



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Andressa Alves de Almeida Cruz

**Análise exploratória de parâmetros clínicos,
laboratoriais e socioeconômicos na infecção pelo HIV e
inferência de modelos para predição de desfechos da
infecção**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica).

Orientador: Prof. Dr. Rafael Plana Simões
Coorientadora: Profa. Dra. Rejane Maria Tommasini Grotto

**Botucatu
2024**

Andressa Alves de Almeida Cruz

Análise exploratória de parâmetros clínicos,
laboratoriais e socioeconômicos na infecção pelo
HIV e inferência de modelos para predição de
desfechos da infecção

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção
do título de Doutora em Pesquisa e
Desenvolvimento (Biotecnologia
Médica).

Orientador: Prof. Dr. Rafael Plana Simões
Coorientadora: Profa. Dra. Rejane Maria Tommasini Grotto

Botucatu
2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Cruz, Andressa Alves de Almeida.

Análise exploratória de parâmetros clínicos, laboratoriais e socioeconômicos na infecção pelo HIV e inferência de modelos para predição de desfechos da infecção / Andressa Alves de Almeida Cruz. - Botucatu, 2024

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Rafael Plana Simões
Coorientador: Rejane Maria Tommasini Grotto
Capes: 90400003

1. HIV (Vírus). 2. Estimativa de parâmetros. 3. Análise multivariada. 4. AIDS (Doença) - Complicações.

Palavras-chave: HIV; Modelo preditivo; VGDN.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE ANDRESSA ALVES DE ALMEIDA CRUZ, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA E DESENVOLVIMENTO (BIOTECNOLOGIA MÉDICA), DA FACULDADE DE MEDICINA. Aos 12 dias do mês de abril do ano de 2024, às 14:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de ANDRESSA ALVES DE ALMEIDA CRUZ, intitulada **Análise exploratória de parâmetros clínicos, laboratoriais e socioeconômicos na infecção pelo HIV e inferência de modelos para predição de desfechos da infecção**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. RAFAEL PLANA SIMÕES (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Bioprocessos e Biotecnologia / FCA/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. MARIA INES DE MOURA CAMPOS PARDINI (Participação Presencial) do(a) Laboratório de Biotecnologia Aplicada - LBA / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. VIRGINIA BODELÃO RICHINI PEREIRA (Participação Presencial) do(a) Instituto Adolfo Lutz / Bauru/SP, Prof. Dr. RODRIGO SANTOS LIMA (Participação Virtual) do(a) Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação (CGDE/DEDT/SVSA/MS), Profa. Dra. LETICIA ROCHA GONÇALVES (Participação Presencial) do(a) Instituto Adolfo Lutz. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.


Prof. Dr. RAFAEL PLANA SIMÕES

Dedicatória

Dedico a minha linda família, minha querida e amada esposa Karina e meu filho Ravi que, assim como o seu nome, representa o nosso "sol", iluminando os nossos dias e aquecendo os nossos corações.

Aos meus pais e irmã, sempre torcendo e apoiando minhas conquistas.

Agradecimientos

Ao meu orientador, Dr. Rafael Plana Simões, pela confiança e oportunidade. Por toda a paciência, compreensão e incentivo que foram cruciais em tempos difíceis com a epidemia e em tempos de alegrias, com a chegada do Ravi.

À Dra. Rejane Maria T. Grotto pelo incentivo, conselhos e oportunidade.

À Dra. Maria Inez Pardini pelo auxílio com os dados VGDN, além da atenção e valiosas sugestões.

À Dra. Marjorie de Assis Golim pela disponibilidade e valiosas sugestões.

Aos pesquisadores envolvidos ao projeto VGDN pela disponibilização dos dados do projeto.

À coordenação do Programa de Pós-Graduação, secretaria e equipe técnica.

A todos os meus sinceros agradecimentos!

Lista de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1: Evolução clínica da infecção pelo HIV: contagem de linfócitos T CD4 (células/mL de sangue) e níveis de RNA do HIV no plasma (cópias de RNA/mL de plasma) ao longo da infecção..... | 18 |
| Figura 2: Ciclo de vida do HIV. Principais mecanismos, proteínas e enzimas envolvidas na replicação viral | 24 |
| Figura A1: Correspondência entre dados agrupados pela MCA | 45 |
| Figura A2: Distribuição de casos de HIV por subtipo do vírus no Estado de São Paulo (Dados VGDN). | 48 |
| Figura A3: Variáveis/fatores quantitativos/ordinais avaliados neste estudo. Variáveis/Fatores em um mesmo cluster denotam correspondência significativa..... | 50 |
| Figura A4: Correspondência dos genes de resistência as classes de ARV..... | 51 |
| Figura A5: <i>Boxplot</i> ilustrando a distribuição dos dados de carga viral para os grupos associados a presença de genes de resistência | 53 |
| Figura A6: Árvore de decisão apresentando conjunto de regras de associação da quantificação de carga viral do HIV-1 ao esquema terapêutico utilizado durante a inclusão dos pacientes no estudo VGDN (AUC= 0,72) | 54 |
| Figura A7: Árvore de decisão apresentando conjunto de regras de correspondências dos genes de resistência ao uso de antirretrovirais, subtipos do HIV-1 e/ou coinfeção com HPV..... | 55 |
| Figura A8: Modelo preditivo para o desfecho da infecção pelo HIV | 57 |
| Figura A9: Matriz dos coeficientes de correlação entre variáveis quantitativas (correlação de Spearman) | 59 |

Lista de Abreviaturas e Símbolos

3TC – Lamivudina
ABC – Abacavir
AIDS - Síndrome da imunodeficiência adquirida - do inglês *Acquired Immunodeficiency Syndrome*
ARV – Antirretroviral
ATV – Atazanavir
AZT – Zidovudina
CCR5 – receptor de quimiocina tipo 5
CD4 – agrupamento de diferenciação 4 - do inglês *cluster of differentiation 4*
CDC - Centro de controle e prevenção de doenças - do inglês Centers for Disease Control and Prevention
CID -Classificação internacional de doenças
CLUSTER – conjunto
COVID - doença do coronavírus - do inglês *Coronavirus Disease*
CRFs - Formas recombinantes circulantes - do inglês *circulating recombinant forms*
CV - Carga viral
CXCR4 – receptor de quimiocina tipo 4
D4T – Estavudina
DDI – Didanosina
DLV – Delavirdina
DNA - Ácido desoxirribonucleico - do inglês *deoxyribonucleic acid*
DRV – Darunavir
EFV – Efavirenz
env– Envelope
ETR – Etravirina
FAMD - análise fatorial de dados mistos- do inglês *Factor Analysis for Mixed Data*
FPV – Osamprenavir
FTC – Emtricitabina
gag - Antígeno de grupo específico - do inglês *group-specific antigen*
gp – Glicoproteína
HAART - Terapia Antirretroviral Altamente Ativa - do inglês *Highly Active Antiretroviral Therapy*
HBV - Vírus da hepatite B - do inglês *hepatitis B virus*
HCV vírus da hepatite C - do inglês *hepatitis C virus*
HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana - do inglês *Human Immunodeficiency Virus*
HPV - Papiloma vírus humano – do inglês *Human Papilloma Virus*
IDH - índice de desenvolvimento humano
IDV – Indinavir
IN – Integrase
IP - Inibidor de protease

ITRN - Inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN - Inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
LT CD4+ - Linfócitos T CD4+
LTR - Sequências terminais longas - do inglês *Long Terminal Repeat*
MCA - Análise de correspondência múltipla - do inglês *multiple correspondence analysis*
mRNA - Ácido ribonucleico mensageiro - do inglês *Messenger ribonucleic acid*
NFV – Nelfinavir
NVP – Nevirapina
OPAS - Organização Pan-Americana de Saúde
PCA - Análises de componentes principais - do inglês *Principal Component Analysis*
PEP - Profilaxia Pós-Exposição – do inglês *Post-exposure prophylaxis*
pol - Polimerase
PrEP - Profilaxia Pré-Exposição – do inglês *Pre-Exposure Prophylaxis*
PVHA - Pessoas vivendo com HIV/Aids
RENAGENO - Rede Nacional de Genotipagem
RNA - Ácido ribonucleico - do inglês *ribonucleic acid*
ROC (AUC)–Receiver Operating Characteristic (area under the ROC curve)
SIM - Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN - Sistema Informação de agravos de Notificação
SUS - Sistema Único de Saúde
TAM - Mutações associadas à análogos a timidina- do inglês *Thymidine analog mutation*
TARV - Terapia antirretroviral
TDF - Tenofovir
TPV – Tripanavir
TR - Transcriptase reversa
UDI - Uso de drogas injetáveis
UNAIDS - Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS
URFs - Formas recombinantes únicas - do inglês *unique recombinant form*
VGDN - Rede de Diversidade Genética de Vírus - do inglês *Viral Genetic Diversity Network*
WHO - Organização Mundial de Saúde - do inglês *World Health Organization*

Sumário

Sumário

| | |
|--|-----------|
| Resumo | 14 |
| Abstract | 15 |
| Capítulo I- Revisão de literatura | 16 |
| 1 Introdução | 17 |
| 2 Epidemiologia | 20 |
| 3 Fisiopatologia..... | 23 |
| 3.1 Ciclo de vida do HIV | 23 |
| 3.2 Variabilidade Genética | 25 |
| 4 Tratamento e monitoramento do HIV | 27 |
| 5 Rede de diversidade Genética Viral | 30 |
| 6 Conclusões | 32 |
| 7 Referências bibliográficas | 33 |
| | |
| Capítulo II Artigo | 37 |
| 1 Introdução | 39 |
| 2 Objetivos | 41 |
| 3 Metodologia | 42 |
| 3.1 Coleta de dados | 42 |
| 3.2 Análises estatísticas e aprendizado de máquina | 43 |
| 4 Resultados e discussões | 45 |
| 5 Conclusões | 61 |
| 6 Referências bibliográficas | 62 |
| | |
| Capítulo III Relatório – Produção Tecnológica | 67 |
| | |
| ANEXOS | 70 |

Resumo

Apesar dos avanços obtidos no diagnóstico e tratamento de pessoas vivendo com HIV/Aids, o monitoramento dos parâmetros clínicos e laboratoriais para predição de complicações da infecção ainda é um desafio visto à diversidade de variáveis e à dependência de interpretação dos resultados. Neste cenário, o objetivo deste estudo foi avaliar através de técnicas de análise estatística multivariada e inteligência artificial fatores/padrões que pudessem estar associados à progressão e desfechos da infecção pelo HIV-1. Foram incluídos neste um conjunto de dados (informações demográficas, clínicas e laboratoriais), obtidos da Rede de Diversidade Genética de Vírus (VGDN), composto por 1279 pacientes, atendidos no Estado de São Paulo (SP) de 2001 a 2004. Entre os resultados observamos que a utilização de diferentes antirretrovirais (ARV) e o grau de sensibilidade do fármaco se corresponderam à presença de genes de resistência e ao uso de medicamentos da classe dos inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos (ITRNs); pacientes com carga viral detectável tiveram correspondência ao histórico de uso de mais de um esquema terapêutico ARV, em especial ao uso prolongado de ITRN; a utilização de ITRNs correspondeu-se também à coinfeção com papiloma vírus humano (HPV) em pacientes portadores do subtipo B do HIV-1; o modelo preditivo para o desfecho da progressão da infecção pelo HIV à caso Aids associou-se a pacientes com baixa contagem de linfócitos T CD4+, coinfectados por hepatites B e/ou C e com idade superior a 45 anos. Estes achados corroboram com protocolos e informações atualmente bem consolidados na literatura, atestando a qualidade do conjunto de dados produzido pelo projeto VGDN. Com relação aos atributos como faixa etária, orientação sexual, transfusão sanguínea, índice de desenvolvimento humano (IDH), tempo de diagnóstico HIV+ e evolução para caso Aids observou-se que grupos considerados vulneráveis (usuários de drogas injetáveis, homossexuais, bissexuais e alto índice de parceiros sexuais) se associaram a longos períodos de diagnóstico HIV+ e Aids, com baixo risco de óbito associado a infecção. Contudo, o grupo com IDH alto e sem a orientação sexual considerada com comportamento de risco apresentou associação entre diagnóstico tardio para o HIV, rápida evolução para caso Aids (<5 anos) e altos índices de óbitos associados à infecção. Assim, sugere-se maiores estudos para avaliar como se caracteriza atualmente a população com IDH alto sem fatores que podem permitir medidas preventivas e de diagnóstico precoce para esta população.

Palavras-chave: HIV, modelo preditivo, VGDN

Abstract

In spite of the advances obtained for the diagnosis and treatment of people living with HIV/Aids, monitoring clinical and laboratory parameters to predict complications of the infection are still a challenge due to the diversity of variables and the dependency on the interpretation of results. Therefore, the objective of this study was to evaluate, using multivariate statistical analysis techniques and artificial intelligence, factors/patterns that could be associated with the progression and outcome of the HIV-1 infection. A set of data was included in this study (demographic, clinical, and laboratory information) obtained from the Viral Genetic Diversity Network (VGDN) and composed of 1,279 patients who were treated in the State of São Paulo (SP) from 2001 to 2004. From these results, we can observe that the use of different antiretrovirals (ARV) and the degree of drug sensitivity correspond to the presence of resistant genes and the use of drugs from the class of nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). Patients who had a detectable viral load corresponded with having a history of use of more than one ARV therapeutic regimen, especially to the prolonged use of NTRIs. The use of NRTIs also corresponded to the coinfection with Human Papilloma Virus (HPV) in patients that carry the HIV-1 B subtype. The predictive model for the stage of progression from HIV infection to AIDS was associated with patients with a low CD4+ T lymphocyte count, who were co-infected with hepatitis B and/or C and aged over 45 years. These findings corroborate the current protocols and information that has been well-consolidated in the literature, attesting to the quality of the set of data produced by the VGDN project. Regarding attributes such as age group, sexual orientation, blood transfusion, human development index (HDI), time of HIV+ diagnosis and progression to AIDS, it was observed that groups considered vulnerable (injectable drug users, homosexuals, bisexuals and high rates of sexual partners) were associated with long periods of HIV+ and AIDS diagnosis and a low risk of death associated with the infection. However, the group with a high HDI and without sexual orientation considered as an at-risk group showed an association between late diagnosis of HIV, rapid progression to AIDS (<5 years), and high rates of deaths associated with the infection. Therefore, further studies are suggested to evaluate how the population with a high HDI is currently characterized without factors which could enable preventive measures and early diagnosis for this population.

Keyword: HIV, predictive model, VGDN

Capítulo I - Revisão Bibliográfica

AIDS e infecção pelo HIV

1 Introdução

O surgimento de casos até então inexplicáveis de imunodeficiência avançada na década de 1980 foi um marco mundial para a identificação do Vírus da Imunodeficiência Humana (*inglês*: HIV). Nesta mesma época foi elucidado que a manifestação clínica do HIV geralmente ocorre anos após o estabelecimento da infecção primária, resultante da perda progressiva de linfócitos T CD4+ e inflamação crônica, quando o paciente progride para síndrome da imunodeficiência adquirida (*inglês*: Aids) (Deeks *et al.*, 2015).

Estima-se 84,2 milhões de pessoas foram infectadas pelo vírus HIV desde o início da epidemia e mais de 38 milhões de pessoas no mundo vivem com o HIV (UNAIDS, 2021). Aproximadamente 1,3 milhões de novas infecções por HIV surgiram em 2022 (UNAIDS, 2022). Em 2021 cerca de 70% de novas infecções ocorreram nas populações-chave (profissionais do sexo e sua clientela, gays e homens que fazem sexo com outros homens, pessoas que usam drogas injetáveis e pessoas transexuais) e nas suas parceiras sexuais (UNAIDS, 2021).

Os mecanismos patogênicos do HIV estão caracterizados por uma replicação viral considerada intensa durante a fase aguda da infecção, inicialmente nas mucosas com posterior disseminação nos tecidos linfoides via gânglios linfáticos; resposta sustentada, com a replicação viral estável durante a fase crônica; e pela fase avançada, com a manifestação da Aids devido a uma depleção acentuada de linfócitos T CD4+ acompanhadas de sintomas relacionados a inflamações crônicas e infecções oportunistas (Deeks *et al.*, 2015; Moir *et al.*, 2011) (Figura 1).

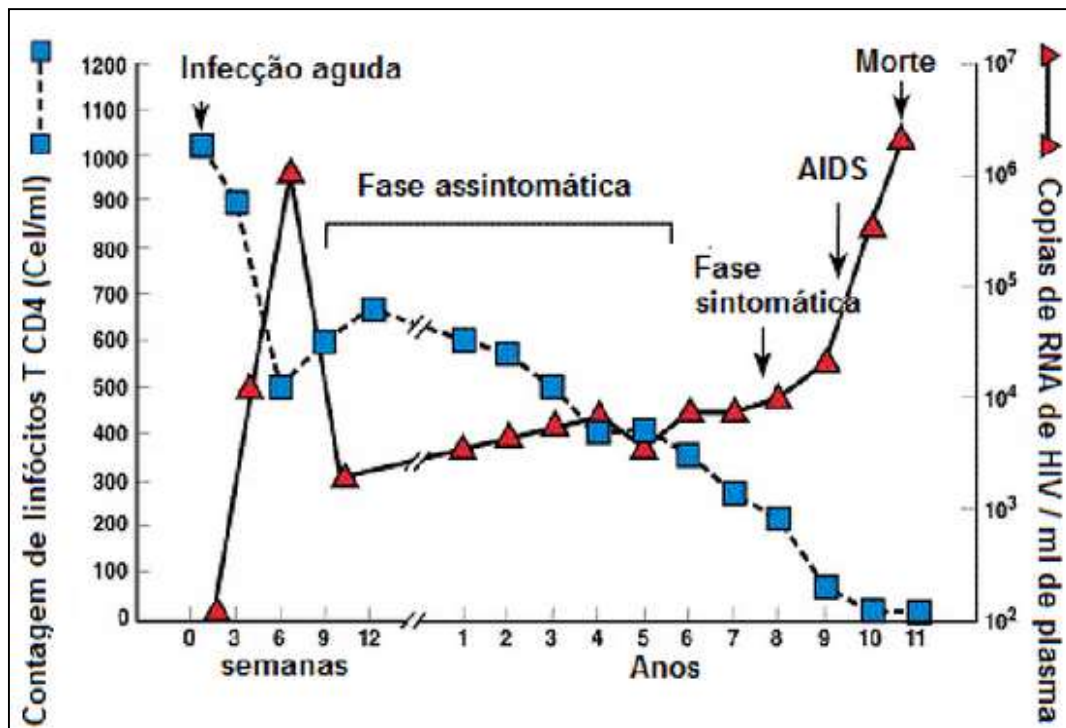


Figura 1: Evolução clínica da infecção pelo HIV: contagem de linfócitos T CD4 (células/mL de sangue) e níveis de RNA do HIV no plasma (cópias de RNA/mL de plasma) ao longo da infecção (Fonte: adaptado de FAUCI *et al.*, 1996).

O tratamento da infecção pelo HIV tem por objetivo a redução da morbimortalidade causada pelo vírus e condições associadas, visando aumento da sobrevida, melhorada qualidade de vida e prevenção da transmissão do HIV (WHO, 2023).

Essas condições tornaram-se possíveis devido ao desenvolvimento de antirretrovirais (ARVs) capazes de inibir diferentes fases da replicação viral, sendo a utilização de terapias combinadas capazes de suprimir a replicação viral, reduzir a carga viral plasmática, aumentar o quantitativo de células T CD4+ (Artes e Hazuda, 2012), preservando e melhorando a função imunológica, reduzir os riscos para infecções oportunistas e cânceres associados ao HIV (WHO, 2023a).

Contudo, a resistência a determinadas classes de ARVs aparecem como um obstáculo para o sucesso do tratamento. A baixa adesão, baixa tolerância ou interações medicamentosas podem levar a falência virológica e a evolução de resistência a ARVs (Artes e Hazuda, 2012). Pacientes com genes resistentes

tem menos opções de tratamentos e risco aumentado de morbidade e mortalidade (Tang e Shafer, 2012).

Apesar de novas abordagens terapêuticas e desenvolvimento de novos fármacos, há atualmente diferentes linhas de pesquisas visando desenvolver mecanismos que possibilitem a diminuição de células latentes e possível erradicação do HIV. O desenvolvimento de terapias que combinam ativadores imunológicos, anticorpos neutralizantes e/ou vacinas terapêuticas tem despontado como perspectivas para a cura do HIV (Deeks *et al.*, 2015). Neste cenário, as terapias objetivam-se em atingir os reservatórios latentes do HIV, onde a TARV não consegue atuar, visando o esgotamento dos reservatórios, a cura funcional e estratégias de erradicação (Moretti *et al.*, 2020).

Além disso, diferentes estratégias foram propostas pela Organização Mundial de Saúde, incluindo ações focadas em uma determinada população de risco (população chave) (WHO, 2023) e estratégias em setores globais de saúde, cujo objetivo central está relacionado ao acesso universal à saúde envolvendo desde a prevenção, diagnóstico, acesso ao tratamento e ao saneamento básico, para a eliminação da Aids e das epidemias de hepatites virais e infecções sexualmente transmissíveis até 2030 (WHO, 2022).

2 Epidemiologia

A Aids ainda é considerada uma das maiores epidemias da humanidade e constitui um importante problema de saúde pública, visto a ocorrência de aproximadamente 40,1 milhões de óbitos no mundo associados à Aids desde o início da epidemia (UNAIDS, 2021).

Além disso, segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), 23% das pessoas com HIV na América Latina e no Caribe desconhecem sua infecção e aproximadamente um terço é diagnosticada tardiamente, com imunodeficiência avançada (contagem de linfócitos T CD4+ < 200 cel/mm³) (OPAS, 2023).

Atualmente há uma grande preocupação com o crescimento das taxas de incidência do HIV, a qual demonstrou um ressurgimento na última década em determinadas regiões da América do Norte, América do Sul, Oceania e Europa (Govender *et al.*, 2021).

Govender e colaboradores (2021) avaliaram, por método de modelagem, os dados estatísticos de relatórios do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS) de 1990 a 2019, reportando uma taxa de crescimento significativamente alta na Rússia, Portugal, Espanha e Brasil, com uma tendência crescente indicando efeito acima e além do aumento natural da população.

O HIV/Aids tem uma prevalência de 0,5% da população mundial, cerca de 476 casos para cada 100.000 habitantes. Contudo, algumas regiões concentram a maior parte dos casos, como países da África Central e Austral, com destaque para Lesoto (17.883 casos/100.000 hab.), Botsuana (15.007 casos/100.000 hab.) e África do Sul (14.251 casos/100.000 hab.). No Brasil a prevalência é estimada em 411 casos/100.000 hab. (Govender *et al.*, 2021).

No que diz respeito a terapia antirretroviral (TARV), em 2019 cerca de 68% dos adultos e 53% das crianças vivendo com HIV em todo o mundo estavam recebendo TARV e 85% das mulheres grávidas e lactantes que vivem com HIV também receberam a TARV, garantindo a prevenção da transmissão vertical do HIV aos recém-nascidos (OPAS, 2023).

Contudo, o acesso mundial a TARV não é universal e questões multifatoriais, como acesso aos serviços de saúde, diagnóstico, prevenção, bem

como fatores sociais, desempenham importante papel frente à epidemia (Govender *et al.*, 2021).

Visto que fatores sociais, legais e estruturais aumentam a vulnerabilidade ao HIV e obstruem o acesso à saúde e outros serviços essenciais, a Organização Mundial de Saúde (*inglês*: WHO) publicou em 2023 novas diretrizes evidenciando a priorização de populações chaves (profissionais do sexo e sua clientela, gays e homens que fazem sexo com outros homens, pessoas que usam drogas injetáveis e pessoas transexuais) e suas parceiras sexuais, propondo estratégias de prevenção, diagnóstico, tratamento e cuidados focados nesta população.

Entre as estratégias utilizadas pelo Brasil para o estabelecimento de metas e monitorar avanços frente à epidemia HIV/Aids, encontra-se a “cascata de cuidados” estabelecendo 5 frentes em atenção aos pacientes: diagnóstico, vinculação ao serviço de saúde, retenção através dos exames periódicos e acompanhamento clínico, início e adesão a TARV, e supressão da carga viral (BRASIL, 2018).

No Brasil há obrigatoriedade de notificação de casos Aids via Sistema Informação de agravos de Notificação (SINAN) desde 1986, onde até junho de 2023 foram notificados 1.124.063 casos Aids (BRASIL, 2023).

Anualmente a Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde pública o Boletim Epidemiológico HIV/Aids, sendo esta uma importante ferramenta para que políticas em saúde pública direcionem suas ações frente à população alvo/exposição encontrada. Em 2023 destacaram-se as seguintes situações:

- A razão de casos entre os sexos que até 2007 era 14 homens para 10 mulheres passou a ser de 28 homens para cada 10 mulheres a partir de 2020;
- O percentual de 78,3% da detecção em mulheres ocorrerem quando estas estão em idade reprodutiva (15-49 anos) e 20,3% em idade \geq 50 anos;
- A escolaridade média completa e/ou em nível superior ocorreu em 58,6% dos casos;
- O aumento do número de casos diagnosticados na categoria de exposição homens que fazem sexo com homens, sendo classificado por faixa

etária de 13 a 19 anos de 70,7% para 73,0%; de 20 e 29 anos, de 66,7% para 70,0%; e na de 30 a 39 anos, de 47,4% para 51,4% (BRASIL, 2023).

3 Fisiopatologia

3.1 Ciclo de vida do HIV

O HIV é um retrovírus da família *Lentiviridae* o qual infecta os linfócitos T e outras células que expressam receptores e correceptores para o vírus (Andrews e Koup, 1996).

Os *Lentivirus* caracterizam-se por realizar infecções crônicas dos sistemas hematológico e neurológico e por possuírem genomas que codificam uma série de proteínas reguladoras e acessórias não encontradas em outros retrovírus. Essa complexidade se reflete em seu ciclo de replicação, com vias regulatórias intrincadas e mecanismos de persistência viral únicos (Tang *et al.*, 1999). Além disso, por tratar-se de um retrovírus e, portanto, haver a integração do RNA viral ao genoma do hospedeiro, há extrema dificuldade de erradicação do vírus através das terapias atuais (Deeks *et al.*, 2015).

Apesar do pequeno número de proteínas virais, o HIV é notavelmente eficiente em seu *design* (Deeks *et al.*, 2015), sendo composto por capsídeo e núcleo capsídeo proteico que envolvem duas fitas de RNA idênticas de 9,2kb, com polaridade positiva e enzimas virais (transcriptase reversa, integrase e protease). O capsídeo é envolto por um envelope lipoglico-proteico com glicoproteínas virais (gp120 e gp41) responsáveis pela interação com os receptores celulares do hospedeiro (Chan *et al.*, 1997).

O genoma viral é constituído por três genes estruturais *gag* (*group-specific antigen*), *pol* (*polymerase*) e *env* (envelope) (Cullen, 1991) além de genes acessórios e regulatórios. O genoma do HIV é, ainda, flanqueado por sequências terminais longas, as LTRs (*Long Terminal Repeat*).

As proteínas codificadas no genoma do HIV apresentam diferentes funções no ciclo replicativo viral. Contudo, proteínas das células hospedeiras participam ativamente da função das proteínas virais, embora por mecanismos ainda pouco conhecido (Freed, 1998).

O ciclo de vida do HIV pode ser observado na Figura 2.

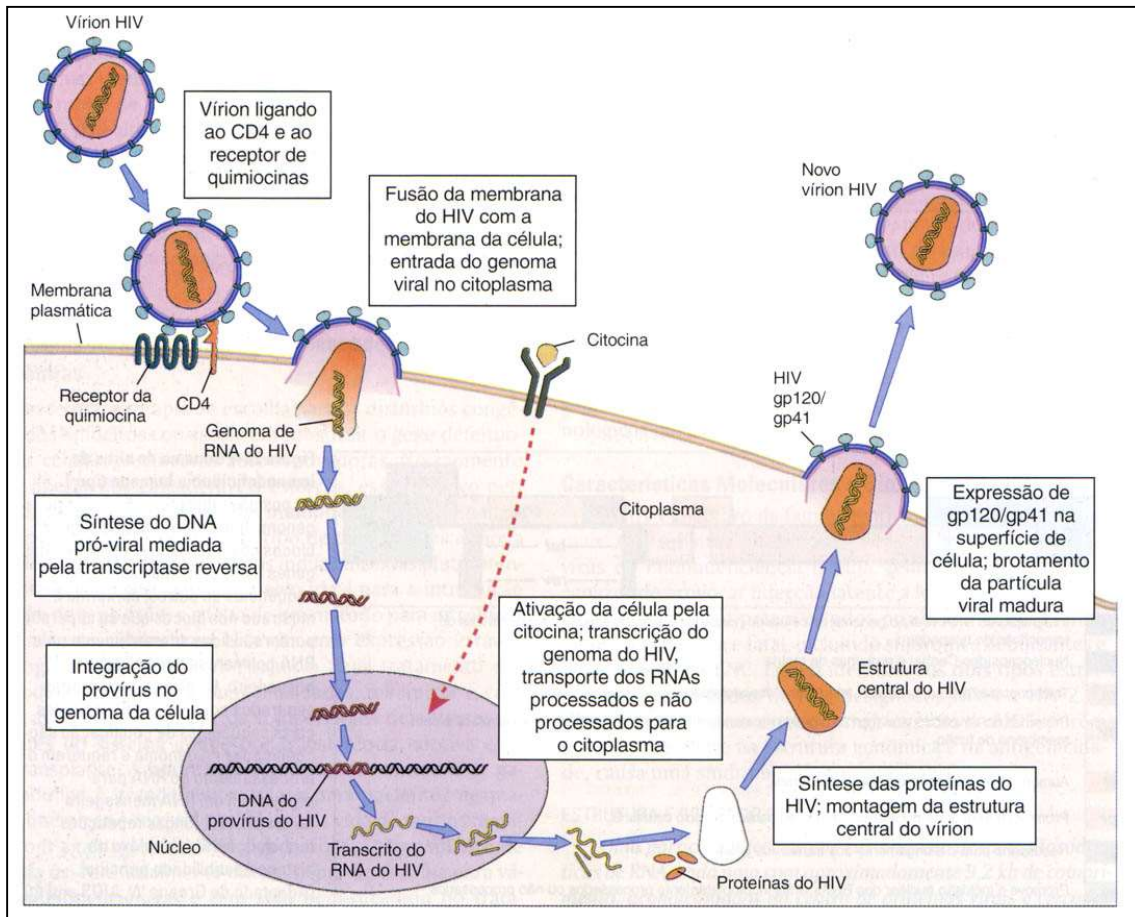


Figura 2: Ciclo de vida do HIV. Principais mecanismos, proteínas e enzimas envolvidas na replicação viral (Fonte: ABBAS *et al.*, 2008).

O ciclo se inicia com a entrada do HIV através da interação da glicoproteína gp120 do envelope viral com receptores primários CD4 e correceptores de quimiocinas CCR5 ou CXCR4 do hospedeiro. Devido ao CD4 estar expresso na superfície dos linfócitos T, monócitos, macrófagos e células dendríticas, estas células são consideradas células-alvo para a infecção pelo HIV (Deeks *et al.*, 2015).

Após a fusão e desrevestimento, ocorre o processo de transcrição reversa do RNA viral em DNA mediado pela enzima Transcriptase Reversa (TR) (Rabson, 1990). O DNA viral resultante deste processo é direcionado ao núcleo celular, onde sofre integração ao cromossomo da célula hospedeira, processo catalisado pela integrase (IN) (Freed, 1998).

Uma vez integrado, o DNA viral (próvirus) permanece associado ao material genético da célula hospedeira de forma que o DNA proviral é replicado

juntamente como DNA celular do hospedeiro durante a divisão celular. Quando a célula está ativada, o provírus funciona como molde para a transcrição de RNAs mensageiros (mRNA) virais (Freed, 1998; Craigie e Bushman, 2012).

Os mRNAs virais são então exportados para o citoplasma onde ocorre a tradução para produzir proteínas virais e eventualmente virions maduros (Deeks *et al.*, 2015).

Esta fase envolve eventos como síntese e transporte de glicoproteínas e precursores dos genes *gag* e *gag-pol*, associação dos genomas de RNA viral a partícula em formação, brotamento com a incorporação das glicoproteínas virais *env*, clivagem e condensação do núcleo-capsídeo (Freed, 1998).

3.2 Variabilidade Genética

Ao longo do curso da epidemia do HIV diferentes linhagens do vírus foram identificadas com variações consideráveis entre cada uma delas. Existem dois tipos principais de HIV identificados: HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é mais prevalente e patogênico do que o HIV-2 e é responsável por grande parte da epidemia global (Deeks *et al.*, 2015).

O HIV-1 é subdividido em linhagens M, N, O e P (Hemelaar, 2012), onde o grupo M é subdividido em 9 subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J e K) e em sub-subtipos A, A2, A3, A4, F1 e F2 (Robertson *et al.*, 2000). Também se formaram recombinantes entre os subtipos, designados como formas recombinantes circulantes (CRFs) ou formas recombinantes únicas (URFs).

O HIV-2 é dividido em grupos de A –H (Hemelaar, 2012), sendo sua distribuição mundial restrita a algumas regiões da África Ocidental e Central (Requejo, 2006).

O HIV apresenta uma notável capacidade de mutação e adaptação às novas condições ambientais. A frequência de mutações, incluindo substituições, deleções, recombinações genéticas, repetições e inserções envolvendo um ou mais nucleotídeos é alta (Requejo, 2006), e a população viral de um paciente infectado consistem de uma ampla distribuição destes diferentes mutantes, formando uma população viral única conhecida por *quasiespecies* (Nowak, 1992; Sabino, 1998).

Apesar dessas alterações serem atribuídas à transcrição reversa incorreta

ou devido a polimerização de RNA dependente de DNA, altos níveis de recombinação genética acompanhada da replicação do HIV podem estar associados ao alto grau de variabilidade (Clavel *et al.*, 1989).

As mutações conferem ao vírus a capacidade de responder rapidamente às alterações da pressão seletiva exercidas pelo sistema imunológico (Clavel *et al.*, 1989) ou pela terapia antirretroviral (TARV), interferindo na determinação de terapias e mecanismos de supressão viral (Pinto e Struchiner, 2006).

4 Tratamento e monitoramento do HIV

No início da década de 1990 foram desenvolvidos ARVs que inibem a ação de duas das três principais enzimas responsáveis pela replicação do vírus, inibidores de transcriptase reversa e inibidores de protease. Estes medicamentos e suas combinações através de esquemas terapêuticos revolucionaram o tratamento da infecção pelo HIV-1, podendo suprimir a replicação viral a níveis indetectáveis (Artes e Hazuda, 2012).

Atualmente os ARV aprovados para o HIV são divididos em sete classes com base em sua ação sob o ciclo de vida do HIV. Essas sete classes incluem os inibidores transcriptase reversa análogos a nucleosídeos (ITRNs), inibidores de transcriptase reversa não-análogos nucleosídeos (ITRNNs), inibidores de protease (IPs), inibidores de fusão, antagonistas CCR5, inibidores pós-fixação e inibidores de transferência de cadeia (HIV/AIDS Glossary, 2021).

O Ministério da Saúde, através da Lei Federal 9.313 de 1996, tem garantido o acesso ao tratamento a todas as pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA), recomendando o início imediato da TARV, independente do seu estágio clínico ou imunológico (BRASIL, 2018).

Devido o tratamento comum com um único fármaco provocar o aparecimento de variantes virais resistentes a drogas, PVHA são tratados simultaneamente com vários inibidores (Waheed e Freed, 2012) que reduzem a população viral e, conseqüentemente, a probabilidade de que as mutações de resistência ocorram (Pennings, 2012).

Desta forma, o regime inicial da TARV geralmente inclui três ARVs de pelo menos duas classes diferentes de medicamentos para o HIV, sendo um IP ou um ITRNN, em combinação com dois ITRN. Esta terapia é conhecida como terapia antiretroviral altamente ativa (HAART) (Carr, 2003; Pommier *et al.*, 2005).

A adesão ao tratamento é fundamental, uma vez que a supressão viral está relacionada à melhora da função imunológica, redução do risco de desenvolver Aids (Deeks *et al.*, 2015), e ainda pode ser associada a protocolos de prevenção a transmissão. PVHA com uma carga viral [indetectável](#) não podem transmitir o HIV sexualmente (UNAIDS, 2021).

Embora a HAART possua uma considerável atividade antirretroviral, a

durabilidade da supressão viral é muitas vezes limitada por várias razões, incluindo mutações de resistência, toxicidade das drogas e as coinfeções que podem comprometer a quase perfeita aderência que é necessário para manter a eficácia do HAART (Carr, 2003).

Além disso, diferentes fatores podem contribuir para a replicação viral após a TARV incluindo localização, tipo celular e fenótipo da célula; natureza do provírus; antígenos; o potencial para atividade transcricional dado o local de integração específico e/ou distribuição de drogas antirretrovirais nos tecidos (Deeks *et al.*, 2021).

Embora a evolução na TARV com os esquemas ARVs modernos levou a um aumento progressivo nas taxas de resposta terapêutica, onde cerca de 80% dos pacientes apresentam carga viral inferior a 50 cópias/ml após um ano de tratamento e a maioria mantém a supressão viral nos anos seguintes, diferentes fatores podem estar associados a falha virológica, caracterizada pela detecção de carga viral do HIV em pacientes em tratamento ou após troca de TARV (BRASIL, 2018).

A Organização Mundial de Saúde considera que pacientes em tratamento estão em falha virológica quando apresentam níveis de carga viral plasmática superior a 1000 cópias/ml com base em duas cargas virais consecutivas medições em intervalos de 3 meses (WHO, 2017). Fatores como má adesão ao tratamento, presença de variantes do HIV com resistência inata e/ou relacionados a escolha da TARV podem predispor a falha virológica, prejudicando a recuperação imunológica, aumentando o risco de progressão da doença e levando à emergência de cepas resistentes aos ARV.

Assim, o monitoramento laboratorial da infecção pelo HIV através da contagem de linfócitos T CD4+, quantificação da carga viral e genotipagem é essencial para avaliar a urgência no início ou início tardio e/ou troca do tratamento por falha virológica, avaliando respectivamente o grau de comprometimento do sistema imunológico, monitoramento da eficácia do tratamento antirretroviral e necessidade de protocolos de resgate (BRASIL, 2018).

A contagem de linfócito TCD4+ está associada à avaliação inicial do paciente, bem como acompanhamento de pacientes em TARV com contagens inferiores a 350 células/mm³, sem TARV, com eventos clínicos ou em falha

virológica (BRASIL, 2019). Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2017), a contagem de linfócitos T CD4+ é o melhor preditor para o status da doença e o risco imediato de morte, devendo ser utilizado para identificar aqueles que têm doença avançada pelo HIV.

A quantificação da carga viral é considerada padrão ouro para acompanhamento do TARV e adesão do paciente (BRASIL, 2018), sendo os resultados indicativos do sucesso no tratamento. Recentemente pacientes em TARV com carga viral indetectável a período igual ou superior a 6 meses consecutivos foram classificados como intransmissíveis do HIV por via sexual (BRASIL, 2019). Essa nova classificação é importante para alinhar e fortalecer as estratégias de adesão e cuidados as PVHA.

A genotipagem objetiva-se em otimizar a escolha do esquema de resgate, através da análise da presença de mutações de resistência e caracterização do grau de sensibilidade do fármaco, reduzindo a chance de acúmulo progressivo de mutações e de ampla resistência a ARVs (BRASIL, 2018).

5 Rede de Diversidade Genética Viral

No Brasil, o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP no início da década de 2000, através a criação da Rede de Diversidade Genética Viral (VGDN), foi fundamental para o desenvolvimento de pesquisas em diversidade genética viral e estruturação de uma rede de laboratórios possibilitando condições físicas e expertise para o enfrentamento de epidemias (FAPESP, 2000).

Composta por 18 laboratórios de diferentes Instituições como Universidade de São Paulo - USP, Universidade Estadual de São Paulo – Unesp, Instituto Adolfo Lutz, Fundação Pró-Sangue Hemocentro e Centro de Referência e treinamento DST/Aids da Secretaria Estadual da Saúde, a VGDN teve por objetivo identificar e monitorar a variabilidade genética de 4 diferentes vírus estrategicamente selecionados devido a sua estrutura instável e alto grau de letalidade, incluindo o HIV-1, o HCV, o Hantavírus e o VRS (vírus respiratório sincicial) (FAPESP, 2023).

Entre os principais avanços em pesquisas relacionadas ao HIV-1, a VGDN possibilitou que os laboratórios parceiros mapeassem 20% do genoma viral do HIV, além da formação de banco de dados com informações epidemiológicas, clínicas, dados socioeconômicos e de georreferenciamento, bem como determinação de subtipos, formas recombinantes e padrões de resistência aos ARVs (Pardini *et al.*, 2008).

Através de fomento com a outorga de bolsas na modalidade programa de capacitação/treinamento técnico da Fapesp, bem como investimentos próprios das Instituições envolvidas, houve 213 profissionais diversos envolvidos ao projeto, sendo que até meados de 2008 foram: 41 pesquisadores, 115 graduados, 29 estudantes de graduação e 69 técnicos. Além disso, foram estabelecidas novas unidades de laboratórios, além de reformas e reestruturação do parque tecnológico nas instituições envolvidas (Pardini *et al.*, 2008).

Como destaque da estruturação física, o projeto VGDN possibilitou a construção de 6 laboratórios NB3 utilizados durante as pesquisas e atualmente mantidos pela Secretaria Estadual de Saúde para enfrentamento de possíveis

epidemias (Hernandes, 2008). Este investimento foi fundamental visto que o primeiro laboratório NB3 do Brasil foi inaugurado na USP em 2003, acompanhado dos laboratórios via financiamento projeto VGDN pouco tempo depois (FAPESP, 2003).

Desta forma, a estruturação laboratorial permitiu, entre outras demandas, a rápida identificação das variantes do SARS-COV-2 durante a epidemia do Covid-19, consolidando a importância da criação da VGDN e de seu legado.

6 Conclusões

Desde a década de 80, significativos avanços no campo da biotecnologia têm sido registrados em resposta à epidemia pelo HIV. Destacam-se os regimes modernos de TARV que possibilitam o bloqueio de replicação do HIV e as mais recentes perspectivas de desenvolvimento de terapias combinadas com imunobiológicos e vacinas que vislumbram a cura.

Os dados epidemiológicos atuais da distribuição de casos do HIV e a vulnerabilidade de determinados grupos a exposição ao vírus demonstram a importância de desenvolvimento de políticas públicas em determinadas populações.

O conhecimento de prováveis desfechos da infecção pelo HIV/Aids no atual panorama da epidemia é fundamental para que novos avanços possam ser desenvolvidos. Avaliar critérios socioeconômicos, correlacionar com parâmetros clínicos e/ou laboratoriais torna-se uma importante estratégia, possibilitando o desenvolvimento de ferramentas para atingir tais resultados.

7 Referências bibliográficas

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 6.ed. Canadá: Elsevier, 2008.
2. Andrews CA, Koup RA. The immunopathology of HIV infection. *J. Antimicrobial Chemotherapy*. 1996 v. 37, p. 13-25.
3. Artes EJ, Hazuda DJ. HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012 v.2, p.1-23.
4. BRASIL. 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, 2018.
5. 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. NOTA INFORMATIVA Nº 5/2019 DIAHV/SVS/MS. 2019.
6. BRASIL. Boletim Epidemiológico - HIV/AIDS 2023. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, 2023.
7. Carr, A. Toxicity of antiretroviral therapy and implications for drug development. *Drug Discovery - Nature Reviews*. 2003, v. 2, p. 624-34.
8. Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim, PS. Core Structure of gp41 from the HIV Envelope Glycoprotein. *Cell*. 1997, v. 89, p. 263–73.
9. Clavel F, Hoggan MD, Willey RL, Strebel K, Martin MA, Repask ER. Genetic recombination of human immunodeficiency virus. *J. Virol*. 1989,v.63(3), p.1455-59.
10. Craigie R, Bushman FD. HIV DNA Integration. *Cold Spring Harb.Perspect.Med*. 2012 v.2, p. 1-18.
11. Cullen BR. Regulation of HIV-1 gene expression. *The FASEB Journal*. 1991, v. 5, p. 2361-68.
12. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Oct 1.

13. Deeks SG, Archin N, Cannon P, Collins S, Jones RB, de Jong MAWP, *et al.* Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021. *Nature Medicine*. Nature Research. 2021, v.27, p. 2085–98.
14. FAPESP. Uma nova rede para os vírus. *Revista Pesquisa FAPESP*. São Paulo. V.60, p 23 – 25. Dez. 2000.
15. FAPESP. Diversidade de vírus. Biblioteca virtual da FAPESP. Available online: <https://bv.fapesp.br/linha-do-tempo/1270/diversidade-virus/> (accessed on 05 jan 2023).
16. FAPESP. Um novo capítulo na microbiologia brasileira. Agência FAPESP. São Paulo. 2003. Available online: <https://agencia.fapesp.br/um-novo-capitulo-na-microbiologia-brasileira/90> (accessed on 16 jan 2024).
17. [Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D](#). Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med*. 1996, n. 124, v.7, p. 654-663.
18. Freed EO. HIV-1 Gag Proteins: Diverse Functions in the Virus Life Cycle. *Virology*. 1998 v. 251, 1–15.
19. Govender RD, Hashim MJ, Khan MA, Mustafa H, Khan G. Global Epidemiology of HIV/AIDS: A Resurgence in North America and Europe. *J Epidemiol Glob Health*. 2021 Sep 11(3), p. 296-301.
20. Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends in Molecular Medicine*. 2012 v. 18(3), p. 182-92.
21. Hernandez, FJC. Projeto e construção de laboratórios de biossegurança NB3 de baixo custo. 2008. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Biotecnologia, University of São Paulo, São Paulo, 2008.
22. HIV/AIDS Glossary. Glossary of HIV/AIDS-Related Terms—Offering information on HIV/AIDS treatment, prevention, and research. AIDS Research National Institutes of Health., 2021, v. 9.
23. Moir S, Chun TW, Fauci AS. Pathogenic Mechanisms of HIV Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2011 v 06, p. 223-48.

24. Moretti S, Cafaro A, Tripiciano A *et al.* HIV therapeutic vaccines aimed at intensifying combination antiretroviral therapy, *Expert Review of Vaccines*. 2020. DOI: 10.1080/14760584.2020.1712199
25. Nowak MA. Variability of HIV Infections. *J. theor. Biol.* 1992, v. 155, p. 1-20.
26. OPAS. Organização Pan-americana da Saúde. Available online: <https://www.paho.org/pt/topicos/hivAids> (accessed on 04 april 2023).
27. Pardini MI, Jamal LF, Durigon EL, Massad E, Perez, JF, Pinho, JR, Holmes, EC, De Andrade Zanotto, PM. Boosting virology in Brazil. *PLoS Biol.* 2008, v.6(3), p.57.
28. Pennings, PS. Standing Genetic Variation and the Evolution of Drug Resistance in HIV. *PLoS Computational Biology.* 2012, v.8(6), p. 1-13.
29. Pinto ME, Struchiner CJ. HIV-1 diversity: a tool for studying the pandemic. *Cad. Saúde Pública.* 2006, v.22(3), p.473-84.
30. Pommier, Y, Johnson AA, Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Drug Discovery - Nature Reviews*; 2005, v.4, p. 236-48.
31. Rabson, AB. HIV virology: Implications for the pathogenesis of HIV infection. *J. American Academy of Dermatology.* 1990, v. 22(6), p. 1196-1202.
32. Requejo HIZ. Worldwide molecular epidemiology of HIV. *Rev. Saúde Pública.* 2006, v. 40, p.331-45.
33. Robertson, DL. Anderson, JP, Bradac J. A. *et al.* HIV-1 Nomenclature Proposal. *Science.* 2000, v. 288(5463), p. 55-56.
34. Sabino EC. Subtipos de hiv-1 no Brasil. *Epidemiologia: contextos e pluralidade.* Fiocruz/Abrasco, 1998, v.1, p. 29-33.
35. Tang MW, Shafer RW. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs.* 2012 72(9), p.1-25.
36. UNAIDS. Global HIV & AIDS Statistics—FactSheet. 2021. Available online: <https://www.unAids.org/en/resources/fact-sheet> (accessed on 03 april 2023).
37. UNAIDS. HIV Prevention: From crisis to opportunity. Geneva: Join United Nations Programme on HIV/AIDS; 2024.

38. Waheed AA, Freed EO. HIV Type 1 Gag as a Target for Antiviral Therapy. *Aids research and human retroviruses*, 2012, v.28(1), p. 54-7.
39. WHO. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030. Geneva: World Health Organization; 2022.
40. WHO. Information note July, 2017. HIV treatment and care. What's new in treatment monitoring: viral load and cd4 testing. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIV-2017.22> (accessed on 05 jan 2023).
41. WHO, World Health Organization. Available online: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment> (accessed on 04 april 2023).

Capítulo II - Artigo

Revista Sugerida:

Fator de impacto:

Análise exploratória de parâmetros clínicos, laboratoriais e socioeconômicos na infecção pelo HIV e inferência de modelos para predição de desfechos da infecção

Andressa Alves de Almeida Cruz 1*, Rejane Maria Tommasini Grotto 1*, Consorcio VGDN 2*, Rafael Plana Simões 1*

1 São Paulo State University (Unesp), Medical School, Botucatu. 2. São Paulo University (USP), São Paulo State University (Unesp), Adolfo Lutz Institute (IAL), Hemocenter Blood Foundation, DST/Aids Reference and Training Center (CRT)

*Corresponding author Andressa Alves de Almeida Cruz - UNESP, Botucatu, São Paulo, Brazil. Address: Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n - UNESP - Botucatu, SP - Brasil E-mail: cruz.andressa@hotmail.com Phone: +5514981005840.

** These authors also contributed to the intellectual mentoring of this study.

Conflicts of interest/Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Ethics approval: This study was approved by the Research Ethics Committee of Botucatu Medical School, UNESP (protocol nº 28373320.2.0000.5411).

Consent to participate: Not applicable.

Consent for publication: Not applicable.

Availability of data and material: The data here presented are available to consult with the corresponding author.

Code availability: Not applicable.

Authors' contributions

Conceptualization: Andressa Alves de Almeida Cruz, Rafael Plana Simões and Rejane Maria Tommasini Grotto.

Data curation: Andressa Alves de Almeida Cruz, Rafael Plana Simões, Rejane Maria Tommasini Grotto, Consorcio VGDN.

Formal analysis: Andressa Alves de Almeida Cruz, Rafael Plana Simões and Rejane Maria Tommasini Grotto.

Investigation: Andressa Alves de Almeida Cruz, Rafael Plana Simões and Rejane Maria Tommasini Grotto.

Methodology: Andressa Alves de Almeida Cruz, Rafael Plana Simões and Rejane Maria Tommasini Grotto.

Supervision: Rafael Plana Simões and Rejane Maria Tommasini Grotto

Writing – original draft: Andressa Alves de Almeida Cruz, Rafael Plana Simões and Rejane Maria Tommasini Grotto.

Writing – review and editing: Andressa Alves de Almeida Cruz, Rafael Plana Simões and Rejane Maria Tommasini Grotto.

1 Introdução

O surgimento de casos até então inexplicáveis de imunodeficiência avançada na década de 1980 foi um marco mundial para a identificação do Vírus da Imunodeficiência Humana (*inglês*: HIV) (Deeks *et al.*, 2015). Cerca de 4 décadas depois, estima-se que mais de 38 milhões de pessoas no mundo vivam com o HIV, uma prevalência estimada de 0,5% da população mundial (UNAIDS, 2021).

O crescimento atual na incidência do HIV tem sido observado com grande preocupação, especialmente em determinadas regiões da América do Norte, América do Sul, Oceania e Europa, com destaque para países como Rússia, Portugal, Espanha e Brasil, que apresentam índices acima e além do aumento natural da população (Govender *et al.*, 2021).

Contudo, grandes avanços têm sido registrados no campo da biotecnologia em resposta à epidemia pelo HIV, como desenvolvimento de regimes modernos de terapia antirretroviral (ARV) e mais recentes perspectivas de desenvolvimento de terapias combinadas com imunobiológicos e vacinas que vislumbram a cura (Deeks *et al.*, 2021).

No Brasil, o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, no início da década de 2000, foi fundamental para o desenvolvimento de pesquisas em diversidade genética viral e estruturação de uma rede de laboratórios possibilitando condições físicas e expertise para enfrentamento de epidemias (FAPESP, 2000). Essa rede foi denominada Rede de Diversidade Genética Viral (VGDN). Entre os principais avanços em pesquisas relacionadas ao HIV-1, a VGDN possibilitou que os laboratórios parceiros mapeassem 20% do genoma viral do HIV, além da formação de banco de dados com informações epidemiológicas, clínicas, dados socioeconômicos e de georreferenciamento, bem como determinação de subtipos, formas recombinantes e padrões de resistência aos ARVs (Pardini *et al.*, 2008).

Com o aumento do número de dados associados às infecções por HIV, o estudo das variáveis que influenciam em diferentes doenças vem sendo utilizado para obter informações a fim de desenvolver modelos preditivos de diferentes desfechos da infecção viral. Estudos reportados na literatura mostram que foram desenvolvidos modelos que envolvem HIV/Aids para a retenção em cuidados

(Oliwa *et al.*, 2021), parâmetros que inferem sobre a qualidade de vida (Kauf *et al.*, 2008), algoritmo para sobrevida em pacientes pediátricos (Idowu *et al.*, 2017), predição de falha virológica (Robbins *et al.*, 2010), entre outros.

Neste cenário, a finalidade deste estudo foi analisar, de forma exploratória, o banco de dados do projeto em HIV-1 da VGDN com o uso de técnicas de bioinformática, matemática, estatística e aprendizado de máquina para avaliar prováveis fatores que possam estar associados ao desfecho da infecção pelo HIV/Aids ou à progressão da doença, o que representa uma interpretação dos dados referentes à 1ª década de introdução de ARV no SUS. O objetivo dessa análise é validar e/ou instrumentalizar profissionais de saúde e otimizar os cuidados as pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA).

2 Objetivos

- Avaliar, de forma exploratória, fatores demográficos, clínicos e laboratoriais contidos no banco de dados obtidos na 1º tarefa coordenada VGDN para identificar possíveis correspondências/associações entre variáveis que permitam determinar padrões em casos de infecção por HIV no período estudado.
- Utilizar técnicas matemáticas, estatísticas e de aprendizado de máquina que permitam inferir modelos preditivos para possíveis desfechos da doença Aids e/ou na infecção pelo HIV-1 no período do VGDN, comparando ao presente cenário da epidemia.
- Validar e/ou propor adequações nos protocolos clínicos e políticas públicas no enfrentamento à infecção e cuidados com pacientes infectados pelo HIV.

3 Metodologia

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual de São Paulo – FMB/UNESP. (CAAE: 28373320.2.0000.5411/Parecer: 3.823.035).

Trata-se de um estudo retrospectivo realizado através da análise do banco de dados da 1ª tarefa coordenada do projeto FAPESP – VGDN, projeto em HIV-1. O banco de dados é composto por informações epidemiológicas, clínicas, dados socioeconômicos e de georreferenciamento, bem como dados laboratoriais, esquema terapêutico, subtipos do HIV-1, formas recombinantes e padrões de resistência aos ARVs de 1279 pacientes atendidos em 26 municípios, distribuídos em 11 Regionais de Saúde do Estado de São Paulo, Brasil.

3.1 Coleta de dados

Foram incluídos neste estudo variáveis/fatores extraídos do banco de dados VGDN, coletados no período de 2001 a 2004. De forma sintetizada, o conjunto de dados é composto das seguintes variáveis/fatores:

- Idade, sexo e orientação sexual;
- Dados socioeconômicos (IDH) e demográficos;
- Comportamentos de risco para a infecção – categoria de exposição (transfusão sanguínea, uso de drogas injetáveis, uso de seringas, número de parceiros sexuais);
- Tempo de infecção pelo HIV (inferida pela data da primeira sorologia reagente para o HIV);
- Tempo de Aids (tempo em que o paciente vive com a doença Aids)
- Óbito (data do óbito quando houver) e causas prováveis;
- Esquemas antirretrovirais utilizados desde o diagnóstico até o momento de inclusão no estudo;
- Histórico de resultados do exame de carga viral;
- Histórico de resultados de exames de contagem de linfócitos TCD4+;

- Histórico de resultados de exames de genotipagem do HIV;
- Variabilidade genética;
- Estadiamento da doença no momento de inclusão no estudo (segundo critérios Centro de controle e prevenção de doenças - CDC de definição de Aids);
- Doenças associadas à Aids (oportunistas);
- Coinfecções virais e bacterianas associadas à Aids.

Mais detalhes do conjunto de dados utilizados neste trabalho estão descritos no material suplementar (Anexo C).

3.2 Análises estatísticas e aprendizado de máquina

As análises de estatística descritiva (determinação de média, desvio padrão e variância) e os testes de correlação (Pearson e Spearman) foram realizados utilizando o *software* R (Versão 3.5.1) e a biblioteca *Rcmdr* (Fox; Bouchet-Valat, 2018). Para avaliação de significância de todas as inferências estatísticas foi considerado valor- $p < 0,05$.

As análises de componentes principais (PCA) e análises de correspondência múltipla (MCA) foram realizadas utilizando a biblioteca *FactoMineR* do *software* R (Lê *et al.*, 2008). A PCA e a MCA são técnicas exploratórias de grandes conjuntos de dados. Sua aplicação resulta em representações gráficas desse conjunto de dados em um mesmo plano fatorial, possibilitando a inferência de correspondência/associação entre as informações a partir de distâncias euclidianas entre esses dados no plano, formando agrupamentos (*clusters*) de informações correspondentes (Barbuio *et al.*, 2020). A MCA pode ser aplicada a dados qualitativos/categóricos. Já a PCA é aplicada exclusivamente a variáveis contínuas. Existe ainda a possibilidade da combinação desses dois tipos de dados (categóricos e contínuos) utilizando a análise fatorial de dados mistos (FAMD).

As análises de aprendizado de máquina foram realizadas utilizando o *software* Weka (Versão 3.8) (Frank *et al.*, 2016). O aprendizado de máquina foi utilizado para tentar identificar padrões que pudessem elucidar possíveis

desfechos pela infecção com HIV e conjunto de regras que pudessem identificar padrões associados à progressão da doença. Nesse sentido, os desfechos foram considerados como classes e todas as demais variáveis do conjunto de dados foram consideradas como atributos. Dada a característica do conjunto de dados e os objetivos do estudo, foram realizados experimentos utilizando diversos algoritmos de árvore de decisão disponíveis no *software* Weka, como os algoritmos J48, *Random Forest* e *Random Tree*. A técnica de validação cruzada (*cross validation*) foi aplicada para evitar efeitos de sobreajuste (*overfitting*) dos modelos inferidos. A métrica utilizada para avaliar a performance preditiva dos modelos inferidos foi a área sob a curva ROC (AUC).

4 Resultados e discussões

Os dados obtidos através do banco de dados do projeto VGDN foram tabulados de forma a possibilitar análises por diferentes métodos estatísticos, conforme adequação a cada categoria, variável e determinação de possíveis correspondências (Anexo C).

Os dados categóricos foram avaliados inicialmente utilizando a MCA. O resultado dessa análise mostrou correspondência significativa para os dados socioeconômicos (IDH), categoria de exposição, orientação sexual, uso de drogas injetáveis (UDI), compartilhamento de seringas, detenção, coinfeção com outros agravos, transfusão sanguínea, faixa etária e tempo da condição sorológica HIV/Aids e dados do momento da inclusão do paciente no estudo VGDN, resultando no mapa de correspondências ilustrado na Figura 1.

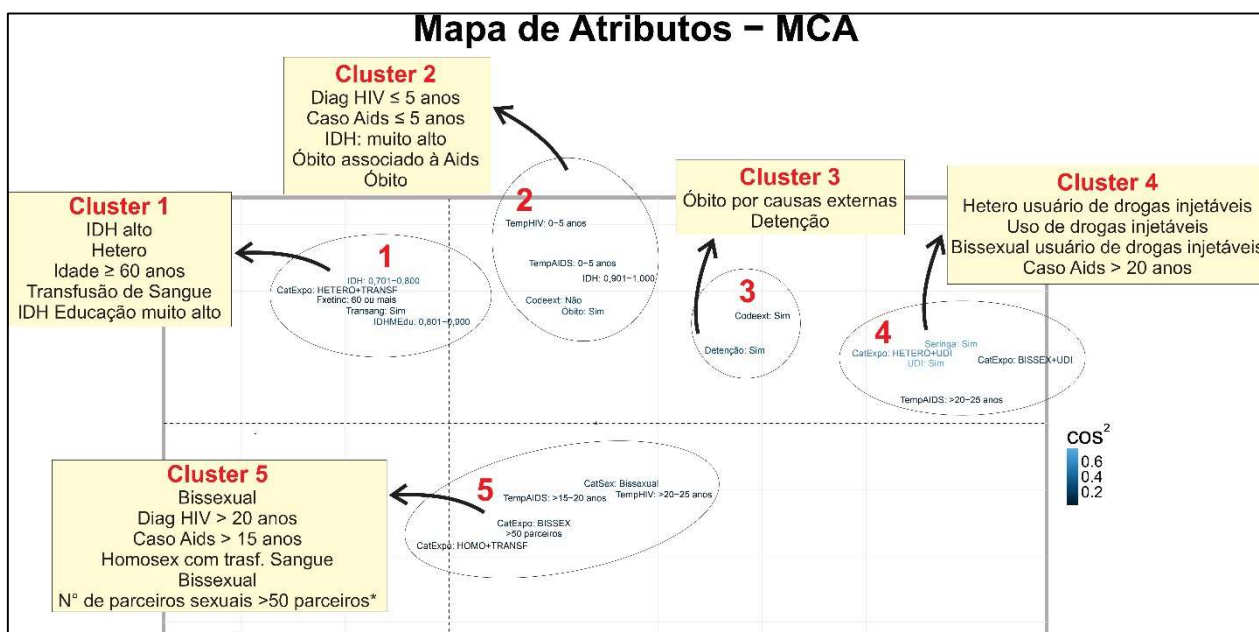


Figura 1 – Correspondência entre dados agrupados pela análise de correspondência múltipla (MCA). Os números nas figuras indicam o cluster de agrupamento das instâncias, sendo que instâncias em um mesmo cluster são consideradas como instâncias com correspondência significativa.

* relato dos últimos 5 anos anterior ao diagnóstico do HIV.

Fonte: Elaborado pela autora.

A análise resultou em 5 agrupamentos distintos (*clusters*), sendo cada um deles identificado por um número em vermelho.

No *Cluster 1* observou-se um agrupamento entre os indivíduos com faixa etária ≥ 60 anos, heterossexuais, com histórico de transfusão sanguínea ao longo da vida e índice de desenvolvimento humano (IDH) alto, com classificação muito alta no que diz respeito a escolaridade. A associação entre indivíduos ≥ 60 anos com histórico de transfusão sanguínea como categoria de exposição pode estar relacionada à utilização de hemoderivados quando estes não eram considerados seguros no Brasil, uma vez que a regulamentação de testes de HIV aos bancos de sangue ocorreu em 1988 (BRASIL, 1988). Contudo, a categoria de exposição heterossexual também pode se associar a faixa etária ≥ 60 anos visto que 32% das notificações do sexo masculino e 88,2% das notificações do sexo feminino para caso Aids entre os anos de 1980 à 2010 correspondem a heterossexuais (BRASIL, 2022a).

Apesar dos achados no que diz respeito ao IDH de educação, estudos demonstram que houve uma tendência progressiva de aumento no registro de casos em indivíduos com menor grau de escolaridade ao longo dos primeiros casos notificados de HIV/Aids até meados dos anos 2000 quando 74% eram analfabetos ou haviam completado o ensino fundamental, restando apenas 26% com mais de 11 anos de escolaridade ou curso superior (Brito *et al.*, 2001).

O *Cluster 2* agrupa indivíduos com menores tempo entre o diagnóstico de HIV e a evolução para caso Aids. Ainda é o grupo com maior causa de óbitos associados a doença, apesar de apresentar o maior IDH. Estes dados corroboram com estudos recentes que demonstraram a associação do diagnóstico tardio ao aumento da morbimortalidade de PVHA, além de possibilitar o aumento da propagação do HIV (Silva *et al.*, 2022).

Ferreira e colaboradores (2024) analisaram os desafios da epidemia do HIV no Brasil através da análise do IDH e demonstraram que, para o estado de São Paulo, há uma incidência inversamente proporcional com baixo número de casos em conjunto com o IDH alto, quando comparados principalmente a Estados da Região Norte do país, sugerindo que o desenvolvimento humano pode influenciar a disseminação do vírus, mas destaca que outros fatores também são importantes, como comportamentos de risco e acesso a serviços

de saúde.

O *Cluster 3* agrupa indivíduos pessoas privadas de liberdade e correlaciona a causas de morte por fatores externos. Os dados correspondem a 10,86% ($n=5$) dos óbitos em pessoas privadas de liberdade notificados como causa externa, apresentado a classificação internacional de doenças (CID) nesta categoria. Achados semelhantes foram observados por Sánchez e colaboradores (2021) que através dos dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde encontraram percentual geral de 11,9% de óbitos por causas externas entre pessoas privadas de liberdade (sem distinção entre infectados e não infectados), e taxas de 42,7% de óbitos associados ao HIV/Aids entre os anos de 2016 e 2017.

O *Cluster 4* está diretamente relacionado ao uso de seringas, agrupando indivíduos que se classificam como heterossexuais ou bissexuais, usuários de drogas injetáveis (UDI), apresentando um tempo de classificação de caso Aids > 20 a 25 anos.

Associar a categoria de exposição UDI ao longo período de classificação como caso Aids reforçam a importância da retenção de PVHA aos serviços de saúde e ações de políticas públicas voltadas a este grupo, visto que o banco de dados do projeto VGDN foi composto por amostras de pacientes no contexto de acompanhamento clínico e laboratorial. Apesar da atual queda significativa na transmissão do HIV entre UDIs, com declínio de 16,3% para 2,2% no sexo masculino e de 6,9% para 2,0% no sexo feminino entre o bloco 1980-2010 à 2022 (BRASIL, 2022a), houve um aumento de 18% de usuários de drogas injetáveis entre 2020 e 2021 a níveis globais, e há uma projeção de novos aumentos impulsionados principalmente pela oferta, pelas crises humanitárias, desigualdades sociais e econômicas (UNIDOC, 2023). Desta forma, políticas públicas voltadas aos UDIs demandam bastante atenção para, entre outras coisas, estacionar ou manter em queda a transmissão do HIV para esta categoria de exposição.

Finalmente, o *Cluster 5* agrupa as categorias de exposição: homossexuais que realizaram transferência sanguínea; bissexuais; alto índice de parceiros sexuais nos últimos 5 anos anterior ao diagnóstico HIV+ (>50 parceiros); tempo de diagnóstico de HIV+ entre 20 à 25 anos; e caso Aids entre 15 à 20 anos.

Em números, destaca-se que 65,38% ($n=78$) dos pacientes que

declararam ter mantido relações sexuais com mais de 50 parceiros nos últimos 5 anos anteriores ao diagnóstico apresentavam carga viral detectável.

Estes achados reiteram a necessidade de apoio integral pela rede multidisciplinar de atenção à saúde de PVHA, uma vez que a TARV já foi correlacionada como melhor preditor no aumento de sobrevivência de pacientes adultos com Aids no Brasil (Marins *et al.*, 2003) e que atualmente existe no Sistema Único de Saúde (SUS) a oferta de protocolos de profilaxia Pré-Exposição (PrEP) e profilaxia Pós Exposição (PEP) para os parceiros sorodiscordantes (BRASIL, 2022b).

Através das coordenadas geográficas e classificação genotípica de subtipo viral foi possível desenhar um mapa ilustrando a distribuição geográfica dos subtipos do HIV-1 dos participantes do projeto VGDN (Figura 2).

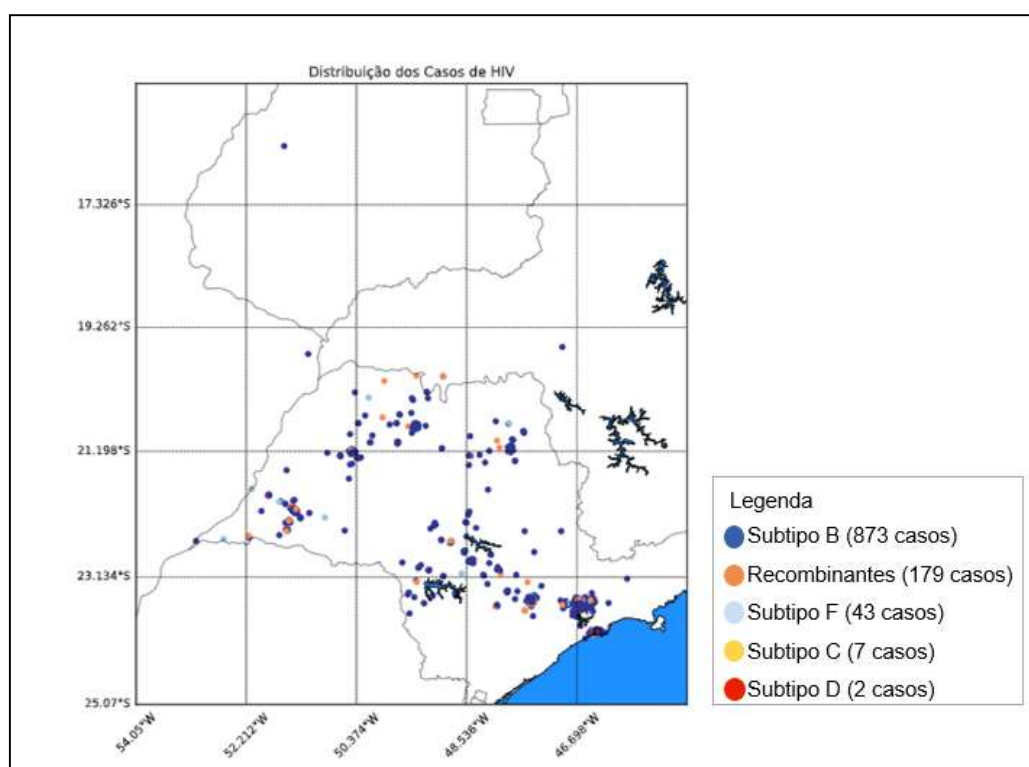


Figura 2 – Distribuição dos subtipos virais de casos de HIV por subtipo do vírus no Estado de São Paulo (Dados VGDN).

Fonte: elaborado pela autora.

Observou-se uma heterogeneidade na distribuição dos subtipos do HIV-1 pelos municípios de residência, com uma prevalência do subtipo B (79%), seguido por formas recombinantes (16,2%) e subtipo F (3,9%). A forma

recombinante com maior frequência foi a BF, correspondendo 91,6% ($n=164$) desta categoria. O mapa da Figura 2 mostra que não houve prevalência (ou agrupamentos) de subtipos do HIV-1 em regiões específicas do estado. Esse é um resultado esperado, uma vez que se trata de uma janela geográfica relativamente pequena.

Embora a prevalência dos subtipos não-B ter aumentado em todo o mundo (de Souza *et al.*, 2021), a distribuição dos subtipos e formas recombinantes do HIV-1 tem sofrido mudanças significativas, observando um aumento no subtipo B e destaque para formas recombinantes que atualmente representam 16,7% de todas as infecções globais por HIV-1 (Hemelaar *et al.*, 2019). No Estado de São Paulo - Brasil, Vêras (2010) verificou resultados semelhantes no que diz respeito a prevalência do subtipo B (80,5%). Contudo, os resultados foram distintos para o subtipo F (7,4%) e formas recombinantes (8,5%).

Essas diferenças podem ser justificadas devido à epidemiologia molecular do HIV-1 ser um processo muito dinâmico, onde os subtipos ou as formas recombinantes podem sobrepor a prevalência de outras variantes que anteriormente eram majoritárias (de Souza *et al.*, 2021); ou ainda devido à metodologia aplicada para a genotipagem, visto que há formas recombinantes BF que possuem a maior parte de seu genoma do subtipo F e uma pequena porção LTR do subtipo B, havendo a necessidade de sequenciamento completo do genoma viral para a subtipagem (Melo, 2011).

Iamarino (2012) realizou a análise e caracterização molecular, estrutural e populacional de proteases do HIV-1 dos pacientes do projeto VGDN e, entre seus achados, sugeriu que os vírus compostos pela protease F podem ter um melhor desempenho, mesmo na presença da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), ocasionando uma vantagem adaptativa que pode explicar o crescimento da prevalência dos subtipos BF. Além disso, alta resistência aos IPs foram observados para esta população, o que sugere a utilização de outras classes de inibidores como terapia inicial em substituição aos IPs.

Embora a influência do subtipo do HIV-1 na progressão da doença ainda precise ser melhor elucidada, Tarosso e colaboradores (2014) evidenciaram uma perda acelerada de células T CD4⁺ associada a pacientes com o subtipo BF quando comparados ao subtipo B, sugerindo que esta forma genética do HIV-1

possa ser mais patogênica.

Os esquemas terapêuticos utilizados pelos pacientes do VGDN foram compostos por 3 classes de ARVs distintas, classificadas conforme mecanismo de ação em: inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN), Inibidor de Transcriptase Reversa Não-análogo de Nucleosídeo (ITRNN) e inibidor de Protease (IP). Estas classes eram as disponibilizadas pelo Ministério da Saúde e utilizadas no início dos anos 2000.

A utilização das diferentes classes de ARVs e o seu grau de sensibilidade (sensível, possivelmente sensível, baixo grau de resistência, grau intermediário de resistência e alto grau de resistência) ficaram evidenciados nas análises de PCA, conforme disposto na Figura 3.

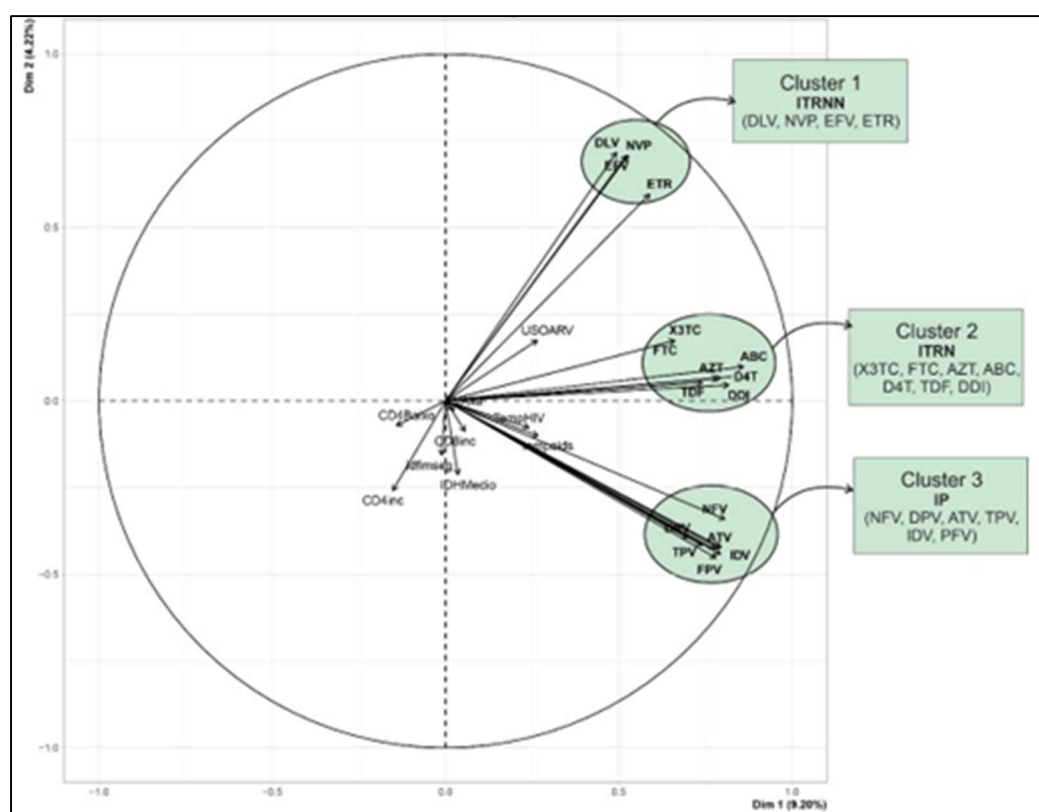


Figura 3 – Variáveis/fatores quantitativos/ordinais avaliados neste estudo. Variáveis/Fatores em um mesmo cluster denotam correspondência significativa. Fonte: elaborado pela autora.

Os padrões de correspondência se agruparam conforme classes de ARVs, sendo *Cluster 1* composto por ITRNNs, *Cluster 2* composto por ITRNs e *Cluster 3* composto por IPs, demonstrando correlação entre o grau de

sensibilidade do fármaco e a classe terapêutica utilizada.

O grau de resistência que os ARVs apresentam está associado à barreira genética de cada fármaco ou classe em particular, o que é definido pelo número de mutações que estes fármacos selecionam e que se requer para provocar resistência. Desta forma, um ARV com baixa barreira genética pode selecionar uma única mutação capaz de modificar a suscetibilidade a um ou mais fármacos da mesma classe terapêutica (Afani e Gallardo, 2011).

Assim, conhecer as mutações e o efeito destas sobre a classe terapêutica possibilita na elaboração de protocolos com esquemas de resgate mais efetivos, com trocas direcionadas de esquemas ARVs; previne trocas desnecessárias de ARVs, propiciando o uso de medicamentos ativos por períodos mais prolongados; e evita a manutenção da toxicidade por medicamentos inativos (BRASIL, 2018).

A presença de genes de resistência foi analisada por MCA com as categorias de resistência aos ITRN, resistência aos ITRNN e resistência aos IPs, conforme observado na Figura 4.

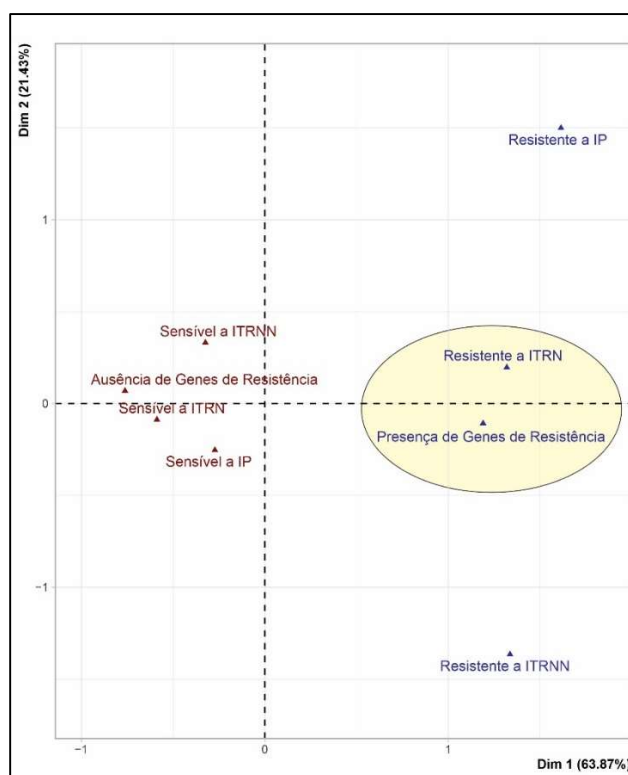


Figura 4 – Correspondência dos genes de resistência as classes de antirretrovirais (ARV).

Fonte: Elaborado pela autora.

Observou-se correspondência entre as categorias genes de resistência e a resistência aos ITRNs. Numericamente, 80,3% ($n=196$) dos pacientes com genes de resistência possuíam resistência a classe dos ITRNs. Destes, 74% ($n=145$) apresentaram alto grau de resistência aos fármacos lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF) concomitantemente.

O fato do 3TC e TDF estarem associados à seleção da mutação *M184V* que, além de conferir resistência a estes ARVs pode causar alto grau de resistência cruzada com os outros ITRN (Afani e Gallardo, 2011), e do Brasil utilizar estes dois fármacos na época da composição do banco VGDN associados a um IP, podem justificar estes achados. Contudo, faz-se necessário a determinação das mutações de resistência através da genotipagem destes pacientes para confirmação desta hipótese.

Vale ressaltar que a resistência à classe do ITRN tem várias vias possíveis, podendo ocorrer através de mutações específicas, mutações associadas à timidina (TAM) e mutações de multirresistência, todas elas susceptíveis a causar algum grau de resistência cruzada com outros ITRNs (Afani e Gallardo, 2011).

Hosseini-pour e colaboradores (2009) identificaram altos níveis de resistência aos ITRNs quando a falha da TARV é identificada apenas por critérios clínicos e imunológicos (contagem de linfócitos TCD4+), demonstrando a importância do monitoramento de PVHA em falha virológica através de genotipagem. No Brasil, a Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO) foi implantada em 2001, onde os pacientes em falha virológica puderam ser monitorados a partir de critérios estabelecidos para genotipagem (BRASIL, 2018).

No que diz respeito à correspondência entre os genes de resistência a subtipos do HIV, não houve modelo válido que pudesse associar essas variáveis, sendo que todos os modelos inferidos resultaram em $AUC < 0,60$. Estes dados são compatíveis com outros estudos onde genes de resistência foram associados a pressão seletiva causada pela exposição a TARV ou através da transmissão de cepas com mutações prévias (Soares, 2011), mas não se demonstrou evidências de associação ao subtipo viral.

Os genes de resistência se apresentaram com maior frequência entre os indivíduos com maiores valores de detecção de carga viral (Figura 5),

demonstrando que esses pacientes podem se encontrar em falha virológica, a depender da manutenção desta detecção em novos exames de carga viral.

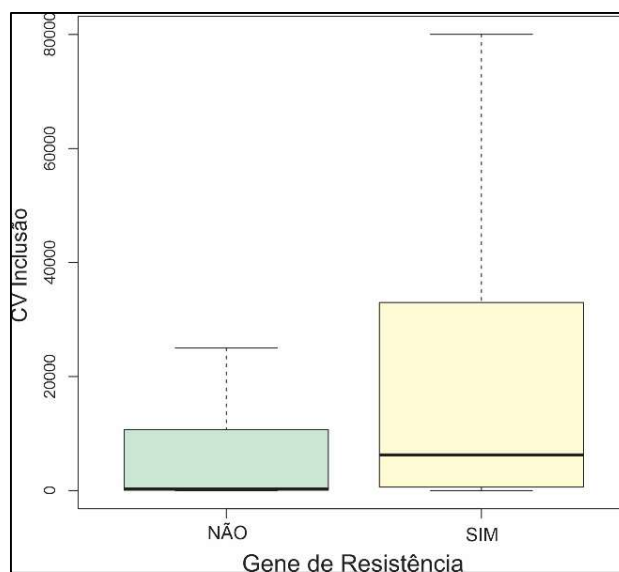


Figura 5 –*Boxplot* ilustrando a distribuição dos dados de carga viral para os grupos associados a presença de genes de resistência.

Fonte: Elaborado pela autora.

As taxas de detecção de carga viral > 50 cópias/mL, após duas análises da quantificação de carga viral com intervalo de 4 semanas, caracterizam a falha virológica (BRASIL, 2018). Apesar do uso de TARV, até 50% das PVHA podem apresentar RNA do HIV detectável no plasma. Estes resultados podem estar associados à baixa adesão do paciente ao tratamento, a descontinuidade do medicamento, à falta de potência ou disponibilidade plasmática inadequada ou à presença de genes resistência ao medicamento (Walmsley e Loutfy, 2002), sendo os genes de resistência aos ARVs o principal mecanismo de falha terapêutica (Lange, 1998).

No Brasil (2018), após a detecção de resistência associada a TARV, a escolha do novo esquema terapêutico baseia-se na contagem de LT-CD4+ e carga viral (CV-HIV), genotipagem atual e prévia, histórico dos ARV utilizados, toxicidades e disponibilidade de novos ARV. Contudo, observamos que a manutenção da carga viral detectável se correspondeu aos pacientes que estavam em uso de ARV e que já fizeram uso de outros esquemas anteriormente (Figura 6), ou seja, para PVHA que já estiveram em falha virológica.

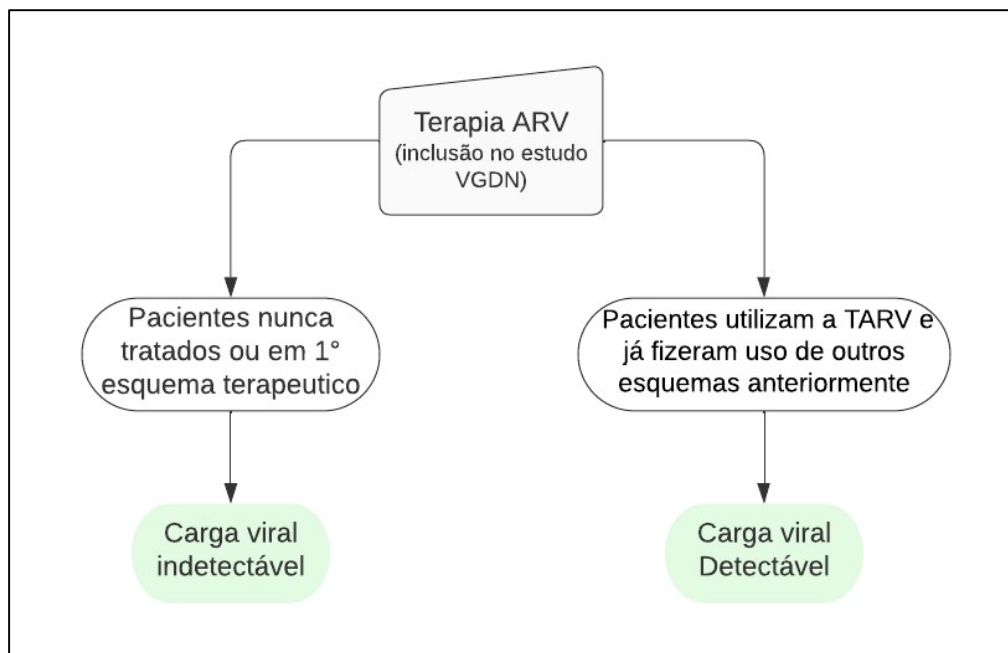


Figura 6 – Árvore de decisão apresentando conjunto de regras de associação da quantificação de carga viral do HIV-1 ao esquema terapêutico utilizado durante a inclusão dos pacientes no estudo VGDN (AUC= 0,72).

Fonte: Elaborado pela autora.

Estes resultados demonstram a necessidade da reavaliação da adesão da PVHA e, se necessário, propor novos protocolos terapêuticos de resgate, capazes de suprimir a replicação viral e prevenir a emergência de vírus com mutações adicionais de resistência (BRASIL, 2018).

A alta exposição à diferentes ARVs pode ser correlacionada a predição para falha virológica quando associadas a fatores como baixa adesão ao tratamento, contagem LT CD4+ < 100 células/mm³, abuso de drogas e/ou álcool, perda de 1 consulta (retenção da PVHA), falha virológica prévia e supressão por ≤ 12 meses (Robbins *et al.*, 2010).

A utilização de mais de um esquema terapêutico também foi avaliada através de técnicas de aprendizado de máquina, e se associou ao uso prolongado do ARV ITRN (295 dias). Também associou estas ocorrências aos pacientes coinfectados pelo papiloma vírus humano (*inglês*: HPV) que possuem o subtipo B do HIV, conforme demonstrado na Figura 7.

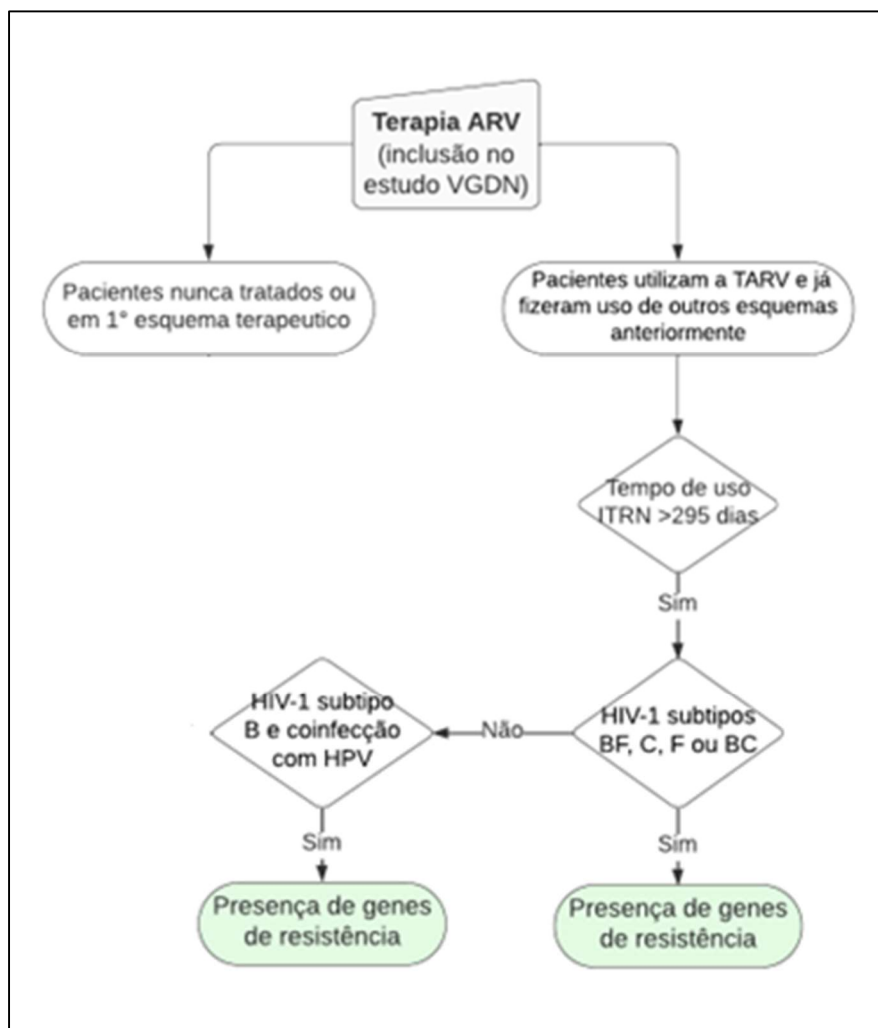


Figura 7 - Árvore de decisão apresentando conjunto de regras de correspondências dos genes de resistência ao uso de antirretrovirais, subtipos do HIV-1 e/ou coinfeção com HPV (AUC = 0,71).

Fonte: Elaborado pela autora.

O ITRN foi a classe que apresentou maior tempo de uso, sendo que 61,3% ($n= 783$) dos pacientes utilizavam medicamentos desta classe e 16,3% ($n= 128$) os utilizavam a mais de 5 anos. A coinfeção HIV/HPV apresentou-se como um importante fator para presença de genes de resistência aos ARVs em pacientes com o subtipo B do HIV-1.

Dos casos de coinfeção HIV/HPV informados no banco de dados VGDN se evidenciou genes de resistência há ao menos 1 fármaco da classe dos ITRNs em 21,73% ($n=35$), dos ITRNs em 16,77% ($n=27$) e dos IPs em 7,45% ($n=12$) dos pacientes. Além disso, quando como subtipo B do HIV-1, 76,06% ($n=89$) apresentavam carga viral detectável e 71,79% ($n=84$) possuíam doenças e sintomas associados a Aids.

O HPV é a infecção sexualmente transmissível mais prevalente nos países industrializados (BHIVA, 2015) e está entre os principais agentes infecciosos que podem modificar tanto sua própria história natural quanto o curso da infecção pelo HIV quando coinfectam o mesmo hospedeiro (Brites *et al*, 2021).

Estudos demonstraram que durante a infecção pelo HIV aproximadamente 60% dos tecidos epiteliais da mucosa oral e anal têm junções epiteliais rompidas, o que indicam uma facilitação da penetração de outros agentes infecciosos, como o HPV, justificando o aumento da infecção pelo HPV em indivíduos infectados pelo HIV e prevalência de câncer oral e genital nesta população (Tugizov, 2016). Desta forma, há um impacto significativo no risco de neoplasias em PVHA coinfetadas com HPV, com prevalência 60 a 80 vezes maior para carcinoma de células escamosas quando comparado a monoinfectados pelo HIV (Pérez-González *et al.*, 2022).

Embora os resultados demonstrem correlação entre a prevalência do HPV ao uso prolongado de ARV da classe dos ITRNs, Pérez-González e colaboradores (2022) relataram que as evidências disponíveis até o momento associando HPV ao uso de TARV são ambíguas por causa das diferenças nos desenhos dos estudos e metodologias aplicadas e não concluem esta questão.

No que diz respeito ao desfecho da progressão da infecção pelo HIV a caso Aids, a baixa contagem de LTCD4+ demonstrou ter um importante papel, principalmente se associado a pacientes coinfetados por hepatites B e/ou C, com idade superior a 45 anos, conforme desfecho apresentado na Figura 8.

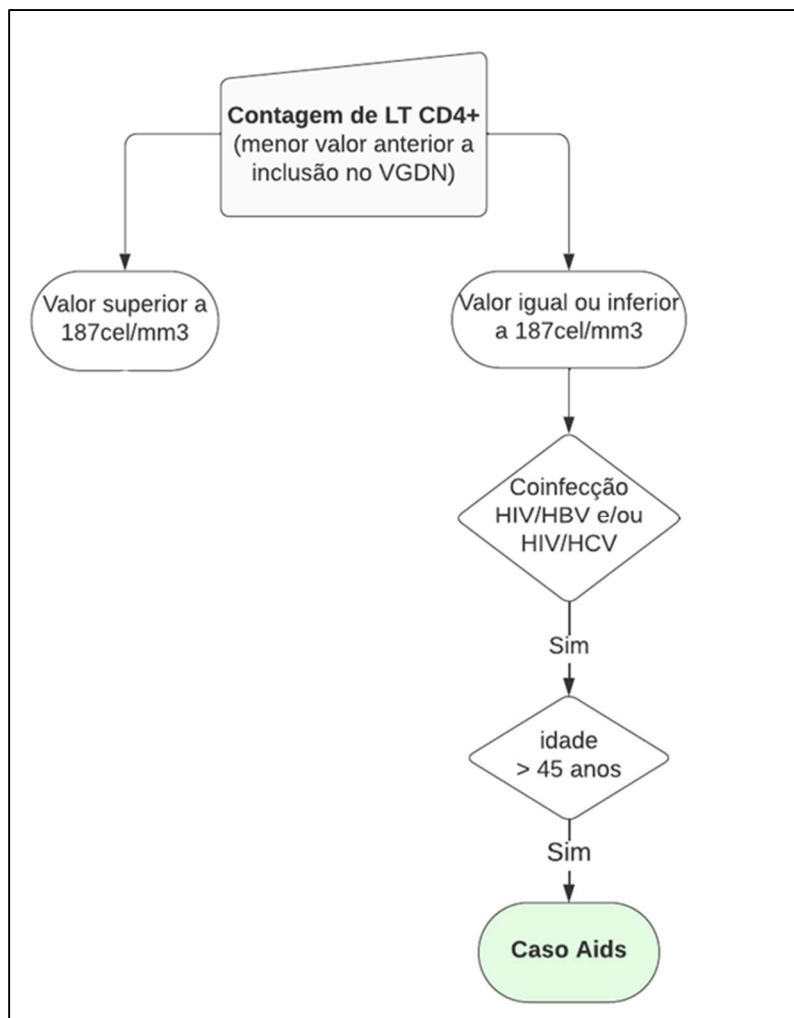


Figura 8 – Modelo preditivo para o desfecho da infecção pelo HIV (AUC = 0,79).
Fonte: Elaborado pela autora.

Resultados semelhantes foram observados por Miller e colaboradores (2002), onde foi demonstrado que pacientes com baixa contagem LTCD4+ apresentam alto risco de progressão clínica. Os pesquisadores evidenciaram que a progressão da doença e a morte em pacientes com contagens LT CD4+ <50 células/mm³ podem ser previstas pela última contagem de LT CD4+, associadas a medição de hemoglobina, índice de massa corpórea durante a profilaxia para pneumonia *por Pneumocystis carinii* e número de medicamentos no regime de tratamento.

Embora a contagem de linfócitos T CD4+ continue a ser a melhor medida do estado imunológico e clínico de um paciente (Ford *et al.*, 2017) e já tenha sido considerado o melhor preditor para a progressão do HIV/Aids (Shoko e

Chikobvu, 2019), o prognóstico de pessoas infectadas pelo HIV é definido com mais precisão pela medição combinada do RNA HIV-1 plasmático e dos linfócitos T CD4+ (Mellors *et al.*, 1997), uma vez que existem outras infecções virais e/ou patologias que podem ocasionar alterações no padrão de contagem T CD4+

As hepatites virais B (HBV) e C (HCV) também estão entre os agentes infecciosos associados a modificação no curso da história natural das doenças quando coinfectados ao HIV (Brites *et al.*, 2021). A presença de coinfeções com HBV e/ou HCV podem conduzir a presença de genes de resistência a ARV (Cantão *et al.*, 2018) e contribuir para a falha virológica caracterizada, entre outros fatores, pela baixa contagem de LT CD4+.

Neste estudo destacam-se que 66,69% (n=69) dos pacientes coinfectados HIV com HBV e 65,67% (n=98) com HCV faziam uso e possuíam histórico de outros esquemas ARVs; carga viral estava detectável em 64,07% (n=66) HIV/HBV e 63,08% (n=94) HIV/HCV; haviam contagens de linfócitos T CD4+ <200 cel/mm³ em 14,56% (n=15) HIV/HBV e 17,44% (n=26) HIV/HCV; e 75,72% dos pacientes HIV/HBC (n=78) e 75,83% dos pacientes HIV/HCV (n=113) apresentavam doenças e sintomas relacionados a Aids.

Cantão e colaboradores (2018) evidenciaram distinção na variabilidade genética do HIV de pacientes monoinfectados quando comparados à coinfectados por HBV e/ou HCV, demonstrando susceptibilidade a determinados ARV e propondo inclusive a utilização destas variações como biomarcadores da coinfeção.

No que diz respeito ao desfecho para caso Aids associados a idade, resultados semelhantes foram evidenciados em diferentes estudos que demonstraram que a recuperação imunológica de pacientes acima de 45 anos é mais lenta, tornando estes pacientes com maiores riscos de mortalidade (Shoko e Chikobvu, 2019).

Por final, as variáveis quantitativas foram analisadas através da Matriz de Spearman e os coeficientes de correlação obtidos podem ser observadas na Figura 9.

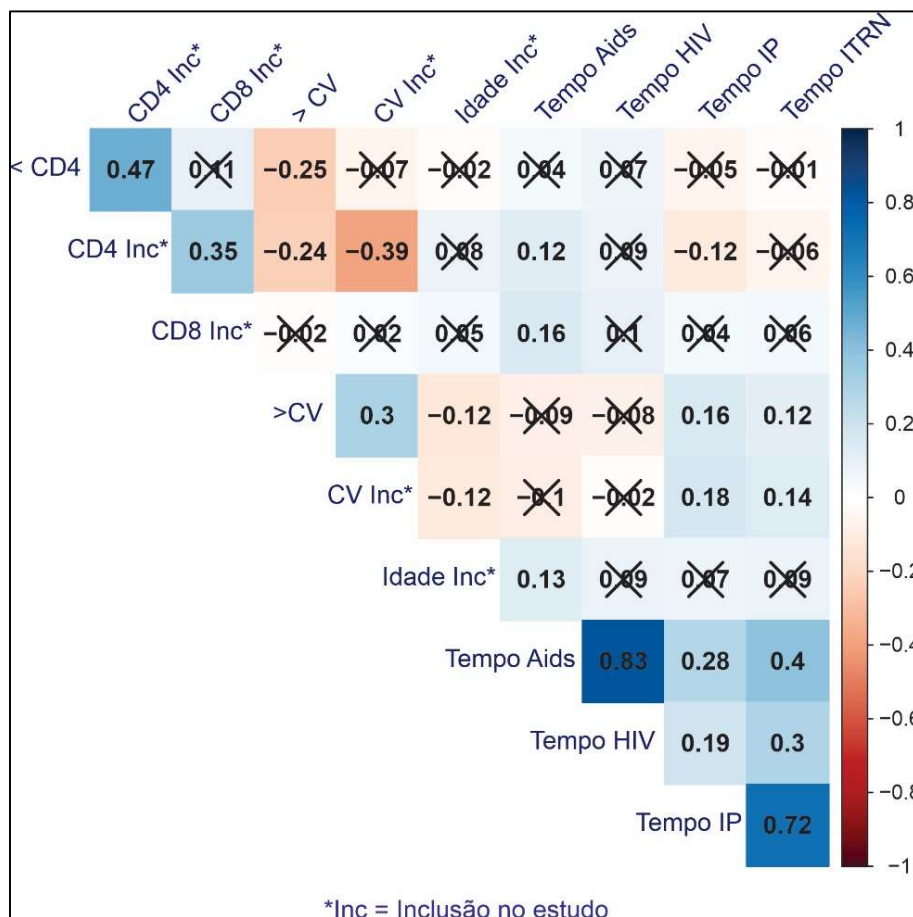


Figura 9 – Matriz dos coeficientes de correlação entre variáveis quantitativas (correlação de Spearman). O valor em cada elemento da matriz representa o coeficiente de correlação do teste de Spearman. Os elementos coloridos em vermelho indicam uma correlação negativa e os elementos coloridos em azul indicam uma correlação positiva. O símbolo “x” em uma célula denota uma correlação não significativa entre as variáveis (p -valor $> 0,05$).

Fonte: Elaborado pela autora.

Os resultados com correlações positivas (variáveis diretamente proporcionais), foram o tempo HIV com tempo AIDS e tempo de utilização de ITRN com tempo de utilização de IP.

Estes achados podem se associar a pacientes com longos períodos de diagnóstico HIV+ e tempo semelhante após apresentar doenças e sintomas associados a Aids; bem como corroborar com os achados no *Cluster 2* (Figura 1) que agrupa indivíduos com menores tempo entre o diagnóstico de HIV e progressão para caso Aids.

Estes resultados também corroboram com o aumento na expectativa de vida de PVHA que, quando não consideradas variáveis demográficas, clínicas

e/ou comportamentais, pode se assemelhar a população em geral (Sanji *et al.*, 2013).

A principal correlação cujo coeficiente é negativo (variáveis inversamente proporcionais), foi observada para a contagem linfócitos T CD4+ inicial e a quantificação de carga viral inicial, dados apresentados na inclusão do paciente no estudo.

Embora a depleção de LT CD4+ possa ser evidenciada concomitante à altas taxas de replicação do HIV, estudos sobre a citopatogenia do HIV demonstraram que a dinâmica dos LT CD4+ é bastante complexa, ocorrendo quase sempre antes da evidência da imunodeficiência, e conduzindo gradualmente há um esgotamento desta população celular que resulta no aparecimento da Aids (Okoye e Picker, 2013).

5 Conclusões

Os achados deste estudo associando distribuição dos subtipos virais, carga viral e contagem de LT CD4+, progressão da infecção por HIV e administração e resistência a ARVs, corroboram com protocolos e informações atualmente bem consolidados na literatura e, nesse sentido, atestam a qualidade do conjunto de dados produzido pelo projeto VGDN.

Como resultado inédito, identificou-se que o grupo de indivíduos não categorizado com comportamento de risco e residentes em regiões com melhores condições socioeconômicas (metrificadas pelo IDH) apresentam correspondência com menor tempo de HIV e tempo de caso AIDS (0 a 5 anos) e tendo morte como desfecho da infecção. Por outro lado, os grupos categorizados com comportamento de risco (como bissexuais, homossexuais e UDIs) apresentaram maior tempo HIV e tempo de caso de AIDS (maior que 25 anos). Esses resultados denotam a necessidade de políticas públicas para melhor acompanhamento dos indivíduos não considerados com comportamento de risco. Implementação de ações ou estratégias voltadas ao público com diagnóstico tardio e evolução rápida ao óbito, em especial, maiores estudos para avaliar como se caracteriza atualmente a população com IDH alto, podem permitir medidas preventivas e de diagnóstico precoce para esta população

A retenção e acompanhamento das PVHA, demonstrada através da inclusão destes no estudo VGDN, se mostrou importante na longevidade destes pacientes.

6 Referências bibliográficas

1. Afani SA, Gallardo OAM. Antiretroviral resistance in human immunodeficiency virus infection. *Rev. chil. Infectol*, 2011 v. 28(5), p. 461-69.
2. Barbuio RC, Funk SG, Fecchio D, Simões RP. O entendimento de profissionais da universidade sobre patentes e suas implicações. *Sodebras*, 2020, v. 16(180).
3. BHIVA. British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults. 2015. Available online: <http://www.bhiva.org/vaccination-guidelines.aspx> (accessed on 05 jan 2023).
4. BRASIL. Lei nº [7.649, de 25 de janeiro de 1988](#). Estabelece a obrigatoriedade do cadastramento dos doadores de sangue bem como a realização de exames laboratoriais no sangue coletado, visando a prevenir a propagação de doenças, e dá outras providências. *Diário da união*, 25 de janeiro de 1988.
5. BRASIL. 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, 2018.
6. BRASIL. Boletim Epidemiológico - HIV/AIDS 2022. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2022a.
7. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2022b.
8. Brites C, Borges ÁH, Sprinz E and Page K (2021) Editorial: HIV and Viral Co-infections. *Front. Microbiol.* 2021, v. (12)731337. doi: 10.3389/fmicb.2021.731337
9. Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2001, v. 34(2), p. 207–217. doi:10.1590/s0037-86822001000200010

10. Cantão NM, Almeida LF, Wolf IR, Almeida RO, Cruz AAA, Nunes C, Barbosa AN, Valente GT, Pardini MIMC, Grotto, RMT. HIV Reverse Transcriptase and Protease Genes Variability Can Be a Biomarker Associated with HIV and Hepatitis B or C Coinfection. *Sci Rep*, 2018, v. 8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26675-z>
11. de Souza EB, de Souza AP, do Nascimento IP, Freitas N de O, Aires CAM, Lima K. HIV-1 Subtype F in Brazil: Molecular characteristics, pathogenesis, importance in the spread of the epidemic and generation of BF recombinants of the vírus. *Braz. J. Hea. Rev.* 2021, v.4(2), p.5530-45.
12. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Ver Dis Primers*. 2015 Oct 1.
13. Deeks SG, Archin N, Cannon P, Collins S, Jones RB, de Jong MAWP, *et al.* Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021. *Nature Medicine. Nature Research*. 2021, v.27, p. 2085–98.
14. FAPESP. Uma nova rede para os vírus. *Revista Pesquisa FAPESP*. São Paulo. V.60, p 23 – 25. Dez. 2000.
15. Ferreira JPL, Piveta JP de P, Miranda LGM, Marquez D de S. Desafios da epidemia de hiv no brasil: análise do idh. *Cuad. Ed. Desar.* [Internet]. 2024 Jan. 10
16. Ford N, Meintjes G, Vitoria M, Greene G, Chiller T. The evolving role of CD4 cell counts in HIV care. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2017, v.12(2), p. 123-128. DOI: 10.1097/COH.0000000000000348
17. Fox J, Bouchet-Valat M. Rcmdr: R Commander, 2018. Available online: <http://socserv.socsci.mcmaster.ca/jfox/Misc/Rcmdr/> (accessed on 05 april 2019).
18. Frank E, Hall MA, Witten IH. The WEKA Workbench. Online Appendix for "Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques". 2016, v.4.
19. Govender RD, Hashim MJ, Khan MA, Mustafa H, Khan G. Global Epidemiology of HIV/AIDS: A Resurgence in North America and Europe. *J Epidemiol Glob Health*. 2021Sep; v. 11(3), p. 296-301.

20. Hemelaar J, Elangovan R, Yun J, Dickson-Tetteh L, Fleminger I, Kirtley S, Williams B, Gouws-Williams E, Ghys PD; WHO–UNAIDS Network for HIV Isolation Characterisation. Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990–2015: a systematic review, global survey, and trend analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019, v.19(2), p.143-55
21. Hosseinipour MC, van Oosterhout JJ, Weigel R, Phiri S, Kamwendo D, Parkin N, Fiscus SA, Nelson JA, Eron JJ, Kumwenda J. The public health approach to identify antiretroviral therapy failure: high-level nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance among Malawians failing first-line antiretroviral therapy. *AIDS.* 2009 v. 23(9), p. 1127-34. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832ac34e.
22. Iamarino, A. Análise e caracterização molecular, estrutural e populacional de proteases de HIV-1 do Estado de São Paulo. [tese (Doutorado em microbiologia)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2012.
23. Idowu PA, Aladekomo TA, Agbelusi OM, Alaba OB, Balogun JA. Survival model for pediatric HIV/AIDS patient using C4.5 decision tree algorithm **International Journal of Child Health and Human Development; Hauppauge.** 2017, v.10(2), p. 143-55.
24. Kauf TL, Roskell N, Shearer A, Gazzard B, Mauskopf, J, Davis EA, Nimsch C. A Predictive Model of Health State Utilities for HIV Patients in the Modern Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Value in Health.* 2008, v. 11, p. 1144-53.
25. Lange JM. Strategies for rescue therapy. *Antiviral Therapy.* 1998, v.3 (4), p.75-77. PMID: 10723517.
26. Lê S, Josse J, Husson F. FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. *Journal of Statistical Software.* 2008, v. 25(1), p. 1–18.
27. Marins JRP, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, Chequer P, Teixeira P, Hearst N. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS.* 2003, v.17(11), p. 1675-82.
28. Mellors JW, [Munoz A](#), [Giorgi JV](#), [Margolick JB](#), [Tassoni CJ](#), [Gupta P](#), [Kingsley LA](#), [Todd JA](#), [Saah AJ](#), [Detels R](#), [Phair JP](#), [Rinaldo Jr CR](#). Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Annals of internal medicine.* 1997, v. 126 (12), p. 946-954.

29. Melo, FL. Caracterização biológica e molecular de recombinantes naturais do HIV-1. [tese (Doutorado em microbiologia)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2011.
30. Miller V, Phillips AN, Clotet B, Mocroft A, Ledergerber B, Kirk O, Ormaasen V, Gargalianos-Kakolyris P, Vella S, Lundgren JD. Association of virus load, CD4 cell count and treatment with clinical progression in human immunodeficiency virus-infected patients with very low CD4 cell counts. *J Infect Dis.* 2002, v. 186, p. 189–97.
31. Okoye, A.A.; Picker, L.J. CD4+ T Cell Depletion in HIV Infection: Mechanisms of Immunological Failure. *Immunol. Rev.* 2013, v.254, p. 54–64.
32. Oliwa T, [Furner B](#), [Schmitt J](#), [Schneider J](#), [Ridgway JP](#). Development of a predictive model for retention in HIV care using natural language processing of clinical notes, **Journal of the American Medical Informatics Association**. 2021, v.28, p.104-12. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocaa220>
33. Pardini MI, Jamal LF, Durigon EL, Massad E, Perez, JF, Pinho, JR, Holmes, EC, De Andrade Zanotto, PM. Boosting virology in Brazil. *PLoS Biol.* 2008, v.6(3), p.57.
34. Pérez-González A, Cachay E, Ocampo A, Poveda E. Update on the Epidemiological Features and Clinical Implications of Human Papilloma virus Infection (HPV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Coinfection. *Microorganisms.* 2022, v.10(5), p.1047.
35. Robbins GK, [Johnson KL](#), [Chang Y](#), [Jackson KE](#), [Sax PE](#), [Meigs JB](#), [Freedberg KA](#). Predicting Virologic Failure in an HIV Clinic, *Clinical Infectious Diseases.* 2010, v.50(5), p. 779–86.
36. Samji H, Cescon A, Hogg RS, *et al*; North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One.* 2013; v. 8(12):e81355. doi:[10.1371/journal.pone.0081355](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081355)
37. Sánchez A, Toledo CRS de, Camacho LAB, Larouze B. Mortalidade e causas de óbitos nas prisões do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2021, v.37(9), p.e00224920. doi:10.1590/0102-311X00224920

38. Shoko C, Chikobvu D. A superiority of viral load over CD4 cell count when predicting mortality in HIV patients on therapy. *BMC Infect Dis.* 2019. V.19 (169).
39. Silva ACR, Bigaran LT, Fedocci EMM. Implications of late diagnosis of HIV/AIDS infection, *Research, Society and Development* journal. 2022, v.11(5). doi: [10.33448/rsd-v11i5.27850](https://doi.org/10.33448/rsd-v11i5.27850)
40. Soares, CMPM. Prevalência de resistência transmitida do HIV-1 aos antirretrovirais no Brasil, pré- início de tratamento. 2011. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, 2011.
41. Tarosso LF, Sanabani SS, Ribeiro SP, Sauer MM, Tomiyama HI, Sucupira MC, Diaz RS, Sabino EC, Kalil J, Kallas EG. Short communication: HIV type 1 subtype BF leads to faster CD4+ T cell loss compared to subtype B. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2014, v.30(2), p.190-4.
42. Tugizov S. Human immunodeficiency virus-associated disruption of mucosa barriers and its role in HIV transmission and pathogenesis of HIV/AIDS disease. *Tissue Barriers.* 2016, v.4(3).
43. UNAIDS. Global HIV & AIDS Statistics—FactSheet. 2021. Available online: <https://www.unAids.org/en/resources/fact-sheet> (accessed on 03 april 2023).
44. UNODC, World Drug Report 2023 (United Nations publication, 2023). Available online: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html> (accessed on 30 april 2023).
45. Vêras, NMC. História evolutiva do HIV-1 no Brasil. [tese (Doutorado em biologia molecular)]. Brasília: Universidade de Brasília; 2010.
46. Walmsley SL, Loutfy MR. Salvage antiretroviral therapy in HIV infection, *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2002, v.3(2), p. 81-90, DOI: [10.1517/14656566.3.2.81](https://doi.org/10.1517/14656566.3.2.81)

Capítulo 3
Relatório - Produção tecnológica

O Programa de Pós Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica), através de sua Coordenação, publicou em 27 de agosto de 2021 a Instrução Normativa n° 12 que dispõe sobre a regulamentação de entrega de documentação comprobatória da Produção Tecnológica gerada pela Dissertação e/ou Tese desenvolvida pelos discentes e apresentadas ao Programa, como pré requisito para a conclusão do curso e obtenção do título de Mestre e/ou Doutor.

Conforme normas de registro e produção em Biotecnologia da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (**CAPES**), as produções tecnológicas podem ser descritas como: patentes; tecnologias não patenteáveis; produto/processos em sigilo; tecnologia social; empresa/startup inovadora; produto bibliográfico técnico/tecnológico ou base de dados técnico/científica.

Em vista dos resultados obtidos neste estudo, identificamos e classificamos a produção tecnológica como um produto de tecnologia social, uma vez que os resultados apresentaram soluções para problemas voltados a demandas da área da Saúde Pública, com apontamento da necessidade de ações que possam ser efetivas e reaplicáveis e que possibilitam a promoção da inclusão social e a melhoria da qualidade de vida da população.

Contudo, para a comprovação desta tecnologia faz-se necessário a emissão de um documento comprobatório onde um representante/responsável de um setor produtivo de um órgão público ou de iniciativa privada, constatem o potencial do produto gerado como tecnologia social.

Assim, dada a característica do trabalho, elencamos algumas Instituições Públicas para apreciação do estudo e a emissão de um parecer dos possíveis potenciais de uso dos nossos resultados. Dentre estas, escolhemos um dos 17 Departamentos Regionais de Saúde (DRS), tendo em vista suas atribuições, principalmente no que diz respeito à coordenação das atividades da Secretaria Estadual de Saúde e a proximidade destes com os serviços especializados em atendimento a PVHA, sendo este o 1° vínculo

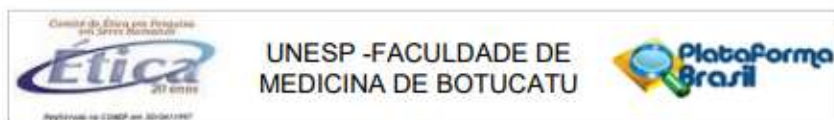
do município com o Estado, possibilitando o acesso e aplicação das ações propostas.

Elaboramos um documento apresentando os pesquisadores envolvidos, os objetivos do estudo, a metodologia empregada, os principais resultados e conclusões, e encaminhamos de forma eletrônica, através do e-mail Institucional, ao Diretor Técnico de Saúde III do DRS X de Piracicaba (Anexo D).

Conforme anexo E (documentação comprobatória de Produção Tecnológica/Inovação Social), recebemos uma declaração da DRS X de Piracicaba com o reconhecimento do valor de inovação social deste projeto e seu potencial de elaboração de políticas públicas. Esta declaração é de extrema importância não somente para atender ao pré requisito do Programa, mas demonstrou a visibilidade deste estudo para um importante agente de Saúde Pública e potencial multiplicador, aumentando a possibilidades de aplicação dos resultados reportados.

7 Anexos

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de Parâmetros Clínicos e Laboratoriais na Infecção pelo HIV e Desenvolvimento de Modelo Preditivo para Inferência de desfecho da infecção

Pesquisador: Andressa Alves de Almeida Cruz

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 28373320.2.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.823.035

Apresentação do Projeto:

Apesar de todos os avanços obtidos no acompanhamento da infecção pelo HIV e aids o contexto global da associação de todos os parâmetros clínicos e laboratoriais ainda é um desafio principalmente porque depende da interpretação humana de um complexo conjunto de dados relacionados à evolução de todos estes marcadores (clínicos e laboratoriais) realizada por uma equipe multidisciplinar de saúde.

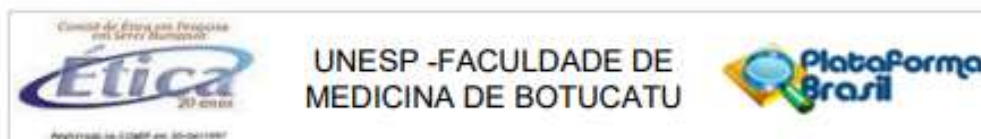
Nos últimos anos, o estudo das variáveis que influenciam em diferentes doenças vem sendo utilizado para obter informações a fim de desenvolver modelos preditivos de diferentes desfechos para as doenças.

Neste cenário, a finalidade deste estudo será avaliar por modelos matemáticos, estatísticos utilizando ferramentas da bioinformática para avaliar prováveis variáveis capazes de inferir sobre o desfecho da infecção pelo HIV.

Assim, o presente estudo além de gerar produção científica relacionada à área irá desenvolver um produto (modelo preditivo para desfecho da doença) que poderá ser disponibilizado inicialmente aos clínicos infectologistas e, em um segundo momento, numa interface web disponível online.

Serão incluídos neste estudo variáveis extraídas do banco de dados da Rede de Diversidade Genética de Virus (VGDN) de 2001 a 2005 de 1500 pacientes. Serão avaliados e correlacionados dados como idade, sexo, fatores de risco para a infecção, tempo de infecção pelo HIV (inferida

Endereço: Chácara Buşignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP **Município:** BOTUCATU **CEP:** 18.618-970
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.823.035

pela data da primeira sorologia reagente para o HIV), tempo de aids (tempo em que o paciente vive com a doença aids), óbito (data do óbito quando houver), esquemas antirretrovirais utilizados desde o diagnóstico até o momento de inclusão no estudo, histórico de resultados do exame de carga viral, histórico de resultados de exames de contagem de linfócitos TCD4, histórico de resultados de exames de genotipagem do HIV, variabilidade genética, doenças associadas à aids (oportunistas), estadiamento da doença no momento de inclusão no estudo (segundo critérios CDC de definição de aids), coinfeções virais e bacterianas associadas à aids.

Para esse projeto são propostas análises de bioestatística e bioinformática.

Análises de correspondência múltipla (MCA), análises de componentes principais (PCA), análises filogenéticas e aprendizado de máquina serão realizadas para avaliação das variáveis coletadas e sua correlação com o desfecho da doença (óbito, progressão lenta, progressão rápida). As análises filogenéticas serão realizadas sobre os dados obtidos das análises de Biologia Molecular. O objetivo será fazer inferências evolutivas a partir de dados moleculares. Para isso os dados serão inicialmente alinhados utilizando o MUSCLE. A reconstrução da árvore filogenética será realizada utilizando o software RAXML pelo método da máxima verossimilhança.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos Primários:

- Avaliar parâmetros clínicos e laboratoriais que possam ter papel no desfecho da doença aids e/ou na infecção pelo HIV;
- Desenvolver modelo preditivo utilizando as variáveis consideradas chaves avaliadas por este estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

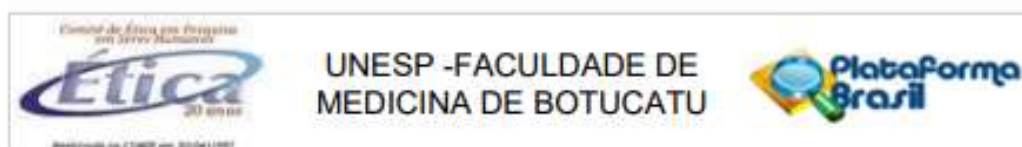
Riscos:

Não se aplica

Benefícios:

- Gerar produção científica relacionada à área;
- Desenvolver um produto (modelo preditivo para desfecho da doença) que poderá ser disponibilizado inicialmente aos clínicos infectologistas e, em um segundo momento, numa interface web disponível online.

Endereço: Chácara Bulgnoli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.823.035

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta objetivos claros, metodologia descrita e avaliação de riscos e benefícios, sendo de relevância clínica, pois o estudo permitirá a construção do modelo preditivo para o desfecho da doença aids e/ou infecção pelo HIV utilizando variáveis clínicas e laboratoriais em pacientes infectados pelo vírus HIV.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de apresentação obrigatória:

- Folha de rosto: preenchida corretamente;
- Termo de Anuência Institucional: anexado;
- Declaração de ciência e autorização da Coordenadora do Projeto VGDN (Viral Genetic Diversity Network) a pesquisadora a utilizar o banco de dados obtidos desse projeto VGDN: anexado;
- Informações básicas do projeto e projeto completo: adequados e completos.
- TCLE: solicitado dispensa do TCLE, pois trata-se de um estudo retrospectivo de dados previamente coletados a nível Estadual entre 2001 e 2005, obtidas do banco de dados VGDN (conforme previamente descrito). Dessa maneira, os pacientes não estão em seguimento neste centro de pesquisa e também não terão nenhum contato direto com o pesquisador principal deste estudo, sendo, dessa forma, impossibilitada a aplicação do TCLE.
- Cronograma de execução: a coleta de dados está programada para iniciar em 01/06/2020.

Recomendações:

Apresentar Relatório Final de Atividades ao final da execução da presente pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

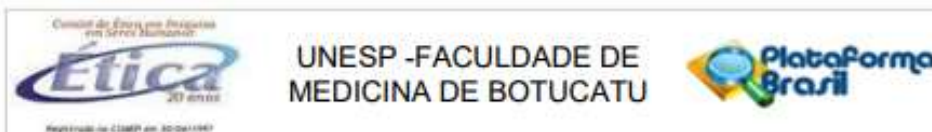
Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 03/02/2020, o Projeto de Pesquisa encontra-se APROVADO.

O Projeto de Pesquisa deverá ser iniciado após aprovação do CEP.

Ao final da execução da Pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

| | |
|---|---------------------------------|
| Endereço: Chácara Butignoli, s/n | CEP: 18.618-970 |
| Bairro: Rubião Junior | |
| UF: SP | Município: BOTUCATU |
| Telefone: (14)3880-1609 | E-mail: cep@fmb.unesp.br |



Continuação do Parecer: 3.823.035

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|--------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1428285.pdf | 24/01/2020 17:52:49 | | Aceito |
| Outros | Autorizacao_VGDN.pdf | 24/01/2020 17:45:41 | Andressa Alves de Almeida Cruz | Aceito |
| Outros | TermoDeAnuencialInstitucional.pdf | 23/01/2020 20:52:29 | Andressa Alves de Almeida Cruz | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_AndressaAlvesdeAlmeidaCruz.pdf | 23/01/2020 20:50:44 | Andressa Alves de Almeida Cruz | Aceito |
| Folha de Rosto | Folhaderosto_AndressaAlvesdeAlmeidaCruz.pdf | 23/01/2020 20:49:24 | Andressa Alves de Almeida Cruz | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 05 de Fevereiro de 2020

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.615-970
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br

ANEXO B – Autorização de uso do banco de dados do projeto VGDN**Autorização**

Eu, Maria Inês de Moura Campos Pardini, RG 6.959.807-1, coordenadora do Projeto especial da Fapesp intitulado VGDN (Viral Genetic Diversity Network), autorizo a pesquisadora Andressa Alves de Almeida Cruz a utilizar o banco de dados obtido desse projeto para a realização da pesquisa “Avaliação de Parâmetros Clínicos e Laboratoriais na Infecção pelo HIV e Desenvolvimento de Modelo Preditivo para inferência de desfecho da infecção”, a ser realizada como estudo para obtenção do título de doutor no Programa de Pós Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica), sob orientação do Prof. Dr. Rafael Plana Simões.

Botucatu, 22 de janeiro de 2020.



Maria Inês de Moura Campos Pardini

ANEXO C – Dados VGDN tabulados

| UNIDADE | VARIAÇÃO | MÉDIA (± DP) |
|----------|--|---------------------|
| DHMRend | 0,601-0,700 (73), 0,701 – 0,800 (559), 0,801 – 0,900 (645) | 0.785 ± 0.047 |
| IDHMLong | 0,601-0,700 (1), 0,701 – 0,800 (818), 0,801 – 0,900 (458) | 0.785± 0.030 |
| IDHMEdu | 0,801 – 0,900 (283), 0,901 – 0,1000 (994) | 0.904 ± 0.024 |
| IDHMed | 0,701-0,800 (316), 0,801 – 0,900 (960), 0,900 – 0,1000 (1) | 0.825 ± 0.026 |
| Fxetinc | 18-29 (167), 30-59 (1074), Acima de 60 (36) | 38.954 ± 9.139 |
| Codeobt | Óbito: sim (229), não (1048) | 0.179 ± 0.384 |
| Codext | Causas externa óbito: sim (15), não (214) | 0.066 ± 0.248 |
| Codfeseg | 18-29 (29), 30-59 (1158), Acima de 60 (90) | 45.682 ± 9.136 |
| Sexo | Sexo F (541) – M (736) | |
| Detenção | detenção nos 20 anos anteriores à inclusão no estudo: sim (129), não (1143), NA (5) | 0.131 ± 0.584 |
| tempHIV | Tempo de HIV em anos: 0-5 anos (36), >5-10 anos (384), >10-15 anos (572), >15-20 anos (227), >20 a 25 anos (58) | |
| tempAids | Tempo de AIDS em anos: 0-5 anos (79), >5-10 anos (423), >10-15 anos (519), >15-20 anos (75), >20 a 25 anos (3), NA (178) | 3751.753 ± 1294.483 |
| CATSEX | Heterossexual (960), Bissexual (149), Homossexual (168) | |
| RSexProf | Relação sexual prof. sexo Sim (356), Não (886), NA (35) | |
| ParcUDI | Parceiro usuário droga Sim (238), Não (813), NA (226) | |
| NParc5 | Número parceiros últimos 5 anos anterior soropositividade Nenhum (35), 1 parceiro (399), 2 a 10 parceiros (598), 11 a 50 parceiros (153), >50 parceiros (78), NA (14) | |
| UDI | Usuário de droga injetável Sim (165), Não (1109), NA (3) | |
| Seringa | Partilhava seringa Sim (135), Não(148), NA (3) | |
| Transang | Realizou transfusão de sangue Sim (140), Não (1122), NA (15) | |
| CatExp | Categoria de exposição | |

| | | |
|----------------------|---|-------------------------|
| | Bissexual(112), Bissexual+Transang (11), Bissexual+UDI (25), Bissexual+Transang+UDI (1), Heterossexual (716), Heterossexual+Transang (112), Heterossexual+UDI (119), Heterossexual+Transang+UDI (13), Homossexual (158), Homossexual+transang (3), Homossexual+UDI (7) | |
| fxCD4Inc | CD4<200 céls/mm ³ (216), CD4 200 a 350 céls/mm ³ (251), CD4 350 a 500 céls/mm ³ (213), CD4>500 céls/mm ³ (279), NA (318) | 395.444 ± 237.556 |
| CD8Inc | CD8<300 céls/mm ³ (24), CD8 300 a 1000 céls/mm ³ (481), CD8>1000 céls/mm ³ (338), NA (434) | 965.250 ± 476.480 |
| CVInc | CV < 50 cópias/mL (436), CV 50 a 200 cópias/mL (89), CV >200 a 500 cópias/mL (54), CV >500 cópias/mL (670), NA (28) | 29037.039 ± 110804.035 |
| codCVIn | Indetectavel (436), detectavel (813), NA (28) | 0.834 ± 1.311 |
| CD4Baixo | CD4<200 céls/mm ³ (652), CD4 200 a 350 céls/mm ³ (329), CD4 350 a 500 céls/mm ³ (150), CD4>500 céls/mm ³ (111), NA (35) | 221.115 ± 182.762 |
| CVAIta | CV < 50 cópias/mL (40), CV 50 a 200 cópias/mL (31), CV >200 a 500 cópias/mL (29), CV >500 cópias/mL (1131), NA (46) | 246032.796 ± 695678.698 |
| SintAids | Sim (837), Não (440) | 0.655± 0.475 |
| HPV | Sim (161), Não (1068), NA (48) | 0.464± 1.720 |
| HEPATITE | Sim (268), Não (961), NA (46) | 0.548± 1.719 |
| HepB | Sim (103), Não (1090), NA (84) | 0.673 ±2.227 |
| HepC | Sim (149), Não (1045), NA (83) | 0.702 ±2.212 |
| ARVInc | Sim (1035), Não (242) | 0.810 ± 0.392 |
| USOARV | 1=não faz e nunca fez uso (160); 2= não faz uso atualmente, porém já fez (73); 3= faz uso atualmente, sendo este seu primeiro esquema (290); 4= faz uso atualmente e já utilizou outros esquemas anteriormente a este (747); 5= não há informação no prontuário (4); NA (3) | 3.284 ± 1.039 |
| RSS (sífilis) | Reagente (188), Não Reagente (818), NA (271) | 1.813 ± 0.390 |
| TpITRN | Tempo de uso de ITRN em anos: 0-5 anos (655), >5-10 anos (124), >10-15 anos (4), NA (494) | 1020.877 ± 796.097 |
| TpITRNN | Tempo de uso de ITRNN em anos: 0-5 anos (343), >5-10 anos (3), NA (931) | 446.795 ± 426.874 |
| TpIP | Tempo de uso de IP em anos: 0-5 anos (452), >5-10 anos (38), NA (787) | 804.745 ± 639.426 |
| Subtype HIV | AE (1), B (873), BC (3), BCF (1), BF (164), BX (8), C (7), D (2), DF (2), F (43), NA (173) | |
| BNB | B (873), Não B (231), NA (173) | 0.209 ± 0.407 |
| codsubt | B (873), C (7), D (2), F (43), Recombinante (179), NA (173) | 0.545 ± 1.121 |
| Cod2subt | B (873), C (7), D (2), F (43), Recombinante F (167), outros recombinantes (12), NA (173) | 0.558 ± 1.155 |
| Protease | B (858), F (88), X (9) | |

| | | |
|------------|--|---------------|
| ATV | Sensível (644), Possivelmente sensível (14), Baixo grau de resistência (27), Grau intermediário de resistência (22), Alto grau de resistência (14), NA (556) | 0.264 ± 0.828 |
| DRV | Sensível (681), Possivelmente sensível (17), Baixo grau de resistência (13), Grau intermediário de resistência (7), Alto grau de resistência (0), NA (559) | 0.089 ± 0.420 |
| FPV | Sensível (658), Possivelmente sensível (10), Baixo grau de resistência (29), Grau intermediário de resistência (14), Alto grau de resistência (10), NA (556) | 0.208 ± 0.724 |
| IDV | Sensível (656), Possivelmente sensível (9), Baixo grau de resistência (16), Grau intermediário de resistência (19), Alto grau de resistência (21), NA (556) | 0.252 ± 0.861 |
| LPV | Sensível (657), Possivelmente sensível (23), Baixo grau de resistência (10), Grau intermediário de resistência (26), Alto grau de resistência (5), NA (556) | 0.196± 0.697 |
| NFV | Sensível (635), Possivelmente sensível (3), Baixo grau de resistência (9), Grau intermediário de resistência (26), Alto grau de resistência (48), NA (556) | 0.404±1.133 |
| SQV | Sensível (642), Possivelmente sensível (25), Baixo grau de resistência (9), Grau intermediário de resistência (28), Alto grau de resistência (17), NA (556) | 0.270± 0.860 |
| TPV | Sensível (675), Possivelmente sensível (6), Baixo grau de resistência (20), Grau intermediário de resistência (16), Alto grau de resistência (4), NA (556) | 0.153 ± 0.621 |
| 3TC | Sensível (567), Possivelmente sensível (11), Baixo grau de resistência (4), Grau intermediário de resistência (0), Alto grau de resistência (145), NA (550) | 0.824±1.598 |
| ABC | Sensível (525), Possivelmente sensível (72), Baixo grau de resistência (28), Grau intermediário de resistência (81), Alto grau de resistência (21), NA (550) | 0.626±1.162 |
| AZT | Sensível (578), Possivelmente sensível (10), Baixo grau de resistência (22), Grau intermediário de resistência (63), Alto grau de resistência (54), NA (550) | 0.631±1.306 |
| D4T | Sensível (581), Possivelmente sensível (7), Baixo grau de resistência (28), Grau intermediário de resistência (62), Alto grau de resistência (49), NA (550) | 0.612± 1.280 |
| DDI | Sensível (582), Possivelmente sensível (19), Baixo grau de resistência (33), Grau intermediário de resistência (70), Alto grau de resistência (23), NA (550) | 0.532± 1.140 |
| FTC | Sensível (567), Possivelmente sensível (11), Baixo grau de resistência (4), Grau intermediário de resistência (0), Alto grau de resistência (145), NA (550) | 0.824± 1.598 |
| TDF | Sensível (603), Possivelmente sensível (19), Baixo grau de resistência (45), Grau intermediário de resistência (60), Alto grau de resistência (0), NA (550) | 0.398±0.927 |
| DLV | Sensível (595), Possivelmente sensível (11), Baixo grau de resistência (3), Grau intermediário de resistência (15), Alto grau de resistência (103), NA (550) | 0.652± 1.436 |
| EFV | Sensível (593), Possivelmente sensível (10), Baixo grau de resistência (13), Grau intermediário de resistência (13), Alto grau de resistência (98), NA (550) | 0.642± 1.412 |
| ETR | Sensível (588), Possivelmente sensível (55), Baixo grau de resistência (30), Grau intermediário de resistência (20), Alto grau de resistência (8), NA (576) | 0.295±0.776 |
| NVP | Sensível (592), Possivelmente sensível (11), Baixo grau de resistência (1), Grau intermediário de resistência (7), Alto grau de resistência (117), NA (550) | 0.691± 1.486 |

| | | |
|-----------------|---|---------------|
| EVG | Sensível (168), Possivelmente sensível (1), Baixo grau de resistência (1), Grau intermediário de resistência (0), Alto grau de resistência (0), NA (1107) | 0.018±0.171 |
| RAL | Sensível (168), Possivelmente sensível (1), Baixo grau de resistência (1), Grau intermediário de resistência (0), Alto grau de resistência (0), NA (1107) | 0.018 ± 0.171 |
| Genres | Sim (244), Não (483), NA (550) | 0.336±0.473 |
| RealP | Sim (80), Não (647), NA (550) | 0.110 ± 0.313 |
| RealTRN | Sim (196), Não (531), NA (550) | 0.270± 0.444 |
| RealTRNN | Sim (125), Não (602), NA (550) | 0.172± 0.378 |

Anexo D – Documento apresentado ao Departamento Regional de Saúde –
DRS X de Piracicaba



Ao Dr. Moises Francisco Baldo Taglietta

Diretor Técnico de Saúde III

Diretoria Regional de Saúde X de Piracicaba/CRS – SES

Botucatu, 29 de fevereiro de 2024.

Prezado Diretor,

Sou doutoranda do curso de Pós Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica), da Faculdade de Medicina da Unesp de Botucatu/SP, sob orientação do Prof. Dr. Rafael Plana Simões, co-orientação da Prof. Dra Rejane Maria Tommasini Groto. Em minha pesquisa realizei a análise de um extenso banco de dados com informações de acompanhamento de 1.279 pacientes infectados com HIV-1. Esses dados contêm 197 fatores/atributos desses pacientes, como dados sociodemográficos, comportamentais, clínicos e laboratoriais, coletados durante a execução do Projeto da Rede de Diversidade Genética Viral (VGDN), vigente no estado de São Paulo de 2000 a 2005.

Com o uso de técnicas de análise estatística multivariada e inteligência artificial buscamos identificar fatores/padrões que pudessem estar associados à progressão e desfechos da infecção pelo HIV-1 nos pacientes avaliados.

Alguns de nossos resultados são consistentes com a literatura científica da área e congruentes com os protocolos clínicos para tratamento de pacientes com a infecção por HIV, conforme segue:

- A utilização de diferentes antiretrovirais (ARV) e o grau de sensibilidade se corresponderam a presença de genes de resistência e ao uso de medicamentos da classe dos inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos (ITRNs).
- Pacientes com níveis mais altos de carga viral tiveram correspondência com pacientes com histórico de uso de mais de um esquema terapêutico ARV, em especial ao uso prolongado de ITRN.

Seção Técnica de Pós-graduação – Faculdade de Medicina de Botucatu

Av. Prof. Melo Rubens Guimarães Monteiro, 617

Unesp – Câmpus de Botucatu CEP 13061-887 Botucatu – São Paulo – Brasil

E-mail: posgraduacao.fmb@unesp.br Site: www.fmb.unesp.br



- A utilização de ITRNs apresentou associação com a coinfeção pelo papiloma vírus humano (HPV) em pacientes com o subtipo B do HIV-1.
- O modelo preditivo para o desfecho da progressão da infecção pelo HIV a caso Aids associou-se a pacientes com baixa contagem de linfócitos T CD4+, coinfectados por hepatites B e/ou C e com idade superior a 45 anos.

Todos esses resultados atestam a qualidade do conjunto de dados do projeto VGON. Contudo, gostaríamos de destacar os resultados para a correspondência entre atributos: faixa etária, orientação sexual, transfusão sanguínea, Índice de desenvolvimento humano (IDH), tempo de diagnóstico HIV+ e evolução para caso Aids. Utilizando Análise de Correspondência Múltipla (ver figura em anexo) foi possível observar que pacientes classificados com alto índice de desenvolvimento humano (IDH) e sem orientação sexual considerada como grupo de risco possuem: diagnóstico tardio para o HIV, rápida evolução para caso Aids (<5 anos) e altos índices de óbitos associados à infecção.

Por outro lado, também observamos que os grupos compostos por indivíduos considerados como grupo de risco (usuários de drogas injetáveis, homossexuais, bissexuais e alto índice de parceiros sexuais) estão associados a longos períodos com diagnóstico positivo para HIV e classificados como caso Aids (> 15 anos), além de não possuir baixos índices de óbito registrados durante a execução da pesquisa.

Assim, apesar de compreender a vulnerabilidade das categorias de risco para as Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), as quais continuam a ser o principal foco para desenvolvimento de políticas públicas para atendimento as Diretrizes e Metas Estaduais em IST/AIDS, os achados supracitados demonstraram que o diagnóstico precoce de indivíduos da população não classificada de risco também demanda atenção e políticas públicas para enfrentamento da infecção por HIV. Destacamos ainda que esse grupo compõe um percentual significativo do número de indivíduos incluídos em nosso estudo (56%). Nesse sentido, políticas públicas, em especial o uso de PREP, também



se caracterizam como importantes estratégias para atingir as metas propostas pela Organização Mundial de Saúde para eliminação da Aids entre 2022 -2030.

Desta forma, vimos por meio deste apresentar os citados resultados nos colocarmos à disposição do Comitê Estadual para esclarecimentos que se fizerem necessários.

Atenciosamente,



Ms. Andressa Alves Cruz

Doutoranda em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica)



Prof. Associado. Rafael Plana Simões

Orientador e Vice Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica), Mestrado e Doutorado Profissionais

Seção Técnica de Pós-graduação – Faculdade de Medicina de Botucatu

Av. Prof. Melo Ruzello Guimarães Montenegro, 467
 Unesp – Câmpus de Botucatu CEP 13878-887 Botucatu – São Paulo – Brasil
 E-mail: posgraduacao_fm@unesp.br Site: www.fmb.unesp.br



Anexo

Resultados para correspondências entre dados socioeconômicos, categoria de exposição e condição sorológica/caso Aids.



* relato dos últimos 5 anos anterior ao diagnóstico do HIV.

ANEXO E – Documentação comprobatória de Produção Tecnológica/Inovação Social.



Declaração

Declaro que recebi um relatório com os resultados do trabalho "Análise exploratória de parâmetros clínicos, laboratoriais e socioeconômicos na infecção pelo HIV e inferência de modelos para predição de desfechos da infecção" apresentados como Tese ao Programa de Pós graduação em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica) – Unesp Botucatu, pela discente Andressa Alves de Almeida Cruz sob a orientação do Prof. Dr. Rafael Plana Simões, coorientado pela Prof. Dra Rejane Maria Tommasini Grotto.

Com base nos resultados e discussões apresentados, em especial para os pacientes com alto índice de desenvolvimento humano (IDH) com diagnóstico tardio para o HIV, rápida evolução para caso Aids (<5 anos) e altos índices de óbitos associados à infecção, reconheço o valor de inovação social deste trabalho e potencial para elaboração de políticas públicas a partir dos dados obtidos e desenvolvimento de novos estudos que abordem a população supracitada.

Piracicaba, 01 de março de 2024

MOISES FRANCISCO
BALDO
TAGLIETTA:66100860600

Assinado de forma digital por
MOISES FRANCISCO BALDO
TAGLIETTA:66100860600
Dados: 2024.03.01 10:27:43 -03'00'

Moisés F. B. Taglietta
Diretor Técnico de Saúde III
DRS X - Piracicaba