pacientes em
tratamento com ou sem resistência aos antirretrovirais, no período de 2011 a
2013**

Formulário para Entrevista com o Paciente

01. Como você se considera (Cor da Pele):
02. Sexo
 - A) Masculino
 - B) Feminino
03. Qual a sua idade?
04. Qual seu estado civil?
05. Sua casa está localizada em?
 - A) Zona rural
 - B) Zona urbana
06. Qual o tipo do domicílio:
07. Qual o material predominante na construção?
08. Este domicílio é?
09. Quantas pessoas moram com você? (Incluindo filhos, irmãos, parentes e amigos).

10. Onde e como você mora atualmente?
11. Qual seu grau de instrução?
12. Atualmente você:
13. Se trabalhar, qual é o seu trabalho ou ocupação principal?
14. Quantas pessoas contribuem para a renda:
15. Quantas pessoas são sustentadas com a renda:
16. Qual da atividade ocupa mais o seu tempo
17. Há quantos tempo e portador do HIV – 1:
18. Já se esqueceu de tomar os medicamentos?
19. O seu esquema antirretroviral já foi modificado?
20. Você tem alguma dificuldade em aderir ao tratamento? Digo tem dificuldades em tomar os medicamentos?
21. Quando você apresenta alguma dificuldade com o tratamento, quem pode lhe ajudar?
22. Você já apresentou algum efeito colateral e por conta própria abandonou o tratamento?
23. Como avalia a intensidade dos efeitos colaterais relacionados com o uso dos medicamentos para o HIV-1:
24. Você ingere frequentemente bebida alcoólica?
25. Você faz uso de alguma droga?
26. Você faz uso de outro medicamento?
27. Quanto esforço você faz para seguir (cumprir) o com seu o tratamento?
28. Utiliza alguma estratégia para tomar o remédio?
29. Quais os fatores que dificulta o seu tratamento?
30. O que poderia ser feito para melhorar a adesão:



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

APÊNDICE C

**Caracterização sociodemográfico, clínico e virológico de pacientes em
tratamento com ou sem resistência aos antirretrovirais, no período de 2011 a
2013**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Prezado (a) Sr. (a):

Sou Joselito Marques do Nascimento, aluno do curso de mestrado em patologia da Universidade Federal do Ceará (UFC), e estou desenvolvendo uma pesquisa com o título “Caracterização dos pacientes infectado com HIV – 1 acompanhados no Hospital de Doenças Infecciosas que apresentaram resistência aos antirretrovirais, entre 2009 a 2013 no Ceará sob orientação do professor e doutor Anastácio de Queiroz Sousa. Essa pesquisa tem o objetivo de caracterizar o perfil sociodemográfico, clínico e virológico dos pacientes que realizam tratamento com ou sem resistência aos antirretrovirais para que medidas educativas de prevenções e tratamentos possam ser estabelecidas de forma adequada para esta população específica.

Por meio deste termo, convido – lhe a participar desta pesquisa que ajudará os profissionais de saúde a programar melhor seu atendimento, tratamento e traçar estratégias para melhorar a sua saúde e conseqüentemente a sua qualidade de vida.

Caso aceite participar, inicialmente precisarei que responda algumas perguntas de ordem pessoal, como: sua idade, sexo, escolaridade, estado civil, profissão, renda, tipo de moradia e alguns resultados de exames. Posteriormente, perguntarei sobre sua adesão aos

medicamentos, como administra as doses de medicamentos, qual a terapia antirretroviral usual, qual a infecção oportunista que adquiriu e seus cuidados com a sua saúde. Esta entrevista terá a duração aproximadamente de 10 minutos com perguntas objetivas. Será dividida em dois momentos: uma entrevista com o participante e outro momento uma consulta ao prontuário do participante. Garanto que a inclusão não lhe trará nenhum prejuízo ao seu tratamento e/ou acompanhamento ambulatorial.

Ao responder à pesquisa o (a) senhor (a) não sofrerá nenhum tipo de dano moral ou físico. Os dados colhidos a partir de entrevistas e consultas ao prontuário serão somados aos de outras entrevistas e apresentados no relatório final deste estudo e publicado em revista científica da área da saúde. Garanto que seu nome, dados pessoais ou qualquer outra informação que possa lhe identificar, serão mantidos em segredo. Não serão divulgadas quaisquer informações que possam identificá-lo (a).

No momento gostaria de dizer que sua participação é voluntária e que poderá desistir da pesquisa em que desejar, sem que isso comprometa seu acompanhamento de saúde na instituição. Pelo fato de aceitar participar da nossa pesquisa, o (a) Sr. (a) não receberá nenhum pagamento ou ajuda de custo em troca. Desde já agradeço sua valiosa cooperação.

Em caso de dúvidas, o (a) senhor (a) poderá entrar em contato comigo no seguinte endereço, Joselito Marques do Nascimento, Universidade Federal do Ceará – Departamento de Patologia e Medicina Legal – Rua Alexandre Baraúna, n. 1115, fone: (85) 33668304.

Também poderá entrar em contato com meu orientador: Prof. Dr. Anastácio de Queiroz Sousa, Departamento de Patologia e Medicina Legal (UFC) – Rua Alexandre Baraúna, 1115, fone (85) 33668304. Para maiores esclarecimentos também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, na rua Coronel Nunes de Melo, n. 1127e pelo telefone: (85) 33668344. Eu _____ em pleno gozo das minhas faculdades mentais, com 18 anos de idade ou mais, faço-me voluntário para participar no estudo denominado “Caracterização dos pacientes infectados com o vírus HIV-1 que apresenta resistência aos antirretrovirais no hospital de doenças infecciosas, entre 2011 a 2013, no Ceará”.

As implicações de minha participação voluntária, incluindo a natureza, duração e objetivo do estudo, os métodos e meios através dos quais deve ser conduzido e as

inconveniências e riscos que podem ser naturalmente esperados foram explicados a mim. Tive a oportunidade de esclarecer outras dúvidas.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo, entendo também que em qualquer momento posso revogar meu consentimento e retirar-me do estudo sem sofrer nenhuma punição ou perdas dos benefícios a que tenho direito. Eu receberei uma cópia da declaração de consentimento.

Nome do voluntário

Assinatura ou Impressão Digital

Fortaleza ____/____/____

Horário: ____:____

Para Voluntários Analfabetos:

Eu presenciei a explicação acima descrita, posso confirmar a oportunidade concedida ao voluntário de fazer perguntas e neste documento testemunhar a assinatura do mesmo.

Nome da Testemunha

Assinatura

Fortaleza, ____/____/____

Horário: ____:____

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Caracterização dos Pacientes Infectados com o Vírus HIV-1 Acompanhados no Hospital de Doenças Infecciosas que Apresentam Resistência aos Antirretrovirais, entre 2009 a 2013, no Ceará.

Pesquisador: JOSELITO MARQUES DO NASCIMENTO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 35065514.0.3001.5044

Instituição Proponente: Departamento de Patologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 853.523

Data da Relatoria: 30/10/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo descritivo, documental e retrospectivo, com abordagem quantitativa. Será realizado no Hospital São José. A amostra do estudo corresponderá aos pacientes que fazem uso de antirretrovirais e desenvolveram resistências no período de 2009 a 2013. Serão incluídos no estudo pacientes de ambos os gêneros com idade 18 anos que apresentaram resistência aos antirretrovirais comprovadas através do teste de genotipagem ou que apesar de não terem realizado teste de genotipagem, na avaliação médica foram considerados resistentes. Serão excluídos do estudo os pacientes com doença psiquiátrica, pacientes com déficit cognitivo ou doença neurológica que de maneira ou de outra os impeçam de participar do estudo. A coleta de dados será realizada no período de agosto de 2014, a dezembro de 2015, através dos prontuários e entrevistas com pacientes internados do referido hospital do estudo no ano de 2014. Para o levantamento dos dados será utilizado um formulário (APÊNDICE A) para o alcance dos objetivos propostos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes infectados com o vírus HIV-1 que apresentam resistências aos antirretrovirais no estado do Ceará no período de 2009 a 2013.

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315

Bairro: Parquelândia

CEP: 60.455-610

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3452-7880

Fax: (85)3101-2319

E-mail: melmedeiros@hotmail.com

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE



Continuação do Parecer: 853.523

Objetivo Secundário:

Avaliar o perfil socioeconômico dos pacientes que apresentam resistências aos antirretrovirais. Avaliar a evolução clínica identificando as infecções oportunistas que já apresentaram e a evolução de carga viral e CD4. Classificar os antirretrovirais para os quais os pacientes do estudo desenvolveram resistência, listando-os em ordem cronológica. Classificar quais são os padrões de resistência aos antirretrovirais da população estudada. Identificar fatores que mais contribuem para o desenvolvimento de resistência aos antirretrovirais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Danificação do Prontuário; Perda do Prontuário; Quebra de sigilo; Erro na Interpretação dos Dados; Erro na Coleta dos Dados; Erro na Abordagem na Entrevista com o Paciente.

Benefícios:

Melhor abordagem da doença; atendimento e tratamento específico; recursos técnico e laboratorial de acordo com o perfil sócio econômico do paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e atende as normas relativas a pesquisa com seres humanos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os Termos de apresentação obrigatória foram devidamente postos, incluindo o TCLE para os pacientes da amostra que estiverem internados no momento da pesquisa durante o ano de 2014.

Recomendações:

Sugerimos que seja acrescentado um grupo de pacientes controle na avaliação, por exemplo pacientes sem falha terapêutica (Buscar no SISCEL aqueles com Carga Viral indetectável). Assim, sua análise de variáveis conseguira definir o real perfil dos pacientes em falha e não confundir com o perfil da população que frequenta o SAE em estudo. Projeto já aprovado pelo CEP da UFC.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Concordamos com a aprovação do projeto pelo CEP da Faculdade de Medicina UFC

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315
Bairro: Parquelândia CEP: 60.455-610
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3452-7880 Fax: (85)3101-2319 E-mail: melmedeiros@hotmail.com

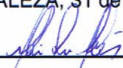
HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE



Continuação do Parecer: 853.523

Considerações Finais a critério do CEP:


FORTALEZA, 31 de Outubro de 2014


Assinado por:
Melissa Soares Medeiros
(Coordenador)

DRA. MELISSA SOARES MEDEIROS
INFECTOLOGISTA
CRM - 7038

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315
Bairro: Parquelândia CEP: 60.455-610
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3452-7880 Fax: (85)3101-2319 E-mail: melmedeiros@hotmail.com

ANEXO B – FOMULÁRIO DA INSTITUIÇÃO – HSJ/CE


COMISSÃO INTERINSTITUCIONAL DE TERAPÊUTICA ANTI-RETROVIRAL
FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO DE INÍCIO OU MODIFICAÇÃO DE TRATAMENTO

Nome: _____

Registro Hospitalar: _____ Idade: _____

() Assintomático () Sintomático () Infecções oportunistas ou outras doenças definidoras de SIDA

Qual(is): _____

"Experimentado" "Virgem" de tratamento

Que drogas já usou? _____

Em uso atual de: _____ Há quanto tempo?: _____

Último Cd4: _____ Cél/s/mm³ (data ___/___/___)

Última carga viral: _____ Cópias/ml Log: _____ (data ___/___/___)

Cd4 anterior*: _____ Cél/s/mm³ (data ___/___/___)

Carga viral anterior*: _____ Cópias/ml Log: _____ (data ___/___/___)

Motivo de solicitação Início de terapia Falha terapêutica

Intolerância (Tipo: _____ Droga: _____)

Falha de aderência Outros: _____

Comentários ou informações que julgues necessários: _____

Esquema solicitado: _____

Médico: _____ Data: ___/___/___

*Imediatamente anterior ao último exame.

Parecer da Comissão Autorizado Não Autorizado

Comentários: _____

Médico da Comissão: _____ Data: ___/___/___