

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA**

KLÁUDIA EMANUELA RAMOS TENÓRIO

**INFLUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS DAS INTERLEUCINAS 4 E 10
NO DESENVOLVIMENTO DE INFECÇÕES NEUROLÓGICAS EM PESSOAS
VIVENDO COM HIV/AIDS**

**Recife
2018**

KLÁUDIA EMANUELA RAMOS TENÓRIO

**INFLUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS DAS INTERLEUCINAS 4 E 10
NO DESENVOLVIMENTO DE INFECÇÕES NEUROLÓGICAS EM PESSOAS
VIVENDO COM HIV/AIDS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Genética da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Doutor em Genética.

Área de Concentração: Genética

Orientador: Dr. Valdir de Queiroz Balbino

**Recife
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

Tenório, Klaúdia Emanuela

Influência dos polimorfismos genéticos das interleucinas 4 e 10 no desenvolvimento de infecções neurológicas em pessoas vivendo com HIV / AIDS / Klaúdia Emanuela Tenório. – 2018.

76 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Valdir de Queiroz Balbino.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências.

Programa de Pós-graduação em Genética, Recife, 2017.

Inclui referências.

1. Aids (Doença). 2. Infecções por HIV. 3. Polimorfismo (Genética). I. Balbino, Valdir de Queiroz (Orientador). II. Título.

616.9792

CDD (22.ed.)

UFPE/CB – 2018 - 229

KLÁUDIA EMANUELA RAMOS TENÓRIO

**INFLUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS DAS INTERLEUCINAS 4 E 10
NO DESENVOLVIMENTO DE INFECÇÕES NEUROLÓGICAS EM PESSOAS
VIVENDO COM HIV/AIDS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Genética da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Doutor em Genética.

Aprovada em 28/02/2018

Banca Examinadora:

Dr. Valdir de Queiroz Balbino
Universidade Federal de Pernambuco

Dr. Marcos Andre Cavalcanti Bezerra
Universidade Federal de Pernambuco

Dr. Neide Santos
Universidade Federal de Pernambuco

Dr. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho
Universidade Federal de Pernambuco

Dr. Jacinto da Costa Silva Neto
Universidade Federal de Pernambuco

RESUMO

A Aids é um dos principais problemas de saúde pública, devido ao elevado número de pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA). Além disso, as pessoas com HIV/AIDS têm maior propensão a desenvolverem infecções neurológicas. Assim, identificar o perfil epidemiológico de PVHA e os fatores genéticos que podem estar associados a ocorrência de coinfeções pode contribuir para o tratamento preventivo. Neste contexto, o estudo objetivou a identificação do perfil epidemiológico dos pacientes, e então correlacionar os polimorfismos nos genes IL-4 e IL-10 com a ocorrência de infecções neurológicas em PVHA. Os dados foram coletados por meio de questionário, análise do prontuário e coleta de sangue venoso. Em seguida, foram realizadas análise de polimorfismos de SNP's dos genes IL-4 e IL-10 através da PCR em tempo real. Por fim, as informações epidemiológicas foram correlacionadas com os perfis genéticos através do software SNPStats. Os perfis epidemiológicos indicaram que PVHA em sua maior parte são homens solteiros, no ensino fundamental, em média com 47 anos, infectados há aproximadamente 12 anos, e com adesão de 94,98% na terapia antirretroviral. Com relação às coinfeções, 87,08% dos pacientes apresentaram uma ou várias. Na primeira análise, nós não observamos associação entre os SNP's nos genes IL-10 e IL-4, e as infecções neurológicas nos pacientes. A segunda análise sugeriu que PVHA com genótipos CT apresentam maior predisposição dos pacientes a desenvolver mais de uma forma de infecção neurológica (OR 10.73 CI 1.20-95.85, $p = 0,0093$), sugerindo que polimorfismos no gene IL-4 podem influenciar na incidência de coinfeções neurológicas em PVHA. Os resultados sugerem que o gene IL-4 pode ser usado como um biomarcador para susceptibilidade a complicações neurológicas.

Palavras-chave: HIV/AIDS. Coinfecção. Polimorfismo.

ABSTRACT

Aids is one of the main public health problems due to the high number of people living with HIV / Aids (PVHA). In addition, people with HIV / AIDS are more likely to develop neurological infections. Therefore, the epidemiological pattern of PVHA and the genetic factors that may be associated with the occurrence of coinfections, and then contribute to the preventive treatment. In this context, the study aimed to identify the epidemiological pattern of the patients, and then to correlate the polymorphisms in the IL-4 and IL-10 genes with the occurrence of neurological infections in PVHA. The data were collected through a questionnaire, analysis of medical records and the collection of venous blood. Then, analysis of SNP's polymorphisms of IL-4 and IL-10 genes was performed through real-time PCR. Finally, epidemiological data were correlated with the genetic patterns through SNPStats software. Epidemiological patterns have indicated that PVHA are mostly single men in elementary education, on average 47 years old, infected approximately 12 years ago, and with 94.98% adherence to antiretroviral therapy. About coinfections, 87.08% of patients exhibited one or more. In the first analysis, we observed no association between SNPs in the IL-10 and IL-4 gene, and neurological infections in patients. The second analysis suggested that PVHA with CT genotypes are more likely to develop more than one form of neurological infection in the patients (OR 10.73 CI 1.20-95.85, $p = 0.0093$), suggesting that polymorphisms in the IL-4 gene may to influence the incidence of neurological coinfections in PVHA. The results suggest that the IL-4 gene may be used as a biomarker for susceptibility to neurological complications.

Keywords: HIV/aids. Coinfection. Polymorphism.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REVISÃO DA LITERATURA	10
2.1 AIDS	10
2.2 ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DA AIDS	13
2.3 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA – HIV	14
2.3.1 Genoma Viral	15
2.3.2 Ciclo de Vida do HIV	18
2.4 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TARV)	20
2.5 HIV E COINFECÇÕES	22
2.5.1 Toxoplasmose	23
2.5.2 Citomegalovirose	26
2.5.3 Sífilis	29
2.6 FATORES ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE COINFECÇÕES EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS	31
2.6.1 Polimorfismos Genéticos	31
2.6.2 SNP no gene IL-4	34
2.6.3 SNP no gene IL10	35
3 EPIDEMIOLOGICAL PROFILE FOR INDIVIDUALS LIVING WITH HIV/AIDS IN TREATMENT AT RECIFE CLINICS HOSPITAL	37
3.1 INTRODUCTION	37
3.2 METHODS	38
3.3 RESULTS	38
3.4 DISCUSSION	40
4 CORRELATION OF IL-10 AND IL-4 GENE POLYMORPHISM WITH NEUROLOGICAL INFECTIONS IN PEOPLE LIVING WITH HIV/AIDS	43
4.1 INTRODUCTION	43
4.2 METHODS	45
4.2.1 Sample and experimental design	45
4.2.1 Polymorphism genotyping of <i>IL-10</i> and <i>IL-4</i> genes	45
4.2.3 Statistical analysis	46
4.3 RESULTS	46
5 DISCUSSÃO GERAL	51

6 CONCLUSÕES	54
REFERÊNCIAS.....	55
ANEXO A- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	72

1 INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é o agente etiológico da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), ocasionada por uma intensa imunossupressão associada ao aparecimento de infecções oportunistas. É uma doença considerada um importante problema de saúde pública, em decorrência do seu caráter pandêmico e fatal.

Com o advento da Terapia Antirretroviral (TARV), observou-se uma redução importante na morbimortalidade, modificação do perfil da doença de fatal para crônica, aumento na expectativa de vida, bem como uma melhora na qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV/aids. Adicionalmente, a TARV inibe a multiplicação viral e possibilita a redução do risco da transmissão sexual e vertical do HIV.

Apesar da redução da morbimortalidade decorrente da TARV, a atuação do HIV sobre as células do sistema imune (células T CD4+, monócitos, macrófagos e células dendríticas) causa danos às respostas imunes humoral e celular e possibilita a progressão da aids de forma disforme, facilitando o aparecimento de infecções secundárias, de acordo com o nível de imunossupressão e do aumento da viremia. Entre as infecções que acometem as pessoas vivendo com HIV/aids, destacam-se as neurológicas causadas por toxoplasmose, citomegalovirose e sífilis, por estarem associadas a complicações que afetam o sistema nervoso central deixando diversas sequelas nas pessoas vivendo com HIV/aids, ou ainda podem levar a óbito.

A evolução disforme da aids, assim como o aparecimento de coinfeções, a resposta à TARV e o processo de aquisição do HIV, é decorrente da variabilidade genética interindividual decorrente dos polimorfismos genéticos. O estudo destes polimorfismos pode, então, auxiliar na determinação de genótipos associados a predisposição às infecções neurológicas, possibilitando atuar de maneira preventiva e ou minimizando a morbimortalidade nas pessoas vivendo com HIV/aids.

O presente estudo visa avaliar se polimorfismos nos genes das interleucinas 4 (IL-4) e 10 (IL-10) influenciam na predisposição a infecções neurológicas causadas por parasitas. Espera-se, assim, estabelecer parâmetros genéticos que possam ser utilizados como referência para a adoção futura de

uma medicina individualizada. Quando um indivíduo fosse diagnosticado com HIV, os genótipos para estes genes seriam determinados e, a partir dos resultados obtidos, iniciar-se-iam medidas profiláticas para as infecções de acordo com seus testes genéticos, além de orientações sobre os hábitos de vida mais saudáveis de acordo com seu perfil visando uma melhor qualidade de vida.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 AIDS

A aids, doença infecciosa, surgiu na década de 1980 e logo se tornou uma pandemia. O HIV foi identificado como agente etiológico desta patologia que causa uma disfunção do sistema imunológico, atuando especialmente sobre as células T CD4+ (HO et al., 1995; LU et al., 2015;).

O curso da infecção pelo HIV-1 se desenvolve com uma ampla diversidade clínica, resultante da interação entre a cepa viral e da qualidade da resposta imunológica do hospedeiro. O equilíbrio entre a eficácia da resposta imune e a infecciosidade viral é que vai determinar a evolução da patologia, o desenvolvimento da aids e a sobrevivência a longo prazo (FANALES-BELASIO et al., 2010).

A infecção pelo HIV-1 pode ser dividida em três fases distintas: aguda, crônica e a aids. A fase aguda (ou infecção primária) é caracterizada pelo período entre a infecção com o RNA viral e a soroconversão (formação de anticorpos específicos para HIV), ocorrendo normalmente de três a quatro semanas após a infecção. Esta fase também corresponde ao período de incubação (MOGENSEN et al., 2010; NONNEMACHER et al., 2016). Quando a via de infecção é a sexual, o vírus se multiplica inicialmente no local de contaminação (mucosa vaginal ou anal), sendo que neste momento o RNA viral ainda não é detectável no plasma, caracterizando a chamada fase do eclipse viral (MOGENSEN et al., 2010).

As primeiras células infectadas são as células T de memória localizadas na mucosa que serviu de porta de entrada para o HIV e que expressam células T CD4+ e CCR5 (MOGENSEN et al., 2010; SALAZAR-GONZALEZ et al., 2009; VEAZEY et al., 2003). A partir da ativação do sistema imune inato, ocorre o direcionamento dos granulócitos, macrófagos e linfócitos. Estas duas últimas células podem facilitar a infecção pelo HIV, uma vez que o vírus apresenta tropismo por macrófagos e linfócitos (MOGENSEN et al., 2010). Em seguida, os vírus ou células infectadas migram para os nódulos linfáticos, onde novas células alvo T CD4+/CCR5 são infectadas, ocorrendo o aumento da carga viral (MOGENSEN et al., 2010). O próximo alvo é a mucosa do trato gastrointestinal

(GALT), local onde há grande quantidade de linfócitos T CD4+/CCR5 (BRENCHLEY et al., 2004; MOGENSEN et al., 2010).

A infecção aguda é acompanhada do aumento da carga viral e da diminuição das células T CD4+ que expressam CCR5. Entretanto, células que têm outros correceptores são potencialmente capazes de regenerar a população de células T para iniciar a fase crônica (GROSSMAN et al., 2006; MOGENSEN et al., 2010).

A síndrome retroviral aguda ocorre no momento do pico de viremia e da resposta imunológica inicial do hospedeiro (KASSUTTO; ROSENBERG, 2004). O indivíduo pode apresentar sintomas semelhantes a outras infecções, tais como: febre; dor de garganta; linfadenopatia; faringite; mialgia; artralgia; letargia, anorexia; rash cutâneo maculopapular eritematoso; cefaléia; perda de peso; náuseas; vômitos; e úlceras mucocutâneas (CHIN, 2002; MOGENSEN et al., 2010). Entretanto, apenas uma pequena quantidade de adultos vivendo com HIV irão apresentar sintomas nos primeiros seis meses após a infecção viral (SLEASMAN; GOODENOW, 2003).

Observa-se também um aumento das células T CD8 + que são associadas ao controle da supressão da replicação viral (MOGENSEN et al., 2010). Em decorrência da citotoxicidade viral e do aumento das células T CD8+, ocorre uma disfunção e diminuição das células T CD4+ nesta fase. (WATERS et al., 2004). As células T CD4+ também servem como reservatório para o vírus (ANANWORANICH et al., 2015). Após o estabelecimento do reservatório, mesmo com o uso da TARV, o vírus irá persistir mesmo em níveis indetectáveis; aproximadamente em 12 a 20 semanas a carga viral atinge um nível mais baixo e inicia-se a fase crônica da doença (MOGENSEN et al., 2010).

Na fase crônica ocorre a proliferação do HIV no organismo, interação com o sistema imune e rápidas mutações dos vírus. O sistema imune, contudo, ainda não decaiu o suficiente para o aparecimento de doenças oportunistas. A sorologia para o HIV é reagente, mas a contagem de células T CD4+ pode se estabilizar ou apresentar leve declínio (CHIN, 2002).

A fase crônica é caracterizada por ocorrer uma aparente estabilização das células T CD4+ com níveis aproximadamente normais, fazendo com que o indivíduo vivendo com HIV/aids encontre-se assintomático por períodos que variam de acordo com o sistema imune de cada pessoa (MOGENSEN et al.,

2010). A hiperativação do sistema imune do hospedeiro induz o aumento da expressão de marcadores do sistema imune (e.g. CD38, HLA-DR e Ki67), sendo o CD38 o mais utilizado para verificação da ativação imune e da progressão da doença (MEDITZ et al., 2011; MOGENSEN et al., 2010).

Ainda na fase crônica ocorre um dano imunológico na barreira epitelial do trato gastrointestinal que possibilita a passagem de produtos de microrganismos (e.g. lipopolissacarídeo bacteriano – LPS) para a circulação sanguínea, o que facilita a ativação imunológica. Os constituintes virais (glicoproteínas, genes e ácidos nucleicos) ativam as citocinas pró-inflamatórias e aumentam a ativação imunológica, resultando em uma diminuição das células T CD4⁺ (KLATT et al., 2013; MOGENSEN et al., 2010). A diminuição das células TCD4⁺ de memória e a ativação imunológica ocorrem concomitantemente, não sendo possível distinguir quais destes dois fatores é mais responsável pela falha imune e pelo aumento da viremia, desencadeando a aids (KOOPMAN et al., 2009).

A evolução da doença também é influenciada pela alta taxa de mutação viral que altera o tropismo celular. Inicialmente, o vírus apresenta tropismo por CCR5; posteriormente, as mutações podem adquirir tropismo duplo R5X4 ou CXCR4, sendo estes mais virulentos (GROSSMAN et al., 2006; MOGENSEN et al., 2010). Além disso, os tecidos linfóides que originam os linfócitos B também são danificados pela infecção do HIV, sendo estas células induzidas à apoptose ou a se tornarem policlonais, reduzindo a população total de células B ou ainda deixando circulantes células B imaturas, mesmo com a terapia antirretroviral (GAUVIN et al., 2014; MCMICHAEL et al., 2010).

A progressão da aids ocorre de maneira diferente nos indivíduos soropositivos em função da diversidade genética dos vírus e dos hospedeiros. Alguns indivíduos apresentam progressão rápida (dois a três anos de infecção); progressão lenta (três a 10 anos após a soroconversão); e, por fim, alguns indivíduos são ditos “controladores de elite” ou de não progressão a longo prazo, onde os indivíduos apresentam níveis indetectáveis de carga viral por mais de 10 anos (MINDEL; TENANT-FLOWERS, 2001; RACHID; SCHECHETER, 2008).

A heterogeneidade no desenvolvimento clínico da aids ainda não está bem esclarecida. Estudos relatam que a interação do vírus com o sistema imune dos pacientes depende de fatores genéticos de predisposição (FELLAY et al., 2010). A carga viral e a contagem de linfócitos T CD4⁺ são considerados os melhores

marcadores de prognóstico do HIV/aids, apesar de pesquisas mostrarem que alterações genéticas no hospedeiro podem influenciar os parâmetros clínicos (NAGGIE et al., 2012; NONNEMACHER et al., 2016).

Quando a população de células de linfócitos T CD4+ cai a níveis abaixo de 200 células/mm³, o sistema imunológico se torna ineficiente, deixando o hospedeiro vulnerável ao aparecimento de infecções oportunistas, caracterizando o quadro clínico da aids (BENITO et al., 2012; PEDERSEN et al., 1989). Dependendo do indivíduo, o estágio mais avançado da infecção pelo HIV-1 pode levar de dois a 15 anos para se desenvolver (BENITO et al., 2012; CALIN et al., 2013).

2.2 ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DA AIDS

Estudos filogenéticos relatam que a origem do HIV é decorrente de vários eventos de transmissão zoonótica entre primatas não-humanos (*Pan troglodytes*) e humanos na África Central (GAO et al., 1999; SANTIAGO et al., 2002; SHARP; HAHN, 2008). Os primeiros casos de aids foram descritos nos anos de 1977 e 1978 na África Central, no Haiti e nos Estados Unidos. Em 1981, o Centro para o Controle de Doenças (CDC - *Center for Disease Control*), descreveu uma patologia que acometia cinco homens de Los Angeles (EUA), que apresentavam disfunção do sistema imune e infecção pulmonar causada por *Pneumocystis carinii* (CENTER FOR DISEASE CONTROL, 1981).

Em 1983, estudos realizados pela equipe de Luc Montagnier, do Instituto Pasteur (França), resultaram na identificação, isolamento e caracterização de um retrovírus como o agente causador da aids; concomitantemente, um trabalho conduzido pelo médico americano Robert Gallo resultou na descoberta de um retrovírus denominado de HTLV-3 (BARRE-SINOUSSE et al., 1983; GALLO et al., 1983). Em 1985, após um consenso entre os dois grupos, o novo vírus passou a ser chamado HIV

O início da década de 1980, estabeleceu-se o primeiro teste anti-HIV para diagnóstico, quando foi identificado o primeiro caso decorrente de transfusão sanguínea. A partir de então, as formas de transmissão do HIV reconhecidas passaram a ser: contato sexual; uso de drogas injetáveis (compartilhamento de instrumentos perfuro-cortantes); transmissão materno-infantil; e exposição ao sangue e derivados contaminados. No ano seguinte, foram relatados os primeiros

casos de aids em crianças, mulheres e profissionais da saúde (BARRÉ-SINOUSSE et al., 1983; BASTOS, 2009).

Desde a sua identificação, a aids passou a ser reconhecida como um grave problema de saúde pública mundial. No Brasil, segundo dados recentes do Ministério da Saúde, o número de casos notificados de HIV/aids, no período de 1980 a 2015, foi de 798.366, sendo 519.183 (~65%) em indivíduos do sexo masculino. A razão entre o número de casos de HIV/aids entre homens e mulheres foi crescente até 2003; em seguida, verificou-se uma estabilização de 15 homens vivendo com HIV/aids para cada 10 mulheres, e atualmente, a proporção é de 19/10 (BRASIL, 2015a).

O perfil de vulnerabilidade ao HIV, no Brasil, inclui indivíduos que estão entre 25 e 39 anos, para ambos os sexos (BRASIL, 2015a). Com relação a forma de transmissão, a via sexual é considerada a principal, correspondendo a 95,4% e 97,1% dos casos registrados entre homens e mulheres, respectivamente (BRASIL, 2015a).

Tem-se observado um crescimento do número de casos de transmissão entre homens que fazem sexo com homens, de 34,5%, em 2005, para 44,9%, em 2014 (BRASIL, 2015a). Entre as profissionais do sexo, a incidência da infecção por HIV é de 4,9%. Uma outra forma de contaminação pelo HIV é o compartilhamento de perfuro-cortantes entre usuários de drogas injetáveis. Neste grupo a prevalência da infecção é de 5,9% (BASTOS, 2009; DAMACENA et al., 2011).

2.3 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA – HIV

O HIV pertence à família Retroviridae, gênero *Lentivirinae* (COFFIN, 1992). Os vírus desta família apresentam um estágio de incubação longo e atuam sobre os sistemas nervoso e imunológico de várias espécies de vertebrados, a saber: vacas; gatos; cavalos; ovelhas; cabras; humanos e primatas não humanos (HAHN et al., 2000).

O HIV foi subdividido em dois tipos, de acordo com as características do genoma e dados de filogenia molecular: HIV-1 (BARRÉ-SINOUSSE et al., 1983; GALLO et al., 1983) e HIV-2 (GUYADER et al., 1987); o primeiro tipo é mais associado à ocorrência da aids (OSMANOV et al., 2002), enquanto que o HIV-2 é

tido como um agente etiológico que apresenta progressão mais lenta do que o HIV-1, menor patogenicidade e não se mostra associado à transmissão vertical da doença (CHAUVEAU et al., 2015; COFFIN et al., 1986; HAHN et al., 2000; LEWTHWAITE; WILKINS, 2009).

A classificação do HIV é muito complexa; além da divisão acima citada, o HIV-1 pode ser ainda classificado, com base na análise do seu genoma completo, em grupos coletados em diversas regiões geográficas. Os grupos são classificados em: M (*main*), N (*non-M, non-O*), O (*outlier*) e P (proteína; D'ARRIGO et al., 2007; GAO et al., 1999; PLANTIER et al., 2009; ROBERTSON et al., 1999).

O grupo M é citado como agente causador de grande parte dos casos de infecção por HIV no mundo (HEMELAAR, 2012). Este grupo é subdividido em nove subtipos indicados por letras: A, B, C, D, F, G, H, J e K (GARBER et al., 2004; GÜRTLER et al., 1994; LIMA et al., 2016; OSMANOV et al., 2002). As variantes A e F são ainda subdivididas em “subsubtipos” A1 ou A2 e F1 ou F2, respectivamente (GÜRTLER et al., 1994). Além disso, são conhecidas pelo menos 79 formas recombinantes (CRFs) descritas até 2016, essa diversidade de recombinantes deve-se a imensa capacidade de recombinação entre os subtipos de HIV (NIKOLOPOULOS et al., 2016).

Os grupos N, O e P são restritos às regiões do centro-oeste africano, onde afetam um número limitado de indivíduos (VALLARI et al., 2010).

2.3.1 Genoma Viral

O genoma do HIV, descrito por Wain-Hobson e colaboradores (1985), é formado por duas moléculas de RNA fita simples com polaridade positiva, com um total de 9,2 quilobases (kb). Este material é envolvido pelo capsídeo e, externamente, por um envelope fosfolipídico. O genoma viral possui duas regiões terminais longas e repetitivas (LTR, *Long Terminal Repeats*), que delimitam nove genes codificadores de 15 proteínas, que regulam a expressão gênica, integração e replicação viral (COFFIN et al., 1997; FRANKEL; YOUNG, 1998).

No genoma do HIV são encontrados três genes estruturais (gag; gag-pol; e env), característicos da família Retroviridae, e seis genes de regulação (tat; nef; rev; vif; vpr; e vpr), que atuam na síntese de proteínas que regulam os processos de replicação e infecção viral (GREENE, 1991; SUBBRAMANIAN; COHEN,

1994). Segundo Weiss (2000) e Frankel e Young (1998), os genes estruturais e de regulação presentes no genoma de HIV (Figura 1) apresentam as seguintes funções:

1) GAG (group antigen): O gene que codifica a proteína GAG é expresso por um RNA mensageiro que não sofreu *splicing*. Nele são encontradas duas regiões espaçadoras, sendo uma entre p24 e p7 e a outra entre p7 e p6. Após ser clivado por proteases virais, o peptídeo codificado pelo gene gag dá origem a quatro proteínas estruturais internas: p17; p24; p7; e p6 (HENDERSON et al., 1992; MERVIS et al., 1988). No processo de montagem dos novos vírus, a p17 (localizada na superfície interna da bicamada lipídica) auxilia à GAG a migrar para a membrana plasmática, atuando também na incorporação do envelope viral. A p24 é responsável pela estrutura cônica do capsídeo viral (BERTHET-COLOMINAS et al., 1999). A p7 é uma pequena proteína que, além de influenciar na infecciosidade viral, desempenha diversas funções, tais como: montagem viral, dimerização do RNA, transcrição reversa, empacotamento do RNA, integração viral, (FENG et al., 1996; GORELICK et al., 1990; WANG et al., 2014). A p6, por sua vez, interage com proteínas virais e da célula hospedeira, sendo responsável por intermediar interações entre a GAG e a VPR, auxiliando na montagem dos vírus (WANG et al., 2014);

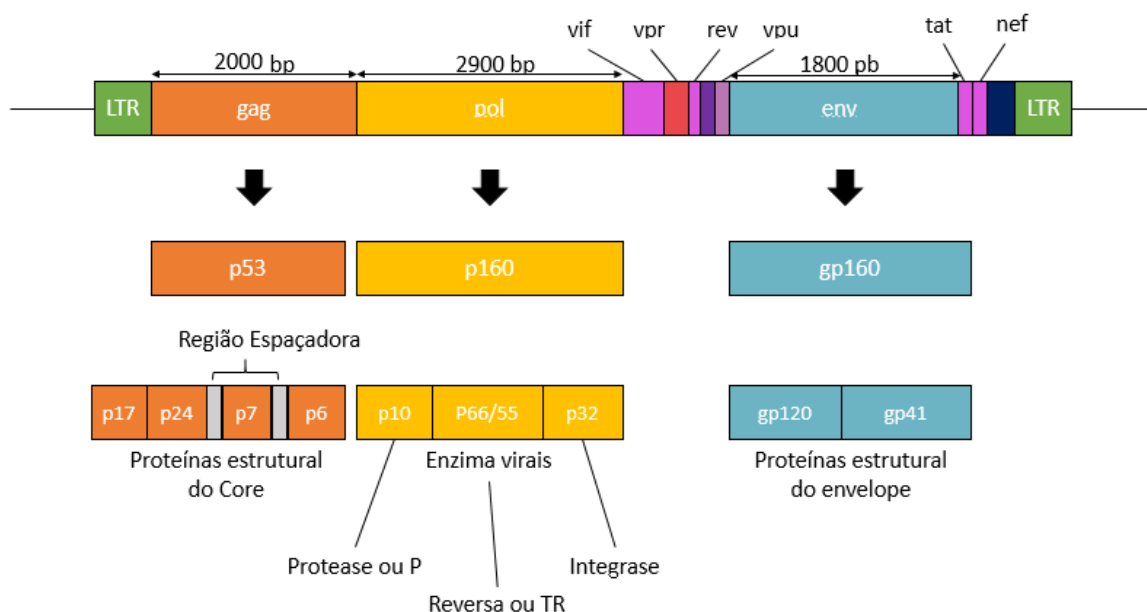
2) GAG-POL (p160): No processo de maturação viral, as proteases virais clivam a GAG-POL e originam proteases (p11), transcriptase reversa (p66/p51), RNase H (p15) e integrase [p32] (JACKS et al., 1988; PARKIN et al., 1992). A p11 (PR ou PRO) é uma aspartil protease necessária à clivagem de precursores das poliproteínas GAG e GAG-POL no processo de maturação dos vírions (ASHORN et al., 1990). A transcriptase reversa (p66/p51, RT) é responsável por realizar o processo de transcrição reversa. Em seguida, o RNA é degradado pela RNase H e possibilita a síntese da cadeia complementar do DNA. A RT é incapaz de corrigir possíveis erros durante a transcrição, o que resulta no surgimento de mutações pontuais em cada nova cópia viral gerada (KOHLSTAEDT et al., 1992). A Integrase (p32) possibilita a inserção do DNA proviral no genoma da célula hospedeira (BUSHMAN et al., 1990). Inicialmente, ocorre a atividade exonucleásica das extremidades do DNA viral, seguida da clivagem do DNA do hospedeiro no local de inserção. Depois, a ligase une o DNA proviral ao DNA do hospedeiro através de uma ligação covalente (MÜLLER; VARMUS, 1994);

- 3) ENV: É responsável pela codificação das proteínas do envoltório (gp120 e gp41) que interagem com os correceptores celulares e um peptídeo sinal. O RNA do gene ENV sofre *splicing* e, após a tradução, a proteína é glicosilada e origina a gp160 (CAPON; WARD, 1991). Em seguida, a gp160 é clivada e origina as gp41 (transmembranar) e gp120 (glicoproteína de superfície), ligadas por ligações não covalentes (MATHYS; BALZARINI, 2014). Juntas, as gp120 e gp41 formam uma membrana de carboidratos que impossibilita ou dificulta o reconhecimento do vírus pelo sistema imune (MATHYS; BALZARINI, 2014). A gp41 medeia a fusão do envelope viral com as membranas celulares, após sofrer mudanças conformacionais formando uma estrutura espiralada-helicoidal trimérica α que facilita a inserção do vírus na membrana da célula (ARRILDT et al., 2012). A gp 120 é formada por cinco regiões conservadas (C1-C5) e cinco variáveis (V1-V5);
- 4) TAT (Transativador de transcrição) e VER (regulador de vírion): Estas proteínas atuam na regulação da expressão gênica viral. TAT tem dois papéis no HIV, sendo responsável pela ativação da transcrição do RNA viral a partir dos LTRs do HIV-1 (LI et al., 2005; MALIM; EMERMAN, 2008) e pela inibição da transcrição do imunocomplexo de histocompatibilidade classe I (MHC, do inglês *Major Histocompatibility Complex*), que é de extrema importância para o sistema imune atuando contra as infecções virais. A VER é uma proteína que atua no transporte dos RNAs virais do núcleo para o citoplasma, possibilitando assim a tradução das proteínas (LI et al., 2005; MALIM; EMERMAN, 2008);
- 5) NEF (fator negativo) e VPU (proteína u viral): Essas duas proteínas são responsáveis pela interação do vírus com a célula infectada. NEF é uma proteína codificada por um único exon, cuja função é auxiliar no brotamento de novos vírus (FANALES-BELASIO et al., 2010). A VPU é uma fosfoproteína integral inativa que será ativada após a fosforilação de duas serinas, responsável por diminuir a expressão das moléculas de classe I do complexo de histocompatibilidade (MHC I). Essa fosfoproteína induz a degradação de células TCD4+ e o aumento da liberação viral (KERKAU et al., 1997);
- 6) VIF (fator de infectividade viral): É um polipéptido associado à replicação viral em linfócitos e macrófagos. No hospedeiro, existem células que expressam A3G5 e são denominadas de “não permissivas” e células que não expressam A3G5 e são, portanto, consideradas “permissivas”. Estas últimas possibilitam a replicação viral sem depender de VIF. A proteína VIF aumenta a infecciosidade do HIV-1

(FANALES-BELASIO et al., 2010), e pode ser associada à transmissão mais eficiente entre células (FISHER et al, 1987; GABUZDA et al., 1992; MALIM; EMERMAN, 2008);

7) VPR (proteína r viral): Codifica proteínas auxiliares ao ciclo celular. O gene vpr codifica uma proteína que irá interagir com os microtúbulos do citoesqueleto e que, em seguida, auxiliará o complexo pré-integração (PIC) a ir para o núcleo. Esta proteína também pode provocar uma interrupção na fase G2 do ciclo celular (LI et al., 2005).

Figura 1: Esquema do genoma do HIV-1, onde são representados os genes que codificam as 15 proteínas virais, algumas estruturais (p17, p24, p7, p6, gp120 e gp41), outras envolvidas na replicação viral (protease ou P, transcriptase reversa ou TR, integrase) e acessórias relacionadas a patogênese (vif, vpr, tat, rev, nef e vpu). A região flanqueadora dos genes, é composta de repetições terminais longas (LTR), envolvidas na regulação do genoma



Fonte: YALE UNIVERSITY, 2017.

2.3.2 Ciclo de Vida do HIV

O ciclo de vida do HIV-1 ocorre em seis etapas: ligação; penetração; desnudamento; transcrição reversa; integração proviral; e produção dos componentes virais, montagem, brotamento da célula e maturação (FANALES-BELASIO et al., 2010).

O HIV interage com receptores T CD4+ presentes na membrana plasmática das células hospedeiras por meio das regiões conservadas da gp120. Em seguida, o correceptor de quimiocina interage com a alça V3, fazendo com que ocorra a fusão do envelope viral com a célula e a penetração do capsídeo para o interior da célula (ARRILDT et al., 2012; FANALES-BELASIO et al., 2010).

Uma vez dentro do citoplasma, o HIV-1 perde o capsídeo (desnudamento), e libera o material genético viral juntamente com as enzimas necessárias para a transcrição reversa (FRANKEL; YOUNG, 1998). A enzima transcriptase reversa realiza a síntese de uma cópia de DNA de fita dupla (genoma pró-viral) e cliva a fita formada de RNA do híbrido RNA/DNA (FANALES-BELASIO et al., 2010; VAISHNAV; WONG-STAAAL, 1991).

A fita positiva de cDNA recém-formada é levada para o núcleo, onde a integrase atua unindo o provírus ao genoma celular; contudo, o provírus pode permanecer em latência durante muito tempo, sem se associar ao genoma da célula hospedeira (FANALES-BELASIO et al., 2010; PANGANIBAN; FIORE, 1988). Após a integração do genoma do provírus ao DNA da célula infectada, inicia-se a duplicação, seguida da transcrição do RNA viral e da síntese de proteínas virais (GREENE, 1991).

A transcrição do provírus ocorre por ação da RNA polimerase II, sendo o produto (RNA mensageiro viral) enviado ao citoplasma. A expressão dos RNAs virais transcritos é efetuada a partir do promotor situado no 5' (LTR – repetições terminais longas), com o auxílio de uma proteína acessória trans-ativadora da transcrição (TAT). A TAT é responsável pelo aumento da velocidade da transcrição, ligando-se a uma região 5' terminal do RNA em formação chamada de elemento de resposta de transativação – TAR (GREENE, 1991).

No citoplasma, os RNAs transcritos são traduzidos ou formarão novas partículas virais através de um processo controlado pela proteína VER. As proteínas resultantes da tradução dos mRNAs virais, junto com os RNAs não transcritos, migram para a membrana plasmática da célula hospedeira, onde unem-se às glicoproteínas virais e saem da célula por brotamento (WAINBERG et al., 1988).

No brotamento viral ocorrem modificações que caracterizam o processo de maturação; o vírus adquire o envelope lipídico na membrana da célula

hospedeira, as poliproteínas (gag e gag-pol) são clivadas pela protease e inicia-se um novo ciclo infeccioso (GREENE, 1991; VOTTELER; SCHUBERT, 2008).

2.4 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TARV)

Os antirretrovirais surgiram na década de 1980 e desencadeou grandes mudanças na qualidade de vida dos pacientes vivendo com HIV/aids (DEEKS et al., 2013). A azidotimidina (AZT), ou zidovudina (ZDV), primeiro medicamento a ser descoberto, não garantia um grande aumento na sobrevivência dos indivíduos vivendo com HIV. Assim, novas pesquisas foram necessárias para o desenvolvimento de terapias mais eficazes contra o vírus (VELLA et al., 2012). Segundo Hammer e colaboradores (1996), a utilização combinada de antirretrovirais poderia trazer maiores benefícios para os pacientes do que a terapia com um medicamento apenas.

A combinação diária de três ou mais medicamentos para o tratamento de pessoas vivendo com HIV foi denominada de TARV. A padronização da TARV é a utilização de três drogas em duas classes diferentes (CRESSEY; LALLEMANT, 2007). A TARV suprime a multiplicação viral e retarda a progressão da infecção pelo HIV para aids, reduzindo a morbi/mortalidade através da reconstituição do sistema imune. Este processo possibilitou transformar a aids de uma doença letal para uma doença crônica (NELSON et al., 2015; PASSAES et al., 2009).

A terapia diminui o número de cópias de HIV-1 nos fluidos corporais, minimizando a transmissão sexual do HIV-1, reduzindo, deste modo, a incidência de novos casos de pessoas infectadas pelo vírus (KITAHATA et al., 2009; MAY et al., 2006). Além disso, o uso de medicamentos contra a infecção pelo HIV diminui para menos de 2% a chance de transmissão vertical (NEWELL et al., 2004; SEGAT et al., 2014).

Os medicamentos antirretrovirais são divididos de acordo com o seu mecanismo de ação: inibidores análogos a nucleosídeos da transcriptase reversa (INTR); inibidores não-análogos a nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR); Inibidores da Protease (IP); inibidores de fusão (IF); (CRESSEY; LALLEMANT, 2007); inibidores da integrase e antagonistas de CCR5 (ARRIBASA; ERONA, 2013).

Sendo descritos nas seguintes classes:

- 1) Inibidores Análogos a Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR): atuam interrompendo a síntese do material genético viral;
- 2) Inibidores Não-Análogos a Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTR): impossibilitam a atuação da transcriptase reversa por se ligarem a sítios alostéricos, deste modo inibe a multiplicação viral;
- 3) Inibidores da Protease (IP): intervêm na protease inibindo assim a infectividade viral;
- 4) Inibidores de Fusão: interagem com os receptores ou co-receptores na membrana da célula hospedeira e inibi a fusão viral com a membrana da célula;
- 5) Inibidores da integrase: atuam inibindo a incorporação da fita dupla de DNA pró-viral ao DNA da célula hospedeira, catalisada pela enzima integrase;
- 6) Antagonistas de CCR5: impedem a interação da glicoproteína gp120 com o receptor CCR5 importante para a entrada do vírus nas células (TSIBRIS; KURITZKES, 2007).

Ainda não há um consenso sobre o momento ideal para se iniciar a terapia antirretroviral (KITAHATA et al., 2009; SMART et al., 2008). Uma corrente de especialistas defende o início do tratamento para pacientes assintomáticos que apresentem contagem das células T CD4+ < 350 mm³ (STERNE et al., 2005). Outros citam que o melhor momento para iniciar a TARV seria quando os indivíduos tivessem com contagem das células T CD4+ < 250 mm³ (COHEN et al., 2011).

Alguns autores consideram que o início tardio da TARV em pacientes com contagem das células T CD4+ de ≤ 200 células mm³ diminui os benefícios da terapia, podendo ainda ampliar o risco de morbidades e mortalidade (BONNET et al., 2005; KITAHATA et al., 2009). May e colaboradores (2011) citam que a iniciação tardia pode reduzir a expectativa de vida dos indivíduos que vivem com HIV/aids em até 10 anos. Ademais, estudos indicam associação entre o início tardio da terapia antirretroviral e os níveis mais baixos de recuperação das células T CD4+ (GARCIA et al., 2004; KELLEY et al., 2009) e uma provável redução na chance de atingir supressão viral (PEREZ-MOLINA et al., 2012).

O início precoce da TARV favorece a reconstituição imune (local e sistêmica) e diminui a perda da função das células Th17, que tem papel crucial na integridade da mucosa intestinal (COHEN et al., 2011). As diretrizes do Ministério da Saúde recomendam a administração da TARV para pessoas vivendo com HIV

sintomáticos ou assintomáticos evitando assim as complicações causadas pelo vírus e reduzindo a transmissão do HIV (BRASIL, 2013).

O Ministério da Saúde enfatiza ainda que os pacientes sintomáticos e gestantes, independente da contagem das células T CD4+, devem iniciar o tratamento. Já os indivíduos assintomáticos devem iniciar o tratamento quando a contagem de células T CD4+ estiver $< 500 / \text{mm}^3$. Contudo, pacientes assintomáticos com células T CD4+ > 500 células/ mm^3 que apresentarem coinfeção HIV-HBV, que fazem tratamento para hepatite B, deve ser imediatamente iniciada a TARV (BRASIL, 2013).

Também deve ser considerado o uso da TARV em pacientes (Células T CD4+ $> 500/\text{mm}^3$) com neoplasias não definidoras de aids e com indicação de quimioterapia ou radioterapia, doença cardiovascular ou risco iminente, coinfeção HIV-HCV ou com carga viral do HIV > 100.000 cópias/mL (BRASIL, 2013).

Apesar dos avanços no que concerne ao tratamento da infecção por HIV, ainda há a necessidade da otimização dos fármacos bem como a descoberta de novos medicamentos tratamento da infecção por HIV devido ao desenvolvimento da resistência aos medicamentos já existentes (CRESSEY; LALLEMANT, 2007).

2.5 HIV E COINFEÇÕES

Com o advento da TARV, o número de mortes no Brasil causadas pelo HIV-1 caiu de 6,4 óbitos por 100 mil habitantes em 2003, para 5,7 óbitos por 100 mil em 2014 (BRASIL, 2015a). Contudo, os indivíduos HIV positivos são acometidos, mesmo em tratamento, com as alterações causadas pela cronicidade do HIV no sistema imune, ampliando a chance de desenvolvimento de coinfeções por microrganismos que normalmente seriam controlados por respostas imunológicas mediadas por células do sistema inato ou adaptativo (CHANG et al., 2013).

As principais patogenias infecciosas que causam morbidade e mortalidade em pessoas vivendo com HIV/aids são: tuberculose; toxoplasmose; criptococose; citomegalovirose; vírus da hepatite B; vírus da hepatite C; e sífilis, entre outras (CHANG et al., 2013). A toxoplasmose, citomegalovirose e sífilis são as infecções mais comuns que afetam o sistema nervoso central de indivíduos

imunocomprometidos originando diversas sequelas, bem como aumentando a mortalidade da aids (BRASIL, 2015b; LAUREN et al., 2016).

2.5.1 Toxoplasmose

A toxoplasmose é uma doença infecciosa cosmopolita e com maior prevalência em países tropicais. O agente etiológico é o protozoário *Toxoplasma gondii* (SEPU'LVEDA-ARIAS et al., 2014), que apresenta três principais cepas (tipos I, II e III). A tipo I é associada à infecção aguda, já a tipo II ocorre mais frequentemente em indivíduos imunossuprimidos e com infecções congênitas e oculares, enquanto a tipo III acomete espécies de animais (e.g. ovinos, caprinos, gatos, cachorro; CAMPOS et al., 2014). Além disso, *T. gondii* apresenta genótipos recombinantes, o que incrementa consideravelmente a sua virulência (CAMPOS et al., 2014; SAEIJ et al., 2005).

A ocorrência da *T. gondii* é muito variada entre diferentes países ou até mesmo entre regiões do mesmo país; no Brasil, a prevalência é de 77,5% na população geral (SEPU'LVEDA-ARIAS et al., 2014). Contudo, a maioria dos pacientes imunocompetentes são assintomáticos, sendo que apenas 10 a 20% são sintomáticos, apresentando febre, faringite, linfadenopatia e linfomonocitose (SEPU'LVEDA-ARIAS et al., 2014).

Nos indivíduos vivendo com HIV/aids, a toxoplasmose é resultado de uma reativação da infecção, induzindo um quadro clínico variado como esplenomegalia, coriorretinite, pneumonite, encefalite e danos a múltiplos órgãos, o que pode levar o paciente a óbito (CAMPOS et al., 2014; FERNANDES et al., 2009).

Na infecção por *T. gondii*, o oocisto ingerido através de alimentos ou água contaminados irá liberar os bradizoítos, que infectam o epitélio intestinal. Em seguida, os bradizoítos proliferam intracelularmente, transformando-se em taquizoítos ativos, que poderão infectar outros tecidos e sistemas (e.g. músculo esquelético, retina e sistema nervoso central). Os bradizoítos modificam a sinalização intracelular e possibilitam o escape do parasita do sistema imune do hospedeiro (CHEW et al., 2012; FERGUSON; HUTCHISON, 1985; LAUREN et al., 2016).

O sistema nervoso central é um dos sistemas mais afetados em indivíduos imunodeprimidos, mesmo esse sistema sendo protegido por barreiras, como o epitélio aracnoide, o epitélio do plexo coroide e a barreira hematoencefálica (BHE). A BHE é bastante especializada, apresentando pouca permeabilidade e elevada resistência (LAUREN et al., 2016). Apesar disso, processos inflamatórios e lesões induzidas por mediadores da inflamação como as citocinas (IL-1, IL-6, TNF) podem afetar a BHE e, assim, possibilitar a passagem de agentes patogênicos (ABBOTT et al., 2010; LAUREN et al., 2016).

Em indivíduos imunocomprometidos, os bradizoítos podem ser reativados e novamente se converterem a taquizoítos que apresentam capacidade de infectar o sistema nervoso central, ativando a cascata da resposta imune adaptativa. A prevalência da neurotoxoplasmose é aumentada 35 vezes mais em pessoas vivendo com HIV/aids (LAING et al., 1996; LAUREN et al., 2016).

A ocorrência da neurotoxoplasmose está associada à condição do sistema imunológico. Indivíduos imunossuprimidos, com contagem de células T CD4+ <200 células / mm³, independente do uso da terapia antirretroviral, terão mais chance dos bradizoítos latentes do *T. gondii* se transformarem em taquizoítos infectantes e migrarem para o sistema nervoso central (JONES et al., 2014; LAUREN et al., 2016). Em pessoas vivendo com HIV/aids coinfectados, o tratamento com a TARV pode levar à Síndrome inflamatória da reconstituição imunológica, agravando os sintomas neurológicos (LAUREN et al., 2016).

O sistema imunológico inato atua na defesa inicial a infecção por *T. gondii* através dos macrófagos, células *natural killer* (NK) e leucócitos polimorfonucleares (CORDEIRO et al, 2010; GAZZINELLI et al., 1994; ROBERTS; MCLEOD, 1999). Inicialmente, a presença do protozoário estimula a produção das citocinas (IL)-1 β e IL-12 pelos macrófagos, o que promove a produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) com o intuito de gerar a resistência ao protozoário (SUZUKI et al., 1997). A atuação conjunta dessas citocinas induz as células NK a produzirem interferon γ (IFN- γ) (CORDEIRO et al., 2010; LAUREN et al., 2016). O papel do IFN- γ é ativar os macrófagos para a sua ação antimicrobicida (CORDEIRO et al., 2010).

A resposta mediada pela imunidade celular ocorre por meio das células T, atuando contra as formas evolutivas do *T. gondii* que infectaram as células e não foram fagocitadas ou que estão dentro de fagócitos, onde os anticorpos não

podem atuar (CORDEIRO et al., 2010). A presença do parasita estimula os linfócitos T CD4⁺ a liberar citocinas com o papel de estimular a maturação dos linfócitos B e macrófagos. No entanto, os linfócitos T CD8 citotóxicos destroem as células infectadas (ABBAS; LICHTMAN, 2005; CORDEIRO et al., 2010)

A produção das citocinas IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 é realizada por células Th2. Essas citocinas são extremamente importantes por auxiliarem na defesa do organismo contra agentes infecciosos, tais como helmintos e artrópodes, e nas reações alérgicas, sendo relacionadas a “*Down regulation*” da resposta imune (CORDEIRO et al., 2010; GARSIDE; MOWAT, 1995).

No processo infeccioso por *T. gondii*, as citocinas produzidas pelas células Th2 foram associadas à promoção da replicação do parasita, apesar de também poderem controlar a resposta imunológica pró-inflamatória (GARWEG; CANDOLFI, 2009). As células Th 17 não foram associadas diretamente à imunidade adquirida da infecção por *T. gondii*. Entretanto, a ausência dessas células influencia a migração dos neutrófilos, o que é altamente prejudicial para o hospedeiro (GARWEG; CANDOLFI, 2009).

Além da imunidade adaptativa celular, que é a principal na defesa contra parasitas intracelulares obrigatórios, a imunidade humoral também contribui para o controle da infecção por *T. gondii*. Nos indivíduos infectados, ocorre a formação de anticorpos IgG, IgM, IgA e IgE, importantes por auxiliarem a defesa do organismo, mas também utilizados para o diagnóstico sorológico. À medida que os taquizoítos extracelulares sofrem opsonização pelos anticorpos e pelo sistema complemento, ocorre a facilitação do processo fagocitário. Contudo, os parasitas que já infectaram as células não são eliminados por esse mecanismo (CORDEIRO et al., 2010).

O IFN- γ , em conjunto com os astrócitos, auxiliam na proliferação de células T CD4⁺ e CD8⁺, que irão possibilitar a lise das células parasitadas por *T. gondii*, quando recrutadas pelo sistema nervoso central ativando a inflamação (LAUREN et al., 2016).

Em seguida, as células infectadas migram para o SNC e ativam as células da micróglia. Contudo, essas células também podem ser ativadas por níveis altos de citocinas pró-inflamatórias liberadas na infecção aguda. Por fim, os astrócitos e as células da micróglia secretam IL-1, IL-6, IL-10 e TNF (FISCHER et al, 1997; LAUREN et al., 2016). A produção de IL-10 no sistema nervoso central favorece o

processo infeccioso por *T. gondii*, promovendo a cronicidade da neurotoxoplasmose (ALIBERTI 2005; LAUREN et al., 2016; WILSON et al., 2005).

A IL-10 é uma citocina essencialmente anti-inflamatória, cuja função principal é inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias. Deste modo, a IL-10 atua na regulação do sistema imune influenciando a liberação de outras citocinas, com papel crucial na infecção por microrganismos (HEDRICH; BREM, 2010; MOORE et al., 2001). Alterações nos níveis de IL-10 e polimorfismos no gene que codifica essa citocina podem estar correlacionados à susceptibilidade à doença, sendo um importante alvo para estudo em diversas patologias incluindo as infecções neurológicas por parasitas (HEDRICH; BREM, 2010).

2.5.2 Citomegalovirose

O citomegalovírus (CMV) humano é um vírus da família do herpesvírus, e causa infecção normalmente assintomática em pacientes imunocompetentes. É uma infecção oportunista que afeta de 60 a 90% das pessoas no mundo, com uma taxa de infecção que aumenta com a idade (BRITT, 2008; GÁMEZ et al., 2014; MOCARSKI et al., 2014).

A infecção primária ocorre por contaminação do epitélio geniturinário, trato digestivo superior e o sistema respiratório, além da via de contaminação sanguínea por transmissão vertical (GÁMEZ et al., 2014). Após a infecção primária, o vírus pode ficar em estado de latência por longos períodos e ser reativado em pessoas imunossuprimidos ou ainda ocorrer a reinfecção. Nas pessoas vivendo com HIV/aids e nos afetados pela infecção congênita a doença ocorre de forma mais grave, provocando diversas síndromes clínicas e deixando sequelas ou levando a morte (GÁMEZ et al., 2014; ROSA; DIAMOND, 2012; ROSSINI et al., 2012; SINZGER et al., 2007).

O vírus inicialmente se reproduz em diferentes células, depois entra um equilíbrio homeostático com o sistema imune e alcança o período de latência, que é estabelecido em células de origem mielóide através de um processo que ainda não é bem compreendido (BRITT, 2008; MOCARSKI et al., 2014; ROSA; DIAMOND, 2012). Nos indivíduos com o sistema imune normal, a infecção varia de assintomática para sintomática com poucas alterações, tais como: febre; dor de garganta; hepatoesplenomegalia (BRITT, 2008; MOCARSKI et al., 2014).

Nos indivíduos imunodeficientes (pessoas vivendo com HIV/aids, transplantados, fetos e pacientes em tratamentos com quimioterapêuticos) a sintomatologia está relacionada ao nível de imunossupressão, ou seja, quanto menor o número de células T CD4⁺ maior gravidade (GÁMEZ et al., 2014; LURAIN et al., 2016).

Nesses indivíduos, o CMV pode causar lesões na retina (retinite), acometer o sistema nervoso central (encefalites, neurocitomegalovirose), pneumonia, colite, hepatite, e várias doenças inflamatórias crônicas, tais como a aterosclerose (BRITT, 2008; FORD et al., 2013; LURAIN et al., 2016; LEDERMAN et al., 2013; MOCARSKI et al., 2014). Pessoas vivendo com HIV/aids coinfectados com CMV com alta viremia apresentam maior rapidez na progressão do HIV para o estágio da aids, além de aumentar a incidência de mortalidade neste grupo (GÁMEZ et al., 2014).

No hospedeiro, o CMV pode infectar um amplo número de célula como: células endoteliais; células epiteliais; células de músculo liso; fibroblastos; células neuronais; hepatócitos; trofoblastos; leucócitos; e células dendríticas (DCs; ROSA; DIAMOND, 2012; ROSSINI et al., 2012). Contudo, as primeiras células a serem infectadas são do epitélio mucoso, em seguida o CMV se dissemina pelos leucócitos de origem mielóide, os monócitos e células CD34⁺. Nestas últimas, ocorre a latência viral (ROSA, DIAMOND, 2012).

A infecção das células endoteliais e hematopoiéticas promove a disseminação sistêmica, enquanto os fibroblastos, células musculares infectadas facilitam a proliferação mais eficiente do CMV (SCRIVANO et al., 2011; SINZGER et al., 2008).

O estabelecimento da infecção por CMV ativa vários mecanismos e vias do sistema imunológico inato, tais como a produção de citocinas e substâncias que estimulam a resistência ao parasita, além de ativar a resposta do sistema imunológico adaptativo (ROSA; DIAMOND, 2012).

A primeira linha de defesa contra o CMV é o sistema inato, que reconhece o patógeno pelos padrões de reconhecimento de receptores (PRRs), em especial os receptores *Toll-like* capazes de reconhecer as glicoproteínas de superfície do CMV (ISAACSON et al., 2008; ROSA; DIAMOND, 2012). Além disso, ocorre o recrutamento das células apresentadoras de antígeno (APCs), fagócitos e células NK (CHADHA et al., 2004; ISAACSON et al., 2008; ROSA; DIAMOND, 2012).

As células NK são responsáveis pela atividade citotóxica, juntamente com os macrófagos e granulócitos, e produção de IFN- γ , bem como estimulam a imunidade adaptativa em especial as células T (MORETTA et al., 2008).

A IL-12 também atua na fase inicial da infecção por CMV, sua produção ocorre pelos macrófagos e células apresentadoras de antígeno. O papel da IL-12 é estimular as células NK quanto a sua citotoxicidade e a produção de IFN- γ , a qual aumenta a capacidade microbicida dos macrófagos (MACHADO et al., 2004).

A ativação da imunidade adaptativa ocorre pela atuação da citotoxicidade das células T CD8+, reconhecimento do antígeno pelo MHC classe I que irá causar a morte das células infectadas (MORETTA et al., 2008). Nesta etapa ocorre a ativação das células T CD4+ que em seguida induzem a produção de anticorpos pelas células B (MORETTA et al., 2008).

O CMV possui mecanismos de evasão do sistema imune inibindo a ativação das células NK (WILKINSON et al., 2008). Foram encontrados, em estudos com macaco Rhesus infectados por CMV, a presença de um gene ortólogo a IL-10, o vIL-10 codificado pelo genoma do vírus que atua diminuindo a atividade da imunidade inata, reduzindo o número de células NK e, a longo prazo, afeta a imunidade adaptativa favorecendo a proliferação viral (CHANG et al., 2010).

A resposta imunológica ao CMV depois da fase primária, etapa na qual é ativada a imunidade inata, irá induzir a imunidade adaptativa humoral e celular (VAN et al., 2008). A atuação de uma imunidade adaptativa efetiva e a longo prazo é importante para manutenção do CMV em estágio de latência, evitando a reativação do ciclo lítico (fase em que há proliferação viral), em indivíduos imunocompetentes (ROSA; DIAMOND, 2008).

Os vírus são capazes de burlar a resposta imunológica inata, devido a sua alta taxa de mutação e replicação. Quando o sistema imune inato não consegue inibir a ação viral a imunidade adaptativa é ativada e as células T CD4 se diferenciam em diferentes padrões (e.g. Th1, Th2 ou Th17). Esse mecanismo é influenciado pelo tipo de citocinas liberadas no processo infeccioso (COELHO-CASTELO et al., 2009).

Na infecção do sistema nervoso central, a ativação das células T favorece a liberação de diferentes citocinas e mediadores inflamatórios (ABBAS et al., 2012; QUIRICO-SANTOS et al., 2007). Normalmente, células Th1 liberam

citocinas pró-inflamatórias (IL-2, TNF, IFN- α e IL-12) que podem iniciar o processo inflamatório e causar danos ao sistema nervoso central (ABBAS et al., 2012; QUIRICO-SANTOS et al., 2007). Enquanto, as células Th2 liberam citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13) que atuam no processo de inibição da resposta imunológica. Além disso, podem ser liberadas duas citocinas que também atuam na imunossupressão a IL-10 e TNF- β , cuja produção está associada a células Th1 e Th2 (ABBAS et al., 2012; QUIRICO-SANTOS et al., 2007).

A produção de IL-10 e IL-4 já foram associadas com doenças neurológicas autoimunes como a esclerose múltipla (MORI et al., 2016; QUIRICO-SANTOS et al., 2007). Os polimorfismos nos genes ou nas regiões reguladores dos genes de citocinas podem estar associados a quantidade de citocinas liberadas influenciando na patogênese de diversas doenças (MORI et al., 2016).

2.5.3 Sífilis

A sífilis é uma doença infecto-contagiosa, causada pelo *Treponema pallidum*, com transmissão sexual e vertical (LOPES et al., 2016). É considerada uma patologia sistêmica, inicialmente penetra por mucosas, atinge os linfonodos e se dissemina pelo sangue para todos os órgãos (VEASEY et al., 2016).

As fases clínicas da sífilis podem ser divididas em sífilis primária, secundária, terciária e o período de latência (VEASEY et al., 2016). A primária é caracterizada inicialmente pelo aparecimento de úlceras indolores na região genital ou “cancro”, que regridem comumente sem tratamento (LOPES et al., 2016). A sífilis secundária ocorre em indivíduos não tratados, com o surgimento de lesões na pele, mãos e pés. Além disso, podem aparecer linfadenopatias, febre, cansaço, dor de cabeça e no corpo (VEASEY et al., 2016).

Já na fase terciária (ou tardia), os sintomas são bastante variados, dependendo do órgão/sistema afetado, podendo causar desordens cardiovasculares (aneurisma da aorta), tumores infiltrativos na pele, ossos, gengivas e fígado. O sistema nervoso central também pode ser afetado pelo *T. pallidum*, resultando no surgimento da neurosífilis. Dependendo do sistema imune do paciente, a neurosífilis pode aparecer em qualquer fase da doença (VEASEY et al., 2016). O diagnóstico pode ser feito através da observação dos sinais e

sintomas e confirmação por exames laboratoriais treponêmicos e não treponêmicos (LOPES et al., 2016).

A coinfeção HIV/Sífilis é muito comum, uma vez que ambas apresentam vias de transmissão semelhantes. A infecção pelo HIV modifica a história natural da infecção pelo *T. pallidum*, aumentando a chance de desenvolvimento da sífilis terciária com evolução rápida, aparecimento de lesões cutâneas mais profundas, lesões oculares e maior incidência de neurosífilis, mesmo na fase inicial da doença (BASTOS et al., 2015).

A neurosífilis é caracterizada por um aumento nos níveis de proteínas e leucócitos no líquido cefalorraquidiano ou por um resultado sorológico de VDRL do LCR positivo (LAFOND; LUKEHART, 2006; LUKEHART et al., 1988).

A resposta imune a infecção pelo *T. pallidum* ocorre por ativação do sistema imune inato e adaptativo (LAFOND; LUKEHART, 2006). O *T. pallidum* adere as células do hospedeiro através das adesinas (ICAM-1, VCAM-1 e E-selectinas), com isso induz a migração de células que atuam na inflamação devido a liberação de citocinas (LAFOND; LUKEHART, 2006; RILEY et al., 1992).

Após a atuação das adesinas a bactéria é reconhecida pelas células dendríticas mediada por TLR2 (RILEY et al., 1992). Em seguida, as células dendríticas juntamente com os macrófagos estimulam a liberação de citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 (LAFOND; LUKEHART, 2006; RADOLF et al., 1995; SELLATI et al., 1999).

Com o aparecimento das lesões primárias e secundárias causadas pela sífilis ocorre a produção de IFN- γ e IL-2, que atuam na ativação dos macrófagos responsáveis pela multiplicação das células T CD4⁺ (helper) e as células TCD8⁺ (citotóxicas), respectivamente (LAFOND; LUKEHART, 2006; RADOLF et al., 1995).

Os PAMPs (padrões moleculares associados a patógenos) ativados na imunidade inata são essenciais para a modulação da resposta imunológica adaptativa primordial para eliminação da infecção (SELLATI et al., 2016).

Na neurosífilis, complicação que ocorre nos indivíduos com o sistema imune deprimido com as pessoas vivendo com HIV/aids, a resposta imune mediada por células tem papel crucial (MARRA et al., 1998; PASTUSZCZAK et al., 2015). Os macrófagos ativados por citocinas pró-inflamatórias foram relacionados a resolução da infecção, bem como as células que produzem a IL-

17A e IFN- γ (PASTUSZCZAK et al., 2013, 2015). Contudo, o *T. pallidum* possui mecanismos que podem escapar da atuação do sistema imunológico e determinar uma infecção crônica (PASTUSZCZAK et al., 2015).

A interleucina (IL) -10 citocina anti-inflamatória atua contra a inflamação (LYER et al., 2012) mas alguns microrganismos utilizam a capacidade imunossupressora de IL-10 para a perpetuação da infecção (MEDINA et al., 2011). Assim, a produção excessiva de IL-10 pode auxiliar a persistência da infecção por vários patógenos como vírus, bactérias, protozoários (PASTUSZCZAK et al., 2015).

Acredita-se que polimorfismos nos genes de IL-10 estão associados a variação na liberação desta citocina (PASTUSZCZAK et al., 2015; REUSS et al., 2002; WESTENDORP et al., 1997).

2.6 FATORES ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE COINFECÇÕES EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS

A heterogeneidade clínica da aids tem causas múltiplas, que variam desde os fatores virais, variações genéticas nos receptores ou correceptores e nos genes do sistema imunológico da célula hospedeira, podendo aumentar ou diminuir a susceptibilidade a doença (SHARMA et al., 2010). Tal heterogeneidade ainda não está completamente esclarecida, sabendo-se que os fatores de restrição ao HIV são polimórficos em diferentes populações. A variabilidade genética do hospedeiro pode influenciar na suscetibilidade, na progressão da infecção pelo HIV e no desenvolvimento de coinfeções (SHARMA et al., 2011).

2.6.1 Polimorfismos Genéticos

Polimorfismos são variações na apresentação de características capazes de serem refletidas em um ou mais fenótipo, pode ocorrer intrapopulacionalmente, interpopulacionalmente ou em ambas as situações. Essas variações podem ser vistas em polimorfismos morfológicos, cromossômicos, proteicos ou ainda a nível de DNA (GRIFFITHS et al., 1996; HARTL; CLARCK, 2010).

A utilização dos polimorfismos moleculares como marcadores genéticos possibilita a diferenciação de espécies, indivíduos e ou populações, com diversas

finalidades como forense, genética de populações e evolução, estudo de associação, diagnósticos e farmacogenética (HARTL; CLARCK, 2010).

Os polimorfismos genéticos são variantes nas sequências de bases nitrogenadas com ocorrência em pelo menos um por cento da população, podendo ser classificados em deleções e/ou inserções, também chamadas de INDELs, microsatélites, minissatélites e os polimorfismos de base única (SNPs) (HARTL, CLARCK, 2010; MULLANEY et al, 2010).

Os INDELs são polimorfismos no qual ocorre variação no número de bases devido a adição ou deleção de um ou mais nucleotídeos em uma sequência de DNA (LI et al., 2008; MILLS et al., 2006; MULLANEY et al., 2010). Esse tipo de polimorfismo é o segundo tipo de variação genética mais presente na espécie humana, ficando atrás apenas dos SNPs (MULLANEY et al., 2010).

Os microsatélites são sequências repetidas, também chamadas de STRs (*short tandem repeats*) ou repetições curtas em tandem (LITT; LUTY, 1989; TAUTZ, 1989; WEBER; MAY, 1989). De acordo com Chambers e colaboradores (2000), ainda não há um consenso sobre o tamanho que diferencia os microsatélites dos minissatélites. Contudo, Hancock (1999) considera os microsatélites como regiões de repetições curtas de um a seis pares de bases, altamente polimórficas, encontradas em procariotos e eucariotos.

Estes marcadores possuem distribuição uniforme no genoma, tanto em regiões codificantes quanto em regiões não-codificantes, apresentando um número variável de repetições entre indivíduos gerando múltiplos alelos (CHAMBERS et al., 2000; GOLDSTEIN; SCHLÖTTERER, 1999; LI et al., 2002, MATIOLLI, 2001; TAUTZ, 1989).

A taxa de mutação nos microsatélites varia de 10^{-2} a 10^{-6} por geração (ELLEGREN, 2004) e podem gerar *frameshift* (mudança do quadro aberto de leitura), modificar os níveis de expressão dos genes ou até causar a inativação do gene, modificar a função da proteína ou casualmente alterar o fenótipo. (LI et al., 2002). Apesar de encontradas em regiões codificantes e não codificantes, estas sequências são mais comuns nas regiões de UTRs ou regiões reguladoras, desta forma considera-se que sua distribuição não é totalmente aleatória (LI et al., 2002).

Os microsatélites podem ser classificados de acordo com o número de repetições: mono, di, tri, tetra, penta ou hexanucleotídica. Para Weber (1990),

estas sequências são ditas puras ou perfeitas, compostas e interrompidas, e combinações entre estes três tipos.

A ocorrência de cada tipo de repetição pode estar associada ao processo de deslizamento ou *slippage*, no qual a DNA polimerase pode inserir ou deletar bases na replicação, ou ao conteúdo GC baixo em alguns grupos (LI et al., 2002). Além, do mecanismo citado acima, outro mecanismo também pode gerar diferentes microssatélites como a permuta ou *crossing over* desigual que ocorre entre cromossomos homólogos na prófase I da meiose (FOISSAC et al., 2001).

O polimorfismo observado nos microssatélites pode ser decorrente da variação alélica no número de repetições nas sequências consideradas perfeitas, como também podem refletir mutações em regiões flangeadoras e ou sequências com repetições interrompidas (ELLEGREN, 2004; HARTL; CLARCK, 2010).

Os microssatélites apresentam padrão de herança mendeliana, co-dominantes, considerados marcadores neutros são amplamente utilizados nos estudos de variabilidade genética, em testes de paternidade, avaliação filogenética, genética forense, no mapeamento de caracteres quantitativos de importância econômica (ALVAREZ et al., 2006; HARTL, CLARCK, 2010; TAPIO et al., 2005; UZUN et al., 2006).

Os marcadores moleculares chamados de minissatélites ou locos VNTR (*Variable Number of Tandem Repeats*) são sequências repetidas em tandem de seis a 100 nucleotídeos (JEFFREYS et al., 1985). Os VNTR são locos altamente polimórficos, codominantes e multialélicos, amplamente distribuídos no genoma, usados em estudos de genética de populações, análises filogenéticas e variedades de fingerprinting (BISCOTTI et al., 2015).

Os polimorfismos no genoma, que ocorrem devido a substituições de bases, inserções ou deleções afetando apenas uma única posição no DNA ou mutações pontuais, são denominados como polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs, BUDOWLE; DAAL, 2008). No genoma humano os SNPs representam cerca de 85% dos polimorfismos (BUDOWLE, DAAL, 2008). Estes marcadores apresentam frequência superior a 1% na população, são bialélicos, codominantes e ocorrem tanto em regiões codificantes, quanto em regiões não codificantes (BUDOWLE et al., 2004; BUDOWLE; DAAL, 2008; HARTL; CLARCK, 2010).

As substituições dos SNPs podem ser transições e transversões. As transições são substituições que ocorrem quando ocorre há troca de uma base nitrogenada purina por outra purina ($A \Leftrightarrow G$) ou pirimidina por pirimidina ($C \Leftrightarrow T$) (VIGNAL et al., 2002). Já as transversões são substituições em que há troca de uma pirimidina por purina ou vice-versa ($A \Leftrightarrow C$, $A \Leftrightarrow T$, $G \Leftrightarrow C$, $G \Leftrightarrow T$) (HARTL; CLARCK, 2010; VIGNAL et al., 2002).

Além disso, as substituições podem ser silenciosas quando não ocorre mudança nos aminoácidos devido a substituições sinônimas de códons ou não silenciosa (HARTL; CLARCK, 2010; VIGNAL et al., 2002). As substituições não silenciosas alteram o aminoácido e a proteína, deste modo apresentam efeito na função dos genes ou alterações no fenótipo (HARTL; CLARCK, 2010; VIGNAL et al., 2002). Contudo, tanto os SNPs silenciosos e não silenciosos são importantes nos estudos pois podem ser importantes marcadores moleculares utilizados nos estudos de predisposição a patologias e resistência a medicamentos (HARTL; CLARCK, 2010; VIGNAL et al., 2002).

2.6.2 SNP no gene IL-4

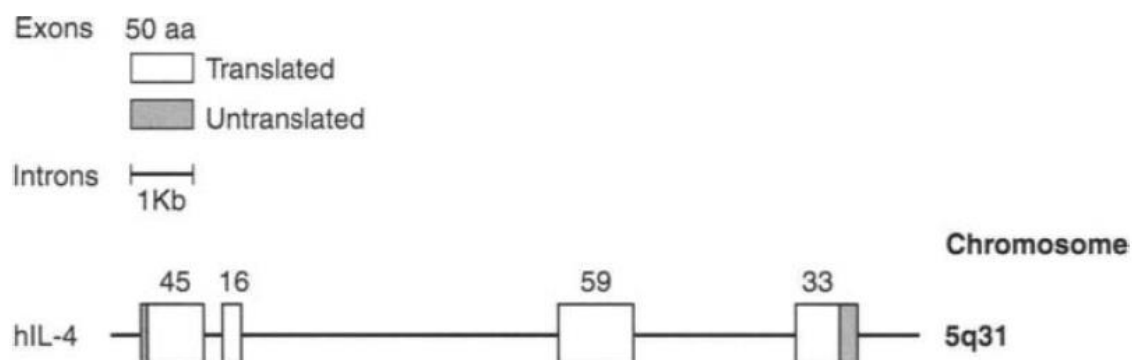
O gene da interleucina 4 (IL4), também chamado de fator B estimulante celular 1 (BSF-1), está localizado no cromossomo 5 (5q31.1) (SHI et al., 2016; STEVENS et al., 1988). É constituído por quatro éxons (com 45, 16, 59 e 33 aminoácidos, respectivamente), três íntrons (1 kb), além da região promotora (Figura 2), altamente polimórfica e que apresenta vários SNPs (MENDONÇA et al., 2015).

A IL-4 é uma citocina pleiotrópica originada de células T e de mastócitos, responsável por determinar o padrão da resposta do sistema imunológico com as células Th2, que induzem a proliferação e a diferenciação dos linfócitos B, causando vários efeitos sobre as células T e células não linfóides (STEVENS et al., 1988). A IL-4 é produzida pelas células Th2 (anti-inflamatória), contudo as células Th1 exibem uma produção mínima (MENDONÇA et al., 2015).

Determinados polimorfismos em regiões promotoras dos genes de citocinas têm sido associados a modificações no equilíbrio da cadeia as citocinas que controlam os processos inflamatórios (FITZGERALD et al., 2001). O SNP C/T (rs2243250), localizado na região promotora -590, tem sido associado a algumas

patogêneses, tais como doenças hepáticas (ZHENG et al., 2013), câncer (CHANG et al., 2015) e malária (REN et al., 2016).

Figura 2: Organização do Gene da Interleucina 4 mostrando os quatros éxons e os três íntrons flanqueados por regiões não traduzidas.

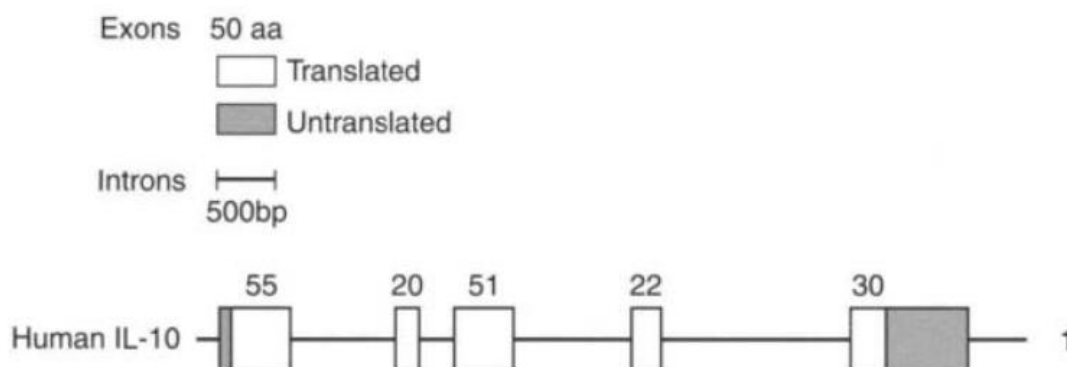


Fonte: Fitzgerald et al., 2001

2.6.3 SNP no gene IL10

O gene que codifica a interleucina 10 (IL-10; Figura 3) está localizado no cromossomo 1 (1q32.1). Essa interleucina também pode ser chamada de fator inibidor da síntese de citocinas (CSIF) ou IL 10A. É formada por cinco éxons, quatro íntrons (500 bp), mais a região promotora, com tamanho de aproximadamente 4,7 kb (TRIFUNOVIĆ et al., 2015).

Figura 3: Organização do Gene da Interleucina 10 mostrando os cinco éxons e os quatro íntrons flanqueados por regiões não traduzidas.



Fonte: Fitzgerald et al., 2001

A interleucina 10 é da família de citocinas IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28 e IL-29 (COMMINIS et al., 2008). É produzida por células dos sistemas imune (monócitos, macrófagos, linfócitos T e B), nervoso e endócrino (HOWARD et al., 1992; TRIFUNOVIĆ et al., 2015). A IL10 é uma citocina essencialmente anti-inflamatória, cuja função é inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias, estimulando as citocinas anti-inflamatórias e a multiplicação dos mastócitos, além de inibir a produção de IFN γ pelas células *natural killer* (NK) (CASSATELLA et al., 1993; POTT et al., 2007; ZHANG; AN, 2007). Deste modo a IL-10 atua regulando o sistema imune influenciando a liberação de outras citocinas, e por isso têm papel crucial na infecção por microrganismos (MOORE et al., 2001).

A IL-10 é conhecida por inibir a ativação das células T, monócitos e macrófagos, regular o crescimento e / ou diferenciação de células B, células NK, células citotóxicas T auxiliares e, mastócitos, granulócitos, células dendríticas, queratinócitos, e células endoteliais (MOORE et al., 2001).

Os níveis de citocinas variam de acordo com as necessidades do indivíduo sendo altamente dinâmico, a variação destes níveis entre indivíduos depende em parte da genética. SNPs com frequências alélicas diferenciais podem ser indicativas de atividade imunológica a longo prazo. Neste gene foram descritos SNPs -1082(G/A), -819(C/T), and -592(C/A) (MOORE et al., 2001; TRIFUNOVIĆ et al., 2015).

O rs1800896 localizado na região promotora -1082A> G, o genótipo GG foi associado a maior nível de citocina IL-10 no plasma de indivíduos saudáveis (TRIFUNOVIĆ et al., 2015). O aumento na produção de IL-10 inibi a resposta Th1 que é responsável pelo controle das infecções por protozoários, bactérias intracelulares e vírus (MACHADO et al., 2004).

Os polimorfismos nos genes ou nas regiões reguladoras dos genes de citocinas podem estar associados à quantidade de citocinas liberadas, influenciando na patogênese de diversas doenças (KHAWAR et al., 2016).

3 EPIDEMIOLOGICAL PROFILE FOR INDIVIDUALS LIVING WITH HIV/AIDS IN TREATMENT AT RECIFE CLINICS HOSPITAL

3.1 INTRODUCTION

The immune system dysfunction caused by HIV (Human Immunodeficiency Virus), AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) etiological agent, facilitates the onset of coinfections due to the reduction on T CD4+ cells (HO et al., 1995; LU et al., 2015; PERELSON et al., 1996), as tuberculosis, B and C hepatitis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, and neurological complications (CHANG et al., 2013).

With the implementation of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART), there was a mortality reduction of people living with HIV/aids (PLWHA), changing the viral course of action from lethal to a chronic condition (MIGUEL-DÍEZ et al., 2016; PALLELA et al., 1998; SAMJI et al., 2013). Since HAART is not capable of eliminate the virus, its daily use is needed, and adverse effects directly affect life quality of PLWHA, becoming a public health issue (SCHWARCZ et al., 2014; SIMMONS et al., 2013).

In Brazil, according to Health Ministry data (2016), the number of notified cases of HIV/aids, from 1980 to July 2016, were 842.710, most of them in Southeast and South (53.0% and 20.1%, respectively) of the total number of cases; in Northeast, Midwest and North regions, prevalence corresponds to 15.1%, 6.0% and 5.9%, respectively.

The compulsory notification of HIV infection diagnostics is recent (Decree 204, of February 17, 2016), thus, still there is underreporting of this condition, causing important problems as the lack of information about the epidemiology (e.g. total number of cases, behavioral influence, vulnerability, and coinfection appearance). This affects directly public policies to prevent and control this condition as well as the medication distribution (BRAZIL, 2016).

Hence, to study the epidemiological profile of PLWHA is important to the establishment of prevention and treatment strategies. This study aims to characterize the epidemiological profile of PLWHA treated in Clinics Hospital in Recife, Pernambuco, Brazil.

3.2 METHODS

This is a cross-sectional observational epidemiological study, collecting data with questionnaire interviews and medical records analysis, conducted at Clinics Hospital in Recife, Pernambuco, Brazil, throughout a four-month period. This study was approved by the Ethics and Research in Humans Committee of Universidade Federal de Pernambuco (CAAE report: 23569513.3.0000.5208).

The study followed the ethical principles from the Decree 466/12 of Brazilian National Health Council; all participants were informed about the research and were asked to participate. Those who accepted the invitation signed an Informed Free Consent were HIV-positive.

Data collection were conducted in two moments. First, there was the interview by filling a questionnaire with social-demographic, clinical and epidemiologic profile questions. At another point, these patients' medical records were analyzed in search for the coinfections and to confirm the data provided in the questionnaire.

Data were placed using Microsoft® Excel® for statistical analysis of absolute and relative frequency, coinfection prevalence rate. Variable such as gender, age, marital status, scholarship, HAART use and coinfection also were analyzed.

3.3 RESULTS

The sample were composed by 418 PLWHA, mean age of 47 years old, most men (52.2%) and single (~51.0%), with complete elementary school scholarship (43.4%). As to viral infection, the mean time of HIV diagnostics were 12 years, and being under HAART for 11 years, such therapy is used by ~95.0% of patients (Table 1).

Table 1: Sample characterization

Variable (n= 418)	mean $\pm$ SD (Min-Max)
Age (years old)	47 $\pm$ 10.92 (19-86)
Viral knowledge time (years)	12 $\pm$ 5.68 (3-29)
HAART Time (anos)	11 $\pm$ 5.64 (0-22)
Variable (n= 418)	n (%)
Male	218 (52.15)
Female	200 (47.85)
Single	213 (50.96)
Married	137 (32.78)
Divorced	41 (9.81)
Widowed	22 (5.26)
Civil state not informed	05 (1.20)
Graduation	58 (13.94)
High School	162 (38.65)
Elementary School	182 (43.43)
Illiterate	17 (3.98)
HAART therapy use	397 (94.98)
No HAART	21 (5.02)

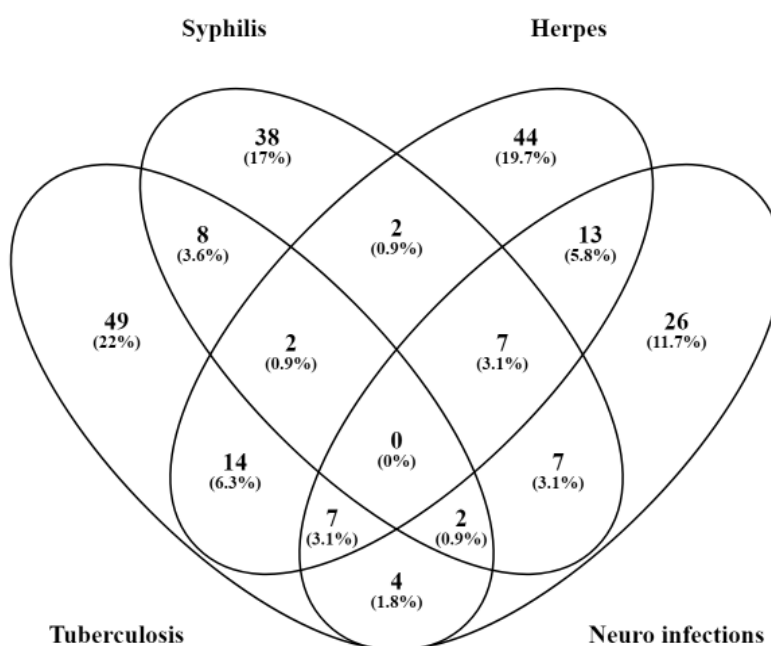
The coinfections were present in 87.1% of patients and herpes (21.3%), tuberculosis (20.6%), syphilis (15.8%) and neurological infections (15.8%) the most important. In the tuberculosis cases, 63.6% were pulmonary, 20.1% were extrapulmonary and 9.3% were disseminated (Table 2).

Table 2: Coinfections

Variable (n= 418)	n (%)
Herpes	89 (21.29)
Tuberculosis	86 (20.57)
Pulmonary Tuberculosis	59 (68.60)
Extrapulmonary Tuberculosis	19 (22.09)
Disseminated Tuberculosis	08 (9.30)
Syphilis	66 (15.79)
Neurological Infections	66 (15.79)
Others	57 (13.64)

Checking the combinations of coinfections, tuberculosis and herpes, presented by 14 (6.3%) of the patients, are noteworthy; herpes and neurological infections diagnosed in 13 (5.8%) patients; syphilis and neurological infections with 7 (3.1%) patients, values also found in the incidence of three coinfections, tuberculosis, herpes and neurological infections; syphilis, herpes, and neurological infections (Figure 4).

Figure 4: Diagram of venn showing the coinfections presented



3.4 DISCUSSION

In Brazil, according to the Health Ministry (2016), the highest prevalence of PLWHA is between 25 and 39 years old for both sexes. However, in Recife (PE) the highest prevalence is found between 25 and 49, with the amplitude ranging between 19 and 86 years old (BRAZIL, 2015). A similar study in other state from Brazilian Northeast (Bahia) showed a higher prevalence of PLWHA between 30 and 40 years old (AMARAL et al., 2017). This can be justified due to the underreporting of cases all over the country what may be the reason for not having a real profile for this population (GONÇALVES et al., 2008).

The data from Health Ministry (2016) show a higher prevalence in men (65.1%), like the findings of this study and those of Kamali et al. (2016) and Pati et al. (2017). However, there is no consensus about these results since in a study in Africa (RENIERS et al., 2016) showed a higher prevalence of infected women (88%). So, these findings point to cultural aspects as more important factors the gender in the PLWHA profile.

The analysis of the marital status indicated higher prevalence of PLWHA among singles, the same observed by other authors, a fact that is associated to the higher chance for singles to have multiple partners, what may lead to sexually transmitted infections (KPSOWA, 2013; LEMOS et al., 2012; STERLING et al., 2011; WORODRIA et al., 2012). Nishijima and colaborations (2014) also found a higher prevalence of HIV infection in single men, and in this study a higher number of contamination was observed in men who have a relationship with another man, a variable not controlled in the present study.

Regarding to scholarship, the data from the 2016 epidemiological bulletin from the Health Ministry says that 47.8% of PLWHA reached the elementary school, similar to the findings of Reis and Melo (2016). There are findings (STEINERT et al., 2016) that show correlation between poverty and HIV infection, and the scholarship and residence placement (urban or countryside) as influencing factors in the prevalence infection, like our findings.

The main coinfections in PLWHA are tuberculosis, toxoplasmosis, criptococosis, cytomegalovirosis, hepatitis (B and C), and syphilis (LAUREN et al., 2016). However, toxoplasmosis, cytomegalovirosis and syphilis are the infections most common to affect the central nervous system of immunocompromised individuals, leaving sequels and increasing Aids mortality rate, becoming extremely severe for these patients (HEALTH MINISTRY, 2016; LAUREN et al., 2016; PATI et al., 2017). In our study, a high frequency in coinfection like tuberculosis, hepatitis B and syphilis was observed, which are consistent with previous findings.

We believe that PLWHA profile must account for cultural and geographic aspects (CHENG, 2017) that may lead to the prevalence of the condition in several places. The evidence found in the present study suggest

that, in our sample, PLWHA are single young men with low scholarship and the main coinfections found were herpes and tuberculosis. So, it is suggested to adopt preventive measures by the government to achieve this population. It is also suggested that programs directed to early detection and treatment of HIV-related coinfections must be instated together to create a more reliable profile of this population.

4 CORRELATION OF IL-10 AND IL-4 GENE POLYMORPHISM WITH NEUROLOGICAL INFECTIONS IN PEOPLE LIVING WITH HIV/AIDS.

4.1 INTRODUCTION

HIV infection leads to reduction in T CD4 cells and malfunction of antigen presenting cells, facilitating the development of concomitant infections ¹. In about 30% of the cases, HIV infection manifests as neurological complication due to direct action of HIV, as well as opportunistic infections caused by bacteria, protozoan and another virus (STURDEVANT et al., 2015). The high prevalence of neurological infections may be justified since HIV presents tropism by Central Nervous System (CNS, TOMPKINS et al., 2016). Thus, HIV infects the CNS on the initial infection through the myeloid tissue and establishes the infection on the perivascular microglia and macrophages (GOUGEON et al., 2015). Additionally, it is known that CNS has protective barriers (e.g. hematoencephalic barrier) that make harder the crossing by antiretroviral drugs, turning the CNS into an important viral reservoir (MCARTHUR et al., 2003).

The inflammation mechanisms on CNS in people living with HIV/aids (PLHA) are not completely known. Innate and adaptive immune systems inhibit the microorganism caused infections, and promote the repair and regeneration of CNS (GOUGEON et al., 2015). The immune system acts directly on the neuroinfections control through cell-mediated immunity, and the macrophages are activated by proinflammatory cytokines that are modulated by anti-inflammatory cytokines (PASTUSZCZAK et al., 2013).

The cytokines are used on the defense control against viral infections acting directly on viral replication or, indirectly, on the immune system response pattern (MOORE et al., 2001). Anti-inflammatory Th2 cytokines, interleukin 4 (*IL-4*) and interleukin 10 (*IL-10*), were implicated on the autoimmune diseases related to the CNS (BETTELLI et al., 1998). These cytokines are also being associated to the chronicity of microorganism caused infections, low levels of cytokines inhibit Th1 response that act on the suppression of pathogenic caused infections (WEIDEN et al., 2016).

Cytokines may act as pro or anti-inflammatory, regulating immunological function (KEDZIERSKA; CROWE, 2001). Several studies demonstrated

(PASTUSZCZAK et al., 2013) that PLHA may produce different amounts of cytokines, depending on what polymorphisms are present on the coding genes. On HIV infection, there is an intense immune activation and consequent release of many cytokines (e.g. TNF α , IL-10 e IL-4, KEDZIERSKA; CROWE, 2001).

IL-4 gene is located on chromosome 5 (5q31.1, SHI et al, 2016) and consists of four exons, three introns and the promoting region, highly polymorphic presenting several SNPs already described (MENDONÇA et al., 2008). IL-4 is a pleiotropic cytokine originated from T cells and mastocytes, responsible to determine the response pattern of the Th2 cells, which induces the proliferation and differentiation of B cells, and having several effects over T and non-lymphoid cells (FITZGERALD et al., 2001). SNP rs2243250, located on the promoting region -589C>T of the IL-4 gene, has been associated to some diseases as liver dysfunctions, cancer (ZHANG et al., 2013) e malaria (CHANG et al., 2016).

IL-10 coding gene is located on the long arm of chromosome 1 (1q31-1q32), formed by five exons and three introns (CHANG et al., 2016). IL-10 is an essentially anti-inflammatory cytokine and its main function is to inhibit the production of proinflammatory cytokines. This action stimulates anti-inflammatory cytokines and mastocytes proliferation, also inhibiting the production of IFN by the natural killer cells (NK, ZHANG et al., 2013) Thus, IL-10 acts on immune system regulation interfering on the release of other cytokines, a crucial role on the microorganism infection (MOORE et al., 2001) IL-10 is found at high levels in some infections, facilitating the microorganisms' persistence, and it has been associated to the progression of HIV and to the development of neurosyphilis. Polymorphisms onto the promoting region (e.g. -1082 [GG] an -592[CC]) of IL-10 gene were associated to the increase of its production in neurosyphilis patients, demonstrating its meaning to the pathogenesis of this infection (PASTUSZCZAK et al., 2013).

Genetic polymorphisms from the host seem to be responsible for almost 25% of the differences observed on the HIV control profile on infected individuals (SHARMA et al., 2001) . Pastuszczak and collaborators (2013) pointed out that SNPs on regulatory cytokine genes may influence the susceptibility to neurological infections. The production of IL-4 and IL-10 were already associated to autoimmune neurological diseases (e.g. multiple sclerosis, encephalomyelitis). The polymorphisms on the genes or in the regulatory regions of cytokines gens

may be associated to the quantity of released cytokines, influencing in the pathogenesis of several diseases (KHAWAR et al., 2016) Therefore, the present study aimed to correlate *IL-4* (rs2243250) and *IL-10* (rs1800896) gene polymorphisms with the occurrence of neurological infections in PLHA in the Brazilian Northeast.

4.2 METHODS

4.2.1 Sample and experimental design

This is a retrospective cohort study, in which the sample was recruited in the Infectious and Parasite Diseases ambulatory in the Clinics Hospital of Universidade Federal de Pernambuco (DIP-HC / UFPE), in Recife, Pernambuco, Brasil. The study was approved by the Research Ethics Committee from UFPE (Process 481.260). PLHA from both sexes were included, age ranging from 18 and 75 years old, using highly active antiretroviral therapy (HAART) and agreed on participate voluntarily of the study by signing the free consent term.

After the sample trial on DIP-HC/UFPE, 346 individuals fitted in the inclusion criteria. There were 203 males (58.67%). The sample average age was 45.0 ± 10.6 years old, with positive diagnostic for HIV/aids 9.8 ± 4.6 years ago and under HAART at 8.6 ± 5.4 years. After being included on the study, history of neurological infections was obtained from medical records. From this samples, two Case and Control association studies were conducted as described on Table 1.

Table 1: Association studies characterization of people living with HIV/aids, with or without neurological infection.

Study 1		Study 2	
Case (CA1)	Control (CO2)	Case (CA2)	Control (CO2)
PLHA with neurological infection	PLHA without neurological infection	PLHA with two or more neurological infection	PLHA with one neurological infection
64	282	8	56

4.2.1 Polymorphism genotyping of *IL-10* and *IL-4* genes

5 mL of venous blood from the participants were collected in a EDTA (Ethylenediamine tetra acetic acid) to extract genomic DNA following mini-salting

out protocol (MILLER et al., 1998) Extracted DNA was quantified using spectrophotometer (260nm/280nm) and then diluted, from its initial concentration to a final concentration of 50 ng/ μ L.

Real time PCR were conducted using Taqman® Applied Biosystems probes *IL-10* C_1747360_10 (rs1800896; -1082 A/G) and *IL-4* C_16176216_10 (rs2243250; -589 C/T), following an adapted manufacturer protocol (5 μ L Master mix universal 2x; 0.5 μ L Taqman® probe 20x snp genotyping Assays; 3.5 μ L ultrapure nuclease free water; 1 μ L of DNA at 50 ng; to a final volume of 10 μ L). Real time PCR cycle was under following conditions: 50 °C for 2 minutes; 95 °C for 10 minutes; and 40 repetitions of 95 °C for 15 seconds and 60 °C for 1 minute. Fluoresce detection were made by 7300 Real-Time PCR (Applied Biosystems) at each amplification and the profiles were analyzed by Sequence Detection Software (SDS) v1.3 (Applied Biosystems).

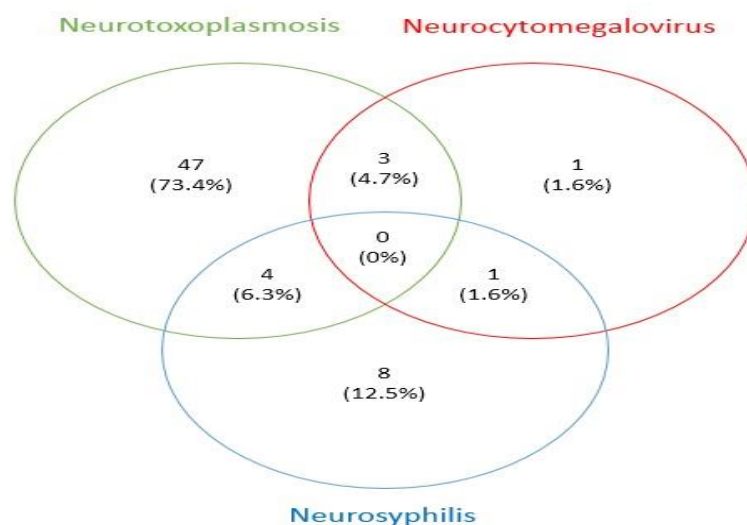
4.2.3 Statistical analysis

SNPStats *software* were used to calculate allelic and genotypic frequencies, and Hardy-Weinberg equation, as well as the association case and control association study, using logistical regression analysis to determine the *odds ratio* (OR) and the *p-value* of the association. To this study, the significance level was 5% ($\alpha > 0,05$).

4.3 RESULTS

From the 346 patients that participate in this study, 18.5% of them had at least one neurological infection, case group (CA1); among them, only 12.5% were coinfecting with more than one neurological infection (CA2), 6.3% with neurosyphilis / neurotoxoplasmosis, 4.7% with neurocytomegalovirus / neurotoxoplasmosis and 1.6% with neurocytomegalovirus / neurosyphilis. No individual was found with the three coinfections at the same time (Figure 5).

Figure 5: Venn Diagram displaying neurological coinfections in people living with HIV/aids.



All 346 patients were genotyped for *IL-4* (rs2243250) and *IL-10* (rs1800896) genes SNPs. In the first association study, we observed that the frequencies of alleles C and T of *L-4* gene for the total population were 0.64 (C) and 0.36 (T), respectively. For Control group (C01), the frequencies for C and T were 0.63 and 0.37 while in the Case group were (CA1), 0.66 (C) and 0.34 (T). The observed genotypic frequencies (Table 4) are at Hardy-Weinberg equilibrium for total population, as well as to the CA1 and CO1 subgroups. There were no significant association between *IL-4* genotypes and the occurrence of neurological infection in PLHA (Table 4).

Table 4: Genotype frequency for *IL-4* gene in people living with HIV/aids with neurological infection (case group) and people living with HIV/aids without neurological infection (control group).

Genotype	Total	CA1	CO1	OR (95% CI)	P-value
C/C	141 (41%)	28 (43.8%)	113 (40%)	1.00	0.8
C/T	160 (46%)	29 (45.3%)	131 (46.5%)	0,89 (0.50-1.59)	0.8
T/T	45 (13%)	7 (10.9%)	38 (13.5%)	0,74 (0.30-1.84)	0.8
Total	346(100%)	64(100%)	282(100%)		

p < 0.05 – statistically significant

IL-10 gene allelic frequencies for total population were 0.68 (A) and 0.32 (G). For control group (CO1), A and G frequencies were 0.70 and 0.30, respectively while in case group (CA1), 0.64 (A) and 0.36 (G). Genotypic frequencies observed in the population are presented in Table 5. Genotypic frequencies are at Hardy-Weinberg equilibrium for subgroups Case and Control, however is not in equilibrium in the total population. There were no significant association between *IL-10* genotypes and neurological infection in PLHA.

Table 5 – Frequency of *IL-10* genotypes gene in people living with HIV/aids with neurological infection (case group) and people living with HIV/aids without neurological infection (control group).

Genotype	Total	CA1	CO1	OR (95% CI)	P-value
A/A	173 (50%)	30 (47%)	143 (51%)	1.00	0.35
A/G	128 (37%)	22 (34%)	106 (37%)	0.99 (0.54-1.81)	0.35
G/G	45 (13%)	12 (19%)	33 (12%)	1.73 (0.8-3.74)	0.35
Total	346 (100%)	64 (100%)	282 (100%)		

p < 0.05 – statistically significant

In the study 2, *IL-4* allelic frequencies in the total population were 0.66 (C) and 0.34 (T). For control group (CO2), the allelic frequencies for C and T were 0.68 and 0.32, respectively, while in case group (CA2), 0.56 (C) and 0.44 (T). These results are presented on Table 6. The analysis of the *IL-4* showed that individuals with CT genotype displayed a predisposition to the development of neurological disease (OR 10.73 CI 1.20-95.85, $p = 0.0093$; Table 6). These frequencies are in accordance to Hardy-Weinberg principal to the total population, as well as subgroups CA2 and CO2.

Table 6: Frequency of *IL-4* genotype on people living with HIV/aids with two neurological infections (case group - CA2) and people living with HIV/aids with just one neurological infections (control group - CO2).

Genotype	Total	CO2	CA2	OR (95% CI)	P-value
C/C	28 (43.0%)	27 (48.2%)	1 (12.5%)	1.00	-
C/T	29 (46.2%)	22 (39.3%)	7 (87.5%)	10.73 (1.20-95.85)	0.009*
T/T	7 (10,8%)	7 (12,5%)	0 (0%)	1	-
Total	64 (100%)	56 (100%)	8(100%)		

p < 0.05 – statistically significant

The results of study 2 for *IL-10* gene demonstrated that allelic frequencies in the total population were 0.64 (A) and 0.36 (G). For the control group (CO2), the frequencies A and G were 0,61 and 0.39, respectively, while in the case groups (CA2), 0.88 (A) and 0.12 (G). These frequencies are presented on table 7. The frequencies are in accordance to the Hardy-Weinberg equilibrium for both total population as well as to subgroups CA2 and CO2. There was no significant association between *IL-10* genotypes and the occurrence of neurological infections in PLHA.

Table 7: Frequency of *IL-10* genotype on people living with HIV/aids with two neurological infections (case group - CA2) and people living with HIV/aids with just one neurological infections (control group - CO2).

Genotype	Total	CO2	CA2	OR (95% CI)	P-value
A/A	30 (47%)	24 (42.9%)	6 (75%)	1.00	0.068
A/G	22 (34%)	20 (35.7%)	2 (25%)	0.34 (0.06-1.98)	0.068
G/G	12 (19%)	12 (21.4%)	0 (0%)	0.00	0.068
Total	64(100%)	56(100%)	8 (100%)		

p < 0.05 – statistically significant

4.4 DISCUSSION

Several studies (LI et al., 2013) state that the importance of neurological infections depends directly of the immune response. The stimulation of the adaptative system begins with a quick activation of pro-inflammatory cytokines stimulating the defense against microbial infection and promoting inflammation that is controlled by an anti-inflammatory response (ABBAS, 2017). The individuals may present different levels of cytokines expressions associated to their respective genetical profiles (CHAGAS et al., 2013). There were evaluated the possible influence of genetic factors on the cytokine production in PLHA and it is suggested that the genetic polymorphisms may affect cytokine production and influence in the clinical situation of diseases, making the persistence of certain microorganisms inducing infectious processes (LI et al., 2013).

We evaluated the possibility that *IL-4* (rs2243250; -589 C/T) e *IL-10* (rs1800896; -1082 A/G) gene polymorphisms influence on the development of neurological infections associated to HIV. Our data do not show any difference between allelic and genotypic frequencies when we evaluated PLHA with (CA1) and without neurological infections (CO1). However, the second study, that included PLHA with one neurological infection (CO2) and PLHA with more than one neurological infection (CA2), the results showed a significant association between the *IL-4* -589 (genotype C/T) gene polymorphism and CA2 group.

IL-4 has its paper very well established in allergenic processes (GANDINI et al., 2005) knowing that this cytokine also influences in neurological diseases as Alzheimer, multiple sclerosis and multiple glioblastoma (YU et al., 2017). Marousi and colleagues (MAROUSHI et al., 2011) demonstrated that -589 C/T *IL-4* polymorphism may exert influence in strokes relapses, independently of conventional risk factors. The same polymorphism has been already associated to the increase in *IL-4* synthesis making it more susceptibility to subacute sclerosing panencephalitis (INOUE et al., 2011). We identified for the first time in this population, a possible association of -589 C/T *IL-4* polymorphisms in PLHA with neurological coinfections. Furthermore, some studies (Yadav et al., 2007) demonstrated that *IL-4* cytokine has its role in neuroprotection, in inflammatory processes reduction, and in the induction of microglial death which facilitates the infection by microorganisms, the same results we found.

Pastuszczak and colleagues (2013), found high levels of *IL-10* in patients with neurosyphilis associated GG (-1082) and CC (-592) genotype, suggesting that mutations on the regulatory cytokines may influence the susceptibility to neurological infections. In another study conducted with African natives (NAICKER et al., 2009) AG (-1082) e CA (-592) *IL-10* polymorphisms seemed to inhibit HIV-1 replication, as well as the promoting viral persistence inactivating immunity. So, *IL-10* seems to be associated to the susceptibility and to the prognostics of HIV-1 infection, but the effects are different depending of the phase of viral infection and the type of the infectious agent. It is known the neurological commitment is associated to higher viral charge and immune system inability to stop infectious processes (BAMBA et al., 2017) However, these studies did not find association between the polymorphisms and the development of pathogen-caused neurological diseases. It is possible that one viral strain is not sufficient to do that.

The allelic frequencies in this study for *IL-4* gene of C 0.64 and T 0.36, are similar to those found in American natives, Europeans and Southern Asians and the wild allele of *IL-10* gene is more frequent in world population (AUTON et al., 2015), same result that we have found.

PLHA has higher probability of syphilis, cytomegalovirus, toxoplasmosis and, consequently, their neurological complications (MATINELLA et al., 2015) Learning about the genetic influence in the neurological infections, this study demonstrated *IL-4* gene CT (-589) polymorphism leads to a susceptibility to develop more than one neurological infection on people living with HIV/aids. These results may lead to a broader comprehension of the physiopathology of neurological in PLHA. Furthermore, these findings may encourage the use of genetic polymorphism on the detection for the susceptibility of neurological infections in PLHA and contribute to a precocious preventive treatment to these people.

5 DISCUSSÃO GERAL

No ano de 2016 foram notificados 37.884 casos de pessoas infectadas pelo o HIV no Brasil e as regiões com maiores incidências são: Sudeste (41,6%), Nordeste (20,3%) e Sul (20,3%, BRASIL, 2017). Os dados do Ministério da Saúde mostram a maior prevalência da infecção por HIV em homens (Brasil, 2015a). Nosso estudo epidemiológico incluiu 418 pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA),

com idade média de 47 anos, a maioria homens (52,2%) e solteiros (~ 51,0%), com ensino fundamental (43,4%); os nossos achados corroboram com dados do Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde, apesar de haver variação do perfil epidemiológico em alguns estados como a Bahia-NE, em que a prevalência ocorre entre pessoas com 30 a 40 anos (AMARAL et al., 2017). A falta de um perfil real para a população brasileira pode ser decorrente de subnotificação de casos (GONÇALVES et al., 2008).

Nossos dados, mostraram alta prevalência de coinfeção com tuberculose, toxoplasmose e sífilis. Segundo Lauren e colaboradores, PVHA são mais susceptíveis a coinfeções como tuberculose, toxoplasmose, criptococosis, citomegalovirose, hepatite (B e C) e sífilis (LAUREN et al., 2016). Entretanto, algumas delas podem levar a quadro clínico mais severo (e.g. toxoplasmose, citomegalovirose e sífilis) que são passíveis de causar infecções que afetam o sistema nervoso central de indivíduos imunocomprometidos. Como consequência temos as sequelas e o aumento da incidência da mortalidade associada a Aids (LAUREN et al., 2016; PATI et al., 2017).

A região geográfica e as questões culturais podem interferir no perfil epidemiológico das PVHA (CHENG, 2017) possibilitando a flutuação das prevalências das diversas coinfeções que podem acometer as PVHA nas diferentes regiões. Os nossos dados mostram que o perfil de PVHA da nossa região são homens jovens, solteiros, com baixa escolaridade.

Com relação aos dados genéticos, foram analisados SNPs nos genes *IL-4* e *IL-10*. O SNP rs2243250, localizado na região promotora -589C>T do gene *IL-4*, tem sido associado a algumas patologias, tais como doenças hepáticas (ZANG et al., 2013), câncer e malária (CHANG et al., 2016). Estudos apontam que o perfil genético do indivíduo influencia na resposta imunológica devido a presença de polimorfismos nos genes das citocinas que podem induzir diferentes níveis de expressão das citocinas (CHAGAS et al., 2013). Essas alterações na produção das citocinas estão associadas a gravidade das infecções neurológicas já que esses processos dependem diretamente da resposta imunológica (LI et al., 2013; MOORE et al., 2001; PASTUSZCZAK et al., 2013).

Sabe-se que as PVHA têm maior susceptibilidade a infecções neurológicas decorrente da reativação de microrganismos patogênicos que normalmente não causam doenças e ou sequelas em indivíduos saudáveis (MATINELLA et al.,

2015). Em nosso estudo foi identificado pela primeira vez nesta população, uma associação do polimorfismo -589 C/T *IL-4* em pessoas PVHA com mais de uma coinfeções neurológicas causadas por microrganismos. Ademais, estudos demonstram que a citocina *IL-4* tem seu papel associado à neuroproteção, com redução de processos inflamatórios, coincidindo com os resultados aqui apresentados (LI et al., 2013; YADAV et al., 2007).

Já o SNP rs1800896 localizado na região promotora -1082 A>G do gene *IL-10*, é encontrada em altos níveis em algumas infecções favorecendo a persistência dos microrganismos, tendo sido associada à progressão do HIV e ao desenvolvimento da neurosífilis. Polimorfismos na região promotora (e.g. -1082 [GG] e -592[CC]) do gene *IL-10* foram associados com o aumento da sua produção em pacientes com neurosífilis, evidenciando a sua importância na patogênese dessa infecção (PASTUSZCZAK et al., 2013). Contudo, no presente estudo não foi encontrada associação entre os polimorfismos e o desenvolvimento de doenças neurológicas causadas por agentes patogênicos.

6 CONCLUSÕES

A análise epidemiológica da população de PVHA permitiu identificar a prevalência do HIV/aids entre pessoas entre 25 a 49 anos, homens, solteiros, com baixa escolaridade. Contudo, esses dados se modificam de acordo com a região sendo influenciado por fatores culturais. Indivíduos solteiros estão mais vulneráveis a infecção pelo HIV já que nessas pessoas é mais comum a presença de múltiplos parceiros, favorecendo a infecções sexualmente transmissíveis. Podemos verificar também que as principais coinfeções nas PVHA são tuberculose, hepatite B e sífilis.

Nossa análise genética identificou uma associação do polimorfismo no gene *IL-4* CT (-589) e a susceptibilidade ao desenvolvimento de mais de uma infecção neurológica em pessoas com HIV/aids. Os resultados obtidos com *IL-4* podem levar a uma compreensão sobre a fisiopatologia das doenças neurológicas em PVHA.

A análise aqui realizada para o polimorfismo AG (-1082) no gene *IL-10* não mostrou associação com as doenças neurológicas.

Os resultados obtidos sugerem que polimorfismos no gene *IL-4* podem influenciar na incidência de coinfeções neurológicas desenvolvidas pelas PVHA, indicando seu possível uso como biomarcador para susceptibilidade a complicações neurológicas em PVHA.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. H. I. V. *Imunologia celular e molecular*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- ABBOTT, N. J. et al. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiology of Disease*, v. 37, n. 1, p. 13-25, 2010
- ALLERS, K. et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 Δ 32/ Δ 32 stem cell transplantation. *Blood*, v. 117, n. 10, p. 2791-2799, 2011.
- AMARAL, A.G. et al. An overview of the molecular and epidemiological features of HIV-1 infection in two major cities of Bahia state, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 112, n. 6, p. 411-418, 2017.
- AN, P.; WINKLER, C.A. Host genes associated whit HIV/AIDS: advances in gene discovery. *Trends Genet*, v. 26, n. 3, p. 119-131, 2010.
- ANANWORANICH, J.; DUBÉ, K.; CHOMONT, N. How does the timing of antiretroviral therapy initiation in acute infection affect HIV reservoirs? *Current Opinion in HIV and AIDS*, v. 10, n. 1, p.18-28, 2015.
- ARRILDT, K. T.; JOSEPH, S. B.; SWANSTROM, R. The HIV-1 Env Protein: A Coat of Many Colors. *Current HIV/AIDS Reports*, v. 9, n.1, p. 52–63, 2012.
- ASHORN, P. et al. An inhibitor of the protease blocks maturation of human and simian immunodeficiency víruses and spread of infection. *Proceedings of the National Academy of Science*. v. 87, p.7472-7476, 1990.
- AUTON, A. et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*, v. 526, n. 7571, p. 68-74, 2015.
- BAMBA, S. et al. Impact of alternative treatment approach for cerebral toxoplasmosis among HIV/AIDS patients from a resource-poor setting in Burkina Faso. *Annals Parasitology*, v. 63, n. 3, p. 173-181, 2017.
- BARMANIA, F.; PEPPER, M. S. C-C chemokine receptor type five (CCR5): An emerging target for the control of HIV infection. *Applied and Translational Genomics*, v. 2, n. 3, p. 3-16, 2013.
- BARRÉ-SINOUSSE, F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovírus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* v. 200, n. 4599, p. 868-871, 1983.
- BASTOS, F. I. Taxas de infecção de HIV e sífilis e inventário de conhecimento, atitudes e práticas de risco relacionadas às infecções sexualmente transmissíveis entre usuários de drogas em 10 municípios brasileiros. Relatório técnico entregue ao Departamento de DST-AIDS e Hepatites Virais, 2009

- BASTOS, T. C. et al. Syphilis associated with paretic neurosyphilis mimicking Reiter's syndrome in HIV-infected patients. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 90, n. 3, p. 212-215, 2015.
- BENITO, N. et al. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *European Respiratory Journal*, v. 39, n. 1, p. 730-745, 2012.
- BETTELLI E. et al. IL-10 is critical in the regulation of autoimmune encephalomyelitis as demonstrated by studies of IL-10- and IL-4-deficient and transgenic mice. *The Journal of Immunology*, v. 161, n. 7, p. 3299-3306, 1998.
- BERTHET-COLOMINAS, C. et al. Head-to-tail dimers and interdomain flexibility revealed by the crystal structure of HIV-1 capsid protein (p24) complexed with a monoclonal antibody Fab. *The EMBO Journal*, v. 18, n. 5, p. 1124–1136, 1999.
- BONNET, F. et al. Determinants of clinical progression in antiretroviral-naïve HIV-infected patients starting highly active antiretroviral therapy. *Aquitaine Cohort, France, 1996-2002. HIV Medicine*, v. 6, n. 3, p. 198-205, 2005.
- BRASIL. História da aids. Ministério da Saúde: Brasília, DF. 2013.
- BRASIL. Boletim Epidemiológico – HIV/aids. Ministério da Saúde: Brasília, DF. 2015a.
- BRASIL. Boletim Epidemiológico – Sífilis. Ministério da Saúde: Brasília, DF. 2015b.
- BRASIL. Boletim epidemiológico HIV/aids. Ministério da saúde: Brasília, DF. 2016.
- BRASIL. Boletim Epidemiológico – Sífilis. Ministério da Saúde: Brasília, DF. 2017.
- BRENCHLEY, J. M. et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *Journal of Experimental Medicine*, v. 200, n. 6, p. 749-759, 2006.
- BRITT, W. Manifestations of human cytomegalovirus infection: proposed mechanisms of acute and chronic disease. *Human Cytomegalovirus*, v. 325, p. 417-470, 2008.
- BULAT-KARDUM, L. J. et al. Detecting the Community Structure and Activity Patterns of Temporal Networks: A Non-Negative Tensor Factorization Approach. *PLoS One*, v. 9, n. 1, p. e86028, 2014.
- BUSHMAN, F. D.; FUJIWARA, T.; CRAIGIE, R. Retroviral DNA integration directed by HIV integration protein in vitro. *Science*, v. 249, n. 4976, p. 1555-1558, 1990.
- CALIN, R. et al. Role of genotype G hepatitis B virus mixed infection on the progression of hepatic fibrosis in HIV positive patients over 5 years of follow-up. *Journal of Clinical Virology*, v. 58, n. 2, p. 408-414, 2013.

CAMPOS, F. A. et al. Incidence of congenital toxoplasmosis among infants born to HIV-coinfected mothers: case series and literature review. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 18, n. 6, p. 609-617, 2014.

CAPON, D. J., WARD, R. H. The CD4-gp120 interaction and AIDS pathogenesis. *Annual Review of Immunology*, v. 9, n. 4, p. 649-678, 1991.

CASSATELLA, M. A. et al. Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 beta in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide. *Journal of Experimental Medicine*, v. 178, n. 6, p. 2207–2211, 1993.

CENTER FOR DISEASE CONTROL – CDC. *Pneumocystis Pneumonia - Los Angeles. Morbidity and Mortality. Weekly Report*, v. 31, n. 21, p. 1-3, 1981.

CHADHA, K. C. et al. Interferons and interferon inhibitory activity in disease and therapy. *Experimental Biology and Medicine*, v. 229, n. 4, p. 285-90, 2004.

CHAGAS, B. S. et al. An interleukin-10 gene polymorphism associated with the development of cervical lesions in women infected with Human Papillomavirus and using oral contraceptives. *Infect Genet Evol*, v. 19, n. 10, p. 32-37, 2013.

CHAN, D. C. et al. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell*, v. 89, n. 2, p. 263-273, 1997.

CHANG, C. C. et al. HIV and co-infections. *Immunological Reviews*, v. 254, n. 1, p. 114–142, 2013.

CHANG, W. S. Contribution of Interleukin-4 Genotypes to Lung Cancer Risk in Taiwan. *International Journal of Cancer Research and Treatment*, v. 35, n. 11, p. 6297-6301, 2015.

CHANG, M. T. et al. Identifying recurrent mutations in cancer reveals widespread lineage diversity and mutational specificity. *Nature Biotechnology*, v. 34, n. 2, p. 155 – 163, 2016.

CHAUVEAU, L. et al. HIV-2 infects resting CD4+ T cells but not monocyte-derived dendritic cells. *Retrovirology*, v. 12, n. 2, p. 1-13, 2015.

CHEN, J. J. et al. Prevalence of hepatitis B and C in HIV-infected patients: a meta-analysis. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*, v. 10, n. 2, p. 122-127, 2011.

CHEN, D.G. Comparing geographic area-based and classical population-based incidence and prevalence rates, and their confidence intervals. *Preventive Medicine Reports*, v. 7, n. 1, p.116-118, 2015.

- CHEW, W. K. et al. *Toxoplasma gondii*: determination of the onset of chronic infection in mice and the in vitro reactivation of brain cysts. *Experimental Parasitology*, v. 130, n. 1, p. 22–25, 2012.
- CHIN, J. *Manual de controle das doenças transmissíveis*. Artmed, 2002.
- COELHO-CASTELO, A. A. M. Resposta imune a doenças infecciosas. *Medicina (Ribeirão Preto, online)*, v. 42, n. 2, p. 127-42, 2009.
- COFFIN, J. et al. What to call the AIDS vírus?. *Nature*, v. 321, n. 1, p. 10, 1986.
- COFFIN, J. M. Structure and Classification of Retrovírus. *The Retroviridae*, v. 1, n. 1, p. 19-49, 1992.
- COFFIN, J. M.; HUGHES, S. H.; VARMUS, H. E. *Retrovírus*. 1 sd. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997.
- COHEN, M. S. et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *New England Journal of Medicine*, v. 365, n. 6, p. 493-505, 2011.
- COMMINS, S.; STEINKE, J. W.; BORISH, L. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. *Journal of Allergy Clinical Immunology*, v. 121, n. 5, p. 1108-1111, 2008.
- CRESSEY, T. R.; LALLEMANT, M. Pharmacogenetics of antiretroviral drugs for the treatment of HIV-infected patients: an update. *Infection, Genetics and Evolution*, v. 7, n. 2, p. 333-342, 2007.
- CONTENTO, R. L. et al. CXCR4-CCR5: a couple modulating T cell functions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 105, n. 29, p. 10101-10106, 2008.
- CRAMPIN, S.; GAO, Y.; BUKITS, J. A review of retrospective stress-forecasts of earthquakes and eruptions. *Physics of the Earth and Planetary Interiors*, v. 245, n. 8, p. 76-87, 2015.
- CURFS, J. H.; MEIS, J.F.; HOOGKAMP-KORSTANJE, J. A. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clinical Microbiology Review*, v. 10, n. 4, p. 742-780, 1997.
- DAMACENA, G. N.; SZWARCOWALD, C. L.; BARBOSA JÚNIOR, A. Implementation of respondent-driven sampling among female sex workers in Brazil, 2009. *Caderno de Saúde Pública*, v. 27, n. 1, p. S45-S55, 2011.
- DEEKS, S. G.; LEWIN, S. R.; HAVLIR, D. V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*, v. 382, n. 9903, p. 1525-33, 2013.
- DRAGIC, T. et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature*, v. 381, n. 6584, p. 667-676, 1996.

D'ARRIGO, R. Gp41 sequence variability in HIV type 1 non-B subtypes infected patients undergoing enfuvirtide pressure. *AIDS Research and Human Retroviruses*, v. 23, n. 10, p. 1296-1302, 2007.

FAUL, F. et al. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*, v. 41, n. 4, p. 1149-1160, 2009.

FATTOVICH, G.; BORTOLOTTI, F.; DONATO, F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of Hepatology* v. 48, n. 2, p. 335-352, 2008.

FELLAY, J. et al. Host genetics and HIV-1: the final phase?. *PLoS Pathogens*, v. 6, n. 10, p. 1-9, 2010.

FANALES-BELASIO, E. et al. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*, v. 46, n. 1, p. 5-14, 2010.

FENG, Y. et al. HIV-1 nucleocapsid protein induces "maturation" of dimeric retroviral RNA in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 93, n.15, p. 7577-7581, 1996.

FERNANDES, R. C. et al. Vertical transmission of HIV and toxoplasma by reactivation in a chronically infected woman. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 13, n.1, p. 70-71, 2009.

FERGUSON, D. J.; HUTCHISON, W. M. The host-parasite relationship of *Toxoplasma gondii* in the brains of chronically infected mice. *Virchows Archiv*, v. 411, n. 1, p. 39-43, 1987.

FISHER, A. G. B. et al. The *sor* gene of HIV-1 is required for efficient virus transmission in vitro. *Science*, v. 237, n. 4817, p. 888-893, 1987.

FITZGERALD, K. A., et al. *The cytokine factsbook*. Academic Press: London, 2001.

FORD, N. et al. Burden of HIV-related cytomegalovirus retinitis in resource-limited settings: a systematic review. *Clinical Infectious Diseases*, v. 57, n. 9, p. 1351-1561, 2013.

FRANKEL, A. D.; YOUNG, J. A. HIV-1: Fifteen Proteins and an RNA. *Annual Review of Biochemistry*, v. 67, n. 7, p. 1-25, 1998.

GABUZDA, D. et al. Inhibition of energy metabolism alters the processing of amyloid precursor protein and induces a potentially amyloidogenic derivative. *Journal of Biological Chemistry*, v. 269, n. 1, p. 13623-13628, 1994.

GALLO, R. C. et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, v. 220, n. 4599, p. 865-867, 1983.

GÁMEZ, S. S.; RUIZ, M. P.; MARÍ, J. M. N. Infection by human cytomegalovirus. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, v. 32, n. 1, p. 15-22, 2014.

GANDINI, S. et al. Allergies and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis with review of epidemiology and biological mechanisms. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, v. 14, n. 8, p. 1908-1916, 2005.

GARBER, M. C. et al. The concordance of self-report with other measures of medication adherence: A summary of the literature. *Medical Care*, v. 42, n. 7, p. 649-652, 2004.

GARCÍA, F. et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, v. 36, n. 2, p. 702-713, 2004.

GAO, F. et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*, v. 397, n. 6718, p. 436-441, 1999.

GAUVIN, L., PANISSON, A., CATTUTO, C. Detecting the Community Structure and Activity Patterns of Temporal Networks: A Non-Negative Tensor Factorization Approach. *PLoS One*, v. 9, n. 1, p. 1-13, 2014.

GELDMACHER, C., KOUP, R. A. Pathogen-specific T cell depletion and reactivation of opportunistic pathogens in HIV infection. *Trends in Immunology*, v. 33, n. 5, p. 207-214, 2014.

GONÇALVES, V. F. et al. Estimativa de subnotificação de casos de aids em uma capital do Nordeste. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 11, n. 3, p. 356-364, 2008.

GOUGEON, M. L. Alarmins and central nervous system inflammation in HIV-associated neurological disorders. *Journal of Internal Medicine*, v. 1, n. 1, p. 1-15, 2015.

GRANGEIRO, A. et al. The HIV-Brazil Cohort Study: Design, Methods and Participant Characteristics. *Plos One*, v. 9, n. 5, p. e95673, 2014.

GORELICK, R. J. et al. Noninfectious human immunodeficiency virus type 1 mutants deficient in genomic RNA. *Journal of Virology*, v. 64, n. 7, p. 3207-3211, 1990.

GREENE, W. C. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *New England Journal of Medicine*, v. 324, n. 5, p. 308-317, 1991.

GROSSMAN, Z. et al. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. *Nature Medicine*, v. 12, n. 3, p. 289-295, 2006.

GÜRTLER, L. G. et al. A new subtype of human immunodeficiency virus type 1 (MVP-5180) from Cameroon. *Journal of Virology*, v. 68, n. 3, p. 1581-1585, 1994.

GUYADER, M. et al. Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2. *Nature*, v. 326, n. 6114, p. 662-669, 1987.

HAHN, B. H. et al. AIDS as a zoonosis. scientific and public health implications. *Science*, v. 287, n. 5453, p. 607-614, 2000.

HAMMER, S. M. et al. A Trial Comparing Nucleoside Monotherapy with Combination Therapy in HIV-Infected Adults with CD4 Cell Counts from 200 to 500 per Cubic Millimeter. *New England Journal of Medicine*, v. 335, n. 15, p. 1081-1090, 1990.

HEDRICH, C. M.; BREAM, J. H. Cell type-specific regulation of IL-10 expression in inflammation and disease. *Immunologic Research*, v. 47, n. 1, p. 185–206, 2010.
HEMELAAR, J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends in Molecular Medicine*, v. 18, n. 3, p. 182-192, 2012.

HENDERSON, L. E., et al. Gag proteins of the highly replicative MN strain of human immunodeficiency virus type 1: posttranslational modifications, proteolytic processings, and complete amino acid sequences. *Journal of Virology*, v. 66, n. 4, p. 1856-1865, 2012.

HO, D. D, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*, v. 121, n. 6510, p. 23-26, 1995.

HOLLAND, P. M. et al. Detection of specific polymerase chain reaction product by utilizing the 5'----3' exonuclease activity of *Thermus aquaticus* DNA polymerase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 88, n. 16, p. 7276-7280, 1991.

HOWARD, M. et al. Biological properties of interleukin 10. *Journal of Clinical Immunology*, v. 12, n. 4, p. 198-200, 1992.

HÜTTENRAUCH, F.; POLLOK-KOPP, B.; OPPERMAN, M. G protein-coupled receptor kinases promote phosphorylation and beta-arrestin-mediated internalization of CCR5 homo- and hetero-oligomers. *Journal of Biological Chemistry*, v. 280, n. 45, p. 37503-37515, 2005.

ISAACSON, M. K.; JUCKEM, L. K.; COMPTON, T. Virus entry and innate immune activation. *Human Cytomegalovirus*, v. 325, n.1, p. 85-100, 2008.

INOUE, T. et al. Contribution of the interleukin 4 gene to susceptibility to subacute sclerosing panencephalitis. *Archives of neurology*, v. 59, n. 5, p. 822-827, 2002.

JACKS, T. et al. Characterization of ribosomal frameshifting in HIV-1 Gag-Pol expression. *Nature*, v. 331, n.1, p. 280-283, 1998.

KAMALI, A. et al. Heterogeneity of HIV incidence: a comparative analysis between fishing communities and in a neighbouring rural general population, Uganda, and

implications for HIV control. Sexually Transmitted Infection, v. 92, n. 6, p. 447-454, 2016.

KASSUTTO, S.; ROSENBERG, E. S. Primary HIV type 1 infection. Clinical Infectious Disease, v. 38, n.1, p. 1447-1453, 2004.

KEDZIERSKA, K.; CROWE, S. M. Cytokines and HIV-1: interactions and clinical Implications. Antiviral Chemistry and Chemotherapy, v. 12, n. 3, p. 133-150, 2001.

KELLEY, C. F. et al. Incomplete Peripheral CD4+ Cell Count Restoration in HIV-Infected Patients Receiving Long-Term Antiretroviral Treatment. Clinical Infectious Disease, v. 48, n. 6, p. 787-794, 2009.

KERKAU, T. et al. The human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) Vpu protein interferes with an early step in the biosynthesis of major histocompatibility complex (MHC) class I molecules. The Journal of Experimental Medicine, v. 185, n. 7, p. 1295-1305, 1997.

KHAWAR, M. B.; ABBASI, M. H.; SHEIKH N. IL-32: A Novel Pluripotent Inflammatory Interleukin, towards Gastric Inflammation, Gastric Cancer, and Chronic Rhino Sinusitis. Mediators of Inflammation, v.1, p. 1, p. 1-8, 2016.

KITAHATA, M. M. et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. The new England journal of medicine, v. 360, n. 18, p. 1815-1826, 2009.

KLATT, N. R. et al. Immune activation and HIV persistence: implications for curative approaches to HIV infection. Immunological Reviews, v. 254, n. 1, p. 326-342, 2013.

KONG, H. K.; PARK, J. H. Characterization and function of human Ly-6/uPAR molecules. BMB Reports, v. 45, n. 11, p. 595-603, 2012.

KOOPMAN, G. et al. Acute-phase CD4+ T-cell proliferation and CD152 upregulation predict set-point virus replication in vaccinated simian-human immunodeficiency virus strain 89.6p-infected macaques. Journal of General Virology, v. 90, n. 1, p. 915-926, 2009.

KPOSOWA, A. J. Marital status and HIV/AIDS mortality: evidence from the US National Longitudinal Mortality Study. International Journal of Infectious Diseases, v. 17, n. 10, p. 868-874, 2013.

LAFOND, R. E.; LUKEHART, S. A. Biological Basis for Syphilis. Clinical microbiology reviews, v. 9, n. 1, p. 29-49, 2006.

LAKSHMI, S. et al. Improving HCV cure rates in HIV-coinfected patients - a real-world perspective. The American Journal Managed Care, v. 22, n. 6, p. 198-204, 2016.

- LAUREN, N. B. et al. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Neurology*, v. 12, n.1, p. 662-674, 2016.
- LEDERMAN, M. M. Residual immune dysregulation syndrome in treated HIV infection. *Advances in Immunology*, v. 119, n. 1, p. 51-83, 2013.
- LEE, P. Y. et al. Ly6 family proteins in neutrophil biology. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 94, n. 1, p. 585-594, 2013.
- LEMOS, L. A. et al. Quality of life aspects of patients with HIV/tuberculosis co-infection. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 25, n. 1, p. 41-47, 2012.
- LEWTHWAITE, P.; WILKINS, E. D. Natural history of HIV/AIDS. *Medicine*, v. 37, n. 1, p. 333-337, 2009.
- LI, L. et al. Roles of HIV-1 auxiliary proteins in viral pathogenesis and host-pathogen interactions. *Cell Research*, v. 15, n. 11, p. 923-34, 2005.
- LI, K. et al. Regulatory T cells in peripheral blood and cerebrospinal fluid of syphilis patients with and without neurological involvement. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 7, n.11, p. e2528, 2013.
- LIMA, K. et al. Epidemiological, Clinical and Antiretroviral Susceptibility Characterization of Human Immunodeficiency Virus Subtypes B and Non-B in Pernambuco, Northeast Brazil. *PLoS One*, v. 11, n. 1, p. e0155854, 2016.
- LIN, S. J.; DEFOSSEZ, P. A.; GUARENTE, L. Requirement of NAD and SIR2 for life-span extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science*, v. 289, n. 1, p. 2126-2128, 2000.
- LOEUILLET, C. et al. In vitro whole-genome analysis identifies a susceptibility locus for HIV-1. *PLoS Biology*, v. 6, n. 2, p. e32, 2008.
- LOPALCO, L. CCR5: From Natural Resistance to a New Anti-HIV Strategy. *Víruses*, v. 2, n. 1, p. 574-600, 2010.
- LOPES, L. et al. Syphilis: Prevalence in a Hospital in Lisbon. *Acta Medica Portutugesia*, v. 29, n. 1, p. 52-55, 2016.
- LU, W. et al. CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. *Journal of the International AIDS Society*, v. 18, n. 1, p. 1-9, 2015.
- LUKEHART, S. A. et al. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *American College of Physicians*, v. 109, n. 1, p. 855-862, 1988.

LURAIN, N. S. et al. The Association of Human Cytomegalovirus with Biomarkers of Inflammation and Immune Activation in HIV-1-Infected Women. *AIDS Research Human Retroviruses*, v. 32, n. 2, p. 134-143, 2016.

MACHADO, P. R. L. et al. Mecanismos de resposta imune às infecções. *Anais brasileiro Dermatologia*, v. 79, n. 6, p. 647-664, 2004.

MALIM, M. H.; EMERMAN, M. HIV-1 accessory proteins--ensuring viral survival in a hostile environment. *CellHost Microbe*, v. 3, n. 6, p. 388-398, 2008.

MATHYS, L.; BALZARINI, J. Exposure of HIV-1 to a combination of two carbohydrate-binding agents markedly delays drug resistance development and selects for virus strains with compromised fitness. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 69, n. 3, p. 582-593, 2014.

MATINELLA, A. Neurological complications of HIV infection in pre-HAART and HAART era: a retrospective study. *Journal of Neurology*, v. 262, n. 5, p. 1317-1327, 2015.

MARMOR, M. HIV Network for Prevention Trials Vaccine Preparedness Protocol Team: Homozygous and heterozygous CCR5-Delta32 genotypes are associated with resistance to HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, v. 27, n. 5, p. 472-481, 2001.

MAROUSHI, S. et al. Functional polymorphisms of interleukin 4 and interleukin 10 may predict evolution and functional outcome of an ischaemic stroke. *European Journal of Neurology*, v. 18, n. 4, p. 637-643, 2011.

MAY, M. T. et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet*, v. 68, n. 9534, p. 451-458, 2006.

MCARTHUR, J. C. et al. Human immunodeficiency virus-associated dementia: an evolving disease. *Journal of NeuroVirology*, v. 9, n. 2, p. 205-221, 2003.

MEDITZ, A. L. et al. HLA-DR+ CD38+ CD4+ T lymphocytes have elevated CCR5 expression and produce the majority of R5-tropic HIV-1 RNA in vivo. *Journal of Virology*, v. 85, n. 19, p. 10189-10200, 2011.

MENDONÇA, M. S. et al. High interleukin-4 expression and interleukin-4 gene polymorphisms are associated with susceptibility to human paracoccidioidomycosis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 110, n. 6, p. 781-785, 2015.

MERVIS, R. J. et al. The gag gene products of human immunodeficiency virus type 1: alignment within the gag open reading frame, identification of posttranslational modifications, and evidence for alternative gag precursors. *Journal of Virology*, v. 62, n. 1, p. 3993-4002, 1988.

- MEYER, C. G. et al. TLR1 Variant H305L Associated with Protection from Pulmonary Tuberculosis. *Plos One*, v. 82, n. 1, p. 63-69, 2015.
- MIGUEL-DÍEZ, J. et al. Trends in Epidemiology of COPD in HIV-Infected Patients in Spain (1997–2012). *Plos One*, v. 11, n. 11, p. e0166421, 2016.
- MILLER, S. A. et al. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research*, v. 16, n. 3, p. 1215, 1998.
- MINDEL, A.; TENANT-FLOWERS, M. Natural history and management of early HIV infection. *BMJ*, v. 322, n. 7297, p. 1920-1923, 2001.
- MOCARSKI, E. S. et al. "Cytomegaloviruses," in *Fields Virology*. 1 sd. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2014.
- MOGENSEN, T. H. et al. Innate immune recognition and activation during HIV infection. *Retrovirology*, v. 7, n. 54, p. 1-19, 2004.
- MORETTA, A. et al. NK cells at the interface between innate and adaptive immunity. *Cell Death and Differentiation*. v. 15, n. 2, p. 226–233, 2008.
- MOORE, K. W. et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annual Review Immunology*, v. 19, n. 1, p. 683-765, 2001.
- MORI, S.; MAHER, P.; CONTI, B. Neuroimmunology of the Interleukins 13 and 4 Brain. *Sciences*, v. 6, n. 2, p. 1-9, 2016.
- MOYLE, G. J. et al. Epidemiology and predictive factors for chemokine receptor use in HIV-1 infection. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 191, n. 6, p. 866-872, 2005.
- MÜLLER, H. P.; VARMUS, H. E. DNA bending creates favored sites for retroviral integration: an explanation for preferred insertion sites in nucleosomes. *The EMBO Journal*, v. 13, n. 19, p. 4704-4714, 1994.
- MURPHY, W. J. et al. A radiation hybrid map of the cat genome: implications for comparative mapping. *Genome Research*, v. 10, n. 5, p. 691-702, 2010.
- NAGGIE, S. et al. Variants in the ITPA gene protect against ribavirin-induced hemolytic anemia in HIV/HCV-coinfected patients with all HCV genotypes. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 205, n. 3, p. 376-383, 2012.
- NAICKER, D. D. et al. Interleukin-10 Promoter Polymorphisms Influence HIV-1 Susceptibility and Primary HIV-1. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 200, n. 3, p. 448-452, 2009.
- NEVES, E. S. et al. Genetic polymorphism for IFN γ +874T/A in patients with acute toxoplasmosis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 45, n. 1, p. 757-760, 2012.

NELSON, A. G. et al. Drug delivery strategies and systems for HIV/AIDS pre-exposure prophylaxis and treatment. *Journal of Controlled Release*, v. 219, n. 1, p. 669-680, 2015.

NEWELL, M. L.; THORNE, C. Antiretroviral therapy and mother-to-child transmission of HIV-1. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, v. 2, n. 1, p. 717-732, 2004.

NISHIJIMA, J. et al. Incidence and Risk Factors for Incident Hepatitis C Infection Among Men Who Have Sex With Men With HIV-1 Infection in a Large Urban HIV Clinic in Tokyo. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, v. 65, n. 2, p. 213–217, 2014.

NIKOLOPOULOS, G. K.; KOSTAKI, E. G.; PARASKEVIS, D. Overview of HIV molecular epidemiology among people who inject drugs in Europe and Asia. *Infection, Genetics and Evolution*, v. 46, n. 1, p. 256-268 , 2016.

NONNEMACHER, M. R. et al. HIV-1 Promoter Single Nucleotide Polymorphisms Are Associated with Clinical Disease Severity. *PLoS One*, v. 11, n. 1, p. e0150835, 2016.

NTOMBENHLE, H. et al. Activity of phosphino palladium(II) and platinum(II) complexes against HIV-1 and *Mycobacterium tuberculosis*. *BioMetals*, v. 29, n. 1, p. 637-650, 2016.

OLIVEIRA, M. A. P.; PARENTE, R. C. M. Estudos de Coorte e de Caso-Controle na Era da Medicina Baseada em Evidência. *Brazilian Journal*, v. 3, n. 3, p. 115-125, 2010.

OSMANOV, S. et al. Estimated Global Distribution and Regional Spread of HIV-1 Genetic Subtypes in the Year 2000. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, v. 29, n. 1, p.184-190, 2002.

PALELLA, F.J. et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *The New England Journal of Medicine*, v. 338, n. 13, p. 853-860, 1998.

PATI, S.; BHATTACHARYA, S.; SWAIN, S. Prevalence and Patterns of Multimorbidity among Human Immunodeficiency Virus Positive People in Odisha, India: An Exploratory Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, v. 11, n. 6, p. LC10-LC13, 2017.

PANGANIBAN, A. T.; FIORE, D. Ordered interstrand and intrastrand DNA transfer during reverse transcription. *Science*, v. 241, n.1, p. 1064-1069, 1988.

PARKIN, N. T.; CHAMORRO, M.; VARMUS, H. E. Human immunodeficiency virus type 1 gag-pol frameshifting is dependent on mRNA secondary structure: Demonstration by expression in vivo. *Journal of Virology*, v. 66, n. 1, p. 5147-5151, 1992.

- PASSAES, C. P. et al. Near full-length genome characterization of HIV type 1 unique BC recombinant forms from Southern Brazil. *AIDS Research and Human Retroviruses*, v. 25, n. 12, p. 1339–1344, 2009.
- PASTUSZCZAK, M. et al. Elevated cerebrospinal fluid interleukin-17A and interferon- γ levels in early asymptomatic neurosyphilis. *Sexually Transmitted Diseases*, v. 40, n. 10, p. 808-812, 2013.
- PEDERSEN, C. et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ*, v. 299, n. 1, p. 154-157, 1989.
- PERELSON, A. S. et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, v. 271, n. 1, p. 1582-1586, 1996.
- PEREZ-MOLINA, J. A. et al. Very late initiation of HAART impairs treatment response at 48 and 96 weeks: results from a meta-analysis of randomized clinical trials. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, v. 67, n. 1, p. 312-321, 2012.
- PICTON, A. C. et al. Marked differences in CCR5 expression and activation levels in two South African populations. *Immunology*, v. 136, n. 1, p. 397-407, 2012.
- PLANTIER, J. C. et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nature Medicine*, v. 15, n. 8, p. 871-872, 2009.
- POTT, G. B. et al. Effect of a four-week course of interleukin-10 on cytokine production in a placebo-controlled study of HIV-1-infected subjects. *European Cytokine Network*, v. 18, n. 2, p. 49-58, 2008.
- PURI, P.; KUMAR, S. Liver involvement in human immunodeficiency virus infection. *Indian Journal of Gastroenterology*, v. 35, n. 4, p. 260-273, 2016.
- QUIRICO-SANTOS, T. et al. Study of polymorphisms in the interleukin-4 and IL-4 receptor genes in a population of Brazilian patients with multiple sclerosis. *Arquivos Neuropsiquiatria*. v. 65, n. 1, p. 15-19, 2007.
- RACHID, M.; SCHECHETER, M. *Manual de HIV/AIDS*. 1. ed. Brasília: Reinventar, 2008.
- RADOLF, J. D. et al. *Treponema pallidum* and *Borrelia burgdorferi* lipoproteins and synthetic lipopeptides activate monocytes/macrophages. *The Journal of Immunology*, v. 154, n. 6, p. 2866–2877, 1995.
- RANZANI, O. T. et al. The impact of being homeless on the unsuccessful outcome of treatment of pulmonary TB in São Paulo State, Brazil. *BMC Medicine*, v. 1, n. 1, p. 1-13, 2016.
- REIS, R. K.; MELO, E. S.; GIR, E. Factors associated with inconsistent condom use among people living with HIV/Aids. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 69, n. 1, p. 47-53, 2016.

RENIERS, G. et al. Data Resource Profile: Network for Analysing Longitudinal Population-based HIV/AIDS data on Africa (ALPHA Network). *International Journal of Epidemiology*, v. 45, n. 1, p. 83-93, 2016.

RILEY, B. S. et al. Virulent *Treponema pallidum* activates human vascular endothelial cells. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 165, n. 3, p. 484-493, 1992.
ROBERTSON, D. L. et al. HIV-1 nomenclature proposal. *Science*, v. 288, n. 1, p. 55-56, 1999.

ROSA, C. L.; DIAMOND, D. The immune response to human CMV. *Research Future Virology*, v. 7, n. 3, p. 279-293, 2013.

ROSSINI, G. et al. Interplay between Human Cytomegalovirus and Intrinsic/Innate Host Responses: A Complex Bidirectional Relationship. *Mediators of Inflammation*, v. 1, n. 1, p. 1-13, 2012.

SAEI, J. P.; BOYLE, J. P.; BOOTHROYD, J. C. Differences among the three major strains of *Toxoplasma gondii* and their specific interactions with the infected host. *Trends in Parasitology*, v. 21, n. 10, p. 476-481, 2005.

SALAZAR-GONZALEZ, J. F. et al. Genetic identity, biological phenotype, and evolutionary pathways of transmitted/founder viruses in acute and early HIV-1 infection. *The Journal of Experimental Medicine*, v. 206, n. 6, p. 1273-1289, 2009.

SAMJI, H. et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *Plos One*, v. 8, n. 1, p. e81355, 2013.

SAMSON, M. et al. Molecular cloning and functional expression of a new human CCchemokine receptor gene. *Biochemistry*, v. 35, n. 1, p. 3362-3367, 1996.

SCHWARCZ, S. K. et al. Changes in causes of death among persons with AIDS: San Francisco, California, 1996-2011. *AIDS Patient Care STDS*, v. 28, n. 10, p. 517-523, 2014.

SEGAT, L. et al. HLA-G 14bp deletion/insertion polymorphism and mother-to-child transmission of HIV. *Tissue Antigens*, v. 83, n. 3, p. 161-167, 2014.

SANTIAGO, M. L. et al. SIVcpz in wild chimpanzees. *Science*, v. 295, n.1, p. 465, 2002.

SELLATI, T. J. et al. Activation of human monocytes by *Borrelia burgdorferi* and *Treponema pallidum* is facilitated by CD14 and correlates with surface exposure of spirochetal lipoproteins. *The Journal of Immunology*, v. 163, n. 4, p. 2049-2056, 1999.

SEPÚLVEDA-ARIAS, J. C.; ISAZA, C.; VÉLEZ, J.P. Hepatitis B and C prevalence among heroin addicts in methadone maintenance treatment (MMT) and not in

MMT in Pereira, Colombia. *Journal of Infection Developing Countries*, v. 8, n. 9, p. 1228-1230, 2014.

SCRIVANO, L. et al. HCMV spread and cell tropism are determined by distinct virus populations. *PLoS Pathog*, v. 7, n. 1, p. E1001256, 2011.

SHARMA, G.; KAUR, G.; MEHRA, N. Genetic correlates influencing immunopathogenesis of HIV infection. *Indian Journal of Medical Research*, v. 134, n. 6, p. 749-768, 2011.

SHARP, P. M.; HAHN, B. H. AIDS: Prehistory of HIV-1. *Nature*, v. 455, n.1, p. 605-606, 2008.

SHI, J. J. et al. HCV infection and specific T lymphocyte immunity. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, v. 24, n. 3, p. 170-174, 2016.

SILVA-CARVALHO, W. H. et al. Frequency of the CCR5-delta32 allele in Brazilian populations: A systematic literature review and meta-analysis. *Infection, Genetics and Evolution*, v. 43, n. 1, p. 101-107, 2016.

SIMMONS, R. D. et al. Ten-year mortality trends among persons diagnosed with HIV infection in England and Wales in the era of antiretroviral therapy: AIDS remains a silent killer. *HIV Medicine*, v. 14, n. 10, p. 596-604, 2013.

SINZGER, C. et al. Effect of serum and CTL on focal growth of human cytomegalovirus. *Journal of Clinical Virology*, v. 38, n. 1, p. 112-119, 2007.

SINZGER, C.; DIGEL, M.; JAHN, G. Cytomegalovirus cell tropism. *Curret Topics in Microbiology and Immunology*, v. 325, n. 1, p. 63–83, 2008.

SIVANGALA, R. et al. Association of cytokine gene polymorphisms in patients with tuberculosis and their household contacts. *Human Immunology*, v. 79, n. 3, p. 197-205, 2014.

SLEASMAN, J. W.; GOODENOW, M. M. HIV-1 infection. *The Journal off Allergy Clinical Immunology*, v. 111, n. 2, p. S582-S592, 2011.

THE STRATEGIES FOR MANAGEMENT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY (SMART) STUDY GROUP et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 197, n. 8, p. 1133-144, 2008.

SOMMER, C.; WHITE, F. Cytokines, Chemokines, and Pain. *International Anesthesiology Clinics*, v. 45, n. 2, p. 279-302, 2010.

STERNE, J. A. et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet*, v. 366, n. 9483, p. 378-384, 2005.

STEVENS, T. L. et al. Regulation of antibody isotype secretion by subsets of antigen-specific helper T cells. *Nature*, v. 334, n. 1, p. 255-258, 1988.

STURDEVANT, C. B. et al. Compartmentalized Replication of R5 T Cell-Tropic HIV-1 in the Central Nervous System Early in the Course of Infection. *Plos Pathog*, v. 11, n. 3, p. e1004720, 2015.

Tompkins L, Dukhovlinova E, Swanstrom R. HIV Reservoirs in the Central Nervous System. *Encyclopedia of AIDS*, 2016; 1, 1-9.

TIZZOT, M. R. et al. Seroprevalence of HCV markers among HIV infected patients from Curitiba and metropolitan region. *Revista da Assiação Medica Brasileira*, v. 62, n. 1, p. 65-71, 2016.

THOMAS, J. R., NELSON, J. K., SILVERMAN, S. L. Métodos de pesquisa em atividade física. 1. Ed. Rio de Janeiro: Artmed, 2012.

TRIFUNOVIĆ, J. et al. Pathologic patterns of interleukin 10 expression--a review. *Biochemia Medica (Zagreb)*, v. 25, n. 1, p. 36-48, 2015.

TSIBRIS, A. M.; KURITZKES, D. R. Chemokine antagonists as therapeutics: focus on HIV-1. *Annual Review of Medicine*, v. 58, n. 1, p. 445-459, 2007.

VAISHNAV, Y. N.; WONG-STAAAL, F. The Biochemistry of Aids. *Annual Review Biochemistry*, v. 60, n. 1, p. 577-630, 1991.

VALLARI, A. et al. Four new HIV-1 group N isolates from Cameroon: Prevalence continues to be low. *AIDS Research and Humaman Retroviruses*, v. 26, n. 1, p. 109-115, 2010.

VAN STIJN, A. V. et al. Human cytomegalovirus infection induces a rapid and sustained change in the expression of NK cell receptors on CD8+ The *Journal of Immunology*, v. 180, n. 7, p. 4550-4560, 2008.

VEAZEY, R. S.; MARX, P. A.; LACKNER, A. A. Vaginal CD4+ T cells express high levels of CCR5 and are rapidly depleted in simian immunodeficiency virus infection. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 187, n. 1, p. 769-776, 2003.

VEASEY, J. V. et al. Papulonodular secondary syphilis: a rare clinic presentation confirmed by serologic and histologic exams. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 91, n. 2, 205-207, 2016.

VELLA, S. et al. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS*, v. 26, n. 1, p. 1231-1241, 2012.

VOTTELER, J.; SCHUBERT, U. Human Immunodeficiency Viruses: Molecular Biology. In: Mahy BWJ e Van Regenmortel HV (EE.) *Encyclopedia of Virology*. Elsevier Science & Technology Books, v. 1, n. 1, p. 517-525, 2008.

ZHANG, J. M., AN, J. Cytokines, inflammation, and pain. *International Anesthesiology Clinics*, v. 45, n. 2, p. 27-37, 2007.

ZHANG, Y. et al. Rapid single-step induction of functional neurons from human pluripotent stem cells. *Neuron*, v. 78, n. 5, p. 785-798, 2013.

ZHOU, K. et al. Natural Polymorphisms Conferring Resistance to HCV Protease and Polymerase Inhibitors in Treatment-Naïve HIV/HCV Co- Infected Patients in China. *PloS One*, v. 11, n. 6, p. 1-14. 32, 2016.

YADAV, M. C. et al. IFN-gamma-induced IDO and WRS expression in microglia is differentially regulated by IL-4. *Glia*, v. 55, n. 13, p. 1385-1396, 2007.

YALE UNIVERSITY, Esquema genoma. Disponível em <http://www.yale.edu/bio243/HIV/genome.html>. Acesso em 10 dez. 2017.
WAINBERG, M. A. et al. The effect of cyclosporine A on infection of susceptible cells by human immunodeficiency vírus type 1. *Blood*, v. 72, n. 1, p. 1904-1910, 1988.

WALZ, D. A. et al. Primary structure of human platelet factor 4. *Thrombosis Research*, v. 11, n. 1, p. 893-898, 1977.

WANG, W. et al. Distinct nucleic acid interaction properties of HIV-1 nucleocapsid protein precursor NCp15 explain reduced viral infectivity. *Nucleic Acids Research*, v. 42, n. 11, p. 7145–7159, 2014.

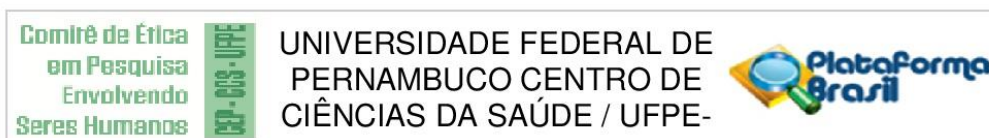
WATERS, L. et al. A comparison of the CD4 response to antiretroviral regimens in patients commencing therapy with low CD4 counts. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 54, n. 1, p. 503-507, 2004.

WEIDEN, M. D. et al. Serum Short Chain Fatty Acids Increase the Risk of Tuberculosis in HIV Patients on Antiretroviral Therapy and Inhibit Th1 and Th17 Immune Response. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 193, n. 1, p. A2889, 2016.

WILKINSON, G. W. et al. Modulation of natural killer cells by human cytomegalovirus. *Journal of Clinical Virology*, v. 41, n. 3, p. 206-212, 2014.

WORODRIA, W. et al. Clinical spectrum, risk factors and outcome of immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with tuberculosis-HIV coinfection. *Antiviral Therapy*, v. 17, n. 5, p. 841-848, 2012.

ANEXO A- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência de fatores genéticos na interação vírus/hospedeiro na progressão para aids em indivíduos HIV positivo.

Pesquisador: Valdir de Queiroz

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 4

CAAE: 23569513.3.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

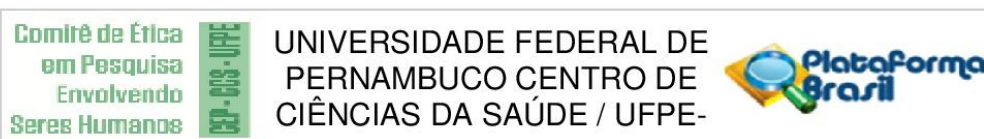
Número do Parecer: 1.395.009

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda ao projeto "Influência de fatores genéticos na interação vírus/hospedeiro na progressão para Aids em indivíduos HIV positivo", na qual o pesquisador solicitar inserir a Prefeitura do Recife, representada pela coordenação de DST/Aids; Coordenação de Política da Saúde do Homem; Política de Saúde da População Negra; Coordenação de Política da Saúde da População LGBT; Coordenação da Atenção a Saúde no Sistema Prisional, da secretária de saúde do Recife, como coparticipante do projeto, a fim de que possa incluir na coleta indivíduos com sorologia negativas mais que tenham sido expostos ao vírus, com intuito de comparar a composição genética dos indivíduos HIV, com os indivíduos negativos sem exposição e negativos com exposição.

Inicialmente, o projeto propôs realizar a coleta dos indivíduos controles HIV negativo no Hospital das Clínicas de Pernambuco onde foram coletadas as amostras do grupo caso, em seguida indivíduos negativos sem história de exposição ao vírus (doadores de sangue do HEMOPE). Contudo, para nos certificarmos que o genótipo determina a predisposição ao desenvolvimento e ou progressão da aids é necessário os três grupos (HIV positivos e HIV negativos expostos/não

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.395.009

expostos), deste modo o pesquisador propõe que as amostras controles HIV negativos não expostos sejam obtidas dos indivíduos que procuram Centro de Triage e Aconselhamento da Prefeitura do Recife (representada pelos órgãos acima citados) por demanda espontânea e que relatem exposição ao vírus.

Objetivo da Pesquisa:

A pesquisa tem por objetivo geral determinar associações entre polimorfismos genéticos em genes de susceptibilidade e marcadores informativos de ancestralidade com o tipo de progressão clínica para AIDS e coinfeções em indivíduos soropositivos para o HIV, bem como verificar o tropismo do vírus visando sua utilização como estratégia terapêutica, do Setor de Doenças Infecto-Parasitárias (DIP) do Hospital das Clínicas do Recife.

O Objetivo da emenda é incluir a Prefeitura do Recife, representada pela coordenação de DST/Aids; Coordenação de Política da Saúde do Homem; Política de Saúde da População Negra; Coordenação de Política da Saúde da População LGBT; Coordenação da Atenção a Saúde no Sistema Prisional, da secretária de saúde do Recife, como coparticipante do projeto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

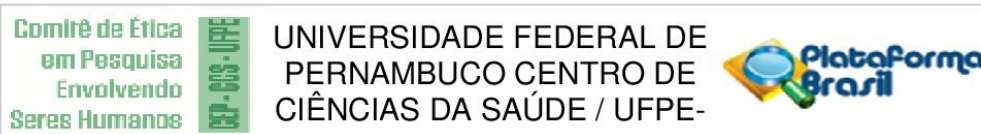
O risco direto aos participantes do estudo é a possibilidade de formação de hematoma, devido ao extravasamento de sangue para o tecido, durante ou após a punção venosa, bem como dor. Estes riscos serão minimizados pela realização de forma correta da técnica de punção venosa (coleta de sangue), a qual será feita por profissional qualificado e em ambiente adequado para o procedimento.

O presente estudo tem como benefício direto a compreensão da imunopatogenese do HIV-1, possibilitando melhorias no tratamento e evitando as complicações causadas pela interação do sistema imune e o HIV-1.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa a ser desenvolvida por um grupo de pesquisadores da Universidade Federal de Pernambuco (Centro de Ciências da Saúde, Centro de Biociências e Hospital das Clínicas), da Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE) e da Prefeitura do Recife. O desenho do estudo é de caso controle com uma amostra aleatória estimada de 1000 pacientes, sendo 500 indivíduos vivendo com HIV/AIDS (grupo de caso) e 500 não portadores do HIV (grupo controle). A realização de pesquisas sobre HIV/AIDS é estratégica, haja vista o aumento

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.395.009

progressivo e contínuo da incidência da doença em todo o mundo, inclusive no Brasil. Diante deste quadro, é de suma importância clínica que sejam identificados padrões genéticos através dos marcadores informativos de ancestralidade (AIMs), genes de susceptibilidade e da avaliação do tropismo do HIV que estão associados a progressão do HIV/AIDS podem servir como ferramenta para a compreensão da imunopatogênese da infecção pelo HIV, além de servir para o desenvolvimento de medidas profiláticas e imunoterápicas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram anexados à Plataforma Brasil.

Recomendações:

Sem Recomendação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

A emenda foi avaliada e APROVADA pelo colegiado do CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_632738 E2.pdf	25/11/2015 14:37:56		Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	25/11/2015 14:26:36	Valdir de Queiroz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_HIV_UFPE_HEMOPE_PREFEITURA.doc	25/11/2015 13:05:55	Valdir de Queiroz	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_Prefeitura.jpg	25/11/2015 13:02:10	Valdir de Queiroz	Aceito
Outros	JUSTIFICATIVA_EMENDA.pdf	25/11/2015 13:00:32	Valdir de Queiroz	Aceito
Outros	JUSTIFICATIVA DA EMENDA.pdf	26/03/2015 15:51:26		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Influência dos fatores genéticos HIV_co_participante HEMOPE.pdf	26/03/2015 15:47:52		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Influência dos fatores genéticos HIV_co_participante HEMOPE.pdf	26/03/2015 15:10:36		Aceito
Outros	Carta de Anuência_chefe ensino	26/03/2015		Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

**Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-**



Continuação do Parecer: 1.395.009

Outros	pesquisa Hemope.jpg	15:07:36		Aceito
Outros	Carta de Anuência diretoria do Hemope.jpg	26/03/2015 15:07:01		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_ Influência de fatores genéticos na interação vírushospedeiro na progressão para aids em indivíduos HIV positivo_Comitê de ética_Plataforma Brasil_Revisado (1).doc	24/01/2014 15:47:45		Aceito
Outros	Projeto_ Influência de fatores genéticos na interação vírushospedeiro na progressão para aids em indivíduos HIV positivo_Comitê de ética_Plataforma Brasil_Revisado (1).doc	24/01/2014 15:46:53		Aceito
Outros	Carta resposta_CEP.doc	24/01/2014 15:45:41		Aceito
Outros	Declaração_Financiamento.jpg	23/01/2014 13:36:18		Aceito
Outros	Declaração_Hospital das Clínicas.jpg	23/01/2014 13:35:43		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO LEI 466.12.pdf	17/11/2013 10:47:21		Aceito
Outros	Carta de anuência do departamento de genética.jpg	14/11/2013 13:45:11		Aceito
Outros	Carta de anuência do CCB.jpg	14/11/2013 13:44:52		Aceito
Outros	Termo de confidencialidade.jpg	12/11/2013 16:21:17		Aceito
Outros	Carta de Anuência.jpg	12/11/2013 16:20:53		Aceito
Outros	Autorização de Uso de Dados (1).jpg	12/11/2013 16:20:00		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (César Augusto Souza de Andrade).pdf	12/11/2013 10:54:01		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Valdir de Queiroz Balbino).pdf	12/11/2013 10:51:01		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Marcus Vinicius Cardoso Matos Silva).pdf	12/11/2013 10:48:22		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Líbia Cristina Rocha Vilela Moura).pdf	12/11/2013 10:39:47		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos	12/11/2013		Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

**Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-**



Continuação do Parecer: 1.395.009

Outros	Lattes (Manuela Barbosa Rodrigues de Souza).pdf	10:39:31		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Paulo Sérgio Ramos de Araújo).pdf	12/11/2013 10:37:22		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Sérgio de Sá Leitão Paiva Júnior).pdf	12/11/2013 10:37:05		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Klaudia Emanuela Ramos Tenorio).pdf	12/11/2013 10:36:46		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Heytor Cavalcanti de Moura).pdf	12/11/2013 10:36:21		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Heloísa Ramos Lacerda de Melo).pdf	12/11/2013 10:28:32		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Claudia Fernanda de Lacerda Vidal).pdf	12/11/2013 10:28:17		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Bruno Feitosa Furtado Lucena).pdf	12/11/2013 10:28:01		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Vera Magalhães da Silveira).pdf	12/11/2013 10:27:25		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 26 de Janeiro de 2016

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br