

Universidade Brasil – Campus Itaquera
Instituto Científico e Tecnológico da Universidade Brasil
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica

***Características epidemiológicas e moleculares da infecção pelo
vírus da imunodeficiência humana em gestantes no Estado do
Piauí, Brasil***

ROSEANE MARA CARDOSO LIMA VERDE

Orientadora: Prof^a Dr^a Adriana Pavinatto
Coorientador: Prof. Dr. Mardoqueu Martins da Costa

São Paulo, SP
2020

Epidemiological and molecular characteristics of infection by the human immunodeficiency virus in pregnant women in the State of Piauí, Brazil

ROSEANE MARA CARDOSO LIMA VERDE

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Brasil, como parte dos requisitos necessários para obtenção do Título de Doutor em Engenharia Biomédica.

Orientadora: Prof^a Dr^a Adriana Pavinatto

Coorientador: Prof. Dr. Mardoqueu Martins da Costa

São Paulo/SP
2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da Universidade Brasil,
com os dados fornecidos

L711c LIMA VERDE, Roseane Mara Cardoso
Características epidemiológicas e moleculares da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana em gestantes no Estado do Piauí, Brasil. Roseane Mara Cardoso Lima Verde -- São Paulo, 2020.
121 p.: il.

Tese de Doutorado defendida no Programa de Pós-graduação do Curso de Engenharia Biomédica da Universidade Brasil.
Orientação: Profa. Dra. Adriana Pavinatto.
Coorientação: Prof. Dr. Mardoqueu Martins da Costa.

1. HIV/AIDS. 2. Gestantes. 3. Antirretrovirais. 4. Engenharia Biomédica. 5. Epidemiologia. I. Pavinatto, Adriana. II. Costa, Mardoqueu Martins da. III. Título.

CDD 620.82

TERMO DE APROVAÇÃO

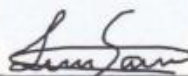
ROSEANE MARA CARDOSO LIMA VERDE

“CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E MOLECULARES DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA EM GESTANTES NO ESTADO DO PIAUÍ, BRASIL”

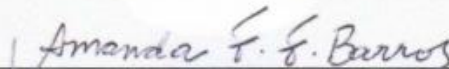
Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do título de **Doutor no Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica** da Universidade Brasil, pela seguinte banca examinadora:



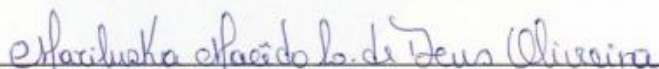
Prof(a). Dr(a) Adriana Pavinatto da Costa (presidente-orientadora)



Prof(a). Dr(a) Laurita dos Santos (UNIVERSIDADE BRASIL)



Prof(a). Dr(a) Amanda Farage Frade Barros (UNIVERSIDADE BRASIL)



Prof(a). Dr(a) Mariluska Macedo Lobo de Deus Oliveira (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ)



Prof(a). Dr(a) Leonardo Ferreira Soares (UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA)

São Paulo, 15 de setembro de 2020.

Presidente da Banca Prof.(a) Dr.(a) Adriana Pavinatto da Costa

Houve alteração do Título: sim () não (x):

Termo de Autorização

Para Publicação de Dissertações e Teses no Formato Eletrônico na Página WWW do Respectivo Programa da Universidade Brasil e no Banco de Teses da CAPES

Na qualidade de titular(es) dos direitos de autor da publicação, e de acordo com a Portaria CAPES no. 13, de 15 de fevereiro de 2006, autorizo(amos) a Universidade Brasil a disponibilizar através do site <http://www.universidadebrasil.edu.br>, na página do respectivo Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*, bem como no Banco de Dissertações e Teses da CAPES, através do site <http://bancodeteses.capes.gov.br>, a versão digital do texto integral da Dissertação/Tese abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira.

A utilização do conteúdo deste texto, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, fica condicionada à citação da fonte.

Título do Trabalho: **"CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E MOLECULARES DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA EM GESTANTES NO ESTADO DO PIAUÍ, BRASIL"**

Autor(es):

Discente: **Roseane Mara Cardoso Lima Verde**

Assinatura: Roseane Mara Cardoso Lima Verde

Orientador(a): **Prof.(a) Dr.(a) Adriana Pavinatto da Costa**

Assinatura: Adriana Pavinatto da Costa

Coorientador(a): **Prof.(a) Dr.(a)**

Assinatura: _____

Houve alteração do Título: sim () não (x):

Data: 15/09/2020

DEDICATÓRIA

Dedico a Deus, pois sem ele nada serei, ao meu esposo e filhos, aos meus pais e a todos que contribuíram com esse estudo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, força maior, luz de todos, fonte de esperança e fé, por me guiar, iluminar e me dar tranquilidade para seguir em frente com os meus objetivos e não desanimar com as dificuldades.

Aos meus pais Modesto e Edna, que sempre foram meus maiores incentivadores, sempre primaram pela minha educação.

Meu agradecimento mais que especial ao meu esposo. O tempo todo, incondicionalmente, ao meu lado. Também por sua sabedoria e profissionalismo quando decidiu estar junto neste trabalho, colaborando como pesquisador. Nos momentos mais difíceis, que não foram poucos neste último ano sempre me fazendo acreditar que chegaria ao final desta difícil, porém gratificante etapa.

Aos meus amados filhos, pelos melhores momentos de minha vida, pelos sorrisos, carinhos, brincadeiras, olhares do dia a dia e pela paciência exercida por cada um a cada dia.

A minha orientadora Prof^a Dr^a Adriana Pavinatto, pelo incentivo, palavras de apoio, pelos momentos difíceis durante este processo, o meu obrigado. Ao meu coorientador Prof. Dr. Mardoqueu Martins da Costa que, com grande profissionalismo, esteve sempre buscando os melhores caminhos a serem trilhados e ao nosso Coordenador, Prof. Dr. Airton Abrahão Martin, que sabiamente me resgatou e me fez trilhar o caminho da ciência, minha admiração.

Ao Prof. Dr. Aldemir Branco de Oliveira Filho da Universidade Federal do Pará, pela atenção, pronto atendimento, espírito de investigação, idealismo e parceria nas análises de Biologia Molecular deste estudo, meus sinceros agradecimentos.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da UNIBRASIL pela competência, amizade e conhecimentos transmitidos ao longo desta jornada.

Agradeço a valorosa contribuição dos membros da banca deste trabalho de Tese, que desde a minha qualificação acrescentaram de forma decisiva para o sucesso e finalização deste trabalho.

À Maternidade Evangelina Rosa, Laboratório Central do Piauí e Universidade Federal do Pará, pela utilização de suas instalações e parceria.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para que este momento se concretizasse: o meu muito obrigado.

RESUMO

Estima-se que, desde sua descoberta em 1981 até o final de 2018, 74,9 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV e que 32 milhões de pessoas morreram de doenças relacionadas à AIDS desde o início da pandemia. Em relação a infecção de crianças (até 13 anos), 84% dos casos são decorrentes da transmissão vertical. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo identificar as principais características epidemiológicas da infecção pelo HIV em gestantes atendidas em maternidade de referência no Piauí, nordeste do Brasil. Trata-se de estudo prospectivo com a participação de 873 gestantes atendidas na Maternidade Dona Evangelina Rosa (MDER), realizado no período entre janeiro de 2016 a dezembro de 2017. Para tanto, foram realizadas coleta de amostras, de informações epidemiológicas e o diagnóstico da infecção pelo HIV, realizados através de testes de anticorpos anti-HIV-1/2 (Imunoblot HIV-1/2). Ainda, foram realizados diagnóstico de sífilis (VDRL e Teste Rápido Treponêmico), contagem de LTCD4 (Citometria de Fluxo) e de Carga Viral (*PCR-Real Time*). A análise filogenética permitiu a comparação com outras cepas da literatura e a determinação da presença de mutações de resistência (DRM). Os dados foram analisados através do programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* 20.0 (SPSS). Para análise comparativa, utilizou-se o teste qui-quadrado (χ^2), com nível de significância 5% ($p < 0,05$). Do total de participantes, 17 amostras deram positivo para HIV e foram genotipadas para determinação dos subtipos. A prevalência das gestantes com HIV foi de 1,95%, caracterizadas como donas de casa, idade entre 12 a 35 anos, heterossexuais, com companheiro, ensino fundamental, residentes de área urbana, casa própria e renda familiar de um a dois salários mínimos. Foi verificado que 41,2% das gestantes realizaram entre 0 e 6 consultas; 76% estavam no 3º trimestre de gestação; 54,3% dos partos foi cesariana; 44,6% eram primíparas e que 72,5% dos recém-nascidos tinham mais de 2,5 kg. Não foram observadas significância estatística nas correlações entre os parâmetros carga viral do HIV-1 e de contagem de LTCD4 com os parâmetros comportamentais observados. Todas as amostras soropositivas para o HIV-1 foram classificadas como subtipo B (100%). Foram detectadas DRM para duas amostras, as sequências PW 300 e PW 815. Na sequência PW 300 foi encontrada a mutação L90M, enquanto que na sequência PW 815 foram detectadas mutações L90M e K103N. L90M é uma mutação de resistência a inibidores da protease (IP) do HIV-1, classificada como de alta resistência ao medicamento nelfinavir e de resistência intermediária ao indinavir e saquinavir; já a mutação K103N é associada a inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR) do HIV-1 e classificada como de alta resistência a nelfinavir e nevirapine. Ao final, foi desenvolvido um fluxograma de monitoramento a saúde das gestantes a fim de nortear o atendimento e atenção integral a gestante HIV positivo no Estado do Piauí. Conclui-se que, para ocorrer a diminuição dos fatores de risco do binômio mãe-filho e da transmissão vertical do HIV, é de fundamental importância o diagnóstico precoce, a quantificação da carga viral, realização da genotipagem e uma decisão acertada na escolha do esquema terapêutico, evitando desta forma o aparecimento de cepas de resistência.

Palavras-chave: Epidemiologia, HIV/AIDS, Gestantes, Engenharia biomédica, Subtipos de HIV-1, Resistência antirretroviral.

ABSTRACT

It is estimated that, since its discovery in 1981 until the end of 2018, 74.9 million people have been infected with HIV and that 32 million people have died of AIDS-related illnesses since the beginning of the pandemic. Regarding infection in children (up to 13 years old), 84% of cases are due to vertical transmission. In this context, the present study aimed to identify the main epidemiological characteristics of HIV infection in pregnant women attended at a reference maternity hospital in Piauí, northeastern Brazil. This is a prospective study with the participation of 873 pregnant women attended at Maternidade Dona Evangelina Rosa (MDER), carried out between January 2016 and December 2017. For this purpose, samples were collected, epidemiological information and the diagnosis of HIV infection, carried out through anti-HIV-1/2 antibodies tests (Immunoblot HIV-1/2). In addition, syphilis diagnosis (VDRL and Rapid Treponemic Test), LTCD4 count (Flow Cytometry) and Viral Load (PCR-Real Time) counts were performed. Phylogenetic analysis allowed the comparison with other strains in the literature and the presence of resistance mutations. The data were analyzed using the statistical program Statistical Package for the Social Sciences 20.0 (SPSS). For comparative analysis, the chi-square test (χ^2) was used, with a significance level 5% ($p < 0.05$). Of the total participants, 17 samples tested positive for HIV and were genotyped to determine the subtypes. The prevalence of pregnant women with HIV was 1.95%, characterized as housewives, aged 12 to 35 years, heterosexual, with a partner, elementary school, residents of an urban area, own home, and family income of one to two minimum wages. It was found that 41.2% of pregnant women had between 0 and 6 consultations; 76% were in the 3rd trimester; 54.3% of deliveries were cesarean; 44.6% were primiparous and that 72.5% of newborns were over 2.5 kg. No statistical significance was observed in the correlations between the HIV-1 viral load and LTCD4 count parameters with the observed behavioral parameters. All HIV-1 seropositive samples were classified as subtype B (100%). DRM were detected for two samples, the PW 300 and PW 815 sequences. In the PW 300 sequence, the L90M mutation was found, while in the PW 815 sequence, L90M and K103N mutations were detected. L90M is a HIV-1 protease inhibitors (IP) resistance mutation classified as highly resistance to the drug nelfinavir and intermediate resistance to indinavir and saquinavir; the K103N mutation is associated with non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase (NNTR) and classified as highly resistant to nelfinavir and nevirapine. In the end, an flowchart for monitoring the health of pregnant women was developed to guide care and comprehensive care for HIV positive pregnant women in the State of Piauí. It is concluded that, in order to reduce the risk factors of the mother-child binomial and vertical HIV transmission, early diagnosis, quantification of viral load, genotyping and a correct decision in choosing the therapeutic scheme are of fundamental importance, thus avoiding the appearance of resistance strains.

Keywords: Epidemiology, HIV/AIDS, Pregnant Women, Biomedical engineering, HIV-1 subtypes, Antiretroviral resistance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Árvore filogenética da história evolutiva dos lentivírus em primatas e variabilidade genética.	20
Figura 2 - Prevalência mundial de HIV de 1990 a 2018.	23
Figura 3 - Estrutura do HIV	28
Figura 4 - Genoma do HIV-1 e as respectivas proteínas que cada gene codifica.....	29
Figura 5 - Mecanismo de Entrada Viral na célula humana.	30
Figura 6 - Ciclo de replicação do HIV na célula humana.	31
Figura 7 - Representação esquemática da variabilidade genética do HIV.....	33
Figura 8 - Comparação do nível de células LTCD4 com a carga viral do paciente ao longo do desenvolvimento da doença.	34
Figura 9 - Alvos para a terapia antirretroviral durante o ciclo de vida do HIV.	40
Figura 10 - Mandala da Prevenção Combinada.	48
Figura 11 - Fatores que predispõem à transmissão vertical.	49
Figura 12 - Medidas adotadas para controlar a transmissão vertical.....	50
Figura 13 - Mapa temático do número de gestantes do Piauí atendidas na MDER no período de estudo.	60
Figura 14 - Mapa temático do número de casos de gestantes do Maranhão atendidas na MDER no período de estudo.	61
Figura 15 - Localização geográfica dos municípios do Maranhão (MA) e do Piauí (PI), nos quais residiam as mulheres gestantes com HIV-1 deste estudo.....	62
Figura 16 - Árvore filogenética de máxima verossimilhança obtida a partir do alinhamento de sequências de nucleotídeos (1000pb) de fragmento da protease e transcriptase reversa do HIV-1 encontrado em mulheres gestantes (PW) no Estado do Piauí, Maranhão e sequências de referências obtidas no NCBI. O agrupamento do subtipo B (em vermelho) apresentou valores de aLRT > 0,9. As sequências de referência usadas para análises contêm os números de acesso ao NCBI e o subtipo correspondente.	70
Figura 17 – Fluxograma monitoramento e seguimento das gestantes.....	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classes, exemplos de medicamentos e efeitos secundários dos antirretrovirais da terapia anti-HIV.....	42
Tabela 2 - Esquema de TARV para início de tratamento de gestantes diagnosticadas com HIV.....	44
Tabela 3 - Características socioeconômicas e demográficas das gestantes no estudo, segundo o resultado do teste anti-HIV, Teresina-PI, 2017.	63
Tabela 4 - Variáveis associadas à maior exposição à infecção pelo HIV nas gestantes estudadas, segundo os resultados anti-HIV, Teresina-PI, 2017.	64
Tabela 5 - Fatores de risco relacionados às características individuais na gestação, condição clínica, peso do recém-nascido e o diagnóstico de HIV em gestantes atendidas em uma maternidade pública de Teresina-PI, 2018.....	65
Tabela 6 - Variáveis comportamentais e terapia antirretroviral e sua relação com a Carga viral do HIV.....	67
Tabela 7 - Variáveis comportamentais e terapia antirretroviral e sua relação com a contagem de LTCD4.	68
Tabela 8 - Mutações de resistência a antirretrovirais de acordo com os subtipos de HIV-1 e nível de resistência aos referidos medicamentos em amostras de mulheres gestantes atendidas em maternidade de referência em Teresina, Piauí, nordeste do Brasil.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

χ^2	Qui-Quadrado
ADR	Resistência a medicamentos adquirida
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AZT	Zidovudina ou Azidotimidina
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CCR5	Receptor quimiocina tipo 5
CD4	Glicoproteína do grupo de diferenciação 4
CD8	Glicoproteína do grupo de diferenciação 8
CEPUNIFSA	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Santo Agostinho
CMV	Citomegalovírus
CRF	Forma Recombinante Circulante
CV	Carga Viral
CXCR4	Receptor quimiocina tipo 4
cDNA	Ácido Desoxirribonucleico complementar
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DPP	Plataforma de duplo percurso
DRM	Mutação de resistência à medicamento
FDA	Food and Drug Administration
GAG	Antígeno Grupo Específico
Gp	Glicoproteína
Gp120	Envelope glicoproteína Gp120
Gp160	Glicoproteína Gp160
Gp36	Glicoproteína Gp36
Gp41	Envelope glicoproteína Gp41
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (Human Immunodeficiency Virus)

HTLV	Vírus Linfotrópico de Células T Humana
INI	Inibidor de Integrase
IP	Inibidores de Protesase
IP/r	Inibidores de Protesase com reforço
ISTs	Infecções Sexualmente Transmissíveis
INTR	Inibidores nucleosídeos da Transcriptase Reversa
INNTR	Inibidores não-nucleosídeos da Transcriptase Reversa
LACEN-PI	Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Piauí
LAV	Vírus Associado à Linfadenopatia
LTCD4	Linfócitos T Glicoproteína do grupo de diferenciação 4
LTCD8	Linfócitos T Glicoproteína do grupo de diferenciação 8
LTR	Longas Terminais de Repetição
MDER	Maternidade Dona Evangelina Rosa
MHC	Complexo de Histocompatibilidade Maior
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NCI	National Cancer Institute
NCI	National Cancer Institute
Nef	Fator regulador negativo
NVP	Nevirapina
OMS	Organização Mundial de Saúde
p15	Proteína P15
p17	Proteína P17
P24	Proteína P24
PCR	Reação em cadeia da polimerase
Pol	Polimerase
PW	Pregnant Women (Mulheres Grávidas)
RAMs	Resistência adquirida aos medicamentos
RAS	Redes de Atenção à Saúde
RENAGENO	Rede Nacional de Genotipagem
Rev	Regulador da expressão de proteínas do vírion
RF	Formas recombinantes
RNA	Ácido Ribonucleico
RT	Transcriptase reversa

RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
SIV	Vírus da Imunodeficiência Símia
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUS	Sistema Único de Saúde
TAMs	Mutações análogas à timidina
TARV	Terapia antirretroviral
Tat	Proteína transativadora
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TR	Teste Rápido
UDI	Usuários de Drogas Injetáveis
UNAIDS	Programa das Nações Unidas sobre HIV/AIDS
URFs	Formas únicas circulantes
VDRL	Laboratório de Pesquisas em Doenças Venéreas (Venereal Disease Research Laboratory)
Vif	Fator de infecciosidade viral
Vpr	Proteína viral "R"
Vpu	Proteína viral "U"
Vpx	Proteína viral "X"
WB	Western Blot
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1	ASPECTOS HISTÓRICOS E ORIGEM DO HIV	19
2.2	EPIDEMIOLOGIA DO HIV.....	22
2.3	ESTRUTURA E REPLICAÇÃO DO HIV	27
2.4	DIVERSIDADE GENÉTICA E SUBTIPOS DO HIV	32
2.5	EVOLUÇÃO NATURAL DA DOENÇA.....	34
2.6	GENOTIPAGEM E MUTAÇÃO DE RESISTÊNCIA AOS ANTIRRETROVIRAIS	37
2.7	TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TARV) E SUAS CLASSES.....	39
2.7.1	<i>Resistências Transmitidas</i>	44
2.8	TRANSMISSÃO VERTICAL E FATORES DE RISCO PARA O BINÔMIO MÃE-FILHO	47
3	JUSTIFICATIVA	50
4	OBJETIVO GERAL	51
4.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	51
5	MATERIAIS E MÉTODOS	52
5.1	ESTUDO E AMOSTRA	52
5.1.1	<i>Tipo de estudo</i>	52
5.1.2	<i>Amostra e período de coleta</i>	52
5.1.3	<i>Critérios de inclusão e exclusão</i>	52
5.1.4	<i>Locais de pesquisa</i>	53
5.2	DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	53
5.3	COLETA DE AMOSTRA E PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS	54
5.4	ANÁLISE MOLECULAR.....	55
5.4.1	<i>Diagnóstico confirmatório da infecção pelo HIV-1</i>	55
5.4.2	<i>Amplificação e sequenciamento de fragmento genômico do HIV-1</i>	55

5.4.3	<i>Edição e alinhamento de sequências de nucleotídeos</i>	56
5.4.4	<i>Identificação de subtipos do HIV-1</i>	56
5.4.5	<i>Identificação de subtipos puros e recombinantes do HIV-1</i>	57
5.4.6	<i>Identificação e avaliação de mutações de resistência</i>	57
5.5	FLUXOGRAMA DE MONITORAMENTO, DIAGNÓSTICO E SEGUIMENTO	58
5.6	TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS	58
5.7	ASPECTOS ÉTICOS	59
6	RESULTADOS	59
6.1	DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL	59
6.2	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, SOCIOECONÔMICAS E COMPORTAMENTAIS DAS GESTANTES	62
6.3	INFECÇÃO PELO HIV E O RISCO PARA O BINÔMIO MÃE-FILHO	64
6.4	EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DO HIV-1 E A RESISTÊNCIA AOS ANTIRRETROVIRAIS EM GESTANTES	69
6.5	FLUXOGRAMA DE MONITORAMENTO DIAGNÓSTICO E SEGUIMENTO DAS GESTANTES	71
7	DISCUSSÃO	73
7.1	ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DAS GESTANTES	73
7.2	ANÁLISE DE RISCO PARA O BINÔMIO MÃE-FILHO	75
7.2.1	<i>Fatores de risco relacionados às características individuais</i>	75
7.2.2	<i>Variáveis comportamentais, TARV e sua relação com a carga viral do HIV</i>	79
7.2.3	<i>Variáveis comportamentais, TARV e sua relação com a contagem de LTCD4</i>	80
7.3	ANÁLISE DA EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DO HIV-1, RESISTÊNCIA AOS ANTIRRETROVIRAIS E FLUXOGRAMA DE MONITORAMENTO EM GESTANTES	82
8	CONCLUSÕES	84
9	SUGESTÃO DE TRABALHOS FUTUROS	86
10	PRODUÇÃO CIENTÍFICA A PARTIR DOS RESULTADOS DA TESE	87

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88
Anexo I : Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE.....	110
Anexo II: Questionário da pesquisa	112
Anexo III: Parecer Consubstanciado do CEP.....	116

1 INTRODUÇÃO

A arquitetura global da saúde molda-se com o passar dos anos, sendo que a maioria das mudanças puderam ser vistas durante períodos de pandemia ocorridos principalmente na Europa, África e Ásia, como a Peste Negra (Peste Bubônica) que dizimou cerca de 20 a 30 milhões de pessoas na Europa ou a Gripe Espanhola que matou cerca de 40 milhões de pessoas no mundo todo (REZENDE, 1998; TAUBENBERGER et al., 2001; NAVARRO, 2011; ZAJAC, 2018). Em contrapartida, nos tempos modernos, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) apresenta-se não apenas como uma grave pandemia, mas também como o maior desafio de saúde pública da história (VELLA et al., 2012).

Estima-se que, desde sua descoberta em 1981 até o final de 2018, 74,9 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV e que 32 milhões de pessoas morreram de doenças relacionadas ao HIV desde o início da pandemia (UNAIDS, 2019).

A distribuição espacial da doença é heterogênea e dinâmica refletindo fatores comportamentais, sociais e políticos de controle e prevenção (BAUERMANN, 2017). Nessa perspectiva, Martins et al. (2014) afirmam que a pandemia de HIV funciona como uma lente que amplia os males da sociedade e nos aponta as deficiências e mazelas dos sistemas sociais.

Uma análise geográfica global realizada pelo *World Health Organization* (WHO) demonstra que, em 2018, a África foi à região que abrigou o maior número de pessoas vivendo com HIV, cerca de 25,7 milhões de pessoas (67,99%). Nas demais, regiões esse montante é menor, no Sudeste Asiático são 3,8 milhões de pessoas (10,05%), nas Américas 3,5 milhões (9,26%), na Europa 2,5 milhões (6,61%) e no Pacífico Ocidental 1,9 milhões de pessoas (5,03%) (WHO, 2020).

No continente mais atingido pela pandemia, as taxas de mortalidade da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) são maiores nos países de menor renda, em grande parte devido à dificuldade no acesso de medicamentos antirretrovirais. É comum que nas áreas menos desenvolvidas a infraestrutura hospitalar seja insuficiente para atender a demanda de serviços e atendimento a população em situação de risco, em face de restrições das políticas públicas. A África, mesmo concentrando o maior número de pessoas vivendo com HIV não é a região com maior disponibilidade de tratamento (CÉSAR, 2017; WHO, 2020).

No Brasil, todos os casos de infecção pelo HIV devem ser reportados às autoridades de saúde, já que estas condições estão presentes na Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, presente na Portaria de Consolidação do Ministério da Saúde MS/GM nº4 de setembro de 2017. A AIDS é de notificação compulsória desde 1986 e a infecção pelo HIV, desde 2014 (BRASIL, 2019a). São utilizadas como fontes de dados: o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4/CD8 e Carga Viral do HIV (SISCEL) e o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) (DOMINGUES, SARACENI, LEAL, 2018).

O Boletim Epidemiológico HIV/AIDS, do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, publicado pela Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde, em dezembro de 2019, aponta que desde a recomendação do “tratamento para todos” e da implantação do diagnóstico precoce de infecção pelo HIV verificou-se uma redução importante na taxa de detecção e na taxa de mortalidade. Em 2012, a taxa de detecção de AIDS era de 21,4/100.000 habitantes, caindo para 17,8/100.000 habitantes em 2018, configurando um decréscimo de 16,8%. Além disso, entre 2014 e 2018, registrou-se uma diminuição de 22,8% na taxa de mortalidade.

Ainda segundo o Boletim Epidemiológico Brasil, (2019b), entre janeiro de 2007 e junho de 2019 foi registrado 300.496 casos de infecção por HIV no Brasil, dos quais 45,6% concentram-se na região sudeste do país, 20,1% na região sul, 18,3% na região nordeste, 8,7% na região norte e 7,3% na região centro-oeste.

No mesmo período, a razão entre os sexos masculino/feminino foi de 2,2, ou seja, 22 casos de infecção em homens para cada 10 mulheres infectadas. Verificou-se que a maioria dos casos compreende pacientes com idade na faixa de 20 a 34 anos (52,7%), ensino médio completo (20,7%) e autodeclarados pretos e pardos (49,7%). Quanto à categoria de exposição, a maioria dos homens revela infecção decorrente de exposição homossexual ou bissexual (51,3%), ao passo em que 86,5% dos casos em mulheres inserem-se na categoria de exposição heterossexual.

Em relação aos casos de AIDS, de janeiro de 1980 a junho de 2019, o país registrou 966.058 notificações, cuja maioria concentra-se nas regiões sudeste e sul. Apesar disso, entre 2008 e 2018, notou-se que as regiões norte e nordeste exibiram

tendência de crescimento na detecção dos casos de AIDS enquanto as demais regiões mostraram tendência de queda. Identificaram-se cerca de 39 mil novos casos no país nos últimos cinco anos, embora observe-se um declínio do número de casos de AIDS por ano desde 2013.

Desde 2010, verifica-se um aumento do número de casos de AIDS entre homens e uma redução gradual em mulheres, chegando a uma razão de 2,3 homens/mulheres em 2017. Em ambos os sexos, a maior concentração dos casos foi observada nos indivíduos com idade entre 25 e 39 anos. Em menores de cinco anos, a taxa de detecção é utilizada no monitoramento da transmissão vertical de HIV. Entre 2008 e 2018, calculou-se uma queda de 47,2% nessa taxa, tendência observada em todas as regiões brasileiras.

Desde o início da pandemia até 2008, foram registrados 338.905 óbitos no Brasil causados pela AIDS, com maior proporção na região sudeste. Desde 2008, observa-se uma redução no coeficiente de mortalidade, que passou de 5,8 para 4,4 óbitos/100.000 habitantes em 2018.

Considerando-se as gestantes, registraram-se 125.144 casos de infecção por HIV entre gestantes no período de 2000 a junho de 2019, observando-se um aumento de 38,1% na taxa de detecção entre 2008 e 2018 relacionados, em parte, a ampliação do diagnóstico no pré-natal e consequente prevenção da transmissão vertical. A maioria dos casos distribui-se entre mulheres na faixa de 20 a 24 anos (27,8%) que possuem da 5^a a 8^a série incompleta (28,9%) e autodeclaradas pardas (BRASIL, 2019b).

Quase quatro décadas se passaram desde a descoberta do patógeno em humanos e inúmeras pesquisas têm sido realizadas a fim de compreender a dinâmica da infecção e os mecanismos virais, na tentativa de desenvolver uma vacina eficaz e segura. Apesar disso, é válido destacar que a comunidade científica conseguiu converter uma doença inevitavelmente fatal em uma condição crônica administrável, salvando milhões de vidas (VELLA et al., 2012).

Considerando-se a gravidade da doença e a importância da prevenção e acompanhamento da infecção por HIV em gestantes, este trabalho de tese aborda a distribuição espacial, características socioeconômicas, comportamentais e a epidemiologia molecular de gestantes HIV positivo atendidas em uma maternidade de referência no Piauí, nordeste do Brasil. Dentre os achados, descreveu-se os aspectos

que envolvem os riscos da transmissão deste agravo para as gestantes, os riscos para o conceito e caracterizou-se os aspectos da resistência do HIV ao tratamento frente aos antirretrovirais. Ainda, como produto da pesquisa realizada, apresenta-se um algoritmo com fluxo e seguimento das gestantes participantes da pesquisa assistidas no hospital de referência da rede de assistência localizado na cidade de Teresina-PI.

A caracterização da população de gestantes acometidas com HIV apresentada nesse trabalho possibilita a implementação de políticas públicas voltadas para o grupo específico visando à diminuição da transmissão vertical do HIV. Ainda, a epidemiologia molecular realizada agrega a compreensão dos níveis de resistência aos antirretrovirais transmitida, sendo útil para escolha de terapêutica adequada para as gestantes HIV positivo da região estudada. Ressaltam-se como fatores essenciais para diminuição dos riscos de transmissão vertical a realização de pré-natal adequado, o diagnóstico precoce e a realização da quantificação da carga viral e da genotipagem, a fim de uma decisão acertada na escolha do esquema terapêutico (evitando o aparecimento de cepas de resistência) e do tipo de parto.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS E ORIGEM DO HIV

Os primeiros casos da AIDS foram relatados por médicos americanos no ano de 1981 nas cidades de Los Angeles, São Francisco e Nova York (BASTOS, 2006; PINTO et al., 2007), porém, hoje se sabe que o vírus já circulava no país pelo menos desde 1971 (GONG; XU; HAN, 2017). Ainda no ano de 1981 observou-se que a doença não atingia apenas homossexuais como inicialmente se pensou, pois foram registrados casos em usuários de drogas injetáveis (UDI), além de casos em crianças e mulheres. Ainda na mesma década, em 1985, todas as regiões do mundo já registravam ao menos um caso de AIDS (BRITO, 2001; MARANHÃO, 2018).

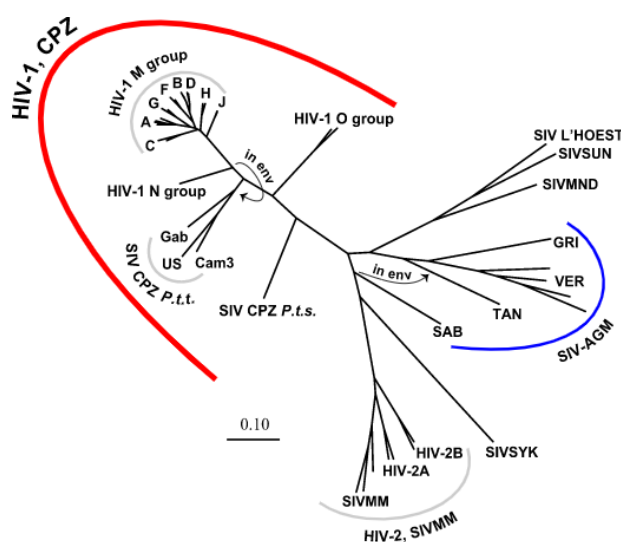
No entanto, existem relatos na literatura de pessoas que sugerem infecção por HIV em anos anteriores. Como exemplo da morte de um marinheiro em Manchester por doença semelhante a AIDS em 1959 apesar do caso nunca ter sido comprovado e a análise genética de uma família norueguesa infectada com HIV em ano anterior a 1971. Nesse último, demonstrou-se que eles tinham uma variante do HIV-1 restrita a África Ocidental. Além desses casos, é encontrado relato de uma amostra africana positiva no ano de 1959 para HIV-1 (ZHU et al., 1998).

No início dos casos, hipóteses foram levantadas para explicar a síndrome que causava imunossupressão, como a disfunção imunológica, derivação de repetidas exposições (associada à promiscuidade dos pacientes) a agentes etiológicos como o citomegalovírus (CMV) e uso de terapias imunodepressoras, como o nitrito de amila ou *poppers*, popular entre homossexuais para aumentar o prazer sexual (SANTOS, 1999).

A hipótese de que se tratava de uma infecção viral ganhou força e em 1983 ocorreu o isolamento do vírus realizado por Robert Gallo do *National Cancer Institute* (NCI), juntamente com Luc Montagnier do Instituto Pasteur (SANTOS, 1999; DURO, 2016). Montagnier designa-o de LAV e Gallo denomina-o de HTLV-III. A partir de uma resolução da Organização Mundial de Saúde (OMS), o vírus passa a denominar-se LAV/HTLV-III. Em maio de 1986, houve a modificação da nomenclatura para HIV e entre 1986 e 1987, pesquisadores franceses conseguiram clonar e sequenciar o segundo vírus da AIDS, o denominado HIV-2 (SANTOS, 1999).

A origem do HIV é associada à recombinação e/ou evolução do Vírus da imunodeficiência símia (SIV), sendo a árvore filogenética da história evolutiva apresentada na Figura 1. Como podemos observar, o HIV-1 está mais relacionado ao SIVcpz, que é encontrado em algumas subespécies de chimpanzés, mas especificamente das espécies *Pan troglodytes troglodytes* e *Pan troglodytes schweinfurthii* que habitam partes da África Ocidental e Central, respectivamente (GAO et al., 1999; RAMBAUT et al., 2004).

Figura 1 - Árvore filogenética da história evolutiva dos lentivírus em primatas e variabilidade genética.



Fonte: KUIKEN, C.; FOLEY, B.; HAHN, B.; MARX, P.; MCCUTCHAN, F.; MELLORS, J. W.; MULLINS, J.; WOLINSKY, S.; KORBER, B. A compilation and analysis of nucleic acid and amino acid sequences. In Human Retroviruses and AIDS. Los Alamos, New Mexico: Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory. - Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory. 1999.

É bem provável que a pandemia de HIV na África tenha passado imperceptível até que ela chegasse aos Estados Unidos (EUA), devido provavelmente a falhas no sistema de notificação e às diversas pandemias e dificuldades já enfrentadas pelo continente (BASTOS, 2006), visto que esse vírus tem sua origem em chimpanzés da África Central, que eram caçados e utilizados como alimentos por caçadores e cozinheiros (HAHN, 2000; SANABRIA, 2016). O que ainda não se tem estabelecido é a razão pela qual, após centenas de anos de convivência entre homens e primatas,

apenas na década de 80 o HIV se espalhou pelo mundo. Nesse sentido, algumas hipóteses foram levantadas, tanto em aspectos sociais quanto biológicos.

Considerando as mudanças sociais ocorridas no continente africano ao longo do século XX, podemos destacar as guerras que ocorreram após a descolonização europeia, a urbanização desordenada, a prostituição, dentre outros como fatores que podem ter levado a um maior contato do homem com os primatas e posteriormente maior possibilidade de disseminação do vírus entre as pessoas (GRMEK, 1995; HAHN, 2000; SANABRIA, 2016).

Está relacionada ao aspecto social uma hipótese que tenta explicar qual o motivo da primeira pandemia de HIV fora da África ter ocorrido no Haiti. Em 1960, professores e profissionais haitianos foram enviados pela ONU ao antigo Congo Belga e Congo Francês, onde após a independência, houve um aumento da turbulência política e social na região, aumentando a pobreza existente, a prostituição e os deslocamentos, facilitando ainda mais a transmissão sexual dos vírus. Alguns desses professores e funcionários haitianos adquiriram o vírus e ao retornar, o levaram de volta ao país. Do Haiti, o vírus continuou sua rota para os Estados Unidos, que em meio a guerra do Vietnã, precisava de plasma e outros componentes sanguíneos para seus combatentes, estabelecendo na América Latina e no Caribe, centros de doações pagas. No Haiti, onde a pobreza era generalizada, a venda de sangue era extensa (SANABRIA, 2016).

Na área biológica, sabe-se que o HIV sofreu recombinações que parecem exercer importância para as epidemias que ocorreram (VUILLEUMIER; BONHOEFFER, 2015).

Em relação ao tratamento, no início da pandemia este era limitado aos sintomas das infecções oportunistas, visto que não havia tratamento específico para HIV. Em 1987 a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA aprovou a zidovudina ou azidotimidina (AZT) como medicamentos para pacientes acometidos por HIV, medicamentos estes pensado inicialmente para tratamento de câncer (NUNES JÚNIOR; CIOSAK, 2018). Entre 1993 e 1994, surgiram os primeiros trabalhos sobre combinações de drogas, levando ao desenvolvimento da terapia antirretroviral (TARV) dupla. A TARV tríplice, mais eficaz, tornou-se padrão de tratamento frente ao HIV no mundo em 1996. Segundo um estudo realizado no Brasil, que analisou as taxas de mortalidade entre 1982 e 2002 associadas ao HIV, o uso da TARV tríplice evidenciou

queda nas taxas de mortalidade sugerindo a eficácia do tratamento (ROSSI et al., 2012).

No Brasil, a distribuição do antirretroviral de forma gratuita se tornou obrigatória a partir da Lei nº 9.313, de 13 de novembro de 1996 (NUNES JÚNIOR; CIOSAK, 2018). O Ministério da Saúde recomenda o tratamento para todos os portadores do vírus, em especial para os sintomáticos, gestantes e pessoas com contagem de LTCD4 abaixo de 350 células/mm³. A terapia inicial deve sempre incluir combinações de três antirretrovirais, sendo dois inibidores da transcriptase reversa análogos nucleosídeos (ITRN) associados à outra classe de antirretrovirais, sendo eles inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNN), inibidor de protease com reforço de ritonavir (IP/r) ou inibidor de integrase (INI) (BRASIL, 2018b).

2.2 EPIDEMIOLOGIA DO HIV

A AIDS e a disseminação do HIV continuam sendo um problema de saúde mundial (REIS; MELO; GIR, 2016). A AIDS apresentou-se como sendo um processo global, instável e dinâmico devido a sua forma de ocorrência que está relacionada, sobretudo, ao comportamento humano. Tendo em vista a instabilidade epidemiológica da patologia, fizeram-se necessários estudos aprofundados na área para que se pudesse entender o perfil da doença e a partir disso, determinar as medidas a serem tomadas para combater o quadro (BRITO, 2001; MARANHÃO, 2018).

Dentre as tipologias propostas desde o início para descrever a epidemiologia aplicada a AIDS, destaca-se a que é subdividida em três tipos: Epidemia Nascente, referente a países em que a infecção é < 5% em todas as subpopulações que possuem alto risco comportamental; Epidemia Concentrada em que a prevalência é > 5% em uma ou mais subpopulação com alto risco comportamental e Epidemia Generalizada, em que a infecção não se restringe apenas aos grupos de risco e que a prevalência em gestantes é ≥ que 5% (BRITO, 2001).

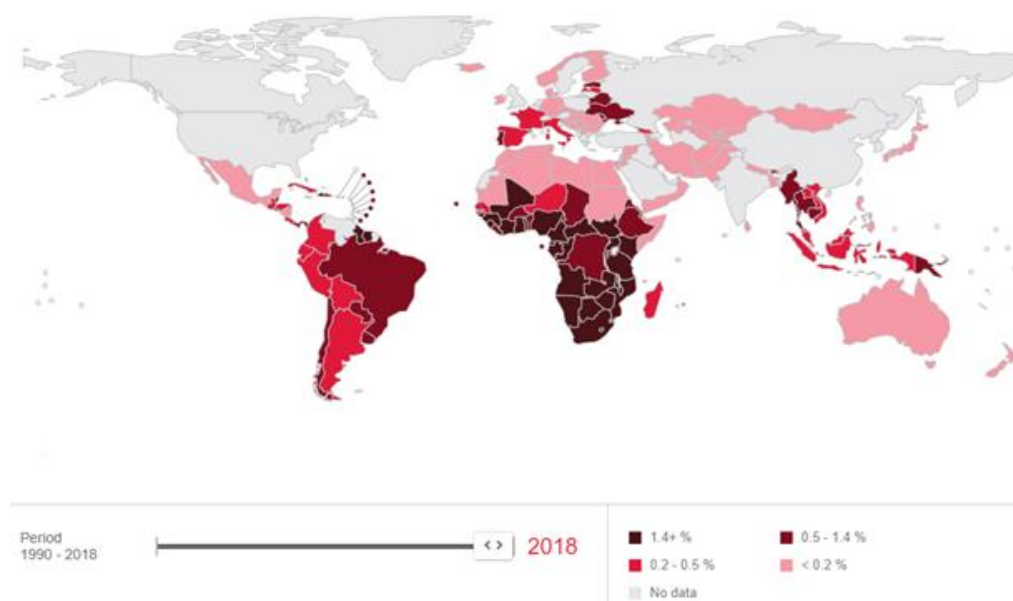
Dessa forma, até os anos 2000, a AIDS era classificada como Epidemia Nascente em países como a Federação Russa, Polônia, Argélia, Chile, Costa Rica, Cuba, Suriname entre outros; como Epidemia Concentrada em países como o Brasil,

Sudão, América do Sul, Tailândia e Etiópia; e como Epidemia Generalizada em países como o Haiti e a África Subsaariana, dentre outros (BRITO, 2001).

A política brasileira para o enfrentamento da epidemiologia da AIDS destaca-se positivamente, recebendo reconhecimento internacional. Entretanto, ainda há muitos desafios a serem superados, especialmente os que concernem às desigualdades na disseminação em diferentes regiões e estados do país (HUMAR, 2017).

Dados recentes revelam que cerca de 37,9 milhões de pessoas vivem com HIV no mundo. Os percentuais de prevalência da doença para os diferentes continentes do mundo são mostrados na Figura 2. No Brasil, a prevalência fica em cerca de 0,4 a 0,7%, sendo que 82% das mulheres grávidas vivendo com HIV tem acesso a medicamentos antirretrovirais para prevenir a transmissão do HIV para seus bebês (UNAIDS, 2019).

Figura 2 - Prevalência mundial de HIV de 1990 a 2018.



Fonte: UNAIDS. Atualização global sobre a AIDS 2019 - Comunidades no centro. 2019. Disponível em: <<https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-global-AIDS-update>>. Acesso em: 23 dez. 2019.

No Brasil, a AIDS apesar de inicialmente mais presente em populações vulneráveis, apresenta incidência crescente entre as mulheres devido à transmissão heterossexual (ARAÚJO et al., 2015). Assim, esta transmissão tornou-se a principal via de contágio do HIV desde o começo dos anos 90. Atualmente, a prevalência do

HIV é de 0,61% na população brasileira dentro da faixa etária de 15 e 49 anos de idade e 0,41%, em mulheres o que equivale a 251.584 infectadas. Um dado ainda mais preocupante é em relação à infecção de crianças com até 13 anos de idade, em que 84% dos casos são decorrentes de transmissão vertical (JORDÃO et al., 2016).

A AIDS faz parte das Doenças de Notificação Compulsória desde 1986 e o HIV desde 2014. Com isso, tem-se observado ao longo dos anos uma diminuição do percentual de casos de AIDS (BRASIL, 2019a). A epidemia no Brasil possui distintas dimensões e sofrem constantes transformações, isso se dá devido à grande desigualdade social no país. Antigamente era considerada uma epidemia restrita às metrópoles, majoritariamente masculina e prevalente, sobretudo, na população homossexual, além de indivíduos que possuíam hemofilia. Atualmente o cenário da doença toma o sentido da interiorização e heterossexualização (BRITO 2001; MARANHÃO 2018; BRASIL, 2018a; BRASIL, 2019a).

Segundo dados disponíveis, no período compreendido entre 1980 a 2019, foram identificados 966.058 casos de AIDS no Brasil. A média anual de novos casos registrados nos últimos cinco anos foi de 39 mil. Embora seja um número elevado, observa-se diminuição no número anual de novos casos desde o ano de 2013. Quanto à distribuição, atualmente, as regiões Sudeste e Sul são as que possuem maior número de casos (BRASIL, 2019b). Vale ressaltar que o número de casos identificados durante todos esses anos é inferior ao que condiz a realidade, tendo em vista o grande número de casos subnotificados. Vale ressaltar ainda, que as regiões Sul e Sudeste possuem um maior aparato tecnológico, o que lhes permite uma maior taxa de identificação dos casos comparada a outras regiões. (BRASIL, 2018a; BRASIL, 2019b).

Quanto às mulheres, no mesmo intervalo de tempo, observou-se que houve um percentual de 86,5% de infecção heterossexual e 1,4% homossexual ou bissexual, o que indica que, de fato, as mulheres são mais infectadas pela via heterossexual e o crescimento das infecções por essa forma de transmissão reflete diretamente nos casos de mulheres infectadas (GRANGEIRO 2015; DE SOUZA, et al., 2016; BRASIL, 2019b).

De fato, desde o início da descoberta da doença os casos em heterossexuais vêm aumentando e com o passar dos anos houve maior estabilização. Junto a isso, tem-se uma diminuição dos casos de infecção entre os usuários de drogas injetáveis.

Isso pode ser explicado pelo aumento das políticas de conscientização do governo, bem como medidas educativas, dentre milhares de ações governamentais para frear a epidemia da AIDS (CABRAL, 2015; BRASIL, 2019a).

Os dados evidenciam que a transmissão vertical também vem decaindo ao longo dos anos, sobretudo graças às políticas educacionais e ao uso de tecnologias que permitem a identificação das mães portadoras, sendo possível a prevenção da transmissão no parto e pós-parto (PIMENTA et al., 2015; BRASIL, 2019a).

De acordo com dados do SINAN, de janeiro de 2007 a junho de 2019 em um total de 207 mil casos notificados, 69% eram em homens e 31% em mulheres, tendo-se uma proporção de 2,6 (M:F), onde 52,7% dos casos eram pessoas com idade entre 20 e 34 anos. Em uma faixa de tempo maior, de 1980 a 2019, 65,6% dos casos registrados eram em homens e 34,4% em mulheres. Nos últimos 10 anos observou-se uma tendência de diminuição dos casos em mulheres, sendo que de 2008 a 2018 houve redução de 38,2% (BRASIL, 2019b).

Os casos em menores de cinco anos podem também ser utilizados para monitorar os casos de transmissão vertical do HIV. Nos últimos anos houve uma queda de 47,2% no índice médio do país nessa faixa etária que foi de 3,6 casos por 100.000 habitantes em 2008 para 1,9 casos por 100.000 habitantes em 2018 (DE HOLANDA, 2015; PAIVA, 2019; BRASIL, 2019b). Em todas as regiões observou-se queda no índice de detecção em menores de cinco anos, sendo a maior queda apresentada para a região Sul, que é uma das regiões mais afetadas (BRASIL, 2019b).

No Brasil entre 2000 e 2019 foram notificadas 125.144 gestantes portadoras do HIV, sendo a maior parte da região Sudeste do país (38,1%). Durante um intervalo de 10 anos houve aumento de 38,1% na taxa de detecção de HIV em gestantes (BRASIL, 2019b). Isso se dá, sobretudo, pelo aumento do diagnóstico pré-natal, diminuindo, dessa forma, os casos de transmissão vertical do HIV (DE HOLANDA, 2015; BORBA, 2018).

A faixa etária predominante nos casos de gestantes infectadas, entre os anos de 2000 a 2018 é de 20 a 24 anos, com um percentual de 27,8% dos casos, segundo o SINAN. Quanto à escolaridade o que se observa, no mesmo período de tempo, é que em torno de 28,9% dos casos notificados possui da 5ª a 8ª série incompleta. Ainda, dados apontam que a proporção de casos de infecção em mulheres com ensino

médio completo tem aumentado de 10,1% em 2008 para 21% em 2018 (BRASIL, 2019b).

Nos primeiros registros de casos da doença, observou-se que era uma doença elitizada e de casos recorrentes em artistas e pessoas da mídia. Com o passar dos anos, devido às políticas de prevenção, educação e conscientização da população, observou-se que houve uma maior estabilização de casos notificados nas grandes metrópoles e a doença começou a se disseminar para as pequenas cidades (DE SOUZA, 2013; MARTINS, 2014; BRASIL, 2019a).

Dessa forma, as pequenas cidades e de menor renda passaram a ter elevado número de casos diagnosticados da doença, isso pode ser devido a fatores como menor acesso às informações, bem como menor acesso aos tratamentos já disponíveis. Apesar dos cuidados, políticas de conscientização e tratamentos atuais estarem bem disponíveis atualmente, serem distribuídos pelo governo, ainda há muita gente com falta de informação nas margens das grandes cidades, que negligenciam os cuidados a serem tomados e subestimam a gravidade da doença (SOUSA et al., 2016; MELO et al., 2018; BONES, 2018).

Desde a descoberta da AIDS (1981) até o mês de dezembro do ano de 2018, foram identificadas no Brasil 338.905 mortes associadas a AIDS. Sendo que, proporcionalmente ao número de casos, o Sudeste foi a região de maior notificação seguido da região Sul (BRASIL, 2019b).

Em relação ao Estado do Piauí, um estudo de Oliveira et al. (2020) acerca da caracterização epidemiológica dos indivíduos portadores do HIV no Estado apontou que, dentre os pacientes analisados 60% são do sexo masculino, 85% têm entre 18 e 50 anos e são majoritariamente heterossexuais. Essa elevação do número de portadores heterossexuais corrobora os resultados apresentados por Alencar e colaboradores (2016) em sua análise da tendência epidemiológica de exposição sexual no Piauí compreendido entre os anos de 1987 a 2013. No mesmo estudo, foi demonstrado também um processo de “pauperização” entre os indivíduos acometidos pelo HIV no Piauí, com números cada vez maiores de indivíduos infectados com pouca ou nenhuma escolaridade e com baixa renda (ALENCAR, 2016; OLIVEIRA et al., 2020).

Dentro do perfil dos portadores, identifica-se uma relevante associação entre a adesão à terapia antirretroviral e a baixa renda familiar, demonstrando que quanto

maior o nível de escolaridade, melhor é a percepção das pessoas e o acesso às informações referentes à prevenção e ao tratamento. A não adesão é um desafio e uma ameaça tanto para a saúde individual como para a saúde pública (MENEZES, 2018). Os dados obtidos no estudo de Oliveira et al. (2020) demonstram ainda um aumento na incidência do vírus em indivíduos de menor faixa etária, tal como o crescimento do número de mulheres infectadas. O perfil reportado das portadoras são: jovens entre 12 a 35 anos, com baixa escolaridade, vivendo com companheiro, residentes em área urbana, com renda entre 1 e 2 salários mínimos e que já utilizaram droga ilícita e endovenosa (SILVA et al., 2016).

A partir dos aspectos ressaltados, observa-se que o perfil dos portadores hoje, atinge camadas com maiores vulnerabilidades da população nos diversos aspectos sociais e econômicos, apresentando características como interiorização, pauperização, público mais jovem, entre outras. Assim, o profissional de saúde deve atentar para estes aspectos e considerar a realidade e as necessidades desses indivíduos na perspectiva da integralidade e equidade da assistência de forma que contribua para o processo de adesão ao tratamento e para a viabilização dos direitos sociais (GOMES; LIMA; CARVALHO, 2019).

2.3 ESTRUTURA E REPLICAÇÃO DO HIV

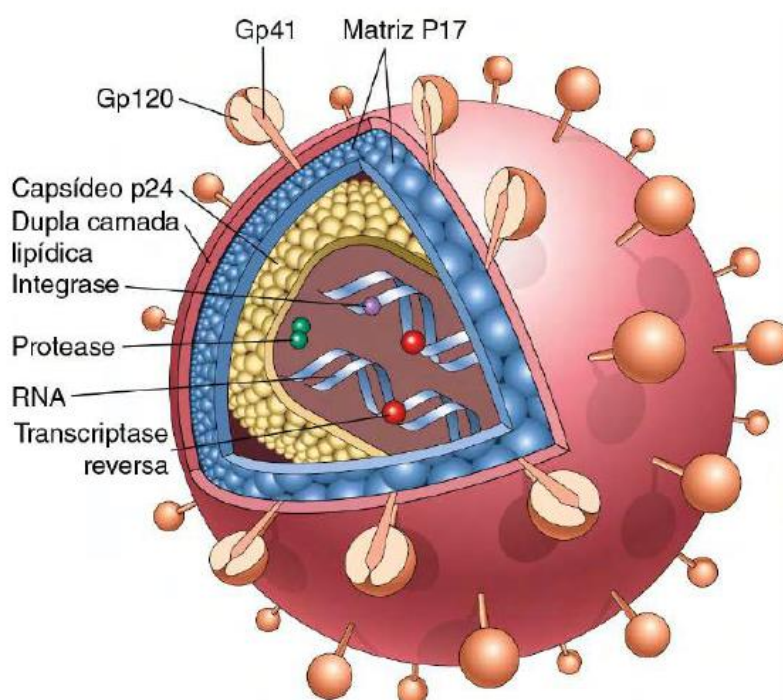
O HIV em seu mecanismo patológico afeta principalmente o sistema imunológico, prejudicando as defesas do organismo, deixando-o suscetível. Dessa maneira, o indivíduo acaba manifestando a AIDS (RODRIGUES, 2017).

Existem variações do HIV, entretanto os tipos HIV-1 e HIV-2 são os considerados agentes etiológicos da AIDS (ROSA et al., 2016). O HIV-1 é mais endêmico e virulento quando comparado ao HIV-2, sendo as semelhanças no genoma entre HIV-1 e HIV-2 de 40%. Ambos estão presentes majoritariamente na África Ocidental (FERREIRA, 2010).

A estrutura molecular do retrovírus HIV possui forma arredondada, recoberto externamente pelo envelope lipoprotéico onde se encontram localizadas as glicoproteínas Gp120, responsáveis pela fixação do vírus à célula hospedeira LTCD4, as glicoproteínas Gp41 que encontram-se ligadas à Gp120 atravessando o envelope

lipoprotéico possuindo uma porção interna. No envelope viral tem-se a matriz proteica constituída pela proteína p17 e a camada denominada capsídeo viral onde se localiza a proteína p24 (Brasil, 2016). Essa estrutura guarda o genoma viral formado por duas fitas simples de RNA e enzimas como a protease (Pt), integrase (It) e transcriptase reversa (Tr) (RODRIGUES, 2017). A estrutura completa do HIV está representada na Figura 3.

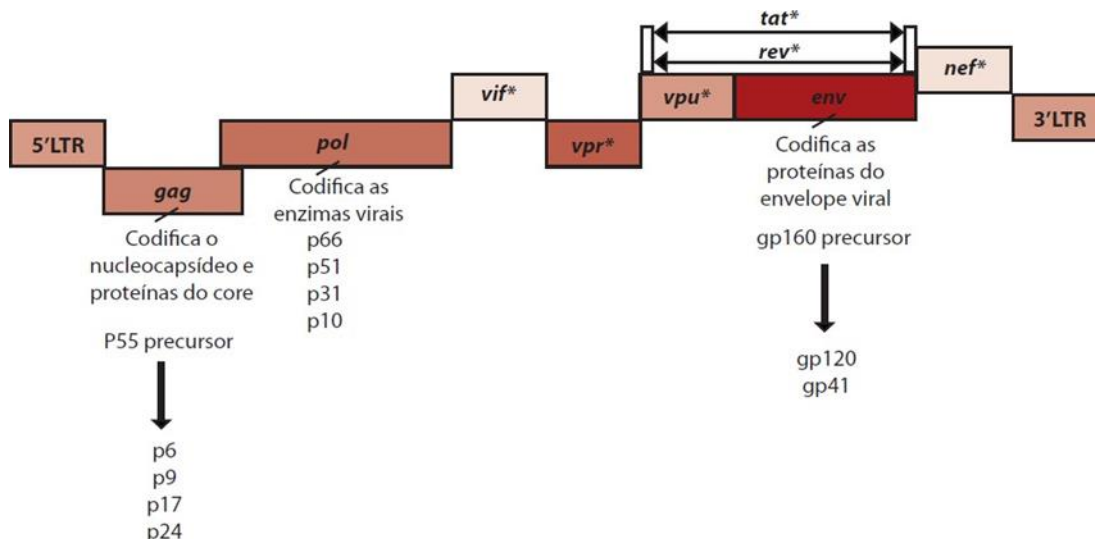
Figura 3 - Estrutura do HIV.



Fonte: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. (Eds.). ROBBINS E COTRAN: Patologia – bases patológicas das doenças. 9. Ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2016. 1458 p.

Os genes principais que constituem o genoma viral são *gag*, *pol* e *env* (Figura 4). Os genes *gag* e *env* são responsáveis por codificar as proteínas estruturais e o gene *env* as glicoproteínas virais, o gene *pol* codifica as enzimas virais. Além desses, há a presença de outros genes chamados regulatórios como *nef*, *rev*, *tat* e genes acessórios, *vpr*, *vif* e *vpu*, essenciais para funções como transporte do ácido desoxirribonucleico (DNA) para a célula hospedeira, controle de produção viral e imunossupressão reduzindo os níveis de antígenos MHC-I e MHC-II e LTCD4 (FERREIRA, 2010).

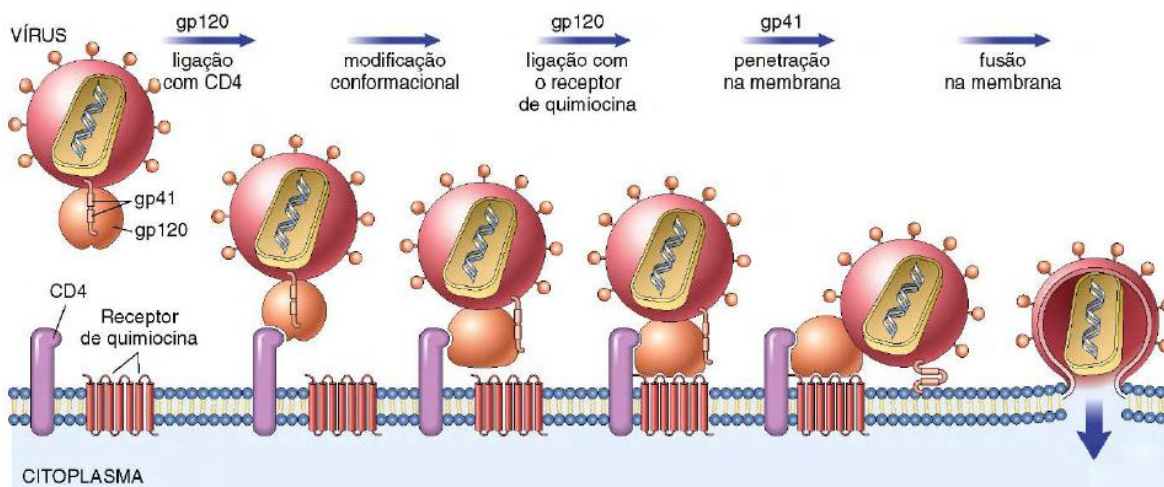
Figura 4 - Genoma do HIV-1 e as respectivas proteínas que cada gene codifica.



Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/node/57787>>. Acesso em: 25 mar. 2020.

O ciclo de vida do HIV é dependente da invasão de células do sistema imunológico como LTCD4, macrófagos e células dendríticas (COELHO et al., 2018). A infecção destas células tem início quando ocorre a ligação da Gp120 ao receptor LTCD4. Esta ligação desestabiliza a Gp120 e expõe a alça V3 da Gp120 permitindo sua interação com correceptores de membrana da célula hospedeira como o CCR5 ou CXCR4 (receptores de quimiocinas) no caso dos LTCD4, isto permitirá a fusão da membrana à célula hospedeira (BEZERRA, 2018). O capsídeo penetra a célula liberando o seu RNA viral no citoplasma e a transcriptase reversa é ativada para sintetizar uma fita de DNA complementar (cDNA) à fita simples de RNA viral, que posteriormente é degradada pela ação RNase H da Tr (FERREIRA, 2019; FIGIEL et al, 2018). A representação do mecanismo de entrada viral do HIV na célula humana é mostrada na Figura 5 (KUMAR et al., 2016).

Figura 5 - Mecanismo de Entrada Viral na célula humana.



Fonte: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. (Eds.). ROBBINS E COTRAN: Patologia – bases patológicas das doenças. 9. Ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2016. 1458 p.

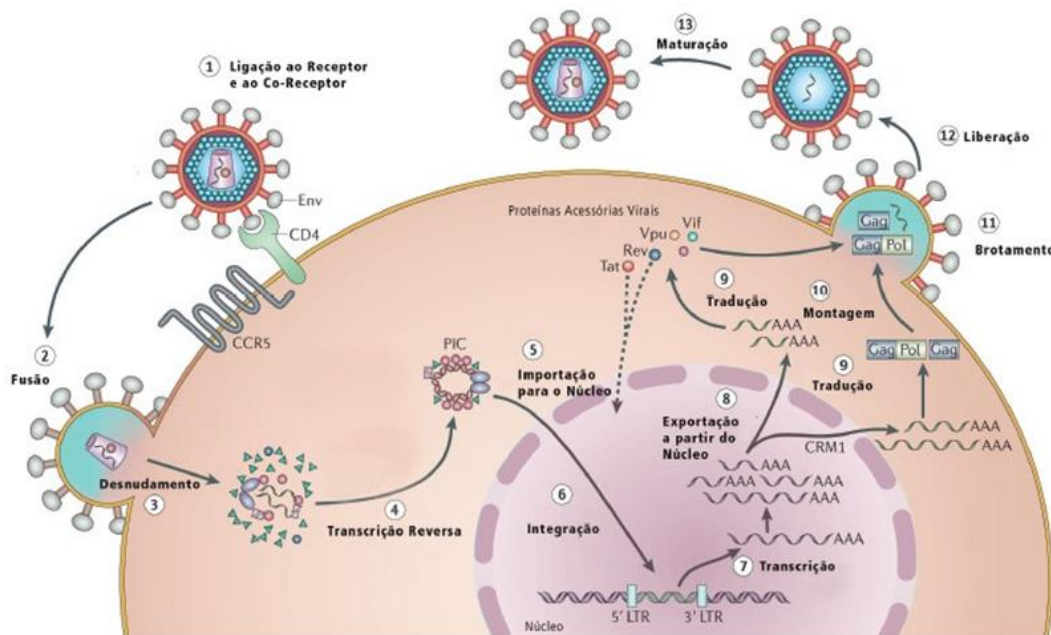
O cDNA é convertido em fita dupla pela ação da polimerase da Tr, é então levado até o núcleo através da ação da integrase (It), responsável por integrar o DNA de fita dupla viral ao genoma humano, dando origem a uma forma de DNA pró-viral (ZICARI et al, 2020).

A síntese proteica é controlada pelo vírus e o DNA pró-viral pode ser replicado e dar origem ao RNA mensageiro, que será usado para sintetizar proteínas e o genoma viral. Tat e rev são as primeiras proteínas a serem produzidas e exercem a função de aumentar a replicação viral. O RNA deixa o núcleo para o citoplasma, neste local são sintetizadas grandes moléculas de proteínas precursoras *gag* e *gag-pol* que serão clivadas sequencialmente pela ação da protease. A *pol* é sequencialmente clivada para gerar as enzimas integrase, protease, transcriptase reversa e ribonuclease, *gag* é clivada em p17, p24 e p15 e em polipeptídeos estruturais do capsídeo (GONÇALVES, 2018).

As proteínas e o genoma viral recém-sintetizados recebem o capsídeo e se aproximam da membrana celular humana, onde serão incorporadas a bicamada lipídica e as glicoproteínas Gp120 e Gp41 presentes na composição do envelope celular. Atravessam então a membrana celular humana por brotamento. Essa partícula ainda é imatura, sendo necessárias novas clivagens proteicas para atingir a maturação e passar para um estado infectante, atingindo assim novas células

humanas (GONÇALVES, 2018). O ciclo de replicação do HIV na célula humana está representado em detalhes na Figura 6.

Figura 6 - Ciclo de replicação do HIV na célula humana.



Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/node/57787>>. Acesso em: 25 mar. 2020.

A infecção pelo HIV ativa as células do sistema imunológico que produzem seus anticorpos. Tais anticorpos em conjunto ao genoma viral e proteínas virais são utilizados como marcadores para testes de diagnóstico em infectados pelo HIV (Brasil, 2016).

2.4 DIVERSIDADE GENÉTICA E SUBTIPOS DO HIV

Os dois tipos de HIV (HIV-1 e HIV-2) identificados como agentes etiológicos da AIDS diferenciam-se em parâmetros de dispersão, patogenicidade, transmissibilidade, evolução da doença e susceptibilidade às drogas (REN et al., 2012; LEMEY et al., 2013).

O HIV-1 possui ampla distribuição mundial, causando a maioria dos casos mundiais de AIDS, enquanto o HIV-2 é endêmico na África Ocidental. Além disso, o HIV-2 é menos virulento e transmissível (heterossexual e verticalmente) que o HIV-1, e está relacionado a um longo período de latência e desenvolvimento tardio da doença (WIGG, 2008).

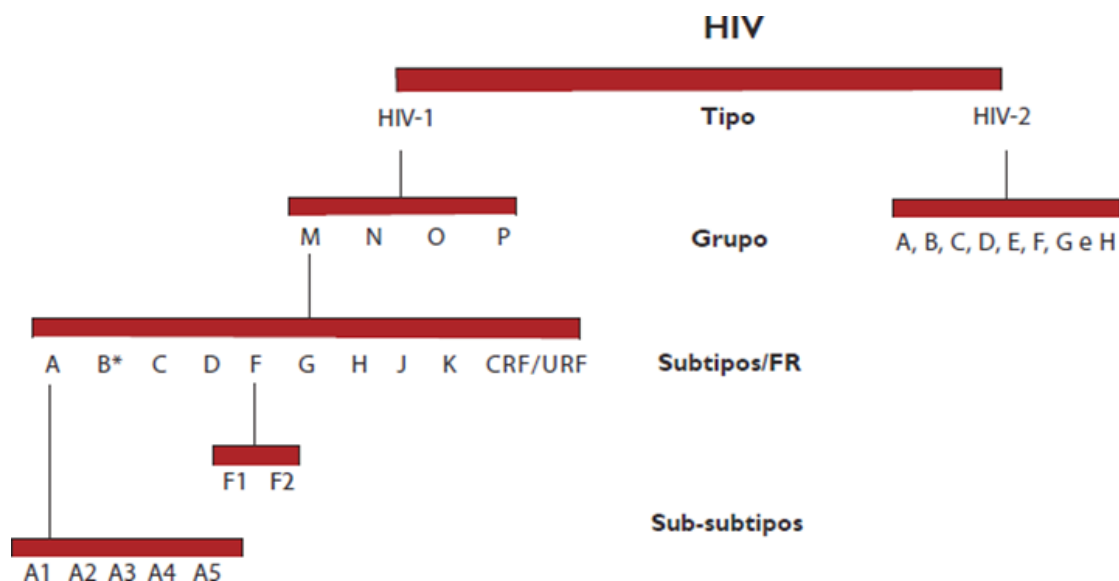
Até meados dos anos 90 a variabilidade genética do HIV-1 era desconhecida, no entanto, com o avanço das técnicas de biologia molecular, foi realizado o sequenciamento total do genoma viral, possibilitando a classificação em grupos, subtipos, subsubtipos, formas recombinantes circulantes (CRFs) e formas únicas circulantes (URFs) (NEILSON et al., 1999)., conforme é representado na Figura 07.

A identificação dos grupos diz respeito a linhagens bastante diferentes do vírus, que foram descobertos através de análise filogenética, totalizando quatro grupos existentes: M (*main/major*), O (*outlier ou atípico*) - mais divergente entre os grupos e com baixa reatividade ao ensaio ELISA, N (*new ou non-M/non-O*) e o Grupo P descoberto recentemente (PLANTIER et al., 2009; LAL, 2015). O grupo M compreende nove subtipos genéticos puros destinados pelas letras A, B, C, D, F, G, H, J e K. Alguns subtipos do grupo M subdividem-se, em virtude de uma identificação mais específica de suas estruturas filogenéticas. As variantes dos subtipos A e F são ainda categorizadas como subsubtipos A1 ao A5 e F1 e F2, respectivamente (PINTO; STRUCHINER, 2016).

Sabe-se também que uma porcentagem de cepas de HIV-1 é composta por mais de um subtipo e que atingiram proporções epidêmicas. Algumas destas cepas têm sido identificadas em vários indivíduos, sendo designados como Formas Circulantes Recombinantes (CRFs). Além deste conjunto, existem as Formas Recombinantes Únicas (URFs) que são formas recombinantes entre os subtipos, mas que são encontradas em apenas um indivíduo infectado (HEMELAAR, 2013).

Em relação ao HIV-2, descrevem-se oito subtipos: A, B, C, D, E, F, G e H que são representados na Figura 7. Embora ainda não estabelecida, especula-se a possibilidade de variantes virais possuírem diferentes índices de transmissibilidade e/ou patogenicidade (IBE, 2010).

Figura 7 - Representação esquemática da variabilidade genética do HIV.



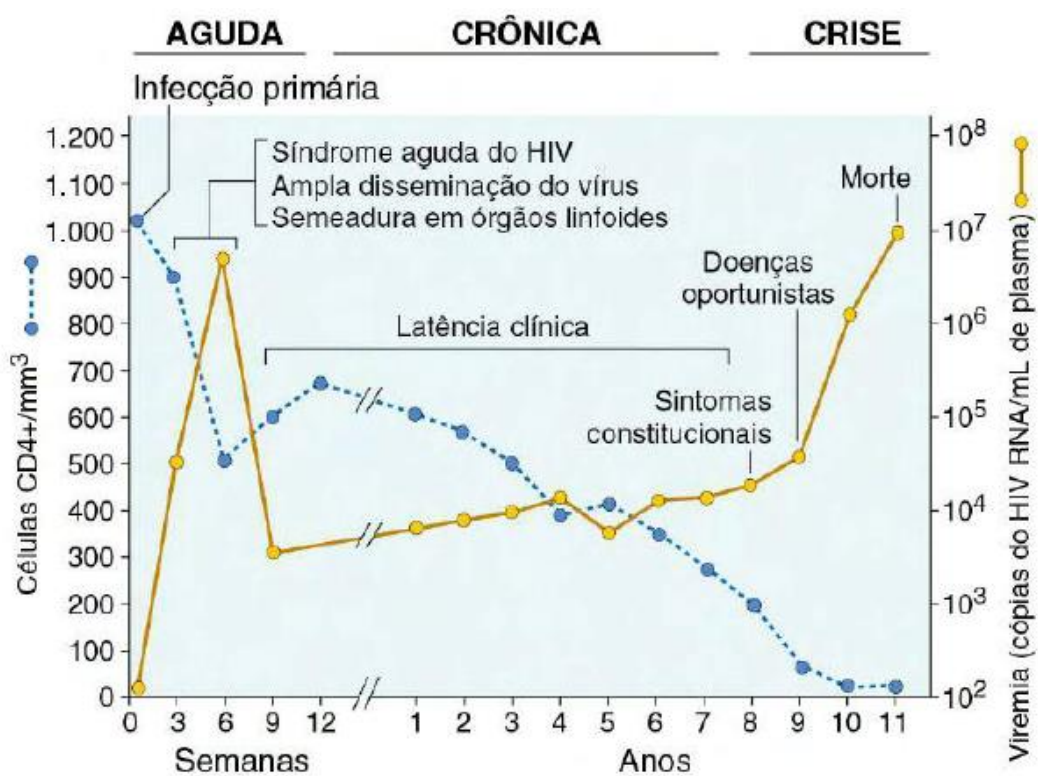
Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/node/57787>>. Acesso em: 25 mar. 2020.

No início de 2020, pesquisadores americanos anunciaram a descoberta de um novo subtipo de HIV. Na publicação, os pesquisadores afirmam que encontraram o vírus em uma amostra de sangue coletada em 2001 na República Democrática do Congo. A nova variante do vírus recebeu o nome de HIV-1, grupo M, subtipo L. No entanto, não há estudos indicando se o novo subtipo de HIV é resistente aos tratamentos ou métodos de prevenção disponíveis. Além disso, sabe-se que o novo subtipo de HIV ainda é raro, muito pouco propagado e restrito à África Central (YAMAGUCHI et al., 2020).

2.5 EVOLUÇÃO NATURAL DA DOENÇA

A evolução natural da doença provocada pelo HIV é distribuída de acordo com a concentração de LTCD4 e carga viral do paciente. De acordo com o gráfico mostrado na Figura 8, as fases dividem-se em: fase de infecção aguda, estágio de latência (fase assintomática), AIDS e um último estágio descrito por defeitos na pele e mucosa, além de déficit imune sistêmico. As terapias utilizadas atualmente são as principais ferramentas para se evitar o alcance desse último estágio que é considerado crítico ao paciente (KUMAR et al., 2010).

Figura 8 - Comparação do nível de células LTCD4 com a carga viral do paciente ao longo do desenvolvimento da doença.



Fonte: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. (Eds.). ROBBINS E COTRAN: Patologia – bases patológicas das doenças. 9. Ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2016. 1458 p.

Os sintomas costumam aparecer entre 2 a 4 semanas após a exposição ao vírus e permanecem por cerca de 2 semanas, manifestando-se através de mialgias, adinofagia, febre, adenomegalias, exantemas e enantemas, ulcerações

muco-cutâneas, hepatoesplenomegalia. Nesse estágio, o paciente apresenta elevada viremia e com isso, resposta imune intensa, sendo um quadro clínico autolimitado. Devido a essa elevada viremia, não é recomendado o início da terapia nesse momento, visto que se trata de um vírus com facilidade de mutação e desenvolvimento de resistência (TRIGO et al., 2016).

No início, os LTCD4 tendem a aumentar devido à replicação viral intensa (Figura 8), promovendo rápida disseminação do vírus no organismo antes que o Sistema Imune seja capaz de neutralizá-lo, mas logo a concentração de LTCD4 decai e elevam-se os níveis de linfócitos T citotóxicos específicos. Nesse momento, a carga viral entra em um estágio de platô e inicia-se o período de latência (DOITSH et al., 2017).

No segundo estágio, também conhecido como fase assintomática ou fase de latência, há o aparecimento de linfadenopatia generalizada e indolor, decorrente da infiltração dos vírus para o interior das células, o que justifica a diminuição da carga viral no final do primeiro estágio. Nessa fase, a abordagem clínica do paciente gira em torno do conhecimento das principais comorbidades e medicamentos utilizados pelo paciente, de forma a detectar riscos de evolução para a fase de desenvolvimento da doença (BRASIL, 2018b).

Com isso, busca-se construir a história clínica prévia, pesquisando condições, como: hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), diabetes, doenças renais, hepáticas, intestinais, pulmonares e as sexualmente transmissíveis. Além disso, o conhecimento em torno dos hábitos diários e o entendimento sobre a doença. Nesse estágio, o paciente deve ser monitorado através da quantificação de LTCD4, pois a extrema queda dessas células pode desencadear a AIDS, que se caracteriza por uma fase crítica para o paciente (BRASIL, 2018b).

A contagem de LTCD4 considerada segura para o paciente é acima de 350 células/mm³. Nesse momento, as infecções mais recorrentes são bacterianas, como as que acometem o sistema respiratório, incluindo a tuberculose e forma pulmonar cavitária. Com a evolução da infecção, podem ocorrer sintomas referentes à febre baixa, cefaleia, fadiga, sudorese, lesões da cavidade oral, alterações neurológicas, infecções oportunistas. Nessa fase, a contagem de linfócitos decai a valores entre 200 e 300 células/mm³ (BRASIL, 2018b).

O monitoramento de LTCD4 na fase assintomática indica o melhor momento para o início da terapia retroviral. A queda dessas células abaixo do valor estabelecido como seguro, indica que o paciente inicia um estado de imunodeficiência que favorece a proliferação do vírus tendo como consequência o aumento da carga viral, estabelecendo a condição de AIDS, estágio mais evitado pelos profissionais de saúde que acompanham tais pacientes (VIJAYAN et al., 2017).

O aparecimento de infecções oportunistas e processos neoplásicos são característicos do surgimento da AIDS. Isso ocorre devido ao sistema imunológico do paciente encontrar-se deprimido, permitindo maior facilidade para o contágio de infecções, como: pneumonia, salmonelose, toxoplasmose, meningite, tuberculose e retinite. Infecções oportunistas do sistema nervoso central (SNC), como meningite criptocócica, toxoplasmose cerebral e meningite tuberculosa, são uma das principais causas de morbimortalidade em indivíduos HIV positivos (RACHID et al., 2017).

Como mostra o gráfico da Figura 8, o estágio que precede a morte do paciente caracteriza-se fundamentalmente pela contagem de LTCD4 que decaem a valores inferiores a 300 células/mm³ e, automaticamente, a reta de viremia no plasma do paciente eleva-se devido a uma nova proliferação viral. Tal fato favorece o surgimento de doenças oportunistas que contribuem para a piora do quadro clínico do paciente o levando a morte, destacando-se, mais uma vez, a importância do monitoramento desses valores para garantir qualidade de vida ao paciente (REZER et al., 2013).

O organismo de indivíduos contaminados pelo HIV também fica mais predisposto a desenvolver neoplasias, as quais são mais recorrentes os linfomas não-Hodgkin, sarcoma de Kaposi e o câncer no colo do útero. Além das infecções e neoplasias que podem vir a se desenvolver no paciente, o próprio HIV pode desencadear dano direto a órgãos e promover processos inflamatórios, causando doenças como miocardiopatia, neuropatia e nefropatia que podem perdurar em todo o desenvolvimento da infecção. Em pacientes com manifestações oportunistas, a terapia com antirretrovirais pode promover a piora dos sintomas de forma paradoxal, devido a síndrome inflamatória da reconstituição imune (IRIS). (BRASIL, 2017b).

A IRIS pode se apresentar como uma doença autoimune através do hipertireoidismo, podendo ocorrer entre 2 a 12 semanas após o início da terapia antirretroviral. Alguns estudos estimam que essa síndrome aconteça em cerca de 10% dos pacientes que iniciam a terapia, aumentando a estimativa para 25% quando se

refere a pacientes com valores de LTCD4 menores que 50 células/mm³. O tratamento para IRIS inclui a terapia das doenças oportunistas que são as principais desencadeadoras dessa síndrome, além da continuação da terapia antirretroviral (RACHID et al., 2017).

2.6 GENOTIPAGEM E MUTAÇÃO DE RESISTÊNCIA AOS ANTIRRETROVIRAIS

O genoma do HIV-1 é constituído de duas cópias de fitas simples e idênticas de ácido ribonucleico (RNA) com fases de leitura abertas que codificam diversas proteínas estruturais (BENTO, 2016). Com o início da identificação do HIV-1, originaram-se estudos para o desenvolvimento de um tratamento eficaz e seguro, que seja apto para cessar a replicação do vírus. No entanto, um dos desafios encontrados foi o desenvolvimento de resistência do HIV-1 aos medicamentos que constituem a TARV (MIRAPALHETE et al., 2018).

O HIV-1 é dividido em genótipos conforme as suas características genéticas. No Brasil, o subtipo B é o mais prevalente, seguido das formas recombinantes B/F1, com alguns casos de subsubtipo F1, subtipo C, D e B/C, esse vírus possui uma elevada taxa de mutação, o que pode ter correlação com o aparecimento de variações de resistência aos medicamentos que fazem parte da TARV, o que acarreta em dificuldades no desenvolvimento de tratamentos mais eficazes com a utilização de um número menor de drogas e, de preferência, de uma única classe de medicamentos (MIRAPALHETE et al., 2018; BENTO, 2016).

A introdução da TARV promoveu um declínio significativo da mortalidade e um aumento relevante da sobrevivência das pessoas que vivem com AIDS. Contudo, devido a inúmeros fatores, o tratamento em longo prazo pode favorecer o aparecimento de resistência, o que compromete a ação dos fármacos antirretrovirais resultando em falha terapêutica. Quando há suspeita de aumento de carga viral (falha virológica), recomenda-se a realização de testes de genotipagem para o HIV-1 (BENTO, 2016). De acordo com o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em adultos, a genotipagem é recomendada em alguns casos no pré-tratamento e, principalmente, como mecanismo de detecção de resistência aos antirretrovirais. Disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS) na Rede Nacional de

Genotipagem (Renageno), esse teste permite a escolha de esquemas antirretrovirais com maiores chances de supressão viral, fundamentado na identificação de mutações de resistência, além de possuir a melhor relação custo-efetividade (BRASIL, 2018b).

Os testes de genotipagem detectam as mutações relacionadas com a resistência a antirretrovirais, assim, em caso de falha virológica identifica-se o perfil de resistência genotípica do vírus (MIRAPALHETE et al., 2018). Essas mutações estão frequentemente associadas à baixa adesão ao tratamento com antirretrovirais, sendo o principal determinante da falha terapêutica (OLIVEIRA, 2019). A resistência viral adquirida é a consequência imediata da má aderência ao tratamento, promovida pela elevação de subpopulações resistentes aos antirretrovirais decorrentes de níveis séricos baixos dos medicamentos (BRASIL, 2018b).

A genotipagem auxilia na elaboração do esquema de resgate com maior chance de supressão viral, atenuando a chance de acúmulo progressivo de mutações e do desenvolvimento de uma ampla resistência aos antirretrovirais. Além disso, proporciona o uso de medicamentos ativos por mais tempo, previne trocas desnecessárias de antirretrovirais, previne toxicidade de medicamentos inativos e possui a melhor relação custo-efetividade do tratamento (BRASIL, 2018b).

Em geral, assim que confirmada a falha virológica deve-se realizar o teste de resistência aos antirretrovirais para pacientes em que a última carga viral foi superior ou igual a 1.000 cópias/mL, com o intuito de orientar a escolha do próximo esquema de tratamento. Além disso, o teste deve ser realizado durante a utilização do esquema vigente pelo paciente mesmo que falho ou dentro de quatro semanas da interrupção do tratamento, para que as mutações de resistência sejam mantidas pela pressão dos medicamentos e assim possam ser observadas. Assim, o teste de genotipagem deve ser feito sob pressão do fármaco para aperfeiçoar a sua sensibilidade (FERNANDES, 2017). Segundo Brasil (2018b), os critérios utilizados para a realização do teste de genotipagem pela Renageno são:

- Falha virológica confirmada em dois testes laboratoriais consecutivos de CV-HIV, com intervalo de quatro semanas entre eles;
- CV-HIV superior ou igual a 1.000 cópias/mL;
- Uso regular de TARV por pelo menos seis meses.

Há atualmente cerca de 200 mutações associadas à resistência aos

antirretrovirais, abrangendo mutações primárias e secundárias. Os resultados dos testes de genotipagem são interpretados mediante perspectivas individuais, utilizando listas de mutações ou banco de dados contidos em computadores que aplicam regras que classificam o vírus em: susceptível, baixo grau de resistência, resistência intermediária e alto grau de resistência. O valor preditivo negativo do teste é baixo, contudo, o valor preditivo positivo é alto. Assim, quando há notificação de resistência há forte indício de que o antirretroviral não será efetivo (FERNANDES, 2017).

2.7 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TARV) E SUAS CLASSES

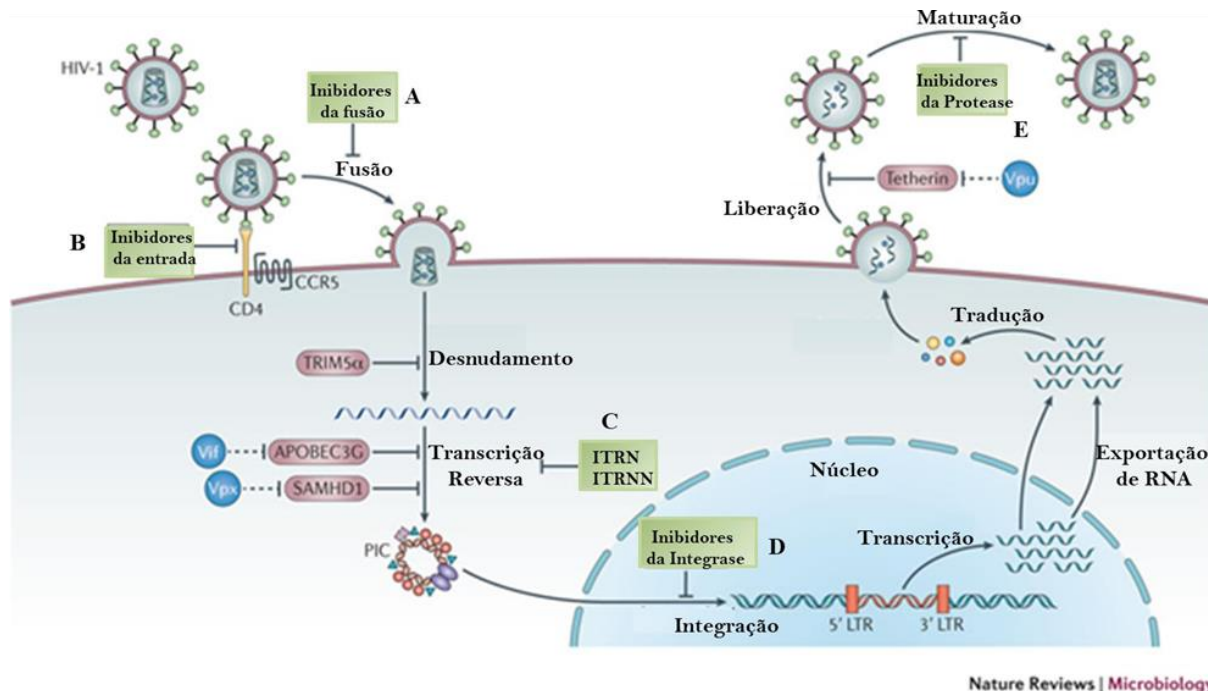
A TARV é um tratamento contínuo que não tem por objetivo curar o paciente, mas sim promover uma supressão viral, ou seja, manter os valores de carga viral abaixo do limite de detecção. Nele, há a combinação de três ou mais drogas, para que haja a potencialização do efeito terapêutico que atua no tratamento da infecção pelo HIV (WHO et al., 2016). As drogas utilizadas agem por diferentes mecanismos de ação, tendo como efeito a supressão da replicação viral, controlando, assim, a disseminação do vírus, evitando a diminuição da imunidade do paciente (SALDANHA et al., 2019.).

Atualmente, o TARV é a forma mais eficaz e segura para o controle do vírus dentro do organismo, servindo como uma maneira de minimizar ou evitar a progressão de um estágio para outro da doença, como a evolução para a AIDS. Reduz também a morbimortalidade, previne infecções oportunistas e a transmissão da infecção, melhorando a expectativa de vida do paciente (UNAIDS, 2019).

No Brasil, a Lei Federal 9.313/96 dispõe sobre distribuição gratuita dos medicamentos antirretrovirais para os pacientes portadores de AIDS, dessa forma, garante a eles o acesso universal ao tratamento farmacológico através do SUS (Brasil, 2010; SALDANHA et al., 2019).

Há diversas classes de antirretrovirais disponíveis para o tratamento do HIV, que atuam por diferentes mecanismos de ação dentro do ciclo de vida do vírus. A Figura 9 apresenta os diferentes alvos possíveis de inibição onde os antirretrovirais atuam.

Figura 9 - Alvos para a terapia antirretroviral durante o ciclo de vida do HIV.



Legenda: A) inibidores de fusão. B) inibidores de entrada. C) Inibidores da transcrição reversa: análogos nucleosídeos e não-análogos nucleosídeos. D) Inibidores da integrase E) inibidores da protease.

Fonte: Adaptado de - Barre-Sinoussi, F.; Ross, A. L.; Delfraissy, J. F. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol.* 11. England. p. 877-83, 2013.

No tratamento, as diferentes classes de medicamento são combinadas dentro dos esquemas terapêuticos, que incluem os seguintes grupos (ERRANTE; NASCIMENTO; REIS, 2018; SALDANHA et al., 2019):

- Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa: atuam sobre a transcriptase reversa, enzima que converte RNA viral em DNA pró-viral que será incorporado ao material genético da célula hospedeira. Tornam o DNA produzido defeituoso, impedindo a reprodução viral;
- Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa: bloqueiam a ação da transcriptase reversa, o fármaco se ligará à DNA-polimerase viral dependente de RNA;

- Inibidores de Protease: atuam em um estágio de replicação mais avançado bloqueando a ação da protease, enzima envolvida na síntese de proteínas virais, impedindo a formação de cópias celulares defeituosas;
- Inibidores de fusão: impedem a entrada do HIV nas células de defesa, o fármaco se ligará à glicoproteína Gp41 do envelope viral, alterando a conformação dela, impedindo a fusão do vírus à célula hospedeira;
- Inibidores da Integrase: bloqueia a atividade da integrase, enzima que promove a inserção do DNA viral ao DNA humano, inibindo a replicação;
- Antagonista de correceptores CCR5: impede a entrada do vírus nas células de defesa através do bloqueio dos receptores CCR5, localizados na superfície de macrófagos.

A Tabela 1 lista os principais representantes de cada classe de medicamento antirretroviral e alguns dos efeitos secundários mais comuns associados à sua utilização.

Tabela 1 - Classes, exemplos de medicamentos e efeitos secundários dos antirretrovirais da terapia anti-HIV.

CLASSE	MEDICAMENTOS (EXEMPLOS)	EFEITOS SECUNDÁRIOS
Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa	Abacavir, Didanosina, Lamivudina, Tenofovir, Zidovudina	Náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, dor abdominal, perda de apetite
Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa	Efavirenz, Nevirapina, Etravirina	Rash, náuseas, dor de cabeça, toxicidade, depressão
Inibidores de Protease	Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir; Indinavir	Náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, dor abdominal, tonturas, cansaço, aumento do colesterol
Inibidores de fusão	Enfuvirtida	Reações alérgicas, infecções respiratórias, neuropatia periférica, perda de peso
Inibidores da Integrase	Dolutegravir, Raltegravir	Dor de cabeça, insônia
Antagonista de correceptores CCR5	Maraviroc	Náuseas, diarreia, fadiga, dor de cabeça

Fonte: AIDSMAP. Tabela de medicamentos antirretrovirais. 2019. Disponível em: <<http://aidsmap.com/about-hiv/antiretroviral-drugs-chart>>. Acesso em: 16 mar. 2020. (adaptação).

A terapia antirretroviral deve ser iniciada de maneira imediata, baseada nos sinais e sintomas clínicos e na contagem de LTCD4 do paciente. No entanto, é recomendado que o tratamento seja iniciado quando a contagem de LTCD4 seja igual ou inferior a 350 céls/mm³, visto que tal situação gera melhores resultados terapêuticos sendo capaz de reduzir significativamente a mortalidade e a progressão da doença (BRASIL, 2013; ERRANTE; NASCIMENTO; REIS, 2018).

Em gestantes, o tratamento é indicado independente de critérios clínicos e imunológicos, e deve ser continuado após o parto. Além disso, o uso dos antirretrovirais deve ser iniciado a partir da 14^a semana de gestação, objetivando-se a diminuição da carga viral para evitar o risco de transmissão vertical para o feto. A utilização correta dos medicamentos é capaz de reduzir a taxa de transmissão para valores abaixo de 1% (BRASIL, 2013).

A terapêutica preferencial para gestantes que iniciarão o tratamento envolve dois medicamentos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo e nucleotídeo (ITRNt) e um medicamento inibidor da integrase (INI), geralmente são utilizados os fármacos Tenofovir (TDF) e Lamivudina (3TC) associado ao Raltegravir (RAL). Além disso, é importante salientar que o Dolutegravir, outro INI, é contraindicado na gestação, não devendo ser utilizado por mulheres que pretendem engravidar ou que não fazem uso de métodos contraceptivos eficazes.

A Tabela 2 mostra uma adaptação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, que resume os esquemas e indicações para a TARV em gestantes com AIDS (BRASIL, 2013; WHO, 2016; DE SÁ et al., 2018; BRASIL, 2019c).

Tabela 2 - Esquema de TARV para início de tratamento de gestantes diagnosticadas com HIV.

ESQUEMA PREFERENCIAL	MEDICAÇÕES ALTERNATIVAS
TDF + 3TC + RAL(a, b)	Contraindicação ao TDF: AZT
	Contraindicação ao TDF e AZT: ABC(c)
ESQUEMA ALTERNATIVO	MEDICAÇÕES ALTERNATIVAS
TDF + 3TC + EFV(d)	Quando estejam presentes aspectos de má adesão
	Para uso do EFV, é mandatória a demonstração de sensibilidade na genotipagem pré tratamento
	Contraindicação ao TDF: AZT
TDF + 3TC + ATV/r	Contraindicação ao ATV/r: DRV/r
	Contraindicação ao TDF: AZT
	Contraindicação ao TDF e AZT: ABC(c)

Legenda: (a) A partir da 14^a semana de gestação, de acordo com a situação clínica da gestante. (b) Realizar switch do RAL para DTG após término da gestação. (c) Autorizada apenas se HLA-B*5701 negativo. (d) Para uso do EFV, é mandatória a demonstração de sensibilidade na genotipagem pré tratamento.

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2019c.

Durante a TARV é necessário um monitoramento constante do paciente, principalmente para a avaliação da carga viral, efeitos adversos e para a determinação do sucesso ou falha terapêutica, a fim de fazer ajustes na terapia estabelecida. Tal monitoramento deve ser constante pois a utilização inadequada da terapia aumenta a possibilidade da instalação de doenças oportunistas, além de contribuir para a seleção de cepas do vírus resistentes aos medicamentos disponíveis (COUTINHO; O'DWYER; FROSSARD, 2018; DE SÁ et al., 2018).

2.7.1 Resistências Transmitidas

Devido à utilização progressiva de fármacos antirretrovirais no combate da infecção por HIV-1, a propagação de cepas resistentes ou mutações ligadas à resistência podem ser um problema no controle da epidemia (PAREDES et al., 2010; SOARES, 2011). A redução da eficiência dos antirretrovirais frente às cepas pode

acontecer em indivíduos mesmo sem a utilização prévia dos esquemas de tratamento, o que é conhecido como resistência transmitida, sendo verificados antes do uso de qualquer protocolo terapêutico. Essa ocorrência se deve ao fato de que, quando o paciente se infecta, ele entra em contato com população viral bastante homogênea, e não por um misto de cepas virais, em um mecanismo chamado de restrição genética durante a transmissão viral (MOURA et al., 2014; BAXTER et al., 2015). Dessa maneira, a resistência transmitida pode prejudicar a susceptibilidade aos antirretrovirais afetando as terapias de primeira linha em indivíduos não tratados (AGHOKENG et al., 2014).

A avaliação do predomínio de resistência transmitida em vários locais do mundo é realizada através da supervisão da epidemiologia molecular do HIV. A compreensão dos perfis e níveis de resistência transmitida é útil para guiar a terapêutica de pacientes de um dado local (LUZ et al., 2018). Há uma relação direta com a prevalência de resistência transmitida aos antirretrovirais ser maior em indivíduos com infecção recente, em comparação aos infectados há mais tempo. A possível explicação para esse fenômeno inclui o fato dos infectados há mais tempo terem se infectado em um período em que a exposição aos antirretrovirais era mais restrita e assim, a difusão de vírus resistentes, menos provável (PIMENTA et al., 2015; ARNOLD et al., 2017).

Um estudo realizado por Schmidt et al. (2014) envolveu cerca de 9.528 pacientes com o intuito de verificar padrões na proporção de transmissões de resistência transmitida e resistência adquirida aos medicamentos contra o HIV, além de mutações associadas ao vírus. Nos resultados, observou-se resistência ao inibidor da transcriptase reversa nucleotídeo (NRTI) detectada em 7% dos pacientes, 3% dos pacientes apresentaram resistência ao inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo (NNRTI) e 3% apresentou resistência ao inibidor de protease (PI). A presença de mutações análogas à timidina (TAMs) foi de 5%, e mutações reversíveis na posição 215 da TR foram encontradas em 3% das primeiras cepas virais analisadas em pacientes sem TARV.

A literatura vem mostrando estudos relacionados à prevalência de resistência transmitida em relação a pacientes sem tratamento, variando segundo a região (FRENTZ et al., 2012; AGWU et al., 2012). Pesquisas oriundas dos Estados Unidos e Europa revelaram que a incidência do HIV-1 disseminado contendo uma ou mais

resistência adquirida aos medicamentos (RAMs) em indivíduos sem tratamento varia normalmente de 5 a 15% (GERETTI et al., 2007; CASTOR et al., 2012).

A resistência transmitida tem sido observada de forma mais frequente em inibidores da transcriptase reversa não nucleosídica de primeira geração e nos inibidores da transcriptase reversa nucleotídica, com uma prevalência de resistência transmitida menor para inibidores da protease (CASTRO et al., 2013; SNEDECOR et al., 2013). Diante disso, o recomendado é que seja feito no momento do diagnóstico ou antes do início da terapia antirretroviral, o teste de resistência no cenário de infecção aguda ou crônica (THOMPSON et al., 2012; LUNDGREN et al., 2013).

Com o passar dos anos, países com recursos limitados passaram a considerar resistência transmitida como agravo de saúde emergente, por mais que os dados relacionados à vigilância que estão disponíveis sejam limitados (AGHOKENG et al., 2011; REYNOLDS et al., 2012).

Nesses locais, a TARV foi inserida e gerou grande impacto na morbidade da população, porém, em relação ao acesso aos métodos e estratégias de controle virológico percebe-se certa inferioridade em comparação aos disponíveis em países ricos. Quando não há monitoramento laboratorial moderno, aumentam as chances para o surgimento e propagação do HIV-1 resistente a medicamentos, dado o largo intervalo de tempo entre o início da falha virológica e os desdobramentos clínicos subsequentes. Em geral, a prevalência de resistência transmitida em países com recursos limitados possui ligação direta com o número de anos desde que os programas de implantação de TARV foram iniciados (FRENTZ et al., 2012).

No Brasil, um estudo realizado por Soares (2011) teve por objetivo a análise da prevalência de resistência aos antirretrovirais transmitida e a observação da diversidade genética do HIV-1 em 297 amostras coletadas nas cinco regiões do país: norte (47 amostras – Manaus-AM), nordeste (47 amostras – Salvador-BA), centro-oeste (47 amostras - Brasília), sudeste (47 amostras – Rio de Janeiro-RJ; 33 amostras – Santos-SP) e sul (31 amostras – Itajaí-SC; 45 amostras – Porto Alegre - RS). Os resultados apresentaram 69 mutações de resistência transmitida em 36 pacientes. Em relação à prevalência nacional de mutações do HIV-1, os resultados apontaram para 12,1% de mutação de resistência transmitida, dos quais 70,8% foram do subtipo B, 15,5% do subtipo C, 6,4% do subtipo F, 4,0% do subtipo BF, e 3,0% do subtipo BC.

2.8 TRANSMISSÃO VERTICAL E FATORES DE RISCO PARA O BINÔMIO MÃE-FILHO

Desde o surgimento dos primeiros casos de AIDS houve um processo de feminização da síndrome, caracterizado pelo aumento de casos em mulheres, incluindo as em idade fértil, acarretando aumento do número de bebês expostos ao vírus (MEIRELLES; LOPES; LIMA, 2016). No Brasil, desde o ano de 2000 foi recomendado pelo Ministério da Saúde que os casos de gestantes portadoras de HIV deveriam ser notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (MEIRELLES; LOPES; LIMA, 2016).

Esse processo de exposição dos recém-nascidos ao vírus chama-se transmissão vertical ou transmissão materno-infantil e pode ocorrer em diferentes momentos como durante a gestação (intrauterino), durante o trabalho de parto (intraparto) e no processo de amamentação (pós-parto) (SILVA et al., 2016).

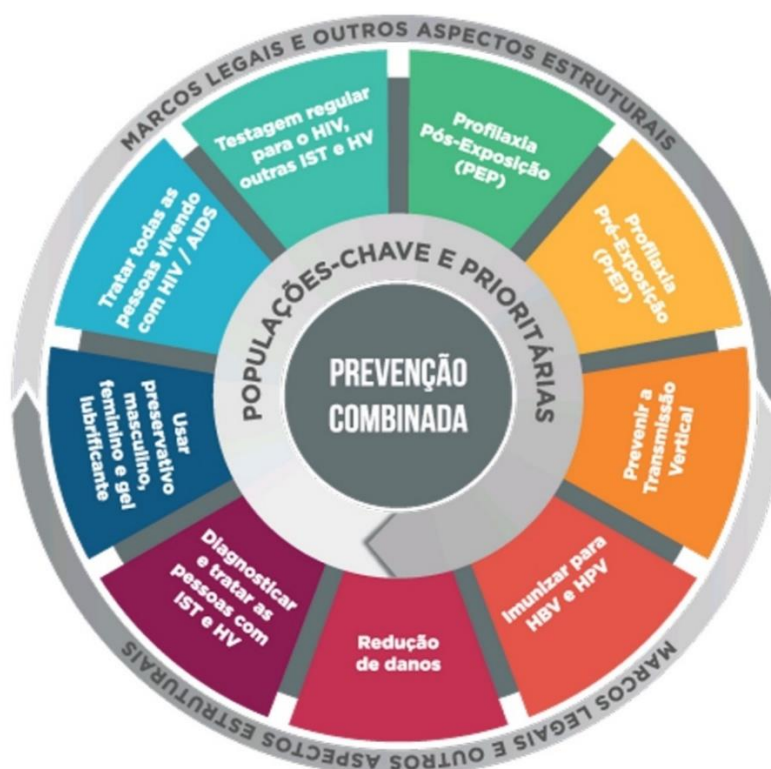
Durante a gestação, a transmissão do vírus da mãe para o bebê pode ocorrer através da placenta, onde se dá a oxigenação do sangue do feto. Durante o trabalho de parto, a passagem do recém-nascido (RN) pelo canal do parto o expõe ao sangue materno e outras secreções e, se a carga viral da gestante for desconhecida ou estiver acima de 1.000 cópias/mL, há um risco maior do RN contrair o vírus. Assim, a partir da 34ª semana de gestação deve ser realizado o exame de carga viral (CV-HIV) e de acordo com outras características, definida a via do parto para cada gestante, sendo que para gestantes com CV indetectável ou de até 1.000 cópias/mL o parto pode ser realizado por via vaginal, já para aquelas onde a CV excede este valor, recomenda-se a cesariana eletiva (FRIEDRICH et al., 2016; BRASIL, 2019c). Além da via do parto, a determinação da CV-HIV também orientará a quimioprofilaxia a ser utilizada. Em relação ao pós-parto, uma série de cuidados deve ser tomada, dentre eles destacam-se: a não amamentação e administração de fórmula láctea até o RN completar 6 meses de idade; administração da solução oral de zidovudina (AZT) ao RN nas primeiras 4 horas após o nascimento e durante as 4 primeiras semanas de vida; e em casos onde a CV da mãe é superior a 1.000 cópias/mL, administração de nevirapina (NVP) juntamente com AZT nas primeiras 48 horas de vida (BRASIL, 2019c).

No ano de 2019 o Brasil registrou 4.482 casos de gestantes infectadas pelo HIV. Destas, a maior parte pertence à faixa etária de 20 a 24 anos, com situação

socioeconômica vulnerável, possui a 5ª a 8ª série incompleta e se autodeclaram pertencentes à raça/cor parda (PIMENTA et al., 2015; SILVA et al., 2018; BRASIL, 2019b; PREVIATE, 2019). É importante ressaltar que estudos mostram o prejuízo da subnotificação relacionada ao número de mulheres em idade fértil vivendo com HIV e ao número de gestantes com HIV (MEIRELLES; LOPES; LIMA, 2016).

Diante disso, a prevenção à transmissão vertical do HIV, que é responsável por mais de 80% das infecções em crianças (SILVA et al., 2018), é ação que compõe o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais do Ministério da Saúde (Brasil, 2019c), cujo resumo de ações é mostrado na Figura 10.

Figura 10 - Mandala da Prevenção Combinada.



Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2019c.

As taxas de transmissão vertical do HIV podem variar de 15 a 45% quando não são realizadas intervenções terapêuticas. De outro modo, para pacientes em TARV e

seguindo medidas de prevenção durante o parto e a amamentação, essas taxas alcançam valores abaixo de 2% (FRIEDRICH et al., 2016). O Brasil nos últimos anos vem conseguindo reduzir significativamente a transmissão vertical do HIV, que passou de 3,6 em 2008 para 1,9 casos/100.000 habitantes em 2018 (FRIEDRICH et al., 2016; LIMA et al., 2017; BRASIL, 2019c).

A prevenção desse tipo de transmissão está relacionada à quantificação laboratorial disponível e a identificação das portadoras para o correto acompanhamento das mesmas (PREVIATI, 2019). Como mostrado na Figura 11, os principais fatores que predispõem esse tipo de transmissão são a alta carga viral da mãe (> 1000 unidades por mL), a ruptura das membranas amnióticas durante a gestação, a presença de infecção sexualmente transmissível (como sífilis e hepatite B), o parto normal e o uso de drogas (como cigarro e álcool) (SILVA et al., 2016).

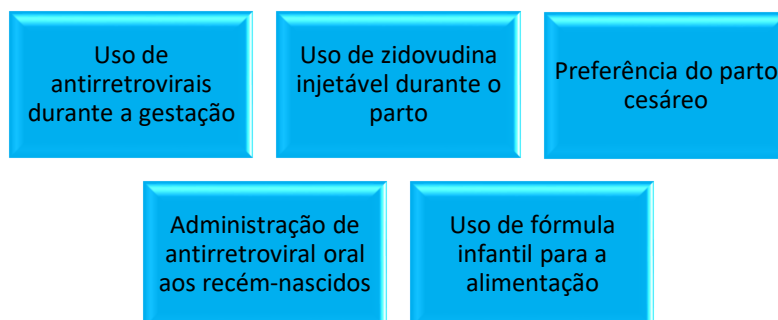
Figura 11 - Fatores que predispõem à transmissão vertical.



Fonte: Autoria própria.

Com base nas formas de transmissão vertical, as novas posturas de controle a transmissão englobam o uso de antirretrovirais durante a gestação, utilização de zidovudina injetável durante o parto como medida profilática, a preferência do parto cesáreo ao invés do normal sempre que possível, administração de antirretroviral oral aos recém-nascidos, iniciada em até 120 minutos após o nascimento, se estendendo até 30 dias e uso de fórmula infantil para a alimentação dos bebês até os seis meses de vida para evitar o ato de amamentação (SILVA et al., 2016). Tais medidas são destacadas na Figura 12,

Figura 12 - Medidas adotadas para controlar a transmissão vertical.



Fonte: Autoria própria.

Essas novas ações implementadas a fim de controlar a transmissão vertical do HIV significam um aumento na segurança e qualidade de vida das mulheres portadoras do HIV e das crianças expostas. Dentre as prerrogativas em que se baseiam as novas ações, estão que todas as mulheres, independente de condição social ou escolaridade devem ter acesso à educação sexual e a métodos contraceptivos de forma a evitar o contágio pelo vírus, e que todas as gestantes portadoras do vírus, grupo esse que inclui as portadoras com desejo de ser mãe e as que engravidaram sem saber de sua condição, devem ter acesso ao pré-natal e acompanhamento diferenciado a que têm direito.

Dessa forma, fica evidente que para alcançar a eliminação da transmissão vertical do HIV é necessário direcionar esforços também para eventos anteriores a gestação, imprescindível do ponto de vista da saúde pública. Tais ações compreendem a garantia ao acesso à saúde sexual e reprodutiva das mulheres, ou seja, a prevenção da infecção e das gestações não planejadas (BRASIL, 2019a). Todas as mulheres devem estar cientes da importância de realizar o correto acompanhamento pré-natal e do principal benefício do diagnóstico precoce que é controlar a infecção materna e a transmissão vertical (BARBOSA et al., 2016).

3 JUSTIFICATIVA

O presente estudo, intitulado: “Características epidemiológicas e moleculares da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana em gestantes no Estado do Piauí,

Brasil” foi realizado na Maternidade Dona Evangelina Rosa (MDER) visando obter informações de gestantes em relação a infecção ao HIV e resistência aos antirretrovirais, que poderão ser utilizadas para caracterização da população de gestantes e por consequência, para a elaboração e o desenvolvimento eficaz de estratégias e políticas adequadas de contenção e prevenção deste importante agravo de saúde no Piauí.

Mais especificamente, o estudo visa obter informações epidemiológicas, moleculares e de uso de antirretrovirais da infecção pelo HIV em gestantes de uma maternidade pública de referência para o Estado do Piauí, situada em área geográfica que historicamente é carente de estudos que estabeleça o número de casos de HIV na população geral e em grupos específicos. O trabalho visa ainda evidenciar possíveis obstáculos na implementação das ações de prevenção da transmissão vertical do HIV, levando em consideração a realidade local do Estado do Piauí e municípios maranhenses próximos à Teresina-PI. Desta forma alcançar um nível de maior controle e seguimento das gestantes positivas para o HIV, através da assistência integral ao binômio (mãe-conceito) e a melhoria da qualidade de vida.

4 OBJETIVO GERAL

Identificar as principais características epidemiológicas da infecção pelo HIV em gestantes atendidas em maternidade de referência no Piauí, nordeste do Brasil.

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Determinar as características demográficas, socioeconômicas, comportamentais e de saúde das gestantes atendidas em unidade materno-infantil de referência no Piauí;
- II. Estimar a prevalência de infecções pelo HIV entre gestantes atendidas em maternidade de referência no Piauí;
- III. Identificar os fatores de risco associados à infecção pelo HIV em gestantes no Piauí;
- IV. Avaliar possíveis riscos à saúde do binômio mãe-filho atendidos em maternidade de referência no Piauí;

- V. Identificar os subtipos de HIV-1 circulantes em gestantes no estado brasileiro do Piauí;
- VI. Avaliar a presença de mutações de resistências à medicamentos e, se houver, relatar o nível de resistência aos antirretrovirais para as gestantes infectadas pelo HIV-1;
- VII. Desenvolver um fluxograma de monitoramento diagnóstico e seguimento da gestante no Piauí.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 ESTUDO E AMOSTRA

5.1.1 Tipo de estudo

Este estudo caracteriza-se como prospectivo transversal, de natureza descritiva e analítica (Pereira et al., 2018).

5.1.2 Amostra e período de coleta

A população do estudo foi constituída por gestantes internadas na Maternidade Dona Evangelina Rosa no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2017, que concordaram em participar do trabalho, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE - Anexo I).

5.1.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram inclusas todas as gestantes, sem distinção de etnia, que procuraram a maternidade Evangelina Rosa do Estado do Piauí (MDER) para internação no período da pesquisa. Foram excluídas da pesquisa todas as gestantes que não se enquadravam no descritivo acima, bem como adolescente sem autorização dos pais/responsáveis e gestantes com problemas cognitivos.

5.1.4 Locais de pesquisa

Este trabalho foi desenvolvido na MDER, que é um hospital terciário de gestão estadual, primeira maternidade pública do Estado do Piauí. A MDER foi fundada em 15 de julho de 1976 e possui 248 leitos obstétricos, 167 leitos neonatais, média de 1.200 internações por mês das quais 900 são partos, o que representa 63% dos partos realizados em Teresina/Piauí. Trata-se de uma maternidade-escola de várias instituições de ensino superior do Estado do Piauí onde se realiza assistência ambulatorial, testes laboratoriais complementares, atendimentos de urgência/emergência e internações, sendo a única maternidade de referência da rede no Estado do Piauí para o atendimento de alta complexidade. As informações da população em estudo foram obtidas no setor de admissão e consulta da MDER-Piauí. Testes sorológicos para anticorpos anti-HIV-1/2 foram realizadas no laboratório da MDER e os testes laboratoriais confirmatórios, contagem de LTCD4 e carga viral, foram realizados no Laboratório Central do Piauí (LACEN-PI). Para as amostras positivas ao HIV-1, foram realizadas análises de genotipagem: extração e transcrição de ácidos nucléicos virais, por reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, usando o Kit de Genotipagem *TruGene* HIV (Siemens, Alemanha), seguindo o protocolo do fabricante (posições genômicas HXB2 2262-3290). Esta parte do estudo foi realizada na Universidade Federal do Pará (UFPA).

5.2 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Para o levantamento de fatores epidemiológicos associados às infecções pelo HIV foi aplicado questionário estruturado (Anexo II), contendo diversas variáveis quantitativas e qualitativas. A entrevista para a obtenção dos dados sócio-comportamentais foi realizada com o intuito de adquirir informações sobre vários aspectos da vida da gestante. O questionário é composto de 70 itens objetivos e as respostas foram aceitas sem comprovação.

Inicialmente, foi realizado um projeto piloto do questionário com 20 gestantes, aplicado pela pesquisadora responsável desta pesquisa a fim de constatar a viabilidade e o tempo necessário para cada entrevista.

5.3 COLETA DE AMOSTRA E PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS

Amostras sanguíneas das gestantes foram coletadas (5 mL de cada gestante) para a realização da análise sorológica do anti-HIV-1/2 através da técnica de Imunocromatografia.

Todas as amostras coletadas foram triadas quanto à presença de anticorpos antivirais (HIV-1/2) através da técnica de Imunocromatografia HIV *test bioeasy* e confirmados através de *Imunoblot* (IBR) rápido com metodologia DPP (plataforma de duplo percurso) HIV-1/2 (Biomanguinhos), detectando as bandas de glicoproteína Gp36, Gp160, Gp41 e p24 do vírus (BRASIL, 2016). As amostras positivas foram submetidas à confirmação em duplicata através da utilização do mesmo kit, conforme preconiza o protocolo do fabricante. Para a detecção de fatores epidemiológicos associados à infecção pela sífilis nas gestantes coinfectadas com o HIV, foi identificada a presença de anticorpos anti-cardiolipina (VDRL-*Venereal Disease Research Laboratory*), através de placa escavada, para detecção de reaginas e confirmados através do Teste Rápido Treponêmico (BIOCLIN), seguindo os protocolos dos fabricantes.

A amplificação baseada na sequência de ácidos nucleicos foi realizada pela metodologia *Abbott Real Time* HIV-1 para determinação da carga viral. Tal técnica é um ensaio de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa *in vitro* (RT-PCR) para quantificação de RNA do Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (HIV-1) no sangue total ou plasma humano de indivíduos infectados pelo HIV-1. Para interpretação dos resultados foi considerado o limite inferior de quantificação de 40 cópias/mL e o limite superior de 10.000.000 cópias/mL.

A citometria de fluxo foi a técnica utilizada para contagem de LTCD4/CD8 com base nas seguintes características: tamanho, granularidade ou complexidade interna e imunofenotipagem. Na imunofenotipagem os linfócitos são identificados pelos marcadores de superfície (CD), através de anticorpos monoclonais específicos, ligados a fluorocromos. As análises foram feitas através do equipamento de citometria de fluxo da marca Facscalibur – Multitest, utilizando os manuais recomendados pelo fabricante.

5.4 ANÁLISE MOLECULAR

5.4.1 Diagnóstico confirmatório da infecção pelo HIV-1

Todas as amostras com resultados positivos usando Imunoblot rápido, foram submetidas a isolamento de RNA viral e a transcrição de RNA para DNA complementar (cDNA) utilizando os kits comerciais *QIAamp Viral RNA Mini Kit* (Qiagen, Valencia, USA) e *High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit* (Applied Biosystems, Foster City, USA), respectivamente.

Em seguida, as amostras foram submetidas à detecção do HIV-1 por PCR em tempo real usando termociclador (*ABI Prism 7500 Fast Real-Time PCR System*, Applied Biosystems) e kit comercial (*Real Time HIV-1 Viral Load Assay*, Abbott Molecular, Illinois, USA) disponíveis.

As amostras com carga viral de 4.999 cópias/mL ou abaixo do limite de detecção desse teste foram submetidas a detecção de antígenos e anticorpos específicos por *Western Blotting* (WB) usando processador (*AutoBlot 3000 Automated Strip Processor*, BioRad) e kit comercial (*New LAV Blot I Assay Bio-Rad*, Marnes-la-Coquette, France) disponíveis. Amostras com resultado positivo de WB foram classificadas como positivas, enquanto amostras com resultado negativo de WB foram consideradas negativas. Amostras com resultados indeterminados de WB foram excluídas do estudo.

5.4.2 Amplificação e sequenciamento de fragmento genômico do HIV-1

Todas as amostras positivas para presença de cDNA-HIV-1 foram submetidas a protocolo comercial para genotipagem e detecção de mutações genômicas do HIV-1 que conferem resistência a tipos específicos de medicamentos antirretrovirais. O kit comercial *VIROSEQ HIV-1 Genotyping System* (Abbott Molecular, Illinois, USA) e o termociclador *SimpliAmp* (Applied Biosystems) foram utilizados para amplificar fragmento genômico de aproximadamente 1.300 pares de base (pb), contendo todo o gene da protease (PR) e de parte do gene da transcriptase reversa (TR). Os produtos de PCR foram submetidos à purificação utilizando kit comercial específico (*QIAquick PCR Purification Kit*, Illinois, Qiagen). Em seguida, as sequências de nucleotídeos foram construídas usando kit comercial

BigDye Terminator v3.1 (Applied Biosystems, Foster City, USA) e analisador genético ABI Prism 3130 (Applied Biosystems).

5.4.3 Edição e alinhamento de sequências de nucleotídeos

As sequências de nucleotídeos geradas foram submetidas à análise de controle de qualidade pela ferramenta de pipeline de análise de qualidade do HIV-1 (<http://www.sanbi.ac.za>) e pela inspeção visual dos alinhamentos usando o software AliView (LARSSON, 2014).

5.4.4 Identificação de subtipos do HIV-1

Os subtipos do HIV-1 foram determinados usando diferentes ferramentas e métodos. Inicialmente, os subtipos foram determinados usando a ferramenta online chamada de *Context-based Modeling for Expeditious Typing* (COMET) para identificar subtipo do HIV-1 (STRUCK et al., 2014). Essa ferramenta de subtipagem do HIV-1 é muito rápida, livre de alinhamento de sequências (adaptada de “*Prediction by Partial Matching compression*”), apresenta elevadíssima sensibilidade e especificidade e está disponível de forma online e gratuita (<https://comet.lih.lu/index.php?cat=hiv1>). Em paralelo ao uso de COMET, este estudo realizou também análise filogenética, um procedimento padrão de avaliação da estrutura genética do vírus. A análise filogenética utilizou o método de máxima verossimilhança. E sequências de referência de HIV-1, obtidas no *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Para verificar o agrupamento das sequências de HIV-1, uma árvore de máxima verossimilhança foi construída com o programa PhyML 3.1 (GUINDON et al., 2010), empregando o melhor modelo de substituição de nucleotídeos selecionado pelo programa *Smart Model Selection* (SMS) (LEFORT et al., 2017) integrado a interface da Web para PhyML (<http://www.atgc-montpellier.fr/phyml>). A busca de árvores heurísticas foi realizada usando o algoritmo de troca de ramificação “*subtree pruning and regrafting*” (SPR), e o suporte da ramificação foi calculado com o teste *Shimodaira-Hasegawa* (SH) da razão de verossimilhança aproximada (aLRT) (Anisimova; Gascuel, 2006). Por fim, a árvore foi editada com o FigTree 1.4.4

(<http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree>).

5.4.5 Identificação de subtipos puros e recombinantes do HIV-1

A avaliação da presença de subtipos puros ou recombinantes do HIV- 1 foi feita por análise de *bootscanning* e análise filogenética. As análises de *bootscanning* foram realizadas utilizando programa SimPlot 3.5.1 (<https://sray.med.som.jhmi.edu/SCROftware/simplot>), com base em 100 reamostragens com janela deslizante de 250 nucleotídeos, e movendo-se em etapas de 10 bases. As sequências de referências dos subtipos puros e recombinantes do HIV-1, obtidas no NCBI, foram usadas para a análise de *bootscanning*. Se um padrão de recombinação semelhante a uma determinada forma recombinante circular (CRF) do HIV-1 for detectado, a análise de *bootscanning* será repetida adicionando as sequências de referência do CRF e removendo as sequências dos subtipos puros.

As análises filogenéticas foram realizadas pela ferramenta online e gratuita *REGA HIV-1 Subtyping Tool version 3.0* (REGAv3) (<http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool>). O REGAv3 é uma ferramenta automática, de uso muito simples e com capacidade de identificar com excelência o subtipo B e todas as CRFs epidemiologicamente relevantes no mundo (PINEDA-PEÑA et al., 2013).

5.4.6 Identificação e avaliação de mutações de resistência

Este estudo avaliou a presença de mutações de resistência a medicamentos retrovirais (DRM), sendo DRM definido como a presença de pelo menos uma das principais mutações listadas na “*Drug Surveillance Mutation Resistance*” (SDRM-2009) (<https://hivdb.stanford.edu/page/who-sdrm-list>). Para isso, o algoritmo *Calibrated Population Resistance* (CPR) foi utilizado (GIFFORD et al., 2009). Esse algoritmo é baseado na lista de DRM utilizada pela OMS para a vigilância da resistência aos medicamentos ao HIV-1 (BENNETT et al., 2009). Análises adicionais também foram realizadas para verificar a resistência aos medicamentos no pré-tratamento, usando o Programa *Stanford HIVdb*

(<https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-mutations>). O efeito de mutações de resistência a medicamentos e susceptibilidade a medicamentos foi previsto e classificado como suscetível (nível stanford 1 ou 2), nível baixo de resistência (nível stanford 3), nível intermediário de resistência (nível stanford 4) ou alto nível de resistência (nível stanford 5) para as distintas classes de medicamentos e antirretrovirais específicos.

5.5 FLUXOGRAMA DE MONITORAMENTO, DIAGNÓSTICO E SEGUIMENTO

A partir dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da infecção pelo HIV em adultos e manuais técnicas do Ministério da Saúde para as gestantes positivas para o HIV, foi desenvolvido um fluxograma com objetividade e praticidade de aplicação na atenção básica, média e alta complexidade do Sistema Único de Saúde, no quesito referente ao monitoramento, diagnóstico e tratamento das gestantes positivas para o HIV no Estado do Piauí.

5.6 TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS

Foi estimada a prevalência dos anticorpos anti-HIV-1/2 para as gestantes da Maternidade Dona Evangelina Rosa (MDER) no Estado do Piauí através dos dados obtidos nos questionários estruturados com as informações epidemiológicas e diagnóstico de infecção pelo HIV em gestantes. A identificação dos fatores associados à transmissão e risco para o binômio mãe-filho teve como finalidade verificar se as diferenças encontradas a partir dos resultados sorológicos e das informações referentes às características individuais e comportamentais obtidas através do questionário, possuem associações significativas. Para tanto, foi empregado o teste Qui-quadrado (χ^2) para comparar as diferenças usando o nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Nesta etapa utilizamos os programas *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) – 20.0.

As variáveis investigadas estatisticamente foram: idade, situação conjugal, preferência sexual, escolaridade, área de residência atual, domicílio, situação ocupacional, renda familiar, fez cirurgia, tatuagem, consumo de bebida alcoólica, já usou droga ilícita, uso passado ou atual de droga ilícita endovenosa, relacionamento sexual com usuário de droga ilícita, uso de camisinha nas relações sexuais, número

de consultas no pré-natal, semana de gestação, duração da gestação, aborto, tipo de parto, doença crônica de base, intercorrência na gestação, idade do primeiro parto, número de partos, número de gestações, paridade, peso do recém-nascido e genotipagem do HIV-1.

5.7 ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa foi conduzida acatando os princípios éticos, respeitando os direitos dos envolvidos na pesquisa, em atenção às determinações das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, estabelecidas pela resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

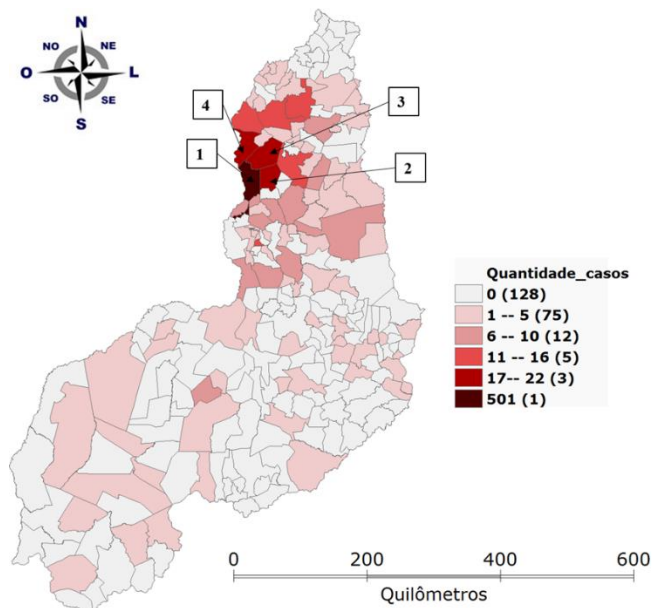
Este estudo é parte integrante do projeto de pesquisa “Epidemiologia molecular de doenças infecciosas em gestantes no Estado do Piauí” inscrito na Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos da Faculdade Santo Agostinho (Anexo III - Número do Parecer: 1.221.368) e pela Comissão de Ética em Pesquisa da MDER. Na condução do protocolo de pesquisa, após a aprovação no CEP-UNIFSA, foi fornecida uma explicação sucinta dos objetivos da pesquisa as gestantes participantes, ressaltando o caráter confidencial das informações e participação voluntária, onde todos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo I).

6 RESULTADOS

6.1 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL

Na Figura 13 apresentamos a distribuição espacial das 828 gestantes do Estado do Piauí atendidas pela maternidade Dona Evangelina Rosa no período do estudo, agrupadas por georreferenciamento no mapa temático. Conforme pode ser observado na distribuição, as cidades do Estado do Piauí com maior número de casos de gestantes foram: Teresina (501 gestantes), Altos (22), José de Freitas (20), União (19), Miguel Alves (15), Barras (14), Campo Maior (12), Água Branca (11), Batalha (11) e Pedro II (10).

Figura 13 - Mapa temático do número de gestantes do Piauí atendidas na MDER no período de estudo.

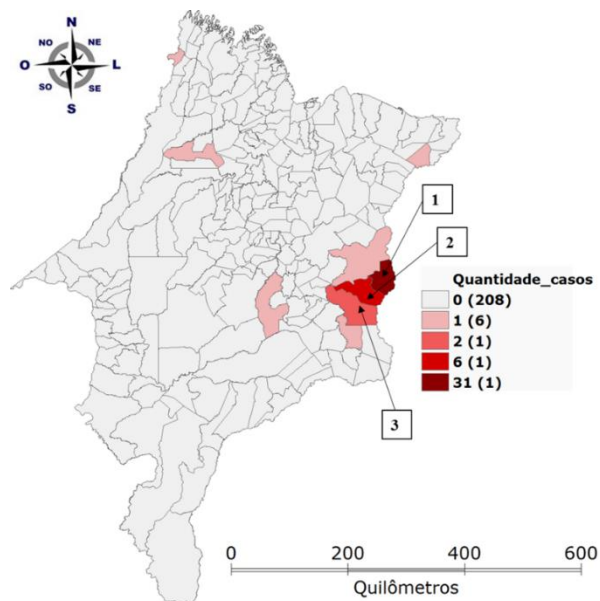


Legenda: 1 – Teresina (501 gestantes); 2 – Altos (22 gestantes); 3 – José de Freitas (20 gestantes); 4 - União (19 gestantes).

Fonte: Autoria própria.

Na Figura 14 apresentamos a distribuição espacial das 45 gestantes do estado do Maranhão atendidas pela MDER no período do estudo, agrupadas por georreferenciamento no mapa temático a seguir. De acordo com a distribuição, as cidades do estado do Maranhão com casos foram: Timon (31), Matões (6), Parnarama (2), Boa Vista do Gurupi (1), Caxias (1), Lagoa do Mato (1), São Bernardo (1), Tuntum (1) e Zé Doca (1).

Figura 14 - Mapa temático do número de casos de gestantes do Maranhão atendidas na MDER no período de estudo.

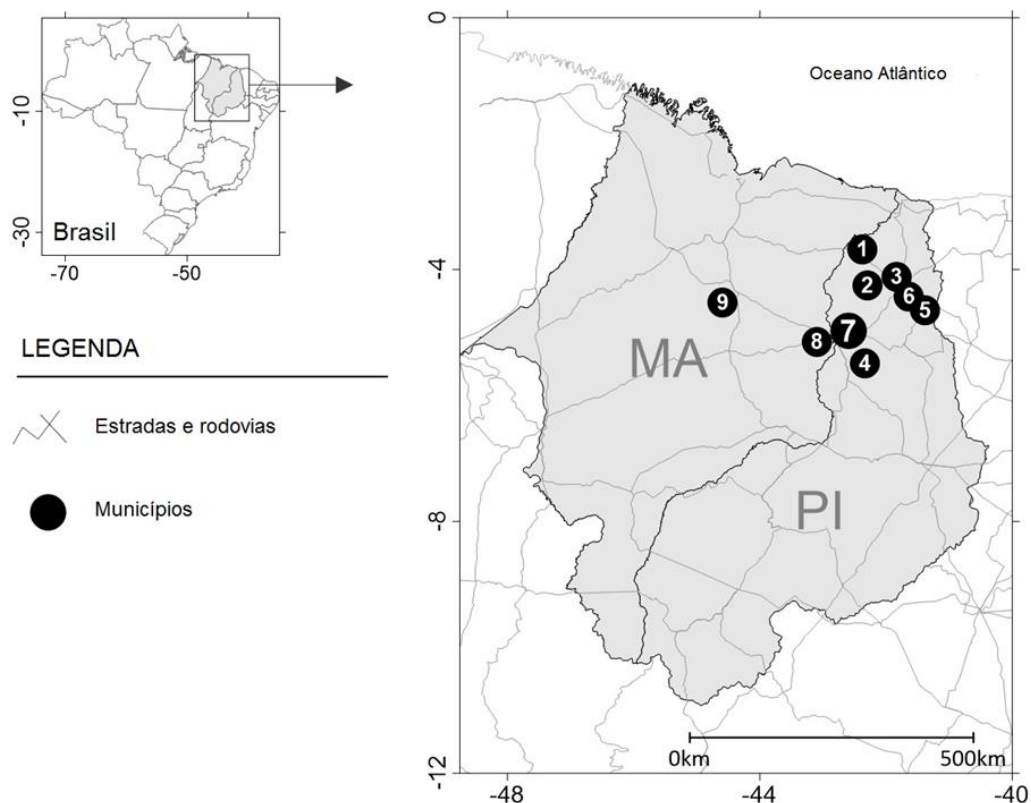


Legenda: 1 – Timon (31 casos); 2 – Matões (6 casos); 3 – Parnarama (2 casos).

Fonte: Autoria própria.

Do total de gestantes atendidas na MDER no período de estudo, 17 foram diagnosticadas com HIV, sendo a prevalência calculada em 1,95%. A distribuição espacial dos casos positivos é mostrada na Figura 15 sendo encontrados 9 casos na cidade de Teresina-PI, 2 casos em Barras-PI, 1 caso na cidade de Beneditinos-PI, 1 caso na cidade de Lagoa de São Francisco-PI, 1 caso na cidade de Piri-piri-PI, 1 caso em Pedro-II-PI, 1 caso na cidade de Pedreiras-MA e 1 caso na cidade de Timon-MA.

Figura 15 - Localização geográfica dos municípios do Maranhão (MA) e do Piauí (PI), nos quais residiam as mulheres gestantes com HIV-1 deste estudo.



Legenda: Luzilândia (1), Barras (2), Piriapiri (3), Beneditinos (4), Pedro II (5), Lagoa do São Francisco (6), Teresina (7), Timon (8) e Pedreiras (9).

Fonte: Autoria própria.

6.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, SOCIOECONÔMICAS E COMPORTAMENTAIS DAS GESTANTES

As características socioeconômicas e demográficas das gestantes são apresentadas na Tabela 3. Foi encontrada uma maior prevalência dos casos de HIV entre donas de casa de 12 a 35 anos, heterossexuais vivendo com companheiro, ensino fundamental completo, gestantes residentes de área urbana, com casa própria e com renda familiar de um a dois salários mínimos.

Tabela 3 - Características socioeconômicas e demográficas das gestantes no estudo, segundo o resultado do teste anti-HIV, Teresina-PI, 2017.

Características	HIV negativo	HIV positivo	Total	Valor percentual de casos em relação a população total	Valor percentual de casos em relação a população de HIV positivo	Valor de qui-quadrado χ^2	Valor de p
Idade							
12 a 23	356	8	364	0,92%	47,06%		
24 a 35	428	8	436	0,92%	47,06%	0,276	0,871
36 a 45	72	1	73	0,11%	5,88%		
Situação conjugal							
Com companheiro	657	13	670	1,49%	76,47%		
Sem companheiro	199	4	203	0,46%	23,53%	0,001	0,978
Preferência sexual							
Heterossexual	713	12	725	1,37%	70,59%		
Homo/Bissexual	143	5	148	0,57%	29,41%	1,911	0,167
Escolaridade							
Nenhuma	27	1	28	0,11%	5,88%		
Ensino Fundamental	509	12	521	1,37%	70,59%		
Ensino Médio	248	2	250	0,23%	11,76%	2,677	0,444
A partir do Ensino Superior	72	2	74	0,23%	11,76%		
Área de residência atual							
Urbana	646	14	660	1,60%	82,35%		
Rural	210	3	213	0,34%	17,65%	0,428	0,513
Domicílio							
Próprio	675	11	690	1,26%	64,71%		
Alugado	177	6	183	0,69%	35,29%	2,149	0,143
Situação ocupacional							
Empregada	170	3	173	0,34%	17,65%		
Desempregada	98	1	99	0,11%	5,88%		
Trabalha por conta própria	54	2	56	0,23%	11,76%	1,731	0,785
Estudante	88	1	89	0,11%	5,88%		
Dona de casa	446	10	456	1,15%	58,82%		
Renda familiar							
Menos de 1 salário	442	6	448	0,69%	35,29%		
1 a 2 salários	379	10	389	1,15%	58,82%		
Acima de 2 salários	35	1	36	0,11%	5,88%	1,789	0,409

Fonte: Autoria Própria.

A Tabela 4 apresenta o cruzamento da prevalência do HIV com as variáveis comportamentais, associadas a uma maior exposição à infecção pelo vírus. Segundo os resultados, foi observada associação significativa nas variáveis: tatuagem, já usou droga ilícita e uso passado ou atual de droga ilícita endovenosa.

Tabela 4 - Variáveis associadas à maior exposição à infecção pelo HIV nas gestantes estudadas, segundo os resultados anti-HIV, Teresina-PI, 2017.

Variáveis	Comportamento/ Evento	HIV negativo	HIV positivo	Total	Valor percentual de casos em relação a população total	Valor percentual de casos em relação a população de HIV positivo	Valor de qui- quadrado χ^2	Valor de p
Fez cirurgia	Sim	356	10	366	1,15%	58,82%	2,034	0,154
	Não	500	7	507	0,80%	41,18%		
Tatuagem	Sim	153	8	161	0,92%	47,06%	9,44	0,002
	Não	703	9	712	1,03%	52,94%		
Consumo de bebida Alcoólica	Sim	345	7	352	0,80%	41,18%	0,001	0,981
	Não	506	10	516	1,15%	58,82%		
	Às vezes	5	0	5	0,00%	0,00%		
Já usou droga ilícita	Sim	10	2	12	0,23%	11,76%	13,806	0,000
	Não	846	15	861	1,72%	88,24%		
Uso passado ou atual de droga ilícita endovenosa	Individual	2	1	3	0,11%	5,88%	39,882	0,000
	Coletivo	1	1	2	0,11%	5,88%		
	Não se aplica	853	15	868	1,72%	88,24%		
Relacionamento sexual com usuário de droga ilícita	Sim	47	2	49	0,23%	11,76%	1,888	0,389
	Não	703	12	715	1,37%	70,59%		
	Não sabe	106	3	109	0,34%	17,65%		
Uso de camisinha nas relações sexuais	Sempre usa	15	0	15	0,00%	0,00%	1,707	0,426
	Usa às vezes	638	15	653	1,72%	88,24%		
	Nunca usava	203	2	205	0,23%	11,76%		

Fonte: Autoria Própria.

6.3 INFECÇÃO PELO HIV E O RISCO PARA O BINÔMIO MÃE-FILHO

A Tabela 5 apresenta as variáveis especificamente relacionadas à gestação e nascimento do bebê para cada participante da pesquisa. Os dados permitem observar os fatores de risco aos quais mãe e filho foram expostos. É importante ressaltar que embora seja 873 o valor total de gestantes participantes do estudo, para alguns parâmetros não foi possível obter a resposta de todas as participantes. Sendo assim, os cálculos percentuais apresentados na Tabela 5 foram obtidos em relação ao total de respostas para os parâmetros em questão. O mesmo ocorre para os casos HIV positivo. A análise estatística é apresentada através dos valores de qui-quadrado (χ^2) e a significância através do valor de p .

Tabela 5 - Fatores de risco relacionados às características individuais na gestação, condição clínica, peso do recém-nascido e o diagnóstico de HIV em gestantes atendidas em uma maternidade pública de Teresina-PI, 2018.

Variáveis	HIV negat.	HIV posit.	Total N (%)	Valor percentual de casos em relação a população total	Valor percentual de casos em relação a população de HIV positivo	Valor de qui-quadrado χ^2	Valor de p
Nº de consultas							
0 a 6	352	8	360(41,2)	0,92%	47,05%		
7 a 12	442	9	451(51,7)	1,03%	52,95%	1,379	0,502
Acima de 13	62	0	62(7,1)	0%	0%		
Semana de gestação							
1º trimestre	122	5	127(16)	0,63%	35,71%		
2º trimestre	60	3	63(8)	0,37%	21,43%	8,723	0,013
3º trimestre	595	6	601(76)	0,75%	42,86%		
Aborto							
Sim	172	4	176(21,3)	0,48%	28,57%		
Não	642	10	652(78,7)	1,20%	71,43%	0,455	0,500
Tipo de parto							
Vaginal	343	3	346(45,3)	0,39%	25%		
Cesárea	406	9	415(54,3)	1,18%	75%	2,116	0,347
Fórceps	3	0	3(0,4)	0%	0%		
Doença crônica de base							
Ausência	631	15	646(77,8)	1,81%	93,75%		
Diabetes	30	0	30(3,6)	0%	0%		
Hipertensão	143	1	144(17,4)	0,12%	6,25%	2,476	0,649
Asma	4	0	4(0,5)	0%	0%		
Outras	6	0	6(0,7)	%	%		
Intercorrências							
Sim	219	5	224(26,3)	0,59%	31,25%		
Não	618	11	629(73,7)	1,29%	68,75%	0,226	0,893
Idade 1º parto							
Menores de 18 anos							
18 a 30 anos	418	4	422(54,9)	0,52%	33,33%	3,569	0,312
31 a 40 anos	31	0	31(4)	0%	0%		

Mais de 40 anos	2	0	2(0,3)	0%	0%		
Paridade							
Primípara	358	4	362(44,6)	0,49%	26,67%	1,997	0,158
Múltipara	438	11	449(55,4)	1,36%	73,33%		
Peso recém-nascido							
Menos de 1500 g	14	1	15(2,1)	0,14%	9,09%		
Entre 1500 – 2500 g	178	4	182(25,4)	0,56%	36,36%	3,621	0,164
Mais de 2500 g	512	6	518(72,5)	0,84%	54,55%		

Fonte: Autoria Própria.

Os dados apresentados mostram que dentre as 873 participantes do estudo, 360 gestantes realizaram o mínimo de 6 consultas recomendadas pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2000), sendo 8 delas portadoras do HIV. Por outro lado, 451 gestantes tiveram consultas de pré-natal além da recomendação, sendo dessas 9 HIV positivo. Quanto a semana gestacional, observamos um predomínio de gestantes que iniciaram o pré-natal no terceiro trimestre de gestação das quais 6 eram casos positivos, representando o maior número de gestantes soropositivas para o HIV. Entretanto, das gestantes que iniciaram o pré-natal no primeiro trimestre de gestação 5 também foram soropositivas, sendo os casos notificados proporcionalmente superiores e com significância estatística ($p < 0,05$). Em relação ao aborto, os dados mostram que das 652 gestantes que não relataram aborto, 10 foram soropositivas para o HIV. Já dentre as 176 que relataram aborto, 4 gestantes eram soropositivas sendo os casos notificados proporcionalmente superior em comparação ao grupo que não relataram aborto.

Em relação ao tipo de parto, observou-se um total de 415 partos cesárea sendo dentre esses 9 casos de gestante com HIV, 346 partos por via vaginal sendo desses 3 de soropositivas para o HIV e 3 partos realizados por fórceps sem nenhum caso de gestante com HIV. Quanto às doenças crônicas mais observadas, observou-se um total de 144 gestantes com hipertensão destas 1 era soropositiva para HIV; 30 gestantes com diabetes não havendo nenhuma destas HIV positiva; 4 gestantes relataram ter asma sendo que nenhuma delas HIV positivo. Outras doenças foram relatadas em 6 gestantes sendo nenhuma delas HIV soropositiva. Em relação à intercorrências na gestação, 629 gestantes não relataram nenhuma intercorrência

sendo 11 destas gestantes soropositivas para o HIV. Apenas 224 gestantes relataram intercorrência durante a gestação sendo 5 destas soropositivas para o HIV.

Foi observado também que 313 das gestantes tiveram o primeiro parto com idade inferior a 18 anos, sendo 8 soropositivas para o HIV e 422 gestantes tiveram o primeiro parto com idade entre 18 e 30 anos onde foram encontradas 4 soropositivas para o HIV. Quanto à paridade, foram observadas 449 múltíperas sendo destas 11 soropositivas para o HIV e 362 primíparas sendo destas 4 soropositivas para o HIV. Observamos ainda, após parto, que em 518 casos o peso do recém-nascido foi superior a 2.500 gramas e neste grupo 6 mães eram soropositivas para o HIV; 182 bebês pesavam entre 1500 e 2500 gramas sendo deste grupo 4 mães soropositivas para o HIV e 15 bebês apresentaram peso inferior a 1500 gramas, sendo apenas 1 mãe soropositiva para o HIV.

Nas Tabelas 6 e 7 a seguir são apresentados dados relacionados as gestantes HIV positivo. Na Tabela 6 evidenciamos o cruzamento de variáveis comportamentais, emprego da terapia antirretroviral, diagnóstico de sífilis como fatores de risco em relação à quantificação de carga viral do HIV (cópias/mL). A análise estatística é apresentada através dos valores de qui-quadrado (χ^2) e a significância através do valor de p .

Tabela 6 - Variáveis comportamentais e terapia antirretroviral e sua relação com a Carga viral do HIV.

VARIÁVEL	Carga Viral do HIV-1		Não realizado n(%)	Total n(%)	χ^2	p-valor
	< 1.000 cópias/mL n(%)	> 1.000 cópias/mL n(%)				
Uso de bebida alcoólica						
Sim	04(23,53)	02(11,76)	01(5,88)	07(41,18)	7,95	0,019
Não	00(0,00)	04(23,53)	06(35,29)	10(58,82)		
Vida sexual ativa						
Sim	01(5,88)	03(17,65)	02(11,76)	06(35,29)	0,892	0,640
Não	03(17,65)	03(17,65)	05(29,41)	11(64,71)		
AZT Mãe						
Sim	02(14,28)	06(42,86)	02(14,28)	10(71,43)	4,853	0,088
Não	01(7,14)	00(0,00)	03(21,43)	04(28,57)		
Diagnóstico de sífilis						
Positivo	01(5,88)	01(5,88)	04(23,53)	06(35,29)	2,560	0,278
Negativo	03(17,65)	05(29,41)	03(17,65)	11(64,71)		

Fonte: Autoria Própria.

Na Tabela acima se observa que das 7 gestantes que relataram o uso de bebida alcoólica, 4 apresentaram carga viral < 1.000 cópias/mL, 2 apresentaram carga viral > 1.000 cópias/mL e 1 não realizou o teste laboratorial para contagem de carga viral. Na variável vida sexual ativa, observa-se que das 6 gestantes que relataram ter vida sexual ativa, 1 apresentou carga viral < 1.000 cópias/mL, 3 apresentaram com carga viral > 1.000 cópias/mL e 2 não realizaram o teste laboratorial para contagem da carga viral. Quanto a administração de AZT, 10 gestantes relataram o uso sendo que 2 apresentaram carga viral < 1.000 cópias/mL, 6 apresentaram carga viral > 1.000 cópias/mL e 2 não realizaram o teste laboratorial para contagem da carga viral. Quanto ao diagnóstico de sífilis, observa-se que 6 gestantes tiveram resultado positivo sendo que 1 apresentou carga viral < 1.000 cópias/mL, 1 apresentou carga viral > 1.000 cópias/mL e 4 não realizaram o teste laboratorial para contagem da carga viral.

Na Tabela 7 observa-se o cruzamento das variáveis comportamentais, emprego da terapia antirretroviral, diagnóstico de sífilis como fatores de risco em relação à contagem de LTCD4/mm³. A análise estatística é apresentada através dos valores de qui-quadrado (χ^2) e a significância através do valor de *p*.

Tabela 7 - Variáveis comportamentais e terapia antirretroviral e sua relação com a contagem de LTCD4.

VARIÁVEL	LTCD4		Não realizado n(%)	Total n(%)	χ^2	<i>p</i> -valor
	200 a 499 cel/mm ³ n(%)	> 500 cel/mm ³ n(%)				
Uso de bebida alcoólica						
Sim	03(17,65)	03(17,65)	01(5,88)	07(41,18)	5,337	0,069
Não	02(11,76)	01(5,88)	07(41,17)	10(58,82)		
Vida sexual ativa						
Sim	04(23,52)	00(0,00)	02(11,76)	06(35,29)	6,929	0,031
Não	01(5,88)	04(23,53)	06(35,30)	11(64,71)		
AZT Mãe						
Sim	05(35,71)	02(14,28)	03(21,43)	10(71,43)	3,386	0,184
Não	00(0,00)	01(7,14)	03(21,43)	04(28,57)		
Diagnóst. de sífilis						
Positivo	00(0,00)	01(5,88)	05(29,41)	06(35,29)	5,506	0,064
Negativo	05(29,41)	03(17,65)	03(17,65)	11(64,71)		

Fonte: Autoria Própria.

Na Tabela acima observa-se que 7 gestantes relataram o uso de bebida alcoólica sendo que 3 apresentaram LTCD4 entre 200 e 499 cel/mm³, 3 apresentaram

LTCD4 > 500 cel/mm³ e 1 não realizou a contagem de linfócitos. Em relação a variável vida sexual ativa, foram contabilizadas 6 gestantes onde 4 apresentaram LTCD4 entre 200 e 499 cel/mm³ e 2 não realizaram a contagem de linfócitos. Em relação a administração de AZT, 10 gestantes relataram o uso sendo que 5 apresentaram LTCD4 entre 200 e 499 cel/mm³, 2 apresentaram LTCD4 > 500 cel/mm³ e 3 não realizaram a contagem de linfócitos. Em relação ao diagnóstico de sífilis, 6 gestantes tiveram resultado positivo sendo que 1 apresentou LTCD4 > 500 cel/mm³ e 5 não realizaram a contagem de linfócitos.

6.4 EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DO HIV-1 E A RESISTÊNCIA AOS ANTIRRETROVIRAIS EM GESTANTES

Todas as participantes com HIV apresentaram resultados positivos por PCR em tempo real (> 5000 cópias/mL) e não houve necessidade de realização de testes usando WB. Sequências de nucleotídeos que abrangem toda a região protease (PR) e parte da transcriptase reversa (RT) do gene *pol* do HIV-1 foram obtidas a partir de RNA viral plasmático dessas 17 mulheres infectadas com o retrovírus (o alinhamento das sequências de nucleotídeos está com o autor correspondente e poderá ser disponibilizado mediante solicitação razoável). Todas as ferramentas e métodos utilizados indicaram a presença do subtipo B (100%) em todas as amostras de HIV-1, conforme mostra a árvore filogenética apresentada na Figura 16.

resistência ao medicamento nelfinavir e de resistência intermediária aos medicamentos indinavir e saquinavir. Na amostra PW815, duas mutações foram detectadas: L90M e K103N, mutações de resistência a IP e inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR) do HIV-1, respectivamente. A mutação L90M foi classificada como de alta resistência ao medicamento nelfinavir e de resistência intermediária aos medicamentos indinavir e saquinavir, enquanto que a mutação K103N foi classificada como de alta resistência aos medicamentos nelfinavir e nevirapine. A Tabela 8 resume as amostras que apresentaram DRM, suas mutações e nível de resistência aos medicamentos específicos.

Tabela 8 - Mutações de resistência a antirretrovirais de acordo com os subtipos de HIV-1 e nível de resistência aos referidos medicamentos em amostras de mulheres gestantes atendidas em maternidade de referência em Teresina, Piauí, nordeste do Brasil.

Amostras	Subtipo HIV-1	Mutações		Nível de resistência	
		IP	INNTR	Intermediária	Alta
PW 300	B	L90M	-	IDV, SQV	NFV
PW 815	B	L90M	K103N	IDV, SQV	NFV, NVP

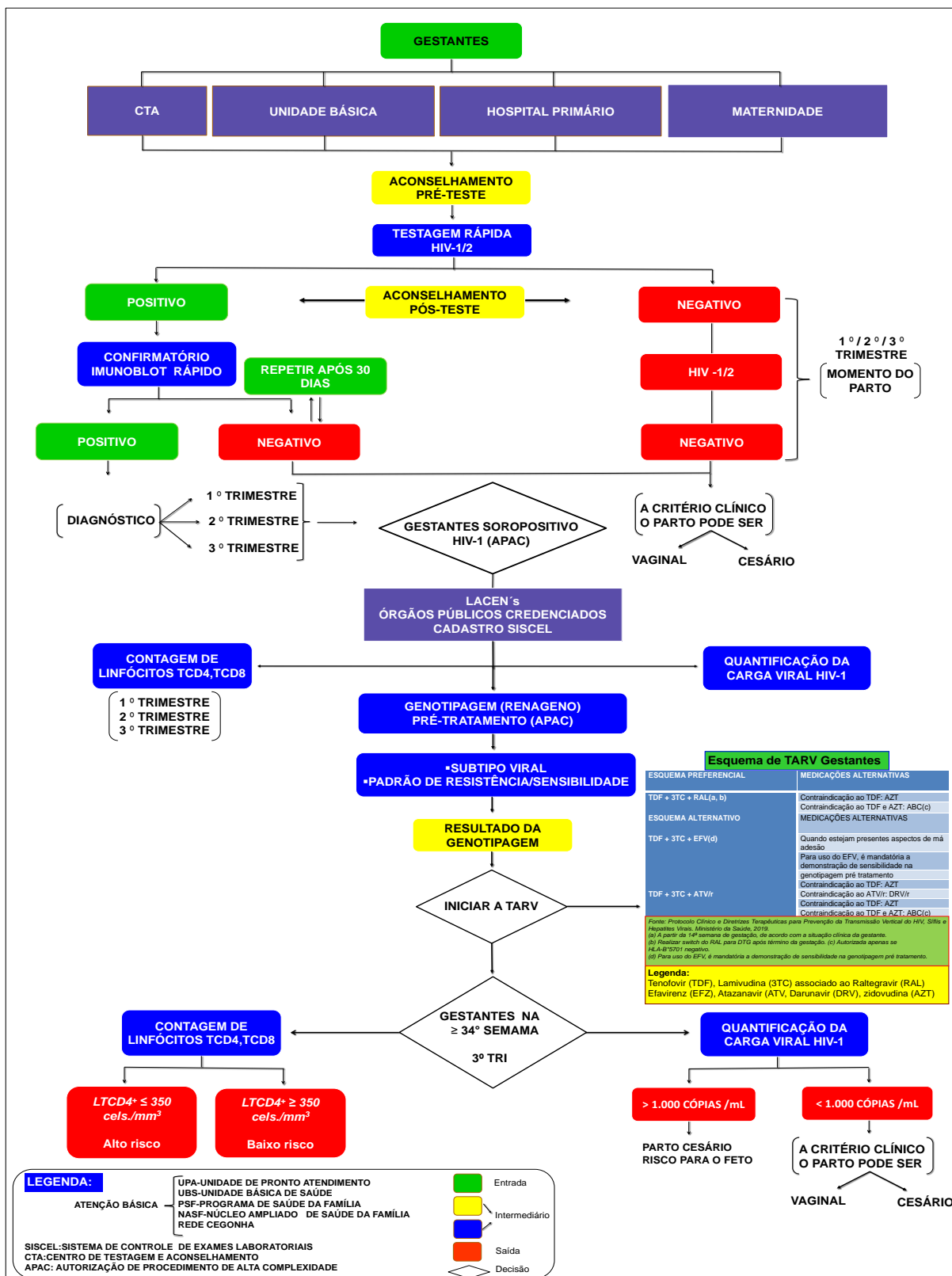
IP: Inibidores de protease, INNTR: inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa; IDV: indinavir, NFV: nelfinavir, NVP: nevirapine, SQV: saquinavir.

Fonte: Autoria Própria.

6.5 FLUXOGRAMA DE MONITORAMENTO DIAGNÓSTICO E SEGUIMENTO DAS GESTANTES

De acordo com os dados do trabalho, foram aplicados os procedimentos da (Figura 17), cuja fundamentação encontra amparo no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da infecção pelo HIV em adultos e Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças e dá outras providências.

Figura 17 – Fluxograma monitoramento e seguimento das gestantes.



Desta forma, no fluxograma acima, está previsto desde o atendimento nas unidades básicas de saúde e hospitais maternidade, passando pelo aconselhamento pré-teste, triagem para

HIV-1/2, aconselhamento pós-teste, seguindo o protocolo, a testagem deve ser realizada nos 3 trimestres de gestação. Na primeira tomada de decisão as amostras biológicas das gestantes positivas para o HIV-1, devem ser encaminhadas para os LACEN's ou a rede credenciada do SISCEL (Sistema de Controle de Exames Laboratoriais), para a realização da contagem de LTCD4/LTCD8, carga viral do HIV-1 e genotipagem pré-tratamento.

De posse do resultado da genotipagem faz-se necessário a segunda tomada de decisão que é a escolha da terapia antirretroviral para o HIV-1 segundo. Para as gestantes que estão com mais de 34 semanas de gestação, tem-se a terceira importante tomada de decisão que é a contagem de LTCD4/LTCD8 e a carga viral do HIV-1, para definição dos critérios do tipo de parto, considerando os riscos para o concepto.

7 DISCUSSÃO

7.1 ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DAS GESTANTES

Segundo Bauermann (2017), a distribuição espacial do HIV no mundo é heterogênea e dinâmica, influenciada por aspectos comportamentais, sociais e políticos de controle e prevenção. Nessa pesquisa, a distribuição espacial das gestantes e casos de HIV no Estado do Piauí (Figura 13) apresenta uma concentração na capital e cidades circunvizinhas, sendo que a transmissão do HIV ocorre através da via sexual e uso de drogas injetáveis.

Anualmente no Brasil em média 12 mil diagnósticos de HIV são identificados em gestantes, sendo que esse valor vem aumentando principalmente na região Nordeste quando relacionado à taxa de mortalidade (BRASIL, 2017a). Os dados levantados nesse estudo corroboram tal afirmação, sendo a prevalência de 1,95% de casos de gestantes infectadas pelo HIV superior às taxas nacionais. Ainda, o valor se assemelha ao que foi encontrado no Estado Pará de 1,87% e é inferior ao encontrado no Estado do Paraná, com prevalência de 2,6% em gestantes (FALAVINA et al., 2019).

Segundo dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017a) sobre as características socioeconômicas e demográficas dos casos das gestantes com HIV, observa-se maior incidência dos diagnósticos nas zonas urbanas e cidades

adjacentes menores e menos populosas com grau de escolaridade de ensino fundamental; o que corrobora os dados da Tabela 3 onde observou-se que 82,35% das gestantes residiam em zona urbana e que 70,59% delas possui ensino fundamental como escolaridade. Contudo, os resultados não foram estatisticamente significantes. De acordo com outros trabalhos semelhantes, as características apontaram para uma prevalência maior em gestantes jovens adultas de baixa renda e baixa escolaridade como os achados de Souza et al. (2016).

Rupérez et al. (2017), aborda sobre o risco para a infecção pelo HIV em mulheres em idade reprodutiva e no período gestacional, com ameaça à saúde do recém-nascido. Nesta pesquisa, os fatores de risco estatisticamente significativos ($p < 0,05$) associados à infecção pelo HIV foram os relacionados à ter tatuagem e ao uso de drogas ilícitas (Tabela 4). O ato de tatuar-se considera-se uma prática de risco, quando feita de forma não segura (materiais não esterilizados), podendo em alguns casos os materiais perfuro cortante serem reutilizados para o uso de drogas injetáveis e/ou compartilhados em ambientes clínicos onde pode haver contato com sangue contaminado (SOUZA et al., 2016; SANTANA & DIEHL, 2019). Por outro lado, Falavina et al. (2019), descreve além desses já citados, o acompanhamento pré-natal inadequado, a multiplicidade de parceiros sexuais, raça/cor negra, homossexualidade, relações sexuais desprotegidas, uso de drogas injetáveis, transfusão sanguínea e acidentes com material perfuro cortante em profissionais de saúde, como fatores preponderantes.

Ainda sobre os dados da Tabela 4, o consumo de álcool foi uma das variáveis analisadas nesta pesquisa, onde observou-se que das 873 participantes, 345 relataram o consumo de bebida alcoólica e destas, 7 foram soropositivas para HIV. Embora para os nossos achados os valores para o fator não tenham apresentado significância estatística, na literatura há relatos de que o uso de álcool seja fator de risco assim como o uso de drogas. Segundo Bagkeris et al. (2015), o uso de bebidas alcoólicas e drogas na gravidez traz complicações como o aumento no número de casos de doenças sexualmente transmissíveis como a AIDS e o descolamento prematuro de placenta. Em relação ao neonato, as complicações incluem a transmissão vertical, diminuição nos parâmetros de crescimento na infância além de efeitos comportamentais e cognitivos de diferentes ordens e magnitude.

Para o enfrentamento do álcool e/ou outras drogas de abuso é importante o conhecimento do desenvolvimento das Redes de Atenção à Saúde (RAS), que é a estratégia de reestruturação do sistema de saúde tanto no que se refere a sua organização, quanto na qualidade e impacto da atenção prestada. As RAS irão permitir o aprofundamento de ações efetivas para a consolidação do SUS como política pública, voltada à garantia de direitos constitucionais de cidadania, avançando na oferta e acesso equânime ao conjunto de ações e serviços de saúde, o que proporcionará diminuição da prevalência de HIV na gestação (FRANCO et al., 2016; BRASIL, 2017a).

Considerando as vias de transmissão do HIV, a via sexual é necessariamente a principal via de transmissão (MAIA et al., 2015; BRASIL, 2018a). Por outro lado, este estudo encontrou outras variáveis comportamentais associadas a uma maior exposição à infecção pelo vírus como: o uso de tatuagem e o uso de drogas ilícitas endovenosas, seja atual ou no passado e uso de drogas ilícitas. Desta forma, esses fatores contribuem de forma decisiva para os mecanismos de transmissão e comportamentos vulneráveis (BRASIL, 2018a), cedendo espaço para a afirmação da teoria do “comportamento de risco” e estabelecendo estratégias de enfrentamento da epidemia (BRITO et al., 2001).

7.2 ANÁLISE DE RISCO PARA O BINÔMIO MÃE-FILHO

7.2.1 Fatores de risco relacionados às características individuais

Uma das características fundamentais na realização do pré-natal é o número de consultas que as gestantes devem realizar até o parto (NUNES et al., 2016). Preconiza-se em um pré-natal de baixo risco uma quantidade de 6 consultas médicas, porém, para gestantes de alto risco esse valor deve ser ultrapassado, considerando-se primordialmente o seu estado sorológico (NASCIMENTO et al., 2018). Neste estudo, observou-se que 41,2% das gestantes realizaram até 6 consultas sendo que 0,92% delas eram portadoras do HIV e que, 51,7% realizou de 7 a 12 consultas, sendo destas 1,03% portadoras do HIV. Diante dos dados, verificou-se que apenas 52,95% das que eram portadoras do HIV realizaram mais de 6 consultas no pré-natal. Assim, é importante que as gestantes tenham o acesso com maior eficácia do

acompanhamento para garantir as medidas profiláticas em relação à transmissão vertical do HIV (MOTTA et al., 2018).

Segundo Gouvêa (2015), o conhecimento do estado sorológico da infecção pelo HIV e a precocidade do diagnóstico tornam possível a adoção de medidas que reduzem substancialmente o risco de transmissão vertical do HIV. A testagem e o aconselhamento são essenciais e integram o cuidado no pré-natal, conforme recomendação do Ministério da Saúde, que preconiza a testagem no primeiro trimestre ou na primeira consulta pré-natal, repetindo-a no terceiro trimestre (SILVA et al., 2017). Desta maneira, foi observado que a maioria das gestantes participantes do estudo (76,0%) iniciou o acompanhamento no pré-natal tardiamente no terceiro trimestre de gravidez sendo que 0,75% delas testou positivo para o HIV. Entretanto, Faria et al. (2014) discute em seu trabalho que gestantes que iniciam mais cedo o pré-natal tendem a apresentar maiores níveis de adesão à medicação antirretroviral, além de realizarem mais consultas ao final da gestação, tendo mais acesso às mensagens educativas e de cuidado dos profissionais, o que favorece a redução da carga viral a níveis indetectáveis nas últimas semanas de gravidez.

Quanto ao tipo de parto realizado por essas mulheres, os resultados mostram que das gestantes analisadas, 54,3% deram à luz através de parto cesárea e dessas 1,18% dos casos eram soropositivas para o HIV. Já o parto vaginal foi realizado por 45,3% onde apenas 0,39% das gestantes eram soropositivas para o HIV. Fato semelhante foi reportado por Paes et al. (2017) no estudo epidemiológico de gestantes com HIV acompanhadas em um serviço de assistência especializada em Belém-PA, em que houve um índice de 52,12% de parto cesárea. De acordo com o protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis, a via de parto será escolhida em função de situações obstétricas e da carga viral, conforme a avaliação do obstetra e do clínico/infectologista responsável pela gestante (ALVES, 2017). Se a carga viral for inferior a 1.000 cópias/mL ou indetectável há indicação de parto vaginal, exceto quando houver indicação obstétrica para o parto por cirurgia cesariana. Contudo, se a carga viral for superior ou igual a 1.000 cópias/mL, desconhecida ou aferida antes da 34ª semana de gestação e, nesses casos, a gestante estiver em trabalho de parto, com dilatação cervical menor que 4 cm e as membranas amnióticas íntegras, há indicação de cirurgia cesariana eletiva (AYALA et al., 2016).

Em relação às doenças crônicas, houve prevalência de gestantes com hipertensão com total de 17,4% sendo destas 0,12% soropositivas para HIV e diabetes acometendo 3,6% das gestantes, não havendo nenhuma destas HIV positivo. Ainda, 77,8% das gestantes relataram ausência de comorbidades sendo que em relação ao percentual de casos da população de HIV positivo, 93,75% das gestantes notificou ausência de comorbidade. Resultados semelhantes foram obtidos por Barbosa et al. (2018) em um estudo das características sociodemográficas de gestantes infectadas pelo HIV relacionado ao risco de transmissão vertical da doença. No estudo, 81,1% das gestantes portadoras de HIV não apresentou nenhuma comorbidade.

Segundo Pilecco et al. (2015) a relação entre HIV e aborto tem se modificado ao longo do tempo e o HIV passa a não ser mais uma razão determinante para tal evento. Resultado disso é que boa parte das mulheres portadoras de HIV, tiveram outras gestações pós-diagnóstico. Neste estudo, 78,7% das gestantes não realizaram aborto, sendo 1,2% delas portadoras de HIV. Esse achado pode indicar que um longo tempo pós-diagnóstico reflete maior conhecimento do Protocolo de Prevenção da Transmissão Vertical e da possibilidade de dar à luz a crianças sem o vírus (BRASIL, 2014).

Além disso, o enfrentamento da doença, medidas profiláticas e o apoio recebido de familiares e da sociedade levam as gestantes soropositivas a ter controle de sua vida o que conseqüentemente, aumentam sua expectativa e qualidade de vida (SANTOS, 2018). Fato esse que reflete no número de filhos, pois 55,4% das gestantes participantes dessa pesquisa eram múltíperas sendo 1,36% delas soropositivas para o HIV. Para Lima et al. (2017) a diminuição do risco da transmissão vertical do HIV ao recém nascido trouxe as gestantes a expectativa de gerar um filho saudável, o que aumentou o desejo de engravidar em mulheres soropositivas.

Em relação às intecorrências na gestação, observa-se que 73,7% das gestantes não relataram nenhuma intercorrência sendo que 1,29% destas eram soropositivas para o HIV. Apenas 26,3% relataram intercorrência sendo 0,59% destas soropositivas para o HIV. Para Faria et al. (2014) essa circuntância pode ser explicada pela melhor adesão das gestantes às orientações pré-natais a respeito das medidas preventivas da transmissão vertical, como o uso de antirretrovirais durante a gestação. Já para Souza et al. (2017) a ação dos profissionais de saúde de desenvolver uma postura acolhedora no contato direto as gestantes soropositivas, ensinando e

instruindo, facilita a aceitação e o entendimento da terapia, diminuindo possíveis intercorrências durante o parto.

De acordo com o estudo de Pinto et al. (2017) é na juventude o período de maior vulnerabilidade, em especial na esfera sexual, como o sexo sem proteção, o que repercute em um crescente número de gestações e de contaminação por doenças sexualmente transmissíveis. Ainda, segundo dados do Boletim Epidemiológico DST/AIDS e Hepatites Virais, a faixa etária mais afetada pelo HIV é aquela compreendida entre 19 e 24 anos, especialmente as mulheres (BRASIL, 2014). No Brasil, em 2014, 18% dos bebês nascidos vivos eram filhos de mães jovens com idade compreendida entre 15 a 19 anos. Tais fatos justificam a prevalência no estudo, onde para 40,8% das gestantes a idade do primeiro parto foi inferior a 18 anos, sendo destas 0,92% soropositivas para o HIV, enquanto 54,9% tiveram o primeiro parto com idade entre 18 e 30 anos, sendo nesta faixa encontrado o percentual de 0,52% gestantes soropositivas para o HIV. Ressalta-se com base nos nossos achados que 66,67% das gestantes soropositivas que informaram a idade no questionário, tinham idade inferior a 18 anos e que 33,33% delas tinham idade compreendida entre 18 a 30 anos (Tabela 5), configurando gestantes jovens. Desta forma, evidencia-se uma prematuridade associada a uma alta vulnerabilidade e assim, a existência de uma necessidade urgente de políticas públicas voltadas para estas jovens, especialmente as menores de 18 anos.

Considera-se como baixo peso todo feto que possui peso <2.500 gramas ao nascimento, sendo essa característica responsável por 40 a 70% dos óbitos neonatais (MAIA et al., 2015). Nos nossos achados não foi observada relação entre as gestantes soropositivas e o nascimento de bebês com baixo peso. Nos dados deste estudo, observou-se que 25,4% dos recém-nascidos pesavam entre 1500 e 2500 gramas, onde apenas 0,56% das mães são soropositivas para o HIV. Também, observou-se que 2,1% dos recém-nascidos apresentaram peso inferior a 1500 gramas sendo que apenas 0,14% das mães são soropositivas para o HIV. Ainda, observou-se que 72,5% das gestantes, sendo destas 0,84% soropositivas para o HIV, deram à luz a recém-nascidos com peso superior a 2.500 gramas.

Diante do exposto, evidencia-se uma forte relação de risco para o binômio mãe-filho o fato de um grande número de gestantes atendidas na MDER no período da pesquisa, deram início ao pré-natal apenas no terceiro trimestre de gestação, com

significância estatística ($p < 0,013$) sendo que o grupo possuía 6 gestantes infectadas pelo HIV. Este fato dificulta o segmento das gestantes positivas para o HIV no que diz respeito a necessidade de acompanhamento da carga viral, genotipagem e uso de antirretrovirais com segurança e efetividade durante a gestação, a fim de evitar a transmissão vertical. Podemos destacar ainda a gestação na adolescência como fator de risco ao binômio mãe-filho. Observou-se nesse estudo que 66,67% das gestantes acometidas com HIV possuía idade inferior a 18 anos e que 100% das mães portadoras de HIV tinham idade inferior a 30 anos, consideradas jovens. Tal fato ressalta, mais uma vez, a importância da conscientização do risco de contaminação de público tão jovem e, no caso de gestantes, do risco de transmissão vertical.

7.2.2 Variáveis comportamentais, TARV e sua relação com a carga viral do HIV

O uso de bebida alcoólica está relacionado a comportamentos sexuais de alto risco, como também, baixa adesão ao tratamento com os antirretrovirais, declínio de LTCD4 e aumento de carga viral. Desta forma, promovendo a disseminação do HIV e a prática de relações desprotegidas (SANTOS et al., 2017). Nesta pesquisa, de um total de 17 gestantes HIV soropositivas, 7 (41,17%) relataram o uso de bebida alcoólica e 6 (35,30%) que tem vida sexual ativa. Assim, podemos concluir que as gestantes que se submeteram a estes riscos, aumentaram as chances da transmissão vertical para seus conceptos.

A carga viral elevada e mães com viremia detectável acima de 1.000 cópias/mL com comprometimento clínico, tem de 2 a 3 vezes mais chance de transmitir o HIV para o filho (ROSA et al., 2015). Tal fato foi observado em 6 (35,30%) das 17 gestantes da pesquisa, no entanto, temos 7 (41,17%) mães que não determinaram a carga viral. A importância da carga viral do HIV e o uso de antirretrovirais durante a gestação e parto, é fundamental para evitar a transmissão intraútero, intraparto e periparto. Nesta pesquisa o uso do AZT foi observado em 10 (71,43%) gestantes das 17 diagnosticadas, discordando dos achados de Friedrich et al. (2016), onde se descreveu que a cobertura das gestantes com HIV continua baixa, com apenas 30% destas recebendo a terapia de antirretrovirais. Desta forma, muitos recém-nascidos infectados nascem de mães que não têm conhecimento de sua sorologia para HIV,

não recebem a terapia antirretroviral e em muitos casos são diagnosticadas apenas no momento do parto.

Recém-nascidos de mães coinfectadas com sífilis não tratada durante a gestação, aumentam as chances de transmissão do HIV intraútero, em virtude do processo inflamatório da placenta promovida pela sífilis, sendo este um importante fator de risco para a transmissão vertical. Outro fato a se considerar é que a sífilis também aumenta a carga viral do HIV (FRIEDRICH et al., 2016). Nessa pesquisa, observou-se que das 17 gestantes infectadas pelo HIV, 6 (35,30%) estavam coinfectadas com a sífilis sendo que somente 2 (11,76%) realizaram a quantificação da carga viral do HIV. Das que realizaram testes laboratoriais, observou-se que uma apresentou carga viral inferior e a outra superior a 1.000 cópias/mL. Yeganeh et al. (2015), detectou que mais de 85% dos recém-nascidos coinfectados (HIV-sífilis) adquiriram o HIV ainda na vida intrauterina, antes de qualquer procedimento perinatal. Desta forma, evidencia-se um fator de risco importante que vulnerabiliza a gestante e o concepto.

Com base nos dados coletados, não foi possível verificar correlação evidente entre a elevada carga viral e os fatores de risco estudados. É importante ressaltar o alto índice de gestantes que não realizaram o teste de quantificação viral. Tal fato ocorreu em virtude da impossibilidade da coleta tendo em vista que algumas participantes haviam recebido alta hospitalar.

7.2.3 Variáveis comportamentais, TARV e sua relação com a contagem de LTCD4

Segundo Santos et al. (2017) os portadores da AIDS que aderem a TARV e não consomem bebidas alcoólicas, possuem 1,69 mais chances de ter uma melhor qualidade de vida, quando comparados aos que faziam uso de bebida alcoólica. Nesta pesquisa observamos que 7 (41,18%) das gestantes soropositivas faziam uso de álcool sendo que 3 (17,65%) delas tinham a contagem de LTCD4 entre 200 e 499 células/mm³, configurando um alto risco para a gestante e para o concepto, visto o comprometimento do sistema imunológico para outras infecções associadas (FERREIRA et al., 2012).

Para Helena (2016), a diminuição na contagem dos LTCD4 pode decorrer da interrupção do tratamento com os antirretrovirais, que pode resultar no aumento da

carga viral, promovendo a resistência do vírus à medicação, ocasionado uma falha terapêutica e aparecimento de infecções oportunistas. No presente estudo o AZT foi utilizado por 10 gestantes, onde, 5 dessas gestantes (35,71%) apresentaram níveis de LTCD4 entre 200 e 499 cel/mm³, apenas 2 delas (14,28%) apresentaram níveis de LTCD4 > 500 cel/mm³ e 3 (21,43%) não realizaram a contagem de LTCD4. O baixo nível de LTCD4 observado para as gestantes que estavam sob TARV, pode ter ocorrido em virtude do curto período de uso do AZT, não sendo tempo suficiente para elevar os níveis de LTCD4.

Fatores como diagnóstico tardio, baixos níveis de LTCD4, carga viral elevada, início tardio da TARV e coinfeção com a sífilis, culminam com alto risco de infecções oportunistas para o binômio mãe-filho (SOUSA, 2015). A coinfeção sífilis/HIV é uma das principais coinfeções encontradas em grupos de alta prevalência de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) sendo a administração precoce de antirretroviral de fundamental importância, pois se constata como boa cobertura e captação precoce das gestantes para o pré-natal de qualidade e se instituem em tempo hábil medidas de prevenção na transmissão vertical (SILVA et al., 2017). Porém, segundo Friedrich et al. (2016) baixos níveis de LTCD4 configura o principal preditor da mãe com viremia detectável e status clínico comprometido, resultando em risco de 2-3 vezes maior de transmitir a doença ao seu concepto. Nessa pesquisa evidenciamos 6 (35,29%) gestantes coinfectadas com HIV/Sífilis, que sugerem ser forte candidatas a baixos níveis de linfócitos e alto risco na transmissão ao concepto. Dessas 6, apenas 1 realizou a contagem de LTCD4, apresentando níveis de linfócitos superiores a 500 cel/mm³.

Nos achados do estudo 35,29% das gestantes portadoras de HIV tiveram resultado positivo para coinfeção com sífilis, porém, dessas gestantes 5,88% apresentaram níveis LTCD4 > 500 cel/mm³ e 29,41% não realizaram a contagem de linfócitos. Observa-se, um déficit considerável em relação aos testes laboratoriais de contagem de LTCD4. Esse dado alerta para o despreparo dos serviços de saúde em abordar essas gestantes e verificar em que grau de viremia elas se encontram. Ressalta-se a importância dessa informação, pois é responsável pela escolha da via de parto e qual terapia antirretroviral deve ser adotada (BARBOSA et al., 2018).

Com base nos dados coletados, não foi possível verificar correlação evidente ou significativo entre os níveis LTCD4 e os fatores de risco estudados, em virtude da

impossibilidade da coleta específica para este parâmetro, tendo em vista que algumas das participantes já haviam recebido alta hospitalar.

7.3 ANÁLISE DA EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DO HIV-1, RESISTÊNCIA AOS ANTIRRETROVIRAIS E FLUXOGRAMA DE MONITORAMENTO EM GESTANTES

O aumento da diversidade genética do HIV-1 e o surgimento de mutações resistentes a medicamentos podem reduzir a eficácia da TARV e da profilaxia utilizada para prevenir a transmissão desse retrovírus de mãe para filho. Este estudo identificou que todas as mulheres gestantes com HIV-1 apresentavam o subtipo B, sendo que algumas delas possuíam cepas virais com as mutações L90M e K103N, comumente relacionadas à resistência aos antirretrovirais utilizados em protocolos clínicos.

No estado do Piauí, o HIV-1 foi caracterizado com reduzido nível de diversidade genética, tendo predominância do subtipo B (Moura et al., 2015). Essa característica contrasta com a tendência de declínio na prevalência do subtipo B do HIV-1 relatada em outras regiões brasileiras, como norte, sul, sudeste e centro-oeste (Afonso et al. 2012; Cardoso et al., 2009; Cardoso et al., 2011; Ferreira et al., 2011; da Silveira et al., 2012). Uma hipótese para explicar a elevada prevalência do subtipo B do HIV-1 neste estudo é a localização geográfica e o fluxo de pessoas no município de Teresina. De acordo com Moura et al. (2015), Teresina é a única capital de estado na região nordeste do Brasil que não está localizada no litoral brasileiro, por consequência disso, há uma menor atração de turistas oriundos de outras regiões brasileiras e do mundo. Logo, há uma menor circulação de pessoas infectadas com subtipos não B do HIV-1 na capital do Piauí. Os achados deste estudo corroboram essa teoria e indicam claramente que a maternidade de referência em Teresina atende pessoas infectadas com HIV-1 oriundas de municípios circunvizinhos, inclusive do estado do Maranhão. Neste estado brasileiro vizinho ao estado do Piauí também há predominância do subtipo B do HIV-1 (Leal et al. 2020). Outros dois estudos sobre a diversidade genética do HIV-1 no estado do Piauí também indicaram elevadíssima frequência do subtipo B (mais de 86%) e a baixíssima ocorrência dos subtipos C e F1 e recombinantes BC e BF1 (Moura et al. 2015; Luz & Eulálio, 2018).

Em relação a prevalência de DRM, este estudo identificou um valor superior (11,8%) quando comparado ao reportado na literatura para diferentes estados brasileiros, como o Amapá (1,0%), Pará (10,0%), Roraima (8,3%), Tocantins (11,5%), Pernambuco (2,96%) e Piauí (11,2%) (Dos Anjos et al., 2016; Irias et al., 2019; Soares et al., 2011; De Lima et al. 2015; Moura et al. 2015). Por outro lado, prevalência de DRM superiores a observada neste estudo foram registradas em grupos específicos no Brasil: 47,6% em mulheres profissionais do sexo (Da Costa et al. 2020), de 21,4 a 41,7% em crianças e 20% em gestantes, ambos os grupos atendidos em centros de referências em infectologia (Andrade et al., 2017; Luz & Eulálio, 2018). De acordo com Shafer & Schapiro (2008), o monitoramento da ocorrência de mutações de resistência à TARV e as suas respectivas prevalências são fundamentais para subsidiar o tratamento mais eficiente aos pacientes infectados pelo HIV-1 e orientar os programas de prevenção dessa infecção viral. Embora a taxa de DRM detectada neste estudo (11,8%) seja inferior a registrada em gestantes atendidas em unidade de referência em infectologia (20%) no Piauí (Luz & Eulálio, 2018), o observado é preocupante e deve alertar as autoridades locais de saúde pública. Esse fato indica claramente a necessidade de ações mais efetivas para controlar e prevenir às infecções pelo HIV-1 nesse estado brasileiro, principalmente ações direcionadas à promoção da saúde das mulheres.

De acordo com a revisão feita por Pimenta & Quintana (2015), as mutações de resistência aos antirretrovirais do HIV-1 observadas em mulheres gestantes oriundas de 26 países foram: M184I/V, K70R, T215F/Y, M41L, K219E/Q/R, D67N, L210W para inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (INTR); K103N/S, Y181C, G190A/Q/S, Y188C/L, K101E/P, V106A/I/M, V179D/E/V para INNTR e M46I/L, V82A/F/ T/S, D30N, L90M, I85V, I54V para IP. As mutações mais frequentes foram: K103N (19 estudos), M184V (18 estudos) e K70R (12 estudos) (Pimenta & Quintana, 2015). Especificamente nos estados brasileiros do Maranhão e do Piauí já foram registradas as mutações M41L, K65R, D67N, K70R, V75I, M184V, L210W e T215L/N/S para INTR, L100I, K103S/N, V179E, Y188L, G190A e F227L para INNTR, e L10V, D30N, M46I/L, I54L/V, V82A/F, N88D e L90M para IP em pessoas que vivem com HIV-1 (Moura et al., 2015; Leal et al. 2020). Neste estudo, as mutações L90M e K103N foram detectadas, sendo prevista resistência em níveis distintos a diversos antirretrovirais utilizados nos protocolos clínicos. Em 11 países, dentre os quais o

Brasil, resistências aos antirretrovirais efavirenz e nevirapina já foram registrados em pacientes com HIV-1 (WHO, 2017). Sendo assim, os achados deste estudo corroboram os relatos da literatura científica.

Em suma, este estudo reafirma a necessidade e a importância do pré-natal desde as primeiras semanas de gestação e mostra claramente que esse acompanhamento pode manter a integridade das condições de saúde da mãe e do bebê. A implementação de programas e estratégias de saúde pública que facilitam e tornam regular o diagnóstico, monitoramento, tratamento e a prevenção contra a dispersão do HIV-1 possibilitarão a identificação e acompanhamento dessa infecção viral em mulheres gestantes. A identificação precoce e a caracterização genética desse agente infeccioso poderão otimizar significativamente o tratamento e diminuir o risco de transmissão vertical de cepas mutantes do HIV-1.

Nesse contexto, apresentamos um fluxograma de monitoramento apresentado no Anexo IV, que pode ser utilizado pela MDER ou mesmo em outras instituições voltadas a saúde da mulher/gestante. Este fluxograma descreve o atendimento pré-natal das gestantes em relação a realização de testes, confirmação ou não de infecção por HIV. O fluxograma visa tanto auxiliar os profissionais da saúde no atendimento as pacientes e na explanação das etapas essenciais para a gestante portadora do HIV, quanto informar as gestantes sobre os setores de saúde que realizam os testes, quais os testes laboratoriais, em que período de gestação deve ser realizado e quais as atitudes a serem tomadas em relação ao diagnóstico do HIV e da prevenção da transmissão vertical, no caso de HIV positivo.

8 CONCLUSÕES

Este estudo teve como finalidade identificar as principais características epidemiológicas da infecção pelo HIV em gestantes atendidas em maternidade de referência no Piauí, e desta forma, foi possível concluir que:

1. A prevalência de gestantes infectadas pelo HIV-1 foi de 1,95% onde: 828 gestantes residiam no Estado do Piauí e 45 no Estado do Maranhão;
2. Em relação às características socioeconômicas e demográficas das gestantes, o seguinte perfil foi encontrado: jovens entre 12 a 35 anos, com companheiro,

- heterossexual, que possuem ensino fundamental, residem em área urbana, possuem domicílio próprio, donas de casa e com renda menor que um salário-mínimo;
3. Das variáveis associadas à maior exposição à infecção pelo HIV, foram observadas as seguintes: já fizeram cirurgia, possui tatuagem ($p= 0,002$), consomem bebida alcoólica, já usou droga ilícita ($p= 0,000$), relatou uso passado ou atual de droga ilícita endovenosa ($p= 0,000$), não possuem relacionamento sexual com usuário de drogas e uso esporádico de preservativo nas relações sexuais;
 4. Na avaliação da infecção pelo HIV e o risco para o binômio mãe-filho, foram observadas as seguintes variáveis: o número de consultas pré-natal foi de 7 a 12, gestantes que estavam no 3º trimestre de gestação ($p=0,013$), não relataram aborto, não tinham doença crônica de base, sem intercorrências durante a gestação, idade inferior a 18 anos no primeiro parto e os recém-nascidos tinham mais de 2,5Kg;
 5. Gestantes com a carga viral elevada, viremia detectável acima de 1.000 cópias/mL (60%), que fazem uso de bebida alcoólica (41,7%), tem vida sexual ativa (35,30%), não fazem uso de AZT (28,57%) e apresentam coinfeção com sífilis (35,30%) sugerem maior chance de transmissão vertical para o concepto. Porém, os dados observados no nosso trabalho para tais variáveis não se apresentaram significativos estatisticamente.
 6. Variáveis como a contagem de LTCD4 entre 200 e 499 células/mm³ (55,55% das gestantes), e coinfeção com sífilis (35,29% das gestantes) sugerem alto risco de infecções oportunistas para o binômio mãe-filho;
 7. A análise molecular e filogenética identificou a ocorrência da infecção pelo HIV-1, pertencente ao subtipo molecular B em todas as gestantes diagnosticadas com o vírus (100%);
 8. A taxa de Mutações de Resistência Transmitida Associada a Medicamentos encontrada nesta pesquisa foi de 11,76% (02/17).
 9. A sequência PW300 apresentou a mutação L90M para inibidores da protease (IP) e foi classificada como cepa de alta resistência ao nelfinavir e de resistência intermediária ao indinavir e saquinavir;
 10. A sequência PW815 apresentou a mutação L90M de resistência a IP e foi

classificada como cepa de alta resistência ao medicamento nelfinavir e de resistência intermediária ao indinavir e saquinavir. A sequência apresentou ainda mutação K103N que foi classificada como de alta resistência ao nelfinavir e nevirapine.

Foi possível observar através deste estudo a importância do pré-natal frente a crescente situação de exposição de recém-nascidos ao HIV. Assim, faz-se necessário a implementação de novas atitudes por parte das equipes de saúde, as quais cabem a promoção de campanhas educativas, medidas de prevenção para redução dos casos de transmissão vertical e na população em geral, nas esferas de governo federal, estadual e municipal. Nesse sentido, a utilização do fluxograma desenvolvido neste trabalho visa o auxílio no monitoramento e atenção integral a gestante. Ressalta-se que o material produzido foi fundamentado nos protocolos e manuais do Ministério da Saúde que norteiam o segmento. Conclui-se que, através do diagnóstico precoce das gestantes com HIV, assistência do SUS à população HIV positivo, realização de genotipagem, ações de prevenção e fornecimento de TARV de forma segura para a mãe e o concepto, haverá impacto positivo na redução da transmissão vertical do HIV.

9 SUGESTÃO DE TRABALHOS FUTUROS

A partir do trabalho desenvolvido e descrito nessa tese, propõe-se como de fundamental importância a realização de uma análise georreferenciada mais abrangente dos casos de gestantes HIV soropositivas no Estado do Piauí, com ênfase nas gestações da adolescência, a partir da qual possa-se avaliar a distribuição, a taxa de incidência por município, a curva de tendência e a evolução dos casos no Estado.

Com a obtenção destes dados, pode-se realizar um estudo de base populacional, expandindo o número de gestantes a realizar a genotipagem do HIV no Estado do Piauí, visando a ampliação da vigilância epidemiológica das cepas de resistência transmitida aos antirretrovirais. Ainda, pretende-se divulgar amplamente o fluxograma desenvolvido nas secretarias estaduais e municipais de saúde do Estado do Piauí.

10 PRODUÇÃO CIENTÍFICA A PARTIR DOS RESULTADOS DA TESE

Artigos Publicados

Roseane Mara Cardoso Lima Verde; Evaldo Hipólito de Oliveira; Mardoqueu Martins da Costa; Adriana Pavinatto. **Caracterização Epidemiológica do vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 em gestantes de uma maternidade do Piauí, Brasil.** *Research, Society and Development*, v. 9, n. 4, e25032594, 2020.

Roseane Mara Cardoso Lima Verde; Evaldo Hipólito de Oliveira; Mardoqueu Martins da Costa; Adriana Pavinatto. **Mutações de resistência a antirretrovirais e diversidade genética do HIV-1 em gestantes atendidas em uma maternidade de referência no Estado do Piauí, Brasil.** *Research, Society and Development*, v. 9, n. 9, e160996683, 2020.

Trabalho Completo Publicado em Anais de Congresso

Verde, R.M.C.L.; Costa, M.F.S.; Cruz, L.P.L.; Silva Junior, F.T.S.; Oliveira, E.H.; Pavinatto, A. Avaliação dos casos de tuberculose no estado da Paraíba no período de 2010 a 2017. In: VII Encontro da Pós-Graduação da Universidade Brasil, 2019, São Paulo. VII Encontro de Pós-Graduação da Universidade Brasil, 2019.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFONSO, J. M.; BELLO, G.; GUIMARÃES, M. L.; SOJKA, M.; MORGADO, M. G. HIV-1 Genetic Diversity and Transmitted Drug Resistance Mutations among Patients from the North, Central and South Regions of Angola. *PLOS ONE*. 7(8): e42996, 2012.

AGHOKENG, A. F.; KOUANFACK, C.; EYMARD-DUVERNAY, S. BUTEL, C.; EDOUL, GINETTE, E.; LAURENT, C.; KOULLA-SHIRO, S.; DELAPORTE, E.; MPOUDI-NGOLE, PEETERS, E. M. Virological outcome and frequency of drug resistance mutations in HIV-infected patients receiving first-line ARV regimen and monitored with the clinical approach in the Cameroon National ART Program. *Antiviral Therapy*. 16(4): 18004, 2011.

AGHOKENG, A. F.; MONLEAU, M.; EYMARD-DUVERNAY, S.; DAGNRA, A.; KANIA, D.; NGO-GIANG-HUONG, N.; TONI, T. D.; TOURÉ-KANE, C.; TRUONG, L. X.; DELAPORTE, E.; CHAIX, M. L.; PEETERS, M.; AYOUBA, A. Extraordinary heterogeneity of virological outcomes in patients receiving highly antiretroviral therapy and monitored with the World Health Organization public health approach in sub-saharan Africa and southeast Asia. *Clinical infectious diseases*. 58(1): 99-109, 2014. AIDS MAP. Tabela de medicamentos antirretrovirais. 2019. Disponível em: <<http://aidsmap.com/about-hiv/antiretroviral-drugs-chart>>. Acesso em: 16 mar. 2020.

ALENCAR, J. M. N.; SILVA, R. P.; RODRIGUES, N. R.; LUNA, I. C.; CARNEIRO, W. S.; ANJOS, U. U.; RODRIGUES, J. A. Analysis of the sexual exposure trends to human immunodeficiency virus-HIV in Teresina, Piauí state. *Brazilian Journal of Sexually Transmitted Diseases*. (28)2: 56-60, 2016.

ALGAYD, A. M. A. Efetividade geral do teste de genotipagem do HIV-1 em Minas Gerais, Brasil, nos anos de 2010, 2014 e 2016. Tese do Programa de Mestrado da Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. Belo Horizonte, 2018.

ALVES, M. M. R. Complicações obstétricas e perinatais em gestantes com infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). 2017. Tese do Programa de Doutorado

em Saúde Pública – Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife. 2017.

ANDRADE, S. D.; SABIDÓ, M.; MONTEIRO, W. M.; BENZAKEN, A. S.; TANURI, A. Drug resistance in antiretroviral-naïve children newly diagnosed with HIV-1 in Manaus, Amazonas. *J Antimicrob Chemother.* 72(6): 1774-1783, 2017.

ANISIMOVA, M.; GASCUEL, O. Approximate likelihood-ratio test for branches: A fast, accurate, and powerful alternative. *Syst Biol.* 55(4): 539-552, 2006.

ARAÚJO, E. C.; DROSDOSKI, F. S.; NUNES JÚNIOR, N. B.; FERREIRA, P. G. M. Transmissão vertical do HIV em maternidade de referência na Amazônia brasileira. *Revista Paraense de Medicina.* 29(2): abr.-jun, 2015.

ARNOLD, R. Avaliação da presença de resistência transmitida e/ou polimorfismos aos antirretrovirais raltegravir, darunavir e etravirina, em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (hiv-1) agrupados de acordo com o tempo de infecção. 2017.

AYALA, A. L. M.; MOREIRA, M.; FRANCELINO, G. Características socioeconômicas e fatores associados à positividade para o hiv em gestantes de uma cidade do sul do Brasil, *Rev. APS.* 19(2): 210 – 220, 2016.

BAGKERIS, E.; MALYUTA, R.; VOLOKHA, A.; CORTINA-BORJA, M.; BAILEY, H.; TOWNSEND, C. L.; THORNE, C. Pregnancy outcomes in HIV-positive women in Ukraine, 2000–12 (European Collaborative Study in EuroCoord): an observational cohort study. *The lancet, HIV.* 2(9): e385-e392, 2015.

BARBOSA, A. J. C.; BERTIN, F.; DA SILVA, R. M. M.; FALLER, J. W.; DA SILVA-SOBRINHO, R. A.; ZILLY, A. Perfil comportamental de gestantes atendidas no centro de testagem e aconselhamento em município de fronteira. *Cogitare Enfermagem.* 21(1): 01-09, 2016.

BARBOSA, B. L. F. A.; MARQUES, A. K.; GUIMARÃES, J. V. Gestantes HIV positivas e os fatores de risco relacionados à transmissão vertical do HIV, *Revista de enfermagem, UFPE on line.*, Recife, 12(1):171-8, 2018.

BARRE-SINOUSSE, F.; ROSS, A. L.; DELFRAISSY, J. F. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol.* 11. England. p. 877-83, 2013.

BASTOS, F. I. AIDS na terceira década. Editora Fiocruz, 2006. 104 p.

BAUERMANN, C. L. Evolução espaço-temporal da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida - AIDS na faixa de fronteira do Paraná. Tese do Programa Marechal Cândido Rondon (PR): Programa de Pós-Graduação em Geografia. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. 2017.

BENNETT DE, C. R. J.; OTELEA, D.; KURITZKES, D. R.; FLEURY, H.; KIUCHI, M.; HENEINE, W.; KANTAR, R.; JORDAN, M. R.; SCHAPIRO, J. M.; VANDAMME, A. M.; SANDSTROM, P.; BOUCHER, C. A. B.; SHAFER, R. W. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *PLoS One.* 4(3): e4724, 2009.

BENTO, L. O. Diversidade e prevalência de isolados do HIV-1 com mutações de resistência em pacientes do sudoeste goiano não expostos à terapia antirretroviral. 2016. 95 f. Tese do Programa de Mestrado em Ciências Aplicadas a Saúde - Universidade Federal de Goiás, Jataí, 2016.

BEZERRA, P. V. Fatores genéticos responsáveis pela resistência e progressão da infecção por HIV: uma revisão da literatura. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2018.

BONES, A. A. N. S.; COSTA, M. R.; CAZELLA, S. C. A educação para o enfrentamento da epidemia do HIV. *Interface-Comunicação, Saúde, Educação.* 22(1): 1457, 2018.

BORBA, K. B.; SILVA, R. M. Perfil demográfico e socioeconômico das portadoras de HIV/AIDS do serviço de ginecologia e obstetrícia de um hospital universitário em Santa Catarina. *Boletim do Curso de Medicina da UFSC*. 4(7): 1-7, 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria Nº 570, de 1º de junho de 2000. Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2000/prt0570_01_06_2000_rep.html Acesso em: 03 mai. 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 29, de 17 de dezembro de 2013. Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças e dá outras providências. 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2013/prt0029_17_12_2013.html. Acesso em: 01 dez. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. Brasília: Ministério da Saúde. 2ª ed., 4 vol. 192 p. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília: Ministério da Saúde. 2017b. Disponível em: <http://conitec.gov.br>. Acesso: 02 abr 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Bol Epidemiol HIV/AIDS. Brasília (DF). 2018a. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-hivaids-2018>. Acesso: 01 dez 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim epidemiológico: HIV/AIDS. Brasília: Ministério da Saúde, 2019b. Disponível em:

<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/novembro/29/Boletim-Ist-Aids-2019-especial-web.pdf>. Acesso em: 20 de março de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/node/57787>. Acesso em: 25 mar 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. Brasília: Ministério da Saúde. 2017a. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2018>. Acesso: 29 nov 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis – DCCI. Vigilância em Saúde no Brasil 2003|2019. Brasília: Ministério da Saúde. 72 p. 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2019c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Antirretroviral em Gestantes: manual de bolso. Brasília: Ministério da Saúde. 172 p. 2010.

BRITO, A. M.; CASTILHO, E. A.; SZWARCOWALD, C. L. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. *Revista da sociedade brasileira de medicina tropical*. 34(2): 207-217, 2001.

CABRAL, J. V. B.; SANTOS, S. S. F. DOS; OLIVEIRA, C. M. DE. Perfil Sociodemográfico, Epidemiológico e Clínico dos Casos de HIV/AIDS em Adolescentes no Estado de Pernambuco. *Revista Brasileira Multidisciplinar*. 18(1): 149-163, 2015.

CARDOSO, L. P.; QUEIROZ, B. B.; STEFANI, M. M. HIV-1 pol phylogenetic diversity and antiretroviral resistance mutations in treatment naïve patients from Central West Brazil. *J Clin Virol*. 46(2):134-139, 2009.

CARDOSO, L. P.; DA SILVEIRA, A. A.; FRANCISCO, R. B.; DA GUARDA REIS, M. N.; STEFANI, M. M. Molecular characteristics of HIV type 1 infection among prisoners from Central Western Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 27(12):1349-1353, 2011.

CASTRO, H.; PILLAY, D.; CANE, P.; ASBOE, D.; CAMBIANO, V.; PHILLIPS, A.; DUNN, D. T. Persistence of HIV-1 transmitted drug resistance mutations. *The Journal of infectious diseases*. 208(9): 1459-1463, 2013.

COELHO, A. V. C.; MOURA, R. R.; GUIMARÃES, R. L.; BRANDÃO, L. A. C.; CROVELLA, S. Antiretroviral therapy immunologic non-response in a Brazilian population: association study using pharmaco- and immunogenetic markers. *Braz J Infect*. 22 (5): 392–401, 2018.

COUTINHO, M. F. C.; O'DWYER, G.; FROSSARD, V. Tratamento antirretroviral: adesão e a influência da depressão em usuários com HIV/AIDS atendidos na atenção primária. *Saúde debate [online]*. 42(116): 148-161, 2018.

DA COSTA, L. M.; FRADE, P. C. R.; BLANDTT, L. D. S. et al. HIV-1 Genetic Diversity and Transmitted Drug Resistance Mutations in Female Sex Workers from a Brazilian Municipality in the Amazon Region. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 36(2):99-100, 2020.

DA SILVEIRA, A. A.; CARDOSO, L. P.; FRANCISCO, R. B.; DE ARAÚJO, S. M. M. HIV type 1 molecular epidemiology in pol and gp41 genes among naive patients from Mato Grosso do Sul State, central western Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 28(3):304-307, 2012.

DE HOLANDA, E. R.; GALVÃO, M. T. G.; PEDROSA, N. L.; PAIVA, S. S.; ALMEIDA, R. L. F. Análise espacial da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana entre gestantes. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 23(3): 441-449, 2015.

DE LIMA, K. O. Características filogenéticas, epidemiológicas, laboratoriais e evolutivas dos subtipos B e não-B do HIV-1 em Pernambuco – Nordeste do Brasil. Tese do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. Recife-PE, 2015.

DE SÁ, B. P.; MARTINS, M. R.; BOGER, B.; DIAS, F. A.; RATTMANN, Y. D. Estimativa de adesão ao medicamento antirretroviral coformulado 3 em 1. *ABCS Health Sciences*. 43(3), 2018.

DE SOUZA, Z.; LEITE, J. L. AIDS e envelhecimento: reflexões sobre a infecção pelo HIV em indivíduos acima dos 60 anos. *Academus Revista Científica da Saúde*. 2(2), 2016.

DOITSH, G.; GALLOWAY, N. L. K.; GENG, X.; YANG, Z.; MONROE, K. M.; ZEPEDA, O.; HUNT, P. W.; HATANO, H.; SOWINSKI, S.; MUÑOZ-ARIAS, I.; GREENE, W. C. Pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. *Nature*. 23;505(7484): 509–514, 2014.

DOMINGUES, R. M. S. M.; SARACENI, V.; LEAL, M. C. Notificação da infecção pelo HIV em gestantes: estimativas a partir de um estudo nacional. *Revista Saude Pública*. 52(43): 1-9, 2018.

DOS ANJOS, S. L.; DIVINO, F.; DA SILVA, R. M. O.; LIMA, L. I. G.; NÓBREGA, C. C. M.; DA SILVA, P. F. C.; DE FILIPPIS, I.; BELLO, G. HIV - 1 Genetic diversity and transmitted drug resistance in antiretroviral treatment - naive individuals from Amapá state, Northern Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 32(4): 373-6, 2016.

DURO, M. VIH/Sida, Breve história de uma nova/velha infecção. *Acta Farmacêutica Portuguesa*. 5(1): 24-35, 2016.

ERRANTE, P. R.; NASCIMENTO, F. V. B.; REIS, G. S. antiretrovirais utilizados no controle da infecção pelo HIV. *UNILUS Ensino e Pesquisa*. 15(39): 114-130, 2018.

FALAVINA, L. P.; LENTSCK, M. H.; MATHIAS, T. A. F. Trend and spatial distribution of infectious diseases in pregnant women in the state of Paraná-Brazil. *Revista Latino-Americana Enfermagem*. 27: e3160, 2019.

FARIA, E. R.; CARVALHO, F.T.; CESAR, R. S. L.; PICCININI, A.; GONÇALVES, T. R.; BRENO, R. S. Gestação e HIV: Preditores da Adesão ao Tratamento no Contexto do Pré-natal. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*. 30(2): 197-203, 2014.

FERNANDES, G. T. Evolução clínica e laboratorial das crianças e adolescentes com HIV/AIDS após falha terapêutica orientada pela genotipagem. Rio de Janeiro, 2017.

FERREIRA, A. S.; CARDOSO, L. P.; STEFANI, M. M. Moderate prevalence of transmitted drug resistance and high HIV-1 genetic diversity in patients from Mato Grosso State, Central Western Brazil. *J Med Virol*. 83(8):1301-1307, 2011.

FERREIRA R.; SILVA, A. Casos do vírus HIV em acidentes com perfurocortantes em indivíduos ocupacionalmente expostos. *Repositório Institucional Tiradentes*, p. 11, 2019.

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. *Revista brasileira epidemiologia*. 15(1): 75-84, 2012.

FIGIEL, M.; KREPL, M.; PARK, S.; POZNAŃSKI, J.; SKOWRONEK, K.; GOŁĄB, A. H. A.; T.; ŠPONER, J.; NOWOTNY, M. Mechanism of polypurine tract primer generation by HIV-1 reverse transcriptase. *J. Biol. Chem.* 293(1): 191-202, 2018.

FRANCO, B. B.; HARZHEIM, E.; AGOSTINHO, M. R.; KATZ, N.; FRANK, T. (Org.). Protocolo clínico para acompanhamento e tratamento de pessoas com HIV/AIDS na Atenção Primária à Saúde/ Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul. Coordenação de DST/AIDS. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Telessaúde-RS. – Porto Alegre: Escola de Saúde Pública, 25 p. 2016.

FRENTZ, D.; BOUCHER, C.; VAN DE VIJVER, D. Temporal changes in the epidemiology of transmission of drug-resistant HIV-1 across the world. *AIDs Rev.* 14 (1): 17-27, 2012.

FRIEDRICH, L.; MENEGOTTO, M.; MAGDALENO, A. M.; SILVA, C. L. O. Transmissão vertical do HIV: uma revisão sobre o tema. *Boletim Científico de Pediatria*. 5(3): 81-86, 2016.

GAO, F.; BAILES, E.; ROBERTSON, D. L.; CHEN, Y. L.; RODENBURG, C. M.; MICHAEL, S. F.; CUMMINS, L. B.; ARTHUR, L. O.; PEETERS, M.; SHAW, G.; SHARP, P. M.; HAHN, B. H. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes*. *Nature*. 397(6718): 436-441, 1999.

GERETTI, A. M. Epidemiology of antiretroviral drug resistance in drug-naive persons. *Current opinion in infectious diseases*. 20(1): 22-32, 2007.

GIFFORD, R. J.; LIU, S. Y. R.; KIUCHI, M., HUE, S.; PILLAY, D.; SHAFER, R. W. The calibrated population resistance tool: standardized genotypic estimation of transmitted HIV-1 drug resistance. *Bioinformatics*. 25(9): 1197-1198, 2009.

GOMES, R. S. A.; LIMA, H. S.; CARVALHO, A. M. A. L. Caracterização do perfil socioeconômico das pessoas que vivem com HIV/AIDS atendidas na UDIP/HD/HUPAA. *Gep News*. 2(2): 639-647, 2019.

GONÇALVES, B. S. Avaliação do potencial do extrato natural de *synadenium grantii* em modular a replicação do HIV-1 e a produção de citocinas em pacientes com AIDS. Universidade Federal do estado do Rio de Janeiro, Instituto Biomédico. p. 128, 2018.

GONG, Z.; XU, X.; HAN, G-Z. Patient 0 and the Origin of HIV/AIDS in America. *Trends in microbiology*. 25(1): 3-4, 2017.

GOUVÊA, A. N. Ações recomendadas para prevenção da transmissão vertical do HIV. *Revista HUPE*. Rio de Janeiro. 14(2): 78-86, 2015.

GRANGEIRO, A.; CASTANHEIRA, E. R.; NEMES, M. I. B. The reemergence of the AIDS epidemic in Brazil: Challenges and perspectives to tackle the disease. *Interface Botucatu*. 19(52), 2015.

GRMEK, M. O enigma do aparecimento da AIDS. *Estudos Avançados*. 9(24), 229-23 São Paulo, 1995.

GUINDON, S.; DUFAYARD, J. F.; LEFORT, V.; ANISIMOVA M.; HORDIJK, W.; GASCUEL, O. New algorithms and methods to estimate maximum-likelihood phylogenies: assessing the performance of PhyML 3.0. *Syst Biol*. 59(3): 307-321, 2010.

HAHN, B. H.; SHAW, G. M.; COCK, K. M. DE; SHARP, P. M. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science*. 287 (5453): 607-614, 2000.

HELENA, A. A. S. Mulheres HIV+: perfil sexual e psicossocial de usuárias de um hospital público no estado do Rio de Janeiro. Universidade Federal Fluminense. Faculdade de Medicina, Niterói. 2016.

HEMELAAR, J. Implications of HIV diversity for the HIV-1 pandemic. *J Infect.* 66(5): 391-400, 2013.

HUMAR, R. C. H. Análise da política para o HIV/AIDS no Estado do Amazonas e as relações federativas no âmbito do SUS. 2017. 78f. Dissertação do Mestrado em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017.

IBE, S.; YOKOMAKU, Y.; SHIINO, T.; TANAKA, R.; HATTORI, J.; FUJISAKI, S.; IWATANI, Y.; MAMIYA, N.; UTSUMI, M.; KATO, S.; HAMAGUCHI, M.; SUGIURA, W. HIV-2 CRF01_AB: First Circulating Recombinant Form of HIV-2. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 54 (3): 241-247, 2010.

IRIAS, S. D. F.; TORRES, M. K. S.; AVELINO, M. E. S.; SANTOS, M. B.; QUEIROZ, M. A. F.; FREITAS, F. B.; AZEVEDO, V. N.; FEITOSA, R. N. M.; VALLINOTO, A. C. R.; MACHADO, L. F. A. HIV - 1 transmitted drug resistance mutations in recently diagnosed antiretroviral - naive patients in Belém, Pará, Northern Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 35: 121 - 122, 2019.

JORDÃO, B. A.; ESPOLADOR, G. M.; SABINO, A. M. N. F.; TAVARES, B. B. Conhecimento da gestante sobre o HIV e a transmissão vertical em São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil. *Revista Brasileira Pesquisa Saúde.* 18(2): 26-34, 2016.

KUIKEN, C.; FOLEY, B.; HAHN, B.; MARX, P.; MCCUTCHAN, F.; MELLORS, J. W.; MULLINS, J.; WOLINSKY, S.; KORBER, B. A compilation and analysis of nucleic acid and amino acid sequences. In *Human Retroviruses and AIDS*. Los Alamos, New Mexico: Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory. - Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National, 1999.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. (Eds.). ROBBINS E COTRAN: Patologia – bases patológicas das doenças. 9. ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier. p 1458, 2016.

LAL, R. B.; CHAKRABARTI, S.; YANG, C. Impact of genetic diversity of HIV-1 on diagnosis, antiretroviral therapy & vaccine development. *Indian J Med Res.* 121(4): 287-314, 2015.

LARSSON, A. A. A fast and lightweight alignment viewer and editor for large datasets. *Bioinformatics.* 30(22): 3276-3278, 2014.

LEAL, É.; ARRAIS, C. R.; BARREIROS, M. et al. Characterization of HIV-1 genetic diversity and antiretroviral resistance in the state of Maranhão, Northeast Brazil. *PLoS One.* 15(3): e0230878, 2020.

LEFORT, V.; LONGUEVILLE, J. E.; GASCUEL, O. SMS: Smart Model Selection in PhyML. *Mol Biol Evol.* 34(9): 2422-2424, 2017.

LEMEY, P.; PYBUS, O. G.; WANG, B.; SAKSENA, N. K.; SALEMI, M.; VANDAMME, A. M. Tracing the origin and history of the HIV-2 epidemic. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 100(11): 6588-92, 2013.

LIMA, S. K. S. B.; SOUSA, K. K. B.; DANTAS, S. L. C.; RODRIGUES, A. R. M.; RODRIGUES, I. R. Caracterização das Gestantes com HIV/AIDS Admitidas em Hospital de Referência. *SANARE, Sobral.* 16(01): 45-51, 2017.

LIMA, S. S.; SILVA, L. C. S.; SANTOSA, M. V.; MARTINSA, J. P.; OLIVEIRA, M. C. BRASILEIRO, M. E. HIV na gestação: pré-natal, parto e puerpério. 10(1): 56-61, 2017.

LUNDGREN, J. D.; CLUMECK, N.; ROCKSTROH, J. Guidelines version 7.0. Brussels (Belgium): European AIDS Clinical Society, 2013.

LUZ, R. P.; EULÁLIO, K. D. Resistência transmitida aos antirretrovirais em pacientes infectados pelo HIV-1 atendidos em um centro de referência. JCS HU-UFPI. maio-ago.1(2):51-62, 2018.

MAIA, M. M.; LAGE, E. M.; MOREIRA, B. C.; BRAGA DE DEUS, E. A.; FARIA, J. G.; PINTO, J. A.; MELO, V. H. Prevalência de infecções congênitas e perinatais em gestantes HIV positivas da região metropolitana de Belo Horizonte. Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia. 37(9): 421-7, 2015.

MARANHÃO, T. A. Distribuição espacial e temporal dos casos e óbitos por AIDS no Piauí e sua relação com determinantes sociais da saúde. Tese do Programa de Doutorado Universidade Estadual do Ceará. 2018.

MARTINS, T. A.; KERR, L. R. F. S.; KENDALL, C.; MOTA, R. M. S. Cenário Epidemiológico da Infecção pelo HIV e AIDS no Mundo. Rev Fisioter S Fun. 3(1): 4-7, 2014.

MEIRELLES, M. Q. B.; LOPES, A. K. B.; LIMA, K. C. Vigilância epidemiológica de HIV/AIDS em gestantes: uma avaliação acerca da qualidade da informação disponível. Revista Panamericana de Salud Pública. 40: 427-34, 2016.

MELO, E. A.; MAKSUD, I.; AGOSTINI, R. Cuidado, HIV/AIDS e atenção primária no Brasil: desafio para a atenção no Sistema Único de Saúde? Revista Panamericana de Salud Pública. 42:(151), 2018.

MENEZES, E. G.; SANTOS, S. R. F.; MELO, G. Z. S.; TORRENTE, G.; PINTO, A. S.; GOIABEIRA, Y. N. L. A. Fatores associados à não adesão dos antirretrovirais em portadores de HIV/AIDS. Acta Paulista de Enfermagem. 31(3): 299-304, 2018.

MIRAPALHETE, A. P. S. C.; PINTO, G. de A.; VIETTA, G. G. Caracterização do exame de genotipagem do HIV-1 no Estado de SC. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2018.

MOTTA, L. C. D. S.; OLIVEIRA, N. C. C.; BOMFIM, S. D. L. Sífilis e/ou HIV: perfil epidemiológico das gestantes infectadas num município da região serrana do estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Revista da Jopic*. 1(3): 19-25, 2018.

MOURA, M. E. S. Resistência transmitida a antirretrovirais e diversidade genética do HIV-1 em pacientes dos Estados do Maranhão e do Piauí. 2014.

MOURA, M. E.; DA GUARDA REIS, M. N.; LIMA, Y. A.; EULÁLIO, K. D.; CARDOSO, L. P.; STEFANI, M. M. HIV-1 transmitted drug resistance and genetic diversity among patients from Piauí State, Northeast Brazil. *J Med Virol*. 87(5):798-806, 2015.

NASCIMENTO, V. B.; NASCIMENTO, N. V. M.; OLIVEIRA, J. S. S.; BEZERRA, L. O.; FARIA, D. N.; CIOSAK, S. I.; NICHATA, Y. I. Aspectos epidemiológico e clínico de gestantes com HIV/AIDS atendidas em um centro de referência em saúde da mulher do município de Santarém, Pará, Brasil. *J Health Sci Inst*. 36(2): 109-14, 2018.

NAVARRO, Júlio C. O Acordo TRIPS e suas repercussões sobre o acesso a medicamentos. O caso do HIV/AIDS no Brasil e no México: "direito de patente" vs. "direito à vida" Tese do Programa de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2011.

NEILSON, J. R.; JOHN, G. C.; CARR, J. K.; LEWIS, P.; KREISS, J. K.; JACKSON, S.; NDUATI, R. W.; MBORI-NGACHA, D.; PANTELEEFF, D. D.; BODRUG, S.; GIACHETTI, C.; BOTT, M. A.; RICHARDSON, B. A.; BWAYO, J.; NDINYA-ACHOLA, J.; OVERBAUGH, J. Subtypes of human immunodeficiency virus type 1 and disease stage among women in Nairobi, Kenya. *Journal of Virology*. 73(5): 4393–4403, 1999.

NUNES J.; SILVEIRA, S.; CIOSAK, S. I. Terapia antirretroviral para HIV/AIDS: o estado da arte. *Journal of Nursing UFPE On Line*. 12(4): 1103-1111, 2018.

NUNES, J. T.; GOMES, K. R. O.; RODRIGUES, M. T. P.; MASCARENHAS, M. D. M. Qualidade da assistência pré-natal no Brasil: revisão de artigos publicados de 2005 a 2015 *Caderno Saúde Coletiv*. Rio de Janeiro. 24(2): 252-261, 2016.

OLIVEIRA, E. C. Prevalência das mutações de resistência a drogas (DRM) antirretrovirais em pacientes soropositivos para o HIV do ambulatório de Imunodeficiências Secundárias do HCFMUSP de São Paulo. São Paulo, 2019.

OLIVEIRA, E. H.; RUFINO, J. L. N.; VERDE, R. M. C. L.; SOARES, L. F.; CABRAL, L. O.; VALLINOTO, A. C. R. Caracterização epidemiológica dos indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência humana-1 no Estado do Piauí, Brasil. *Research, Society and Development*. 9(2): 35922002, 2020.

PAES, A. L. V.; GOMES, H. G.; RIBEIRO, A. R. S.; LIMA, M. M. B.; ARAÚJO, B. B.; SMITH, N. A. Perfil epidemiológico de gestantes com HIV acompanhadas em um serviço de assistência especializada em Belém-PA. *Revista Interd*. 10(3): 100-109, jul. ago. Set, 2017.

PAIVA, S. S.; PEDROSA, N. L.; GALVÃO, M. T. G. Análise espacial da AIDS e os determinantes sociais de saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 22: 190032, 2019.

PEREIRA, A. S.; SHITSUKA, D. M.; PARREIRA, F. J.; SHITSUKA, R.. Metodologia da pesquisa científica. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1>. Acesso em: 23 dez. 2019.

PILECCO, F. B.; TEIXEIRA, L. B. T.; ÁLVARO, V. A.; KNAUTH, A. R. Aborto pós-diagnóstico em mulheres vivendo com HIV/AIDS no sul do Brasil. *Ciênc. Saúde Coletiva*. 20(5): 1521-30, 2015.

PIMENTA, A. T. M.; DUARTE, G.; COUTO F. J. C.; CORREA, L. A.; MELLI, P. P. S.; QUINTANA, S. M. Gestantes Infectadas pelo HIV-1 Atendidas em Serviço de Referência: Características Clínicas e Sociodemográficas. *Revista de Atenção à Saúde*. 13(45): 20-25, jul./set., 2015.

PIMENTA, A. T. M.; QUINTANA, S. M. Mutações de resistência em gestantes infectadas pelo HIV: uma revisão da literatura. *Ciência & Saúde*. 8(3):137-145, 2015.

PINEDA-PEÑA, A. C.; FARIA, N. R.; IMBRECHTS, S.; LIBIN, P.; ABECASIS, A. B.; DEFORCHE, K.; GÓMEZ-LÓPEZ, A.; CAMACHO, R. J.; DE OLIVEIRA, T.; VANDAMME, A. M. Automated subtyping of HIV-1 genetic sequences for clinical and surveillance purposes: performance evaluation of the new REGA version 3 and seven other tools. *Infect Genet Evol*. 19:337-48, Oct., 2013.

PINTO, A. C. S.; PINHEIRO, P. N. C.; VIEIRA, N. F. C.; ALVES, M. D. S. Compreensão da pandemia da AIDS nos últimos 25 anos. *DST Jornal Brasileiro Doenças Sexualmente Transmissíveis*. 19(1): 45-50, 2007.

PINTO, M. D.; MAIA, G. N.; PEREIRA, M. D.; LEVANDOWSKI, D. C. Mães adolescentes que vivem com o HIV: uma investigação qualitativa sobre a "Constelação da Maternidade". *Psicol. Clin. Rio de Janeiro*. 29(3): 381-401, 2017.

PINTO, M. E.; STRUCHINER, C. J. HIV-1 diversity: a tool for studying the pandemic. *Caderno Saúde Pública*. 22(3): 473-84, Mar 2016.

PLANTIER, J. C.; LEOZ, M.; DICKERSON, J. E.; DE OLIVEIRA, F.; CORDONNIER, F.; LEMÉE, V.; DAMOND, F.; ROBERTSON, D. L.; SIMON, F. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med*. 15(8): 871-2, 2009.

PREVIATI, S. M.; VIEIRA, D. M.; BARBIERI, M. A importância do aconselhamento no exame rápido de HIV em gestantes. *Journal Of Health & Biological Sciences*. São Paulo. 7(1): 75-81, 2019.

RACHID, M.; SCHECHTER, M. (Eds.). *Revinter Manual de AIDS/HIV*. Rio de Janeiro, RJ. Thieme Revinter Publicações Ltda, 2017.

RAMBAUT, A.; POSADA, D.; CRANDALL, K. A.; HOLMES, E. C. The causes and consequences of HIV evolution. *Nature Reviews Genetics*. 5(1): 52-61, 2004.

REIS, R. R.; MELO, E. S.; GIR, E. Fatores associados ao uso inconsistente do preservativo entre pessoas vivendo com HIV/ AIDS. *Revista brasileira enfermagem*, 69(1): 47-53, janeiro-fevereiro, 2016.

REN, J.; BIRD, L. E.; CHAMBERLAIN, P. P.; STEWART-JONES, G. B.; STUART, D. I.; STAMMERS, D. K. Structure of HIV-2 reverse transcriptase at 2.35-Å resolution and the mechanism of resistance to non-nucleoside inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 29;99 (22): 14410-5, Oct 2012.

REYNOLDS, S. J.; SENDAGIRE, H.; NEWELL, K.; CASTELNUOVO, B.; NANKYA, IMMACULATE KAMYA, M.; QUINN, T. C.; MANABE, Y. C.; ANDREW, K. Virologic versus immunologic monitoring and the rate of accumulated genotypic resistance to first-line antiretroviral drugs in Uganda. *BMC Infectious Diseases*. 12(381): 1-8, 2012.

REZENDE, J. M. Epidemia, Endemia, Pandemia e Epidemiologia. *Revista De Patologia Tropical / Journal of Tropical Pathology*. Goiás. 27(1): 153-155, 1998.

REZER, J. P. F.; LEAL, D. B. R.; FLECK, J. Carga viral, contagem de linfócitos cd4+ e peroxidação lipídica em pacientes com sorologia reagente para anti-hiv. *Disciplinarum Scientia. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria*. 14(2): 137-143, 2013.

RODRIGUES N. F. Imunomodulação da replicação do HIV-1 pela hemaglutinina do vírus Influenza. *Instituto Oswaldo Cruz*. 91, 2017.

ROSA M.; SILVA N.; HORA V. Patogênese do HIV- características do vírus e transmissão materna infantil. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. RS. 48(4): 301-304, 2016.

ROSA, M. C.; LOBATO, R. C.; ALVES, C. V. G.; DA SILVA, N. M.; BARRAL, M. F.; DE MARTINEZ, A. M. Avaliação de fatores associados à transmissão vertical do HIV-1. *Jornal de Pediatria*. RJ. 91(6): 523-8, 2015.

ROSSI, S. M. G.; MALUF, E. C. P.; CARVALHO, D. S.; RIBEIRO, C. E. L.; BATTAGLIN, C. R. P. Impacto da terapia antirretroviral conforme diferentes consensos de tratamento da AIDS no Brasil. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 32: 117-123, 2012.

RUPÉREZ, M.; GONZÁLEZ, R.; MACULUVE, S.; QUINTÓ L.; LÓPEZ-VARELA, E.; AUGUSTO, O. Maternal HIV infection is an important health determinant in non-HIV-infected infants. *AIDS*, 31(11): 1545-53, 2017.

SALDANHA, D. L.; ARAÚJO, K.; SILVA, S.; BANDEIRA, I. Análise farmacoeconômica da terapia antirretroviral de pacientes HIV-positivo. *Encontro de Extensão, Docência e Iniciação Científica (EEDIC)*. 6, 2019.

SANABRIA, G. V. Ciência, estigmatização e afro-pessimismo no debate sul-africano sobre a AIDS. *Brasil vibrante e virtual. Anthr. Brasília*. 13(1): 22-51, 2016.

SANTANA, P. R. O. H.; DIEHL, A.; DIEHL, A.; CORDEIRO, D. C.; LARANJEIRA, R. (Org.). *ARTMED 2019: Políticas públicas para o controle de álcool, tabaco e outras drogas. Dependência química: prevenção, tratamento e políticas públicas*. Porto Alegre.

SANTOS, A. L. G. Uma Construção dos saberes sobre a epidemia de AIDS-os formulários de notificação de casos em perspectiva (1982-98). Tese do Programa de Mestrado em Saúde Pública - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro-RJ. 1999.

SANTOS, L. R. M. Mulheres vivendo com HIV/AIDS: redes de apoio e enfrentamento do estigma na cidade fronteira de pacaraima-Roraima. Universidade Federal de Roraima, Programa de pós-graduação em sociedade e fronteiras, Boa Vista-RR. 2018.

SANTOS, V. F.; GALVÃO, M. T. G.; CUNHA, G. H.; LIMA, I. C. V.; GIR, E. Efeito do álcool em pessoas com HIV: tratamento e qualidade de vida. *Acta Paul Enferm*. 30(1): 94-100, (2017).

SCHMIDT, D.; KOLLAN, C.; FÄTKENHEUER, G.; SCHÜLTER, E.; STELLBRINK, H. J.; NOAH, C.; JENSEN, B. E.; STOLL, M.; BOGNER, J. R.; EBERLE, J.; MEIXENBERGER, K.; KÜCHERER, C.; HAMOUDA, O.; Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long-term observational cohort in Germany. *PloS one*. 9(8), 2014.

SHAFER, R. W.; SCHAPIRO, J. M. HIV-1 Drug Resistance Mutations: an Updated Framework for the Second Decade of HAART. *AIDS* Ver. 10: 67-84, 2008.

SILVA, C. M.; ALVES, R. S.; SANTOS, T. S.; BRAGAGNOLLO, G. R.; TAVARES, C. M.; SANTOS, A. A. P. Panorama epidemiológico do HIV/AIDS em gestantes de um estado do Nordeste brasileiro. *Revista Brasileira Enfermagem*. 71(1): 613-21, 2018.

SILVA, L. R.; VISGUEIRA, A. F.; OLIVEIRA, N. L.; ROCHA, M. E. M. O. Variable epidemiological of HIV infection in pregnant women/Variáveis epidemiológicas da infecção pelo HIV em gestantes/Epidemiológica variable de la infección por HIV en mujeres embarazadas. *Revista de Enfermagem da UFPI*. 5(1): 34-39, 2016.

SILVA, S. R.; SOUSA, K. A. A.; COSTA, G. S.; SOUSA, A. C. O.; GOIANO, P. D. O. L.; COSTA, E. S. Assistência a gestante portadora do vírus da imunodeficiência humana. *REVISTA UNINGÁ REVIEW*. 30(3): 70-75, 2017.

SIQUEIRA, P. G. B. S. Fatores associados à transmissão vertical do HIV em crianças acompanhadas em um serviço de referência no Recife. Tese do Programa de Mestrado Acadêmico em Saúde Pública – Instituto Ageu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife-PE. 2018.

SOARES, C. M. P. M. Prevalência de resistência transmitida do HIV-1 aos antirretrovirais no Brasil, pré-início de tratamento. Tese do Doutorado do Programa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo. 2011.

SOUSA, A. I. A.; PINTO JÚNIOR, V. L. Análise espacial e temporal dos casos de AIDS no Brasil em 1996-2011: áreas de risco aumentado ao longo do tempo. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 25: 467-476, 2016.

Sousa, A. P. Coinfecção HIV e sífilis: prevalência e fatores de risco. Tese do Programa de Mestrado da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, RJ. 2015.

SOUZA, C. S.; MATA, L. R. F.; AZEVEDO, C.; GOMES, C. R. G.; CRUZ, G. E. C. P.; TOFFANO, S. E. M. Interiorização do HIV/AIDS no Brasil: um estudo epidemiológico. *Revista de Atenção à Saúde*. 11(35), 2013.

SOUZA, W. P. S.; MAIA, E. M. C.; OLIVEIRA, M. A. M.; MORAIS, T. I. S.; CARDOSO, P. S.; DE LIRA, E. C. S.; MELO, H. M. A. Gravidez tardia: relações entre características sociodemográficas, gestacionais e apoio social. *Boletim de psicologia*. 66(144): 047-059, 2016.

STRUCK, D.; LAWYER, G.; TERNES, A. M.; SCHMIT, J.C.; BERCOFF, D. P. Comet: adaptive context-based modeling for ultrafast HIV-1 subtype identification. *Nucleic Acids Res*. 42(18): e144, 2014.

TAUBENBERGER, J. K.; REID, A. H.; JANCZEWSKI, T. A.; FANNING, T. G. Integrating historical, clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 356(1416): 1829-1839, 2001.

THOMPSON, M. A.; ABERG, J. A.; HOY, J. F.; TELENTI, A.; BENSON, C.; CAHN, P.; ERON, J. J.; GÜNTARD, H. F.; HAMMER, S. M.; REISS, P.; RICHMAN, D. D.; RIZZARDINI, G.; THOMAS, D. L.; JACOBSEN, D. M.; VOLBERDING, P. A. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society–USA panel. *Jama*. 308(4): 387-402, 2012.

TRIGO, D.; COSTA, J. B. HIV: epidemiology, natural course and diagnosis. *Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia*. 74(4): 371-374, 2016.

UNAIDS. Atualização global sobre a AIDS 2019 - Comunidades no centro. 2019. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-global-AIDS-update>. Acesso em: 23 dez 2019.

VELLA, S.; SCHWARTLÄNDER, B.; SOW, S. P.; EHOLIE, S. P.; MURPHY, R. L. The history of antiviral therapy and its implementation in resource-limited areas of the world. *AUXILIA*. 26(10): 1231-1241, 2012.

VIJAYAN, K. K.; KARTHIGEYAN, V. K. P.; TRIPATHI, S. P. HANNA, E. L. Pathophysiology of CD4+ T-Cell Depletion in HIV-1 and HIV-2 Infections. *Frontiers Immunology*. 8(580): 1-8, 2017.

VUILLEUMIER, S.; BONHOEFFER, S. Contribution of recombination to the evolutionary history of HIV. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 10(2): 84-89, 2015.

WIGG, M. D.; SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V. Introdução à virologia humana. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 410- 447, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global health sector strategy on HIV, 2016-2021. Switzerland: WHO Press, 2016. 57p. Disponível em: (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250574/1/WHO-HIV-2016.05-spa.pdf?ua=1>). Acesso em: 15 nov. 2019.

YAMAGUCHI, J. B. S.; VALLARI, A. M. S.; MCARTHUR, C. M. D.; STHRESHLEY, L.; CLOHERTY, G. A.; BERG, M. G.; RODGERS, M. A. Complete Genome Sequence of CG-0018a-01 Establishes HIV-1 Subtype L. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 83(3): 319-322, 2020.

YEGANEH, N.; WATTS, H. D.; CAMARCA, M.; SOARES, G.; JOAO, E.; PILOTTO, J. H. Sífilis in HIV-infected Mothers and Infants: Results from the NICHD/HPTN 040 Study. *Pediatr Infect Dis*. 34(9): e52-7, 2015.

ZAJAC, V. Evolutionary view of the AIDS process. *J. Int. Med. Res.* 46(10): 4032-4038, 2018.

ZHU, T.; KORBER, B. T.; NAHMIAS, A. J.; HOOPER, E.; SHARP, P. M.; HO, D. D. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature.* 391(6667): 594-597, 1998.

ZICARI, S.; SHARMA, A. L.; SAHU, G.; DUBROVSKY, L.; SUN, L.; YUE, H.; JADA, T. OCHEM, A.; SIMON, G.; BUKRINSKY, M.; TYAGI, M. DNA dependent protein kinase (DNA-PK) enhances HIV transcription by promoting RNA polymerase II activity and recruitment of transcription machinery at HIV LTR. *Oncotarget.* 11(7): 699-726, 2020.

Anexo I : Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE



FACULDADE SANTO AGOSTINHO
BACHARELADO EM FARMÁCIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Epidemiologia molecular de doenças infecciosas em gestantes no estado do Piauí

Pesquisador responsável: Dr. Evaldo Hipólito de Oliveira.

Demais pesquisadores: Roseane Mara Cardoso Lima Verde.

Instituição/Departamento: Faculdade Santo Agostinho (FSA) / Curso de Farmácia.

Local da coleta de dados: Maternidade Dona Evangelina Rosa - MDER

Telefone para contato: (86) 9920-4733 / (86) 9915-2771.

Prezado (a) Senhor (a):

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Você precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo qualquer dúvida que você tiver. Este estudo está sendo conduzido pelo Prof. Dr. Evaldo Hipólito de Oliveira e a pesquisadora Roseane Mara Cardoso Lima Verde. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado(a) de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Santo Agostinho pelo telefone (86) 3218-2810. O senhor (a) pode desistir da participação da pesquisa a qualquer momento, sem nenhuma penalidade.

Esclarecimentos sobre a pesquisa

Objetivo Geral: Este estudo terá como objetivo estimar a prevalência das infecções pelos vírus HBV, HCV, HIV, HTLV e sífilis e identificar fatores associados à transmissão em gestantes..

Objetivos específicos: • Determinar as características epidemiológicas, sociais, demográficas e de uso de drogas em gestantes no Piauí; Determinar a prevalência de anti-HBc, anti-HBs e HBsAg, anti-HCV, anti-HIV-1/2, anti-HTLV-1/2, anti-T. pallidum, HBV-DNA, HCV-RNA, HIV-RNA, HTLV-RNA, FTA-Abs em gestantes no Piauí; Determinar os fatores associados às infecções pelo HBV, HCV, HIV, HTLV e sífilis em gestantes no Piauí; Determinar as frequências de genótipos e subtipos do HBV, HCV, HIV e HTLV em gestantes no Piauí.

Rubrica do participante

Pesquisador responsável (rubrica)

Demais pesquisadores (rubrica)

Procedimentos: Durante a pesquisa o paciente deverá responder a um questionário, depois será submetida à coleta de sangue, para exames de laboratório. Essa pesquisa não oferece riscos; as práticas são de uso rotineiro e apenas uma pequena quantidade de sangue (5mL.) será coletada na MDER e você poderá sentir dor no local da picada da agulha. Posteriormente este sangue será estocado a -20°C e encaminhadas para o Laboratório, para a detecção das infecções, estudos de prevalência, epidemiologia, fatores associados a transmissão e para pesquisas futuras. Serão utilizados materiais esterilizados descartáveis, como agulhas e seringas, não oferecendo riscos para os participantes da pesquisa.

Benefícios: Esta pesquisa trará maior conhecimento e a prevenção da transmissão viral em gestantes e possivelmente, para aperfeiçoar as estratégias de prevenção e controle das infecções pelos vírus B, C, HIV, HTLV e sífilis na população de gestantes do Piauí.

Riscos: Considerando as características da pesquisa, asseguramos que os riscos são mínimos. Assim, no ato da coleta das amostras, as gestantes podem sentir um incômodo em virtude da penetração da agulha, como também, na coleta das informações das gestantes, através do questionário, alguma pergunta pode trazer algum tipo de constrangimento a participante da pesquisa, fato que a qualquer tempo a gestante pode retirar seu nome do protocolo da pesquisa por livre e espontânea vontade. Para evitar a disseminação das informações das participantes, serão adotadas medidas de proteção e codificação das amostras e questionários.

Sigilo: A senhora terá sua privacidade garantida pelos pesquisadores responsáveis. Apenas dados consolidados serão divulgados e os sujeitos da pesquisa não serão identificados em nenhum momento.

Consentimento

Eu _____ tive pleno conhecimento das informações que me foram repassadas sobre o estudo "Epidemiologia molecular de doenças infecciosas em gestantes no estado do Piauí". Ficaram esclarecidos para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, a ausência de riscos, as garantias de confiabilidade e de esclarecimento permanentes e que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso à pesquisa. Concordo voluntariamente, em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer tempo, antes ou durante o mesmo.

Local e data _____

Assinatura do Participante / Nº Identidade _____

Pesquisador responsável (assinatura, CPF). _____

Roseane Maria C. Lo Verde CPF: 714.370.883-68
Demais pesquisadores (assinatura, CPF). _____

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato: Comitê de Ética em Pesquisa - FSA - Av. Valter Alencar 665 - São Pedro Teresina - PI. Cep: 64.019-625. Fone: (86) 3215-8700 / Fax: (86) 3215-8706. Email: fsa@fsanet.com.br.

Anexo II: Questionário da pesquisa

1

ANEXO QUESTIONÁRIO

I. IDENTIFICAÇÃO

1. Data da entrevista: _____/_____/_____
2. Local da coleta: MDER
3. Registro no. _____ Fone para contato (opcional): (____) _____
4. Nome: _____
5. Endereço (opcional): _____
Bairro _____ Cidade _____ UF _____ CEP _____
6. Data do nascimento: _____/_____/_____
7. Idade: _____ anos
8. Situação conjugal: () 1. *com companheiro* 3. *viúvo* 5. *outros*
2. *sem companheiro* 4. *separado*
9. Escolaridade: () 1. *nenhuma* 2. *até 1º grau* 3. *a partir de 2º grau* 4. *A partir de 3º grau*
10. Município de nascimento: () 1. *Teresina, PI*
2. *outros municípios do Estado do Piauí*
3. *outros estados (citar) _____*
11. UF do município de nascimento: () _____
12. Área do município de nascimento: () 1. *urbana* 2. *rural*
13. Situação ocupacional: ()
1. *empregado* 4. *estudante* 7. *em benefício _____*
2. *desempregado* 5. *aposentado* 8. *outros*
3. *trabalha por conta própria* 6. *dona de casa*
14. Ocupação () _____
15. Tempo de residência em Teresina: () 1. *menos de 1 ano* 3. *6 a 10 anos* 5. *não se aplica*
2. *1 a 5 anos* 4. *mais de 10 anos*
16. Área de residência atual: () 1. *urbana* 2. *rural*
17. Domicílio: () 1. *próprio* 2. *alugado* 3. *cedido* 4. *outros*
18. Renda familiar em salários mínimos: () 1. *menos de 1* 4. *5 a 6* 7. *mais que 20*
2. *1 a 2* 5. *7 a 10* 8. *não sabe*
3. *3 a 4* 6. *11 a 20*

II. ANTECEDENTES

19. Amamentação () 1. *Mae* 2. *Não amamentada* 3. *Amamentada por terceiras*
20. Vacinação para hepatite B: () 1. *sim* 2. *não* 3. *não sabe*
21. Icterícia: () 1. *sim* 2. *não* 3. *não sabe*
22. A icterícia foi diagnosticada por médico: ()
1. *sim* 2. *não* 3. *não sabe* 4. *não se aplica*
23. Hepatite: () 1. *sim* 2. *não* 3. *não sabe*
24. A hepatite foi diagnosticada por médico: () 1. *sim* 2. *não* 3. *não sabe* 4. *não se aplica*

25. Contato com caso suspeito ou confirmado de hepatite: () 1. *sim* 2. *não* 3. *não sabe*
26. Qual natureza do contato: ()
 1. *sexual* 3. *habitante da mesma casa* 5. *casual*
 2. *agulhas / seringas uso comum* 4. *vizinho/trabalho/escola* 6. *não se aplica*
27. Trabalha/trabalhou em hospital, centro de saúde, laboratório, clínica dentária ou quaisquer outros serviços envolvendo contato com sangue humano:
 () 1. *sim* 2. *não* 3. *não sabe*
28. Usou lâminas ou barbeadores em casa? () 1. *Sim* 2. *Não* 3. *Às vezes*
29. Essas lâminas/barbeadores eram utilizadas por outras pessoas na casa? ()
 1. *Sim* 2. *Não* 3. *Às vezes*
30. Usou lâminas/barbeadores em salão/barbearia e similares? () 1. *Sim* 2. *Não* 3. *Às vezes*
31. Essas lâminas eram novas e descartáveis? () 1. *Sim* 2. *Não* 3. *Às vezes*
32. Fez pequena cirurgia: () 1. *sim* 2. *não* 3. *não sabe*
33. Fez cirurgia: () 1. *sim* 2. *não* 3. *não sabe*
34. Realizou transfusão de sangue: () 1. *sim* 2. *não* 3. *não sabe* Ano: _____
35. Fez tratamento dentário: ()
 1. *rotina* 3. *extração única com cirurgia* 5. *extrações múltiplas com cirurgia* 7. *nunca*
 2. *extração única* 4. *extrações múltiplas* 6. *cirurgia*
36. Acupuntura: () 1. *sim* 2. *não* 3. *não sabe*
37. Tatuagem: () 1. *sim* 2. *não* 3. *não sabe*
38. Internação em Reformatório/Prisão/análogos: () 1. *sim* 2. *não* 3. *não sabe*
39. Já usou droga ilícita (inalante ou injetável)? () 1. *Sim* 2. *Não*
40. Já fez uso de inalante, solvente e/ou tranquilizante como droga? ()
 1. *Sim* 2. *Não* 3. *Às vezes*
- Se sim, qual? _____
41. O que você compartilha/compartilhava durante o uso de drogas ilícitas? ()
 1. *Seringa e/ou agulha* 2. *Canudinho* 3. *Cachimbo* 4. *Outra coisa. O que?* _____
42. Uso passado ou atual de droga ilícita endovenosa: () 1. *Individual* 2. *coletivo*
 3. *ambos* 4. *nunca*
43. Frequência do uso de drogas endovenosas: ()
 1. *diária* 2. *semanal* 3. *mensal* 4. *eventual* 5. *não se aplica*
44. Você já bebeu alguma bebida alcoólica (cerveja, cachaça, whisky, etc)? ()
 1. *Sim* 2. *Não* 3. *Às vezes*
45. Qual é/era a frequência de ingestão de bebida alcoólica? ()
 1. *Todos ou quase todos os dias* 2. *Somente finais de semana (“Socialmente”)*
 3. *Raramente* 4. *Sou alcoólatra*
46. Já fumou cigarros, cachimbos ou charutos? () 1. *Sim* 2. *Não* 3. *Às vezes*
47. Qual era a frequência de fumo (1 carteira = 20 cigarros)? ()
 1. *Igual ou inferior a 1 carteira/dia* 2. *2 a 3 carteiras/dia*
 3. *Mais de 4 carteiras/dia* 4. *Raramente*
48. Relacionamento sexual com usuário de droga ilícita: () 1. *sim* 2. *não* 3. *não sabe*
 4. *não se aplica*
49. Preferência sexual: ()
 1. *heterossexual* 2. *homossexual* 3. *bissexual* 4. *sem experiência sexual*
50. Número de parceiros sexuais nos últimos 12 meses: ()
 1. *nenhum* 3. *2 a 5* 5. *mais que 10* 7. *não se aplica*

2. 1 (um) 4. 6 a 10 6. é profissional do sexo
51. Uso de preservativo (camisinha) nas relações sexuais: () 1. *usa sempre*
2. *usa às vezes* 3. *nunca usava* 4. *não se aplica*
52. Relata DST's: () 1. *sim* 2. *não* 3. *não sabe* 4. *não se aplica*
53. Quais DST's () 1. Sífilis 2. Gonorreia 3. Chlamydia 4. outras

III – VARIÁVEIS GINECOLÓGICAS E OBSTÉTRICAS

54. Idade gestacional () 1. 1º trimestre 2. 2º trimestre 3. 3º trimestre
55. Paridade: () 1. primípara 2. múltipara
56. Tipo de parto: () 1. vaginal 2. cesária 3. fórceps
57. Aborto: () 1. sim 2. não
58. Existência de doença crônica de base: () 1. ausência 2. diabetes 3. hipertensão
4. asma 5. outras
59. número de gestações: () 1. uma 2. duas 3. mais de 3 gestações
60. número de partos: () 1. um 2. dois 3. mais de 3 partos
61. filhos vivos: () 1. pré-termo 2. a termo 3. pós-termo
62. Peso do RN: () 1. menos que 1500 g 2. entre 1500 g e 2500 g 3. mais que 2500 g
63. Duração da gestação: () 1. abaixo de 28 semanas 2. 28 semanas
3. acima de 28 semanas
64. idade do primeiro parto: () 1. menor de 18 anos 2. 19 a 30 3. 31 a 40
4. mais de 40 anos
65. número de filhos que nasceram vivos: () 1. um 2. dois 3. mais de 3
66. natimortos: () 1. um 2. dois 3. mais de 3
67. número de consultas pré-natais: ()
68. Intercorrência na gestação: () 1. sim; 2. não. Qual _____
69. vida sexual ativa: () 1. sim; 2. não.
70. usa método anticoncepcional: () 1. sim; 2. não: qual:.....

IV. SOROLOGIAS/PCR/FTA-Abs

IV – EXAMES LABORATORIAIS

71. SOROLOGIA

3

A. HIV: ELISA 1ª AMOSTRA: NEGATIVA (); POSITIVA (); INDETERMINADA ().
HIV ELISA 2ª AMOSTRA: NEGATIVA (); POSITIVA (); INDETERMINADA ().
NÃO É O CASO ();
HIV IFI: NEGATIVO (); POSITIVO (); NÃO É O CASO ().

B. VDRL: NEGATIVO (); POSITIVO (); TÍTULO:
TREPONEMA SCREEN: NEGATIVO (); POSITIVO (); NÃO É O CASO ().

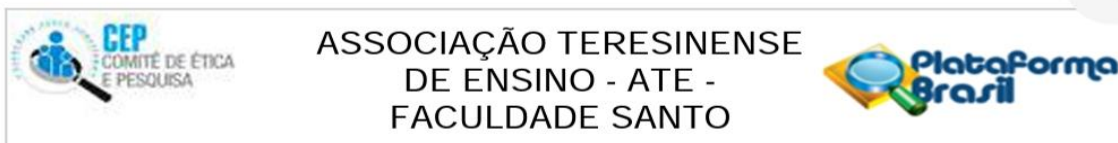
C. HBs Ag: POSITIVO (); NEGATIVO ();
HBe Ag: POSITIVO (); NEGATIVO ();
Anti-HBc total: POSITIVO (); NEGATIVO ();

HBsAg: POSITIVO (); NEGATIVO ()
Anti-HBs: POSITIVO(): UI; NEGATIVO();
Anti-HBe: POSITIVO(); NEGATIVO(); NÃO É O CASO().
HCV – ELISA: NEGATIVA(); POSITIVO();
PCR: NEGATIVA(); POSITIVA(); NÃO É O CASO().

D. HTLV - 1 ELISA: NEGATIVA(); POSITIVO();
PCR: NEGATIVA(); POSITIVA(); NÃO É O CASO().
HTLV - 2 ELISA: NEGATIVA(); POSITIVO();
PCR: NEGATIVA(); POSITIVA(); NÃO É O CASO().

Anexo III: Parecer Consubstanciado do CEP

1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Epidemiologia molecular de doenças infecciosas em gestantes no estado do Piauí

Pesquisador: Evaldo Hipolito de Oliveira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 46743015.5.0000.5602

Instituição Proponente: ASSOCIAÇÃO TERESINENSE DE ENSINO SC LTDA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.221.368

Apresentação do Projeto:

No Brasil, doenças infecciosas durante a gravidez são relativamente frequentes, afetando especialmente populações menos favorecidas. Tal situação cria desafios à saúde pública, para planejar estratégias de triagem dessas doenças de modo prático e abrangente, facilitando o manejo clínico das gestantes com o diagnóstico desses casos. Tal alcance contribui na redução da morbi-mortalidade materno-fetal e consequente melhora dos indicadores de saúde de uma determinada região. Mulheres grávidas quando acometidas por infecções causadas pelos agentes etiológicos, a exemplo do vírus HIV-1/2, hepatites virais B e C, Treponema pallidum, e HTLV I e II, podem transmiti-los verticalmente. Tal transmissão pode ocorrer durante a gestação, no momento do parto ou durante o aleitamento materno.

Objetivo da Pesquisa:

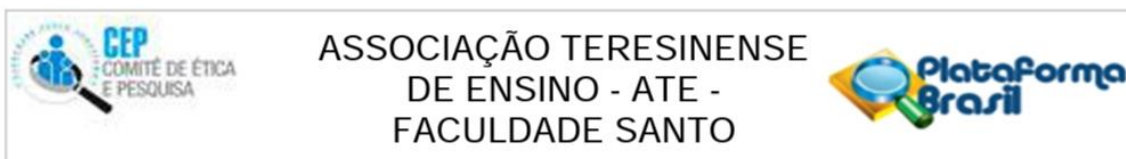
Objetivo Primário:

Este estudo terá como objetivo estimar a prevalência das infecções pelos vírus HBV, HCV, HIV, HTLV e sífilis e identificar fatores associados à transmissão em gestantes.

Objetivo Secundário:

- Determinar as características epidemiológicas, sociais, demográficas e de uso de drogas em gestantes no Piauí;
- Determinar a prevalência de anti-HBc, anti-HBs e HBsAg, anti-HCV, anti-HIV-

Endereço: Av. Valter Alencar, 665
Bairro: SAO PEDRO **CEP:** 64.019-625
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3218-2810 **Fax:** (86)3218-2810 **E-mail:** comitedeetica@fsanet.com.br



Continuação do Parecer: 1.221.368

1/2, anti-HTLV-1/2, anti-T. pallidum, HBV-DNA, HCV-RNA, HIV-RNA, HTLV-RNA, FTA-Abs em gestantes no Piauí; • Determinar os fatores associados às infecções pelo HBV, HCV, HIV, HTLV e sífilis em gestantes no Piauí;

• Determinar as frequências de genótipos e subtipos do HBV, HCV, HIV e HTLV em gestantes no Piauí.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

2

Riscos:

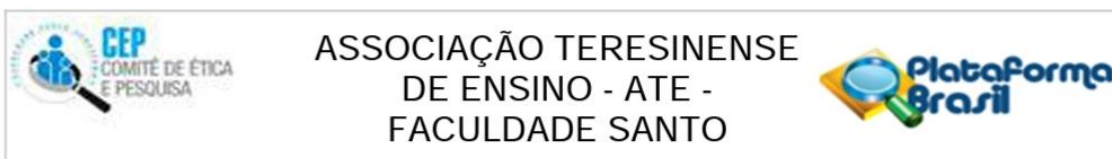
1. Considerando as características da pesquisa, asseguramos que os riscos são mínimos. Portanto, no ato da coleta das amostras, as gestantes podem sentir um incômodo em virtude da penetração da agulha, fato que será informado no ato de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; 2. No ato da coleta dos dados epidemiológicos, demográficos, sócio-econômico e comportamental das gestantes, através do questionário, alguma pergunta pode trazer algum tipo de constrangimento a participante da pesquisa, fato que a qualquer tempo a gestante pode retirar seu nome do protocolo da pesquisa por livre e espontânea vontade; 3. Os procedimentos de aplicação do questionário e coleta das amostras, podem em algum momento atrapalhar o atendimento da unidade, caso isto ocorra, é dada prioridade ao atendimento do serviço de saúde pelos profissionais do setor; 4. Pode ocorrer a disseminação das informações dos sujeitos da pesquisa contidos nos laudos, caso os mesmos sejam subtraídos ilegalmente ou pessoas não envolvidas na pesquisa se apossarem dessas informações. Para evitar estes fatos, serão adotadas medidas de proteção e codificação das amostras e questionários para minimizar e evitar estes constrangimentos; 5. Serão adotadas medidas profiláticas

(vacinas) e de treinamento de biossegurança para a equipe da pesquisa, no sentido de evitar possíveis contaminações com manipulação de amostras biológicas e perfuro-cortantes; 6. Considerando que o número amostral é de 600 gestantes e o número de atendimento e partos por mês ser de 1.200, esta pesquisa não enfrentará obstáculos desta natureza dentro da proposta de execução.

Benefícios:

Pretende-se detectar precocemente a infecção pelos vírus HBV, HCV, HIV, HTLV e sífilis, visando à intervenção terapêutica, conseqüentemente diminuir a incidência de formas graves. Além disso, poderá diagnosticar também de forma precoce, através da sorologia e confirmação diagnóstica por biologia molecular, contribuindo para um melhor prognóstico das grávidas infectadas, que por falta de um diagnóstico precoce, evoluem de forma grave e transmissão para o concepto.

Endereço: Av. Valter Alencar, 665
Bairro: SAO PEDRO **CEP:** 64.019-625
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3218-2810 **Fax:** (86)3218-2810 **E-mail:** comitedeetica@fsanet.com.br



Continuação do Parecer: 1.221.368

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa científica visa avaliar e identificar precisamente importantes aspectos epidemiológicos e moleculares das infecções pelo HBV, HCV, HIV, HTLV e sífilis na população gestante do estado do Piauí. A pesquisa será desenvolvida em duas etapas: (1) Coleta/Diagnóstico na Maternidade pública Dona Evangelina Rosa (MDER) e (2) Análise/Divulgação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo atende às exigências da Resolução CNS 466/12. Foram apresentado adequadamente os seguintes documentos: o projeto de pesquisa; a folha de rosto devidamente assinada pelo orientador responsável, assinada e carimbada pelo representante da instituição proponente e pelo patrocinador; a declaração, em papel timbrado, assinada e carimbada pelo representante da instituição co-participante; a declaração de compromisso dos pesquisadores, assinada por todos os pesquisadores envolvidos (pesquisador responsável, co-orientador e demais pesquisadores); o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), como todas as informações necessárias (conforme especificado na resolução 466/12 do CNS) para que os participantes da pesquisa tenham autonomia na decisão de participação ou não da referida pesquisa. Este é apenas um modelo proposto de TCLE, deve ser assinado pelo pesquisador responsável e pelo participante da pesquisa, que obrigatoriamente deverão rubricar as demais páginas do TCLE; os instrumentos de avaliação (questionários, etc); a declaração de concordância da instituição co-participantes (EVALDO HIPÓLITO DE OLIVEIRA CPF 674.005.404-59 (pesquisador responsável) ROSANE MARIA CARDOSO LIMA VERDE CPF 714.370.883-68 (pesquisadora assistente).) onde realizada a parte da pesquisa, em papel timbrado, assinada e carimbada; os lattes dos pesquisadores, onde observa-se que o pesquisador responsável demonstra ter afinidade com a área de estudo da pesquisa; o cronograma, coerente e possível de ser cumprido. A pesquisa será patrocinada pelos próprios pesquisadores ou, a pesquisa será financiada por recursos próprios. Neste caso observar se consta na folha de rosto assinatura e carimbo do referido patrocinador, ou declaração em papel timbrado, carimbada e assinada pelo representante da instituição patrocinadora.

Recomendações:

Sem recomendações a acrescentar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Mediante a importância social e científica que o projeto apresenta, a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto classificando-o como APROVADO, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução

Endereço: Av. Valter Alencar, 665
Bairro: SAO PEDRO **CEP:** 64.019-625
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3218-2810 **Fax:** (86)3218-2810 **E-mail:** comitedeetica@fsanet.com.br



ASSOCIAÇÃO TERESINENSE
DE ENSINO - ATE -
FACULDADE SANTO



Continuação do Parecer: 1.221.368

466/12 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/MS.

Considerações Finais a critério do CEP:

OS PESQUISADORES DA REFERIDA PESQUISA DEVEM:

- Comunicarem ao CEP/FSA os eventos adversos ocorridos com os participantes da pesquisa;
- Apresentarem o relatório final da pesquisa ao CEP/FSA, via plataforma Brasil, em (JULHO/2016);
- Retirarem por própria conta os pareceres junto à secretaria do CEP/FSA;

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	CURRICULO LATTES EVALDO HIPÓLITO.pdf	23/06/2015 14:23:48		Aceito
Outros	curriculo lattes ROSEANE LIMA VERDE.pdf	23/06/2015 14:24:15		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA DE ROSTO FSA.pdf	23/06/2015 15:20:07		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE FSA.pdf	24/06/2015 19:12:33		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO-DE-PESQUISA-GESTANTES PARA CEP FSA 22_06_2015.pdf	24/06/2015 19:14:21		Aceito
Outros	QUESTIONÁRIO PESQUISA.pdf	24/06/2015 20:23:33		Aceito
Outros	DECLARAÇÃO DOS PESQUISADORES.pdf	25/06/2015 08:24:12		Aceito
Outros	CARTA DE ANUÊNCIA MDER.pdf	25/06/2015 12:40:26		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_542007.pdf	25/06/2015 12:42:33		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Valter Alencar, 665

Bairro: SAO PEDRO

CEP: 64.019-625

UF: PI

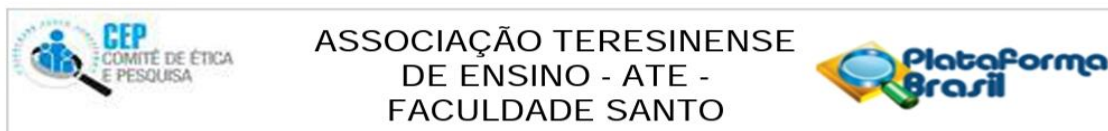
Município: TERESINA

Telefone: (86)3218-2810

Fax: (86)3218-2810

E-mail: comitedeetica@fsanet.com.br





Continuação do Parecer: 1.221.368

TERESINA, 10 de Setembro de 2015

Assinado por:
Regina da Silva Santos
(Coordenador)