



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA – PPGG

MARIA CAROLINA DOS SANTOS GUEDES

**INFLUÊNCIA DA IL-10 NA RESPOSTA IMUNOLÓGICA DE INDIVÍDUOS
VIVENDO COM HIV-1 EM TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**

Recife

2020

MARIA CAROLINA DOS SANTOS GUEDES

**INFLUÊNCIA DA IL-10 NA RESPOSTA IMUNOLÓGICA DE INDIVÍDUOS
VIVENDO COM HIV-1 EM TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**

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

Orientador: Prof. Dr. Rafael Lima Guimarães

Recife
2020

Catálogo na fonte:
Bibliotecária Claudina Queiroz, CRB4/1752

Guedes, Maria Carolina dos Santos

Influência da IL-10 na resposta imunológica de indivíduos vivendo com HIV-1 em terapia antirretroviral / Maria Carolina dos Santos Guedes - 2020.

121 folhas: il., fig., tab.

Orientador: Rafael Lima Guimarães

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Genética. Recife, 2020.

Inclui referências e anexos.

1. AIDS 2. Falha imunológica 3. Interleucina
I. Guimarães, Rafael Lima (Orientador) II. Título

616.9792 CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2021-170

MARIA CAROLINA DOS SANTOS GUEDES

**INFLUÊNCIA DA IL-10 NA RESPOSTA IMUNOLÓGICA DE INDIVÍDUOS
VIVENDO COM HIV-1 EM TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**

Aprovada em 11/12/2020

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

BANCA EXAMINADORA

Drº. Rafael Lima Guimarães
Universidade Federal de Pernambuco

Drª. Paula Sandrin García
Universidade Federal de Pernambuco

Drª. Michelly Cristiny Pereira
Universidade Federal de Pernambuco

Drº. Paulo Roberto Eleutério de Souza
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Ao meu avô, José Severino, que me trouxe luz, coragem e esperança.

“Em algum lugar, alguma coisa incrível está esperando para ser descoberta”

Carl Sagan

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por me dar força, saúde, sabedoria e paciência para continuar essa jornada que, muitas vezes, se apresentou tão difícil e desafiadora. E por me mostrar a luz nos momentos em que meus sonhos pareciam distantes e os caminhos muito obscuros.

À minha mãe, Márcia, que sempre foi minha base e ponto de apoio nos momentos mais difíceis. Agradeço pelo seu amor, carinho, compreensão e dedicação durante todos esses anos. Não chegaria na metade do caminho sem seus esforços diários.

Ao meu irmão, Vitor, que se mostrou tão companheiro e amigo em situações de dificuldades. E também, por me proporcionar momentos de alegria e descontração que tornaram esse período menos árduo.

À toda minha família, em especial a minha avó, Edileuza, e minha tia, Maria José. Sem seus estímulos, amor e carinho durante todos esses anos, essa jornada seria ainda mais difícil.

Ao meu namorado, Jean, por ser um dos meus maiores incentivadores. Por todos os momentos de felicidade, companheirismo, compreensão e amor, que tornam a minha vida mais fácil. Agradeço por todas as vezes que me amparou e esteve comigo.

Ao meu orientador, Rafael Guimarães, pela oportunidade e confiança. Por sempre estar disposto a ajudar e por me inspirar, diariamente, como profissional humano e acolhedor.

Aos meus companheiros de laboratório, em especial Wlisses, Leandro, Adna, Paulo, Henrique, Jessyca e todos os outros que tanto me ensinam e me inspiram a ser uma estudante e profissional melhor.

Aos meus melhores amigos, Cecília, Marília, Talitha, Camila, Bárbara, Hérciles e Isabella. Sem vocês, a vida seria mais difícil. Sou grata por todos os momentos em que, mesmo distantes, se fizeram presentes, com todo amor, carinho e compreensão. Vocês me inspiram diariamente.

Ao LIKA, pela infraestrutura fornecida.

Ao CNPq, pelo fomento.

A todos que não foram citados, mas que, direta ou indiretamente, contribuíram para mais esta conquista.

RESUMO

A Terapia Antirretroviral objetiva diminuir a carga viral plasmática e, conseqüentemente, reconstituir as células T CD4+. Entretanto, entre 15 a 30% dos indivíduos que atingem o sucesso virológico, não se recuperam imunologicamente, condição chamada falha imunológica. Alguns fatores são investigados como causa, dentre eles, a baixa produção de linfócitos T CD4+, processo esse influenciado pela atividade de citocinas, como a IL-10. Alterações na expressão e nos níveis plasmáticos da IL-10 podem estar relacionados à ineficiência da recuperação imunológica. Nesse contexto, a presença de polimorfismos na região promotora do gene *IL10*, pode influenciar nesse processo. Sendo assim, o estudo objetivou avaliar a influência da IL-10 na falha imunológica de indivíduos vivendo com HIV-1 em TARV. A dosagem sérica da IL-10 foi realizada por citometria (*CBA*), enquanto a genotipagem dos SNPs ocorreu através de sondas Taqman por PCR em Tempo Real. Foi realizado também o ensaio de quantificação relativa da expressão do gene *IL10* por meio do Ct comparativo. Como gene de referência utilizou-se o *GAPDH*. Com relação à dosagem sérica, não houve diferença significativa entre os grupos IR e INR. O mesmo foi encontrado na genotipagem, onde os genótipos mostraram não interferir nos níveis plasmáticos da IL-10. Já no ensaio de expressão, observou-se que o gene *IL10* está 3,77 vezes mais expresso no grupo INR comparado ao IR. Sendo assim, mais avaliações são necessárias para compreensão do processo da falha imunológica.

Palavras-chave: HIV-1. AIDS. Falha imunológica. Interleucina

ABSTRACT

Antiretroviral Therapy aims to decrease the plasma viral load and, consequently, reconstitute CD4 + T cells. However, between 15 to 30% of individuals who achieve virological success, do not recover immunologically, a condition called immune failure. Some factors are investigated as a cause, among them, the low production of CD4 + T lymphocytes, a process influenced by cytokine activity, such as IL-10. Changes in the expression and plasma levels of IL-10 may be related to the inefficiency of immune recovery. In this context, the presence of polymorphisms in the promoter region of the *IL10* gene, can influence this process. Thus, the study aimed to assess the influence of IL-10 on the immune failure of individuals living with HIV-1 on ART. The serum dosage of IL-10 was performed by cytometry (CBA), while the genotyping of the SNPs occurred through Taqman probes by Real-Time PCR. The relative quantification assay for IL10 gene expression by comparative Ct was also performed. As a reference gene, GAPDH was used. Regarding the serum dosage, there was no significant difference between the IR and INR groups. The same was found in genotyping, where genotypes were shown not to interfere with plasma levels of IL-10. In the expression assay, it was observed that the IL10 gene is 3.77 times more expressed in the INR group compared to the IR. Therefore, more evaluations are necessary to understand the process of immune failure.

Keywords: HIV-1. AIDS. Immunological failure. Interleukin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 — Microscopia eletrônica do primeiro isolado de HIV-1 obtido na América Latina e no Brasil, em 1987	22
Figura 2 — Prevalência de indivíduos vivendo com HIV no mundo	26
Figura 3 — Número global de novas infecções pelo HIV-1 em 2019	27
Figura 4 — Número global, por sexo, de novas infecções pelo HIV-1	27
Figura 5 — Representação do número global de mortes relacionadas à AIDS entre os anos 1990 e 2018	29
Figura 6 — Representação esquemática do vírus HIV-1	32
Figura 7 — Representação esquemática do HIV quanto à sua classificação filogenética	32
Figura 8 — Estrutura e organização do genoma do HIV	34
Figura 9 — Ciclo viral do HIV	39
Figura 10 — Representação da relação entre cópias de HIV e contagens de linfócitos T CD4+ no curso de uma infecção não tratada	41
Figura 11 — Mecanismos de ação das drogas na terapia antirretroviral.....	44
Figura 12 — Meta 90-90-90 da UNAIDS para controle da epidemia de HIV.....	47
Figura 13 — Representação da cascata global de testagem e tratamento do HIV no mundo.....	48
Figura 14 — Recuperação média de linfócitos T CD4+ em um indivíduo HIV-positivo durante a administração da TARV.....	52
Figura 15 — Vias de sinalização das interleucinas a partir da ligação com o receptor específico	54

Figura 16 — Mudança no perfil de citocinas durante a fase aguda da infecção Pelo HIV-1	56
Figura 17 — Localização citogenética do gene <i>IL10</i>	57
Figura 18 — Estrutura do gene <i>IL10</i> humano	57
Figura 19 — Representação da localização dos elementos reguladores na região promotora do gene <i>IL10</i> humano	59
Figura 20 — Estrutura tridimensional da IL-10 humana	62
Figura 21 — Estrutura cristalográfica complexa da ligação entre a IL-10 e o receptor IL-10R	63
Figura 22 — Representação da atividade da IL-10 sob células dendríticas	70
Figura 23 — Representação da localização dos SNPs <i>rs1800896</i> , <i>rs1800872</i> e <i>rs1800871</i> na região promotora do gene <i>IL10</i>	72
Figura 24 — Esquema de classificação dos pacientes	78
Figura 25 — Representação da dosagem sérica entre os grupos IR e INR	86
Figura 26 — Representação dos valores de ΔC_t para os grupos IR e INR	87
Figura 27 — Representação dos níveis séricos da IL-10, por genótipo, para o polimorfismo <i>rs1800896</i> (-1082A/G)	89
Figura 28 — Representação dos níveis séricos da IL-10, por genótipo, para o polimorfismo <i>rs1800871</i> (-819C/T)	89
Figura 29 — Representação dos níveis séricos da IL-10, por genótipo, para o polimorfismo <i>rs1800872</i> (-592C/A)	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Casos de HIV notificados pelo SINAN por região entre os anos 2007 e 2018	28
Tabela 2 — Casos de HIV-1 notificados pelo SINAN nos estados da região Nordeste entre os anos 2007 e 2018	29
Tabela 3 — Distribuição, em classes, das drogas da terapia antirretroviral	43
Tabela 4 — Interleucinas pertencentes à família da IL-10 e suas principais fontes de produção	61
Tabela 5 — Caracterização do grupo amostral completo a partir de algumas variáveis clínicas e epidemiológicas	82
Tabela 6 — Caracterização epidemiológica e clínica, descritiva, da população participante dos experimentos	84
Tabela 7 — Frequências alélicas e genótípicas dos polimorfismos <i>rs1800896</i> , <i>rs1800871</i> e <i>rs1800872</i> nos grupos de indivíduos vivendo com HIV-1 em terapia antirretroviral	87

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS.	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
APC.	<i>Antigen Presenting Cell</i>
ART.	<i>Antiretroviral Therapy</i>
cDNA.	DNA complementar
CD4+.	<i>Cluster of differentiation 4 positive</i>
CCR5.	<i>Chemokine (C-C motif) receptor 5</i>
CXCR4.	<i>Chemokine (C-X-C motif) receptor 4</i>
CRF.	Circulating Recombinant Forms
CSIL.	Fator inibidor da síntese de citocinas
DNA.	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
IF.	Inibidor de Fusão
IL.	Interleucina
INI.	Inibidor de Integrase
INR.	<i>Immunological nonresponders</i>
INNTR.	Inibidor Não-Nucleosídeo da Transcriptase Reversa
INTR.	Inibidor Nucleosídeo da Transcriptase Reversa
IP.	Inibidor de Protease
IR.	<i>Immunological responders</i>
IST.	Infecção Sexualmente Transmissível
Kb.	kilobase
LTR.	<i>Long Terminal Repeat</i>
Pb.	Pares de bases
PBMC.	<i>Peripheral Blood Mononuclear Cell</i>
PreP.	Profilaxia Pré-Exposição
Pep.	Profilaxia Pós-Exposição
RNA.	Ribonucleic Acid
SINAN.	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SK.	Sarcoma de Kaposi
SNP.	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SUS.	Sistema Único de Saúde
TARV.	Terapia Antirretroviral
UNAIDS.	<i>Joint United Nations Program on HIV/AIDS</i>

URF. Unique recombinant form
UTR. *Untranslated Region*
 μ L. Microlitro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	OBJETIVOS	19
1.1.1	Objetivo Geral	19
1.1.2	Objetivos Específicos	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	HISTÓRICO DA INFECÇÃO PELO HIV-1	20
2.2	EPIDEMIOLOGIA	25
2.3	VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA TIPO 1 (HIV-1)	30
2.3.1	Origem do HIV-1	30
2.3.2	Características Gerais	31
2.3.3	Genética do HIV	34
2.3.4	Transmissão do HIV	36
2.3.5	Ciclo do HIV-1	37
2.3.6	Patogênese do HIV-1	39
2.3.7	Terapia Antirretroviral	42
2.3.8	Meta 90-90-90	46
2.4	FALHA E SUCESSO TERAPÊUTICO.....	48
2.5	SUCESSO E FALHA IMUNOLÓGICA	50
2.6	INTERLEUCINAS	53
2.7	IL-10	57
2.7.4	Gene <i>IL10</i>	57
2.7.5	Regulação da expressão do gene <i>IL10</i>	58
2.7.6	Interleucina 10 (IL-10)	61
2.7.7	IL-10 na infecção pelo HIV-1	66
2.7.8	IL-10 na Falha Imunológica	69
2.7.9	Polimorfismos no gene <i>IL10</i>	71
3	METODOLOGIA	76
3.1	DESENHO DO ESTUDO E SELEÇÃO DOS PACIENTES.....	76
3.2	DOSAGEM SÉRICA	78
3.3	SEPARAÇÃO DE PBMCS	78
3.4	EXTRAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE RNA	78
3.5	SÍNTESE DE cDNA.....	78

3.6	ENSAIO DE QUANTIFICAÇÃO DA EXPRESSÃO RELATIVA	79
3.7	EXTRAÇÃO DE DNA	79
3.8	GENOTIPAGEM	80
3.9	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	80
4	RESULTADOS	82
5	DISCUSSÃO	90
6	CONCLUSÕES	97
	REFERÊNCIAS	98
	ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO IMIP	115
	ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	116
	ANEXO C - QUESTIONÁRIO SOCIOEPIDEMIOLÓGICO	118
	ANEXO D – CURRÍCULO VITAE (LATTES)	120

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo HIV-1 (Vírus da Imunodeficiência Tipo 1) é um processo que tem como principal característica a intensa depleção de linfócitos T CD4+, e em sua fase mais avançada, a instalação da AIDS (Síndrome da imunodeficiência Adquirida). Desde seu surgimento, é considerado um dos principais problemas de saúde pública mundial, uma vez que seus mecanismos ainda não foram completamente elucidados.

Embora ainda seja alarmante o número de pessoas vivendo com HIV (PVHIV), muito têm-se avançado na compreensão dos mecanismos pelo qual o vírus promove e mantém a infecção. Esse fato tem possibilitado o desenvolvimento de uma terapia cada vez mais eficiente, culminando no aumento da expectativa de vida desses indivíduos. A terapia antirretroviral (TARV) tem por objetivo principal diminuir a carga viral plasmática e, conseqüentemente, espera-se que ocorra a recuperação imunológica dos pacientes, anteriormente, imunossuprimidos e suscetíveis a uma série de doenças oportunistas.

Apesar dos avanços conquistados nas últimas décadas, principalmente em relação ao tratamento contra a infecção, alguns pontos permanecem pouco elucidados, como por exemplo, o fato de 15 a 30% dos indivíduos que atingem o sucesso terapêutico, ou seja, apresentam carga viral indetectável, não conseguirem recuperar de forma satisfatória sua contagem de linfócitos T CD4+ e, por isso, se enquadrarem em um status de não respondedores imunológicos. Muito tem se estudado quanto aos fatores que poderiam levar a esse quadro. Dentre eles, está a possível ineficácia na produção de células T CD4+, tanto pela via tímica quanto através da proliferação periférica.

Sabe-se que, tanto a síntese quanto a funcionalidade dos linfócitos T CD4+ são estimuladas pela atividade de outras moléculas. Dentre elas, estão as citocinas, moléculas proteicas sinalizadoras, que atuam promovendo crescimento, diferenciação e atividade de diversas células que compõem o sistema imunológico. Um desbalanço na produção dessas citocinas pode gerar uma série de consequências nocivas no que diz respeito à recuperação imunológica.

Dentre estas citocinas, é possível destacar a interleucina 10 (IL-10), potente citocina anti-inflamatória, cuja principal atividade é regular a produção de outras moléculas sinalizadoras. Essa interleucina participa de uma série de vias imunológicas, que podem resultar numa influência indireta na síntese *de novo* e periférica de linfócitos T CD4+, principal fator utilizado para acompanhar a recuperação imunológica dos indivíduos que vivem com HIV e estão em terapia.

Tanto a produção da IL-10, quanto de outras citocinas pode ser alterada de acordo com alguns componentes, dentre eles, estão os fatores genéticos. Nesse âmbito, podem se destacar os SNPs (do inglês, *Single Nucleotide Polymorphism*), cuja presença, tem potencial de resultar em aumento, diminuição ou má funcionalidade dessas moléculas, a depender da localização em que o mesmo se encontra. A região promotora do gene *IL10* é altamente polimórfica, apresentando três SNPs principais, que já foram demonstrados por interferir nos níveis de expressão desse gene e concentração plasmática da proteína, são eles: *rs1800896*, *rs1800871* e *rs1800872*.

Dessa forma, esse trabalho tem por objetivo principal investigar o perfil genético e funcional, correlacionando a presença desses SNPs com a dosagem

plasmática da IL-10, assim como também, quantificar a expressão do gene *IL-10* em indivíduos que vivem com HIV e estão em terapia antirretroviral e avaliar sua possível influência na falha imunológica.

O uso de moléculas imunomoduladoras, como a IL-10, ou que tem a capacidade de aumentar a atividade de outros imunorreguladores, pode fornecer novas possibilidades terapêuticas e perspectivas de controle da inflamação, levando ao melhoramento da eficácia da terapia antirretroviral, bem como de seus consequentes efeitos.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar a influência da IL-10 na recuperação imunológica de indivíduos vivendo com HIV-1 em terapia antirretroviral.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Realizar a caracterização sociodemográfica e clínica da população;
- Avaliar a dosagem sérica de IL-10 e compará-la entre os grupos IR e INR;
- Avaliar os níveis de expressão diferencial do gene *IL 10*, correlacionando com a dosagem sérica nos indivíduos IR e INR;
- Investigar quanto à presença dos polimorfismos *rs1800896*, *rs1800872* e *rs1800871* correlacionando-os com o perfil de dosagem sérica nos indivíduos em falha e sucesso imunológico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRICO DA INFECÇÃO PELO HIV-1

Em meados de 1981, em Los Angeles, um grupo de jovens homossexuais foi diagnosticado com *Pneumocystis carinii*, um raro agente causador de pneumonia. Neste mesmo ano, foi relatado em Nova Iorque, também em indivíduos homossexuais do sexo masculino, o desenvolvimento de múltiplos casos de Sarcoma de Kaposi. Tais acontecimentos evidenciaram o surgimento de um estado de imunodeficiência severa entre esses jovens. Surgiram então, diversas especulações sobre quais fatores levariam a esta condição, sendo o estilo de vida o mais apontado pela sociedade da época (DE COCK; JAFFE; CURRAN, 2012; ROWLAND-JONES, 2003).

Nesse período, diversos novos casos com consequente imunodeficiência emergiram, espalhando medo e preconceito na sociedade, que nomeou essa condição de “praga gay”. Apesar das várias tentativas da comunidade médica de tratar esses pacientes, principalmente através do controle das infecções oportunistas que se instalavam, o número de mortes era cada vez mais crescente (GREENE, 2007; ROWLAND-JONES, 2003).

Em 1982, o CDC (*do inglês*, Center for Disease Control) dos Estados Unidos recomendou, para essa condição, o uso da nomenclatura AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida). Neste mesmo ano, a AIDS foi identificada como sendo produto de uma infecção transmitida através da troca de fluidos oriunda de relações sexuais, via transmissão vertical e através de sangue e objetos contaminados. Nos bancos de sangue, devido à deficiência em identificar sorologicamente os indivíduos acometidos pela AIDS, milhares de

peças foram infectadas, dando destaque aos hemofílicos, cujo a necessidade de transfusão sanguínea é maior (GREENE, 2007; ROWLAND-JONES, 2003).

Embora o número de casos seguisse aumentando, a epidemia global não foi reconhecida inicialmente. Os primeiros relatos de AIDS na África, região que atualmente concentra grande quantidade de casos, só surgiram em 1984. No entanto, após uma investigação retrospectiva dos casos de mortes de indivíduos jovens acometidos com infecções oportunistas, observou-se que o primeiro óbito por AIDS, na África, se deu em 1979 (GREENE, 2007).

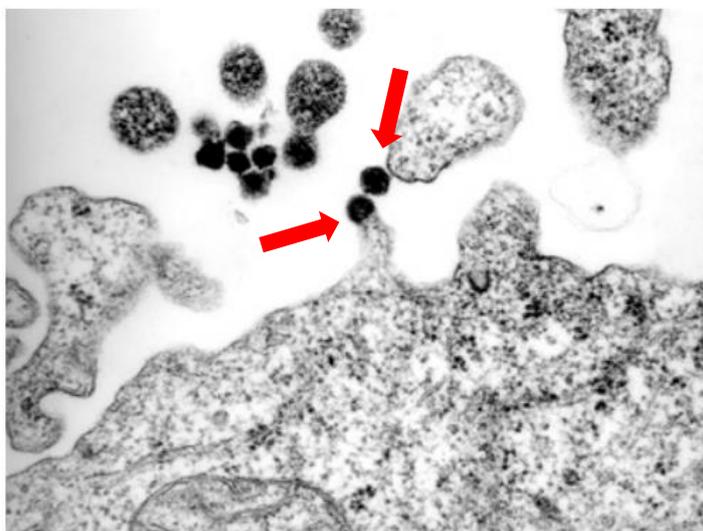
Após uma série de análises, foi verificado que uma das principais manifestações clínicas da AIDS era a intensa depleção de linfócitos T CD4+. Percebeu-se então uma semelhança com um retrovírus anteriormente identificado, em 1980, por Robert Gallo, o HTLV-I, causador da leucemia de células T do adulto. Apesar dessa semelhança, seria provado mais tarde que o causador da AIDS se tratava de um outro retrovírus, e não do HTLV-I (BARRÉ-SINOUSI et al., 1983; BEILKE, 2012; GALLO et al., 1983).

Em 1983, foi isolado pela primeira vez, por Luc Montagnier e colaboradores, no Instituto Pasteur, um novo retrovírus originado de pacientes com intensa linfadenopatia, em estágio “pré- AIDS”. Apesar dessa descoberta, os dados obtidos não foram suficientes para estabelecer esse vírus como causador da AIDS. Apenas em 1984, Gallo e colaboradores estabeleceram a correlação entre a AIDS e o retrovírus, e em 1986, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus recomendou que esse patógeno fosse identificado como Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (BARRÉ-SINOUSI et al., 1983; GALLO RC, 1987).

Após a identificação do vírus, foi previsto, por órgãos de saúde dos Estados Unidos, o desenvolvimento de uma vacina em até dois anos, o que apenas refletia o quão pouco se sabia a respeito da complexidade do vírus na época, bem como sobre seus mecanismos de escape do sistema imunológico do hospedeiro (GREENE, 2007).

No Brasil, em 1982, surgiram em São Paulo os primeiros casos de infecção pelo HIV-1 seguido de progressão para AIDS. No mesmo ano, ainda foram notificados casos no estado do Rio de Janeiro. Em 1983 foi relatado o primeiro caso de AIDS no estado de Pernambuco, em um indivíduo do sexo masculino. E, em 1987, foi realizado o primeiro isolamento do HIV-1 no Instituto Oswaldo Cruz (Figura 1) (BERKMAN et al., 2005; PARKER, 1987).

Figura 1 — Microscopia eletrônica do primeiro isolado de HIV-1 obtido na América Latina e no Brasil, em 1987. As setas em vermelho indicam as estruturas virais



Fonte: Monika Barth/Instituto Oswaldo Cruz, 1987.

Desde 1988, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu como sendo o dia primeiro de dezembro, o Dia Mundial da AIDS, que desde então, tem como objetivo principal promover a conscientização sobre a doença e suas

particularidades, a fim de reforçar a luta no combate à AIDS e seus estigmas. Nesse mesmo ano, no Brasil, foi identificado o primeiro caso de infecção pelo HIV na população indígena. Além disso, ocorreu também a criação do Sistema Único de Saúde (SUS), que se tornaria um importante órgão de apoio à prevenção e ao tratamento da AIDS (GREENE, 2007; PAIM, 2018; PORTELA; LOTROWSKA, 2006).

Em 1996, o Brasil ganhou destaque no cenário mundial ao ser o primeiro país em desenvolvimento a garantir acesso gratuito à terapia antirretroviral, com a aprovação da Lei Federal 9313, estabelecendo que é de responsabilidade do governo federal o tratamento contra o HIV-1 (BENZAKEN et al., 2019; NEMES et al., 2009; ROSSI et al., 2012).

Ainda no Brasil, em 1997, foi implementado a Rede Nacional de Laboratórios para o monitoramento de pacientes que viviam com HIV e estavam em terapia antirretroviral, sendo possível, desde então, realizar o acompanhamento da contagem de linfócitos T CD4+, bem como a carga viral de cada indivíduo. Em 2001, o Ministério da Saúde, implantou a Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO), fazendo com que o Brasil fosse o primeiro país a oferecer, gratuitamente, a terapia e os testes de monitoramento, incluindo a genotipagem (CELENTANO; BEYRER, 2008; SOUZA et al., 2011).

No ano de 2010, foi revelado ao mundo a identidade do primeiro paciente curado pelo HIV, conhecido, até então, como “paciente de Berlim”. Timothy Ray Brown foi diagnosticado com HIV em meados de 1990. Em 2006, um diagnóstico adicional de leucemia, o faria passar por um transplante de medula a partir de um doador compatível e homozigoto para o polimorfismo *CCR5-Δ32*, que impediria a entrada de determinadas cepas do HIV nas células alvo. Desde

então, Timothy apresentava carga viral indetectável até o momento de seu falecimento, em 2020, devido a uma leucemia (DOLAN; WRIGHT; WEINSTEIN, 2014; KURITZKES; KURITZKES, 2016; PELUSO; DEEKS; MCCUNE, 2019).

Em 2014, na França, foi assinado pelo Brasil e mais 179 países, a Declaração de Paris, que visava alcançar o fim da pandemia da AIDS até o ano de 2030. A então conhecida Meta 90-90-90 tinha como objetivo garantir aos indivíduos que vivem com HIV, maior conhecimento sobre seu status sorológico, ampliação do acesso à terapia antirretroviral e o alcance da carga viral indetectável. Além disso, almejava-se que o número de novas infecções fosse limitado a 500 mil por ano (CELUM; BARNABAS, 2019; JAMIESON; KELLERMAN, 2016; LEVI et al., 2016).

Em 2017, foi lançada a Campanha de Acesso à Prevenção U=U (*do inglês*, Prevention Access Campaign Undetectable=Untransmittable), composta por pesquisadores e outros segmentos da sociedade de cerca de 101 países. A campanha é uma iniciativa baseada numa série de dados científicos que comprovam a incapacidade de um indivíduo que vive com HIV e tem carga viral indetectável, de transmitir a infecção. O objetivo principal é fornecer informações precisas e seguras quanto a saúde social, sexual e reprodutiva, visando combater o estigma sobre a transmissibilidade da infecção pelo HIV (LEMESSURIER et al., 2018).

No ano de 2019, foi anunciada a cura de mais um paciente com HIV, o “paciente de Londres”. Adam Castillejo, foi diagnosticado em 2003 com HIV e em 2011 foi submetido a um transplante de medula óssea para tratamento de uma leucemia. Assim como no caso do “paciente de Berlim”, o doador da medula apresentava uma deleção no correceptor CCR5. Desde então, os dados obtidos

desse tratamento, sugerem a cura para o HIV (COHEN, 2019; GUPTA et al., 2020).

Em 2020, foi apresentado, no Brasil, um estudo comandado pelo infectologista da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Ricardo Sobhie Diaz, que relatou a eliminação do vírus em um paciente diagnosticado há 7 anos. O estudo foi dividido em duas frentes que consistiam em combater o HIV através de uma combinação de drogas e a criação de uma vacina personalizada de células dendríticas, baseadas em monócitos e peptídeos do vírus do próprio paciente. Há cerca de 17 meses, o paciente não apresenta sinais da presença viral(<https://agencia.fapesp.br/computational-tools-can-select-novel-coronavirus-antigens-to-create-therapeutic-vaccines/33436/>).

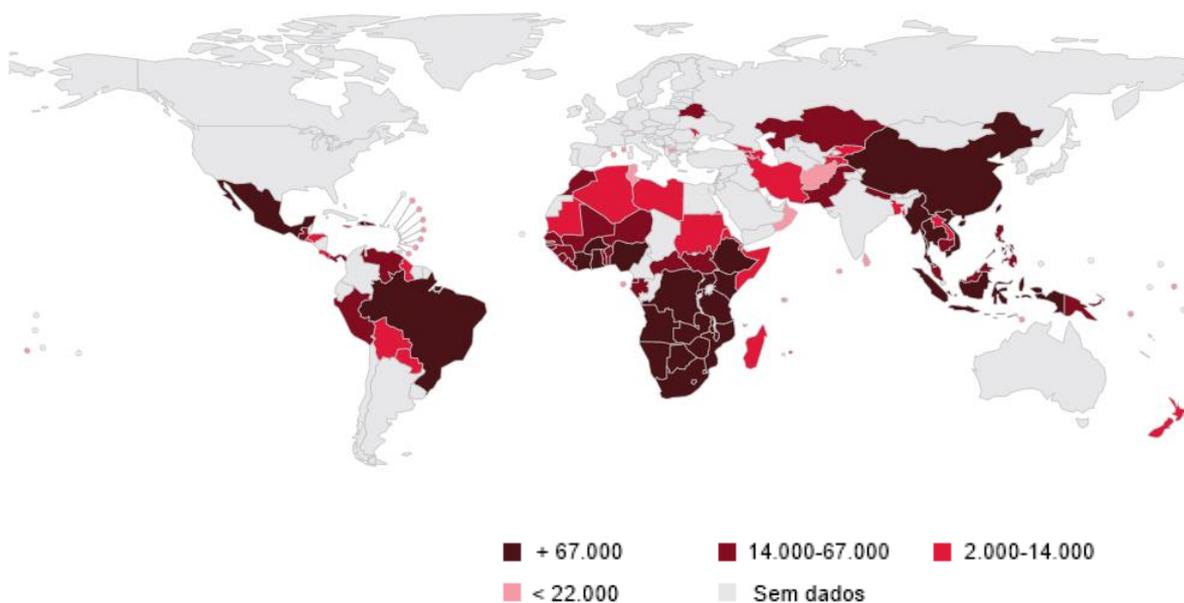
Desde sua descoberta até os tempos atuais, diversos estudos vêm buscando compreender os mecanismos virais, bem como formas de otimizar o tratamento para indivíduos que vivem com HIV e estão em terapia antirretroviral. Muitas descobertas já foram realizadas e implementadas no cotidiano desses indivíduos, melhorando, dentre outras coisas, suas expectativas e qualidade de vida (TRAN et al., 2018; YANG; THAI; CHOI, 2016).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Desde a identificação dos primeiros casos de HIV, em 1980, estima-se que cerca de 76 milhões de pessoas tenham sido infectadas em todo o mundo e, aproximadamente, 33 milhões tenham evoluído a óbito tendo como causa base à AIDS. Na América Latina, existem cerca de dois milhões de indivíduos infectados pelo HIV, e com aproximadamente 960 mil casos, o Brasil abriga quase metade desse contingente (UNAIDS,2020).

De acordo com o Programa da Junta das Nações Unidas contra o HIV/AIDS (UNAIDS), atualmente, existem 38 milhões de pessoas vivendo com o HIV no mundo (Figura 2). Desse total, cerca de 36 milhões são adultos e, aproximadamente, 1,8 milhões são crianças com idades entre 0-14 anos (UNAIDS, 2019).

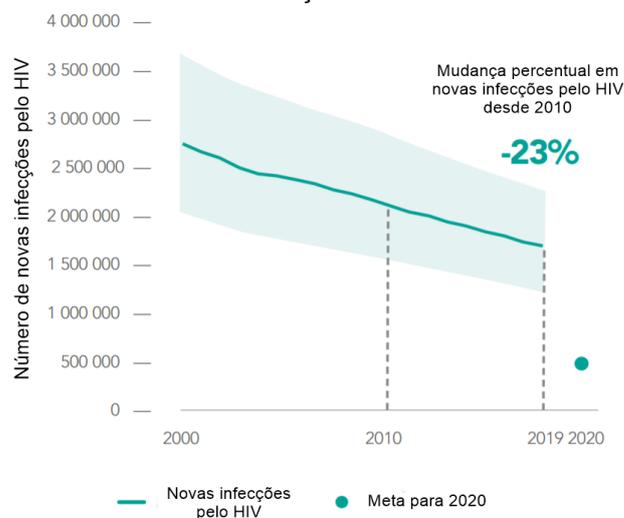
Figura 2 — Prevalência de indivíduos vivendo com HIV no mundo.



Fonte: Adaptado da UNAIDS, 2019.

Em relação ao número de novas infecções, estima-se que cerca de 1,7 milhões de pessoas tenham adquirido a infecção pelo HIV no ano de 2019. Esse dado representa um declínio de 23% em comparação com os números registrados desde 2010 (Figura 3). E é também o menor número registrado desde 1989. Apesar dessa diminuição, o valor ainda é maior que o previsto anteriormente para o ano de 2020, que foi de 500.000 novas infecções (UNAIDS, 2020).

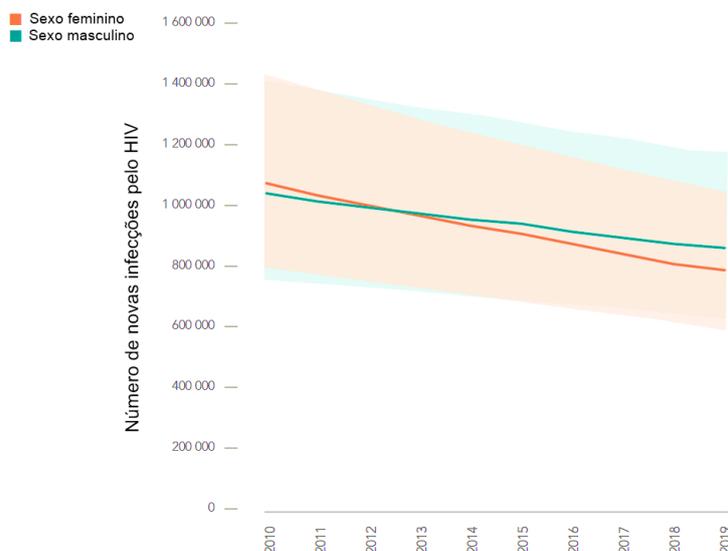
Figura 3 — Número global de novas infecções pelo HIV-1 em 2019. O gráfico demonstra que o número de novas infecções pelo HIV diminuiu em cerca de 23% desde 2010. E que a meta para o ano de 2020 seria de 500 mil novas infecções.



Fonte: Adaptado da UNAIDS, 2020.

De maneira geral, observa-se que o número de novas infecções apresentou maior declínio entre o grupo composto por indivíduos do sexo feminino, onde houve uma diminuição de 27% desde 2010, do que entre os indivíduos do sexo masculino, onde a diminuição no número de novas infecções ficou em torno de 18% durante esse mesmo período (Figura 4) (UNAIDS, 2020).

Figura 4 — Número global, por sexo, de novas infecções pelo HIV. O gráfico mostra que entre os anos 2010 e 2019, houve uma diminuição no número de novas infecções em ambos os sexos, no entanto, o sexo feminino apresentou um declínio mais acentuado, quando comparado ao sexo masculino.



Fonte: Adaptado da UNAIDS, 2020.

Ainda com relação ao dado anterior, informações reportadas pela UNAIDS demonstram como ocorreu o perfil de novas infecções de acordo com cada população. Observou-se que cerca de 62% das novas infecções ocorreram em indivíduos pertencentes a populações-chave – profissionais do sexo, usuários de drogas injetáveis, prisioneiros, homossexuais, transexuais e homens que fazem sexo com homens – e seus parceiros sexuais. Essa elevada porcentagem pode ser explicada, em parte, pela discriminação e exclusão social ao qual esses grupos são submetidos (UNAIDS, 2020).

No Brasil, dentre as suas regiões, o Sudeste aparece com o maior número de casos registrados, com um total de 136.902 (Tabela 1), entre os anos 2007 até 2019. Em seguida, estão as regiões Sul, com 60.470 casos, e Nordeste, com o contingente de 55.090 casos notificados entre esses mesmos anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Tabela 1 — Casos de HIV-1 notificados pelo SINAN por região entre os anos 2007 e 2019.

Regiões	Número de casos notificados
Norte	26.055
Nordeste	55.090
Sudeste	136.902
Sul	60.470
Centro-Oeste	21.979

Fonte: Elaborada pelo autor.

Com relação aos estados da região Nordeste, a terceira maior no número de casos registrados, Pernambuco liderou o número de notificações, com 13.464 casos, seguidos da Bahia (12.963) e Ceará (9.584) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

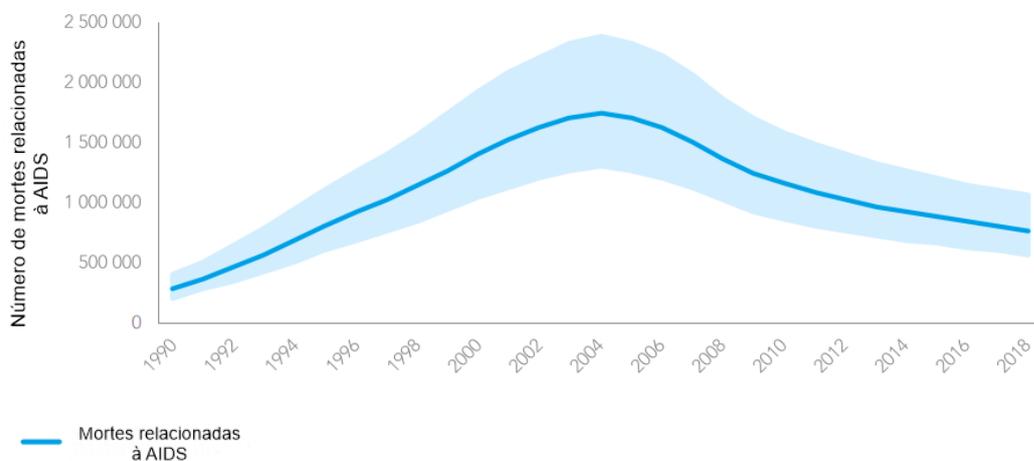
Tabela 2 — Casos de HIV-1 notificados pelo SINAN nos estados da região Nordeste entre os anos 2007 e 2019.

Estados	Número de casos notificados
Maranhão	6.208
Piauí	1.848
Ceará	9.584
Rio Grande do Norte	2.696
Paraíba	2.439
Pernambuco	13.464
Alagoas	3.767
Sergipe	2.071
Bahia	12.963

Fonte: Elaborada pelo autor.

Em 2019, cerca de 690.000 pessoas evoluíram a óbito por doenças relacionadas à AIDS. Apesar do número ainda elevado, houve uma diminuição de mortes de 60%, em comparação ao pico ocorrido em 2004, onde o número de óbitos foi de 1,7 milhões (Figura 5). Essa redução pode ser explicada, em parte, devido ao maior acesso da população à terapia antirretroviral, que desde 2010, estima-se que tenha evitado a morte de cerca de 12 milhões de pessoas (UNAIDS, 2019).

Figura 5 — Representação do número global de mortes relacionadas à AIDS entre os anos 1990 e 2018.



Fonte: Adaptado de UNAIDS, 2019.

Muitos avanços têm sido alcançados no combate ao vírus e na melhoria das condições de vida de indivíduos que vivem com HIV. Uma delas, é o já mencionado, aumento do acesso à terapia antirretroviral. Dados demonstram que, em 2019, mais de 25 milhões de indivíduos vivendo com HIV, 67% do total de infectados, tiveram acesso à terapia. No Brasil, esta atende gratuitamente mais de 550 mil pessoas (UNAIDS, 2019).

Apesar do conhecimento sobre a necessidade de investir em ações relacionadas à AIDS, em 2019, o orçamento destinado ao manejo da mesma foi de 18,6 bilhões de dólares para países de baixa e média renda, cerca de 1,3 bilhões a menos que o ano de 2017. A UNAIDS estima que para 2020, seria necessário um investimento em torno de 26,2 bilhões para promoção de ações em resposta à AIDS (RESOURCE TRACKING FOR HIV PREVENTION R&D WORKING GROUP, 2016; UNAIDS, 2020).

2.3 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA TIPO 1 (HIV-1)

2.3.1 Origem do HIV

Após a descoberta do HIV-1 como agente etiológico da AIDS, muitos estudos foram realizados com o objetivo de definir qual a origem desse vírus. No *New England Regional Primate Research Center* (NERPRC), foi isolado, pela primeira vez, de um macaco rhesus (*Macaca mulata*) com sintomas clínicos semelhantes à AIDS, o SIVmac. Conclui-se então que o HIV surgiu a partir da transmissão zoonótica, envolvendo um lentivírus responsável por infectar primatas africanos, o vírus da imunodeficiência símia (SIV). Mais de quarenta espécies de primatas abrigam, naturalmente, diferentes formas do SIV (HEMELAAR, 2012).

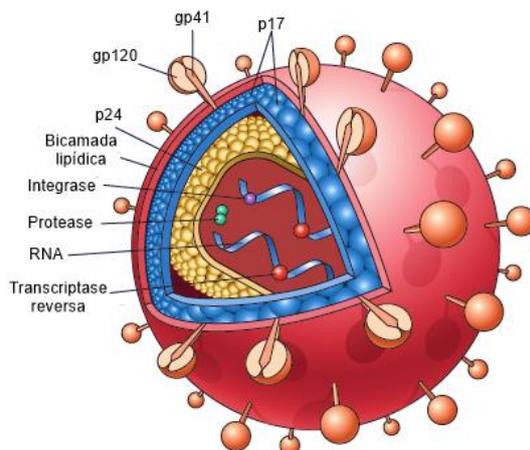
No ano de 1986 foi descoberto em pacientes da África Ocidental um vírus morfológicamente similar ao identificado como causador da AIDS, porém com características antigênicas distintas do HIV-1, mas que também levava ao desenvolvimento das mesmas características clínicas, no entanto, de forma mais lenta, sendo este nomeado como HIV-2. Apesar de ambos infectarem humanos, os vírus HIV-1 e HIV-2 são originados de espécies diferentes. Enquanto o HIV-1 está intimamente ligado ao vírus encontrado em chimpanzés (*Pan troglodytes*), o SIVcpz, o HIV-2 se relaciona com o subtipo encontrado nos macacos mangabeys, o SIVsm (VAN HEUVERSWYN et al., 2006).

Acredita-se que a transmissão para humanos ocorreu a partir da caça e ingestão de carne contaminada desses animais, bem como na utilização dos mesmos no convívio doméstico (HEMELAAR, 2012).

2.3.2 Características gerais

O HIV é um vírus pertencente à família Retroviridae e gênero Lentivirus, cuja principal característica é ocasionar uma infecção crônica que suprime o sistema imunológico do hospedeiro. O vírus maduro possui morfologia circular e cerca de 100 nm de diâmetro (Figura 6). Seu nucleocapsídeo possui forma de cone truncado e abriga duas cópias de RNA idênticas de aproximadamente 9,2 kb e as enzimas virais integrase, transcriptase reversa e protease. Todas essas estruturas estão envoltas, externamente, por um envelope lipoproteico originado da própria membrana celular do hospedeiro, no qual se inserem as glicoproteínas transmembranares gp120 e gp41, importantes no ciclo replicativo do vírus (BRIGGS et al., 2003; SIERRA; KUPFER; KAISER, 2005).

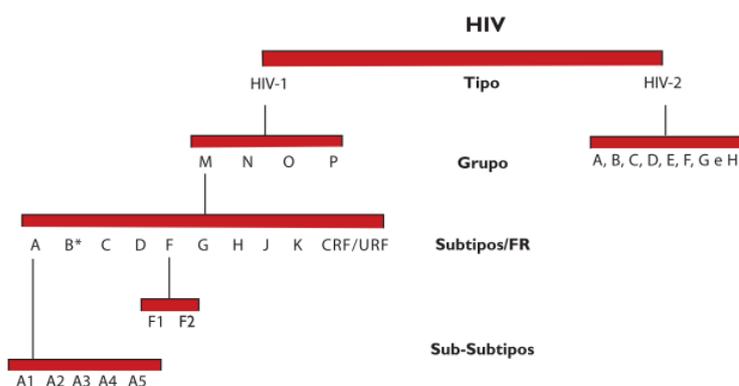
Figura 6 — Representação esquemática do vírus HIV-1. Na imagem é possível observar as principais estruturas virais, como sua bicamada lipídica, onde estão inseridas as glicoproteínas de membrana e seu nucleocapsídeo, onde se encontram o material genético e as enzimas participantes do ciclo viral.



Fonte: Adaptado de Avert, 2015.

Acredita-se que eventos independentes de transmissão de primatas não humanos para humanos foram responsáveis por gerar dois tipos de HIV, o HIV-1, responsável pelo maior número de infecções no mundo, e o HIV-2. De acordo com as sequências de nucleotídeos nos genes ou de aminoácidos nas proteínas das regiões env e gag, o HIV-1 pode ser classificado em quatro grupos distintos: o grupo M (*Major*), grupo O (*Outlier*), grupo N (*non-M, non-O*) e o grupo P. Cada grupo ocasiona epidemias de dimensões variáveis. Já o HIV-2 é dividido em subgrupos de A a H (Figura 7) (HEMELAAR, 2012; TAYLOR et al., 2008).

Figura 7 — Representação esquemática do HIV quanto à sua classificação filogenética.



Fonte: Ministério da Saúde, 2014.

O grupo M, seus subgrupos (A, B, C, D, F, G, H, J e K) e suas formas recombinantes circulantes (CRFs) são os responsáveis por ocasionar a pandemia global. A distribuição destes subgrupos é variável em todo o mundo. O subgrupo B, por exemplo, é o mais encontrado na Europa e nas Américas. No Brasil, este também é o subgrupo predominante, seguido dos subgrupos A, C, D, e E. Já o grupo O é responsável pela epidemia presente na África Central e Ocidental. Os grupos N e P têm sido identificados na República de Camarões (SHARP; HAHN, 2010).

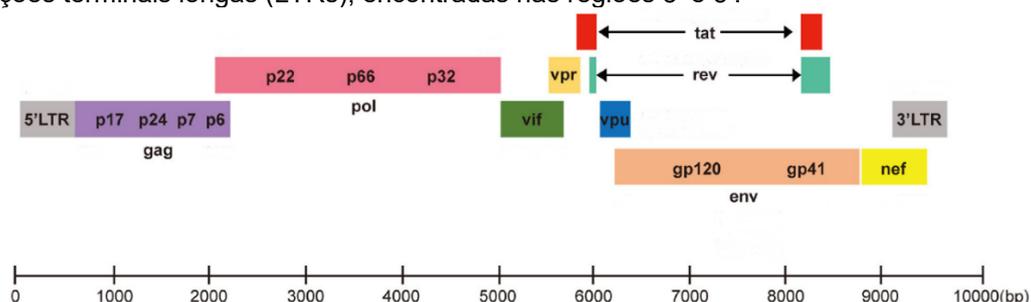
Análises realizadas a partir do sequenciamento completo do genoma mostraram que a recombinação entre cepas é um evento comum, podendo ocorrer entre cepas de um mesmo grupo ou entre cepas de grupos distintos. Estudos demonstraram que há uma alta taxa de recombinação dentro do subgrupo C do grupo M, não havendo conhecimento dessa informação para os outros subgrupos (NDJOYI-MBIGUINO et al., 2020; RAMIREZ et al., 2008).

As CRFs (do inglês, *Circulating Recombinant Forms*) são assim chamadas se encontradas em três ou mais indivíduos epidemiologicamente desvinculados. Caso não atendam esse critério e sejam encontradas apenas em um único indivíduo, são denominadas URFs (do inglês, *Unique Recombinant Forms*). Ainda no grupo de formas circulantes, existem também as SGRs (do inglês, *Second Generation Recombinants*). Todas estas são responsáveis por aumentar a variabilidade genética do vírus. Até o ano de 2018 haviam sido descritos 96 CRFs para o HIV-1. No Brasil, foram encontradas formas recombinantes entre os subgrupos B e F (ALMEIDA et al., 2009; JAFFAR et al., 2004; LEITNER et al., 2005; PINTO; STRUCHINER, 2006).

2.3.3 Genética do HIV

Todos os retrovírus, assim como o HIV, possuem em seu genoma três genes responsáveis por codificar proteínas estruturais e enzimas do ciclo viral, são eles *gag*, *pol* e *env*. Como particularidade, o HIV possui ainda seis genes envolvidos nos processos regulatórios (*vif*, *vpr*, *tat*, *ver*, *vpu* e *nef*). O total de 9 genes estão flanqueados por duas LTRs (do inglês, *Long Terminal Repeat*) idênticas (Figura 8), que são utilizadas como sítio de ligação para fatores de transcrição, atuando como um importante componente desse processo (CHEN; WANG; LIU, 2011; HUTCHINSON, 2001a; SEITZ, 2016).

Figura 8 — Estrutura e organização do genoma do HIV. Em marrom, amarelo e azul, são demonstrados os quadros de leitura aberto (ORF) para os genes que codificam proteínas estruturais. Retrovírus complexos, como o HIV-1, possuem, adicionalmente, genes que exercem funções regulatórias (representados em rosa). Além disso, são demonstrados também, as repetições terminais longas (LTRs), encontradas nas regiões 3' e 5'.



Fonte: Adaptado de Xiao et al., 2019.

O gene *gag* codifica proteínas virais da matriz (p17), o capsídeo (p24) e o nucleocapsídeo (p6, p7). O gene *pol* é responsável por originar três enzimas envolvidas, diretamente, no processo de replicação viral, sendo elas a protease (P), integrase (I) e transcriptase reversa (TR). Já o gene *env* origina glicoproteínas da membrana viral, gp120 e gp41, que são fundamentais no processo de reconhecimento e fusão do HIV à célula hospedeira (FERREIRA; RIFFEL; SANT'ANA, 2010; HUTCHINSON, 2001a).

Em relação aos genes com função regulatória, *tat* é responsável por originar uma proteína reguladora que eleva a taxa de transcrição do provirus.

Enquanto *nef* possui função oposta, ao codificar uma proteína de 27 kDa, cuja função é retardar a replicação do HIV. Acredita-se que isso ocorre por meio de modificações nas proteínas que regulam o início da transcrição. Ainda nesse mesmo processo, o gene *vif* origina uma proteína que tem por finalidade garantir que a transcrição reversa ocorra completamente. *Rev* altera o processamento dos transcritos de RNA viral. O gene *vpu* está envolvido nas etapas finais do ciclo, ao auxiliar na montagem e brotamento de novas partículas virais. E *vpr* se relaciona com o transporte do DNA viral do citoplasma para o núcleo (DONNELLY; CIBOROWSKI, 2016; GOLDSTEIN, 2006; WATTS et al., 2009).

Dos genes estruturais, o *env* é o que possui maior variabilidade genética. Importantes variações nas sequências do demais genes dessa classe, *gag* e *pol*, podem levar à formação de um vírus inviável, enquanto mudanças na sequência de *env* podem ser facilmente toleradas e ainda fornecer benefícios ao vírus, como por exemplo, auxiliar no escape do sistema imunológico do hospedeiro (GO et al., 2017; GROTTTO; PARDINI, 2006).

O HIV possui elevada taxa de mutação e alguns fatores têm sido associados à esta característica. Um deles é o fato da transcriptase reversa, uma das principais enzimas atuantes no ciclo viral, não possuir a capacidade de correção de erros durante esse processo, resultando numa taxa de erro de, aproximadamente, 10^{-3} a 10^{-5} nucleotídeos mal incorporados (HUTCHINSON, 2001a).

Um outro fator que também merece destaque é recombinação homóloga que pode ocorrer entre as duas fitas de RNA que compõem o genoma viral. No entanto, para que acontecimento contribua efetivamente no aumento da diversidade genética, é preciso que as duas fitas que se recombinaram sejam

distintas. Para isso, é necessário que uma única célula hospedeira tenha sido infectada, simultaneamente, por duas variantes do vírus, gerando um genoma heterozigoto (HUTCHINSON, 2001a; RAWSON et al., 2018).

2.3.4 Transmissão do HIV

Mais de 80% dos casos de infecção ocorrem através do contato vírus-mucosa, tendo como exemplo principal, a troca de fluidos oriunda de relações sexuais. Os 20% restantes acontecem por meio de inoculação percutânea ou intravenosa. Além disso, a transmissão pode ocorrer, em gestantes, durante o parto ou aleitamento, na chamada transmissão vertical (DE COCK et al., 2000; KALICHMAN et al., 2002).

Com relação à transmissão por via sexual, alguns fatores como a presença de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) pré-existentes e, principalmente, a carga viral plasmática são de grande importância. O risco aumenta de 2 a 4 vezes a cada aumento de 1 \log_{10} de HIV no plasma. Dessa forma, a fase aguda da infecção é um elemento relevante da epidemia do HIV, uma vez que, neste período, a viremia apresenta-se elevada (COHEN et al., 2011; HUTCHINSON, 2001b; SHAW; HUNTER, 2012).

Outro fator que contribui para o aumento no risco à infecção pelo HIV-1 é a gravidez. Estudos mostraram que mulheres grávidas têm um risco significativamente aumentado em relação a mulheres não gestantes. Este fato pode ser explicado pelas alterações hormonais que ocorrem nesse período e que resultam na mudança no trato genital e consequente aumento na susceptibilidade ao HIV-1. Em mulheres, o risco de infecção pode ainda ser associado à composição da microbiota vaginal, uma vez que a existência de

determinadas bactérias nessa região, pode elevar em até 13 vezes o risco de infecção pelo HIV (GRAY et al., 2005; HUTCHINSON, 2001b; KALICHMAN, 2000; KUMI SMITH et al., 2018).

Ainda no contexto das mudanças hormonais, o uso de contraceptivos injetáveis também foi, mais recentemente, associado ao aumento no risco de infecção ao HIV-1, uma vez que estes promovem afinamento do epitélio vaginal e aumento no número de células T ativadas naquela região, elevando assim, o número de potenciais células alvo do vírus. Além disso, sua utilização está indiretamente relacionada com o uso reduzido de preservativos, que é o principal fator de risco na infecção por via sexual (DEEKS et al., 2015; FOK; BLUMENTHAL, 2017).

Em indivíduos do sexo masculino, a circuncisão foi associada a um menor risco de aquisição do HIV. Alguns mecanismos foram propostos para explicar a participação do prepúcio no processo de infecção. Dentre eles, sua grande área de superfície que é rica em alvos ativados para o vírus. Além disso, a mudança na microbiota peniana após a circuncisão também foi considerada um mecanismo de proteção (PRODGER; KAUL, 2017; SHARMA et al., 2018).

2.3.5 Ciclo do HIV-1

A entrada no vírus na célula hospedeira ocorre basicamente em três etapas: (1) Interação do vírus com seus receptores CD4+; (2) Ligação ao correceptor e (3) Fusão da membrana viral com a membrana hospedeira (Figura 9) (DUMAS; PREIRA; SALOME, 2014; FERGUSON et al., 2002).

A ligação ao receptor CD4, presente na célula alvo, é mediada pela glicoproteína 120 encontrada no envelope viral. Esta, sofre uma série de mudanças conformacionais, sendo a principal delas, a exposição da sua alça V3,

que se torna apta para a ligação com um correceptor, que pode ser o CCR5 ou o CXCR4, a depender da origem da cepa viral, ou ainda ambos, nos casos de cepas com duplo tropismo. A interação da gp120 com o correceptor, estimula a atividade da gp41, responsável por promover a fusão entre as membranas celular e viral (BLUMENTHAL; DURELL; VIARD, 2012; DUMAS; PREIRA; SALOME, 2014; LINDEMANN; STEFFEN; PÖHLMANN, 2013).

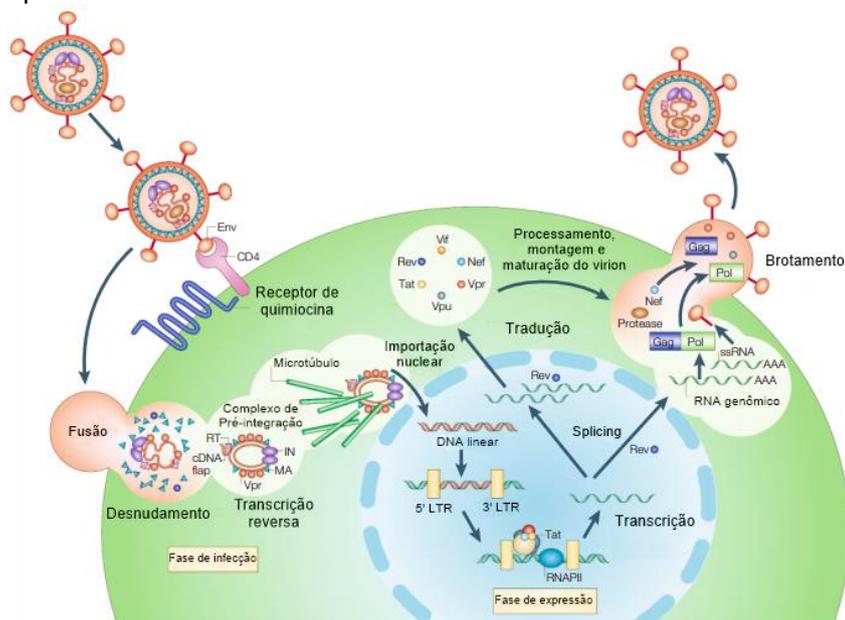
Após a fusão, ocorre o desnudamento com a seguinte liberação do nucleocapsídeo, contendo RNA e proteínas virais, no citoplasma. Uma vez presente neste ambiente, o RNA viral, por ação da transcriptase reversa, é convertido em cDNA. Após sua síntese, o cDNA é transportado para o núcleo, onde por atividade da integrase, é incorporado ao DNA hospedeiro, dando origem ao DNA pró-viral. O provírus originado desse evento pode permanecer latente no indivíduo por décadas (DUMAS; PREIRA; SALOME, 2014; HUTCHINSON, 2001b).

A transcrição ocorre a partir da ativação da RNA polimerase II através da ligação de proteínas reguladoras, NF- κ B/Re, às LTRs encontradas em ambas extremidades do provírus. São formadas cópias de RNA mensageiro que se diferenciam em tamanho e funcionalidade. São elas, o RNAm de cadeia longa que compõe o RNA genômico e o de cadeia média que, posteriormente, originará diferentes proteínas do HIV (CARTER; EHRLICH, 2008; ENGELMAN; CHEREPANOV, 2012; HASELTINE, 1991).

As proteínas recém-formadas se organizam para formar a nova partícula viral, sofrem clivagem, decorrente da ação da protease, e maturação, preparando-se para deixar a célula hospedeira a partir do processo de brotamento. As glicoproteínas 120 e 41 migram e se fusionam à membrana

plasmática e lá permanecem até que ocorra a liberação da partícula viral. Após a saída da célula hospedeira, o vírus completa sua maturação e pode infectar outras células do organismo (HUTCHINSON, 2001b; WILEN; TILTON; DOMS, 2012).

Figura 9 — Ciclo viral do HIV-1. Inicialmente ocorre o reconhecimento e ligação ao receptor de membrana. Após uma série de mudanças conformacionais, o material genético do vírus é liberado no citoplasma da célula hospedeira. Ocorre então a transcrição reversa em DNA, que será posteriormente integrado ao genoma da célula. A expressão dos genes contidos nessa molécula de DNA é responsável pela formação de novas proteínas virais. Estas, formam as estruturas que compõe o vírus, ocorrendo, em seguida, liberação da nova partícula viral que está pronta para infectar outras células.



Fonte: Adaptado de Peterlin et al., 2003.

2.3.6 Patogênese do HIV-1

Existem diversos fatores correspondentes ao vírus e ao hospedeiro que podem influenciar a patogênese do HIV, bem como a taxa de progressão para a AIDS, sendo possível destacar o tropismo celular. As cepas do HIV-1 podem ser classificadas em três tipos de acordo com o seu tropismo. Tipo M, responsável por infectar macrófagos e monócitos através da ligação ao correceptor CCR5 e associado à não indução de sincício (NSI) e tipo T, capaz de infectar linfócitos e induzir à formação de sincício (SI) através do reconhecimento do correceptor

CXCR4. Existe ainda as cepas que apresentam duplo tropismo, que infectam macrófagos, monócitos e células T, levando ou não, à indução de sincício (FAUCI, 1996; GROSSMAN et al., 2006; NAIF, 2013).

O vírus, que normalmente, penetra no organismo através da mucosa vaginal ou anal, em cerca de 10 a 12 dias após o evento de infecção, migra para os nódulos linfáticos, onde estão localizados os linfócitos T CD4+ ativados, células preferenciais do vírus devido a maior permissibilidade em comparação com linfócitos em repouso. Em seguida, ocorre a replicação viral e disseminação para outros tecidos linfáticos. O início da viremia é um ponto importante na história da infecção pelo HIV, uma vez que indica que o indivíduo pode ser diagnosticado através de uma amostra sanguínea, bem como adquiriu a capacidade de transmissão (EMANUELE FANALES-BELASIO, MARIANGELA RAIMONDO, 2011; FRASER et al., 2014).

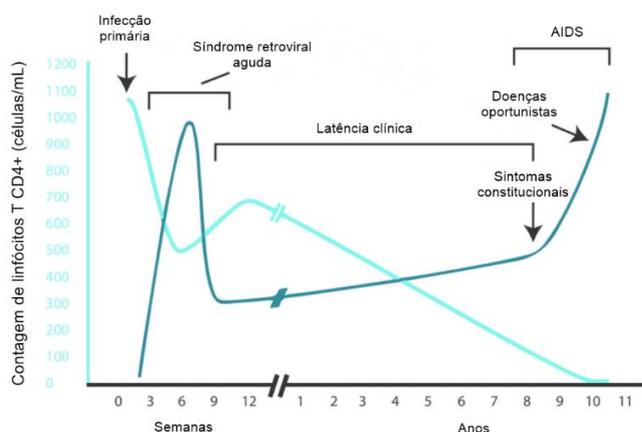
A infecção aguda é definida como o período desde o início da infecção até o aparecimento das primeiras respostas imunes. Essa fase inicial é marcada por uma elevada replicação viral (Figura 10), associada ou não, a sintomas inespecíficos semelhantes à gripe, como febre, erupções cutâneas, dores musculares e declínio da contagem de linfócitos T CD4+. Cerca de 6 a 18 semanas após a infecção inicial, já é possível a detecção de anticorpos anti-HIV. O aparecimento de anticorpos unido ao aumento de linfócitos T CD8+ circulantes constituem a primeira resposta imune específica contra o HIV que marca o fim da fase aguda (COHEN et al., 2011; LEVER; SHEER, 2010; SIMON; HO; KARIM, 2006).

Em seguida, ocorre um período de latência clínica, onde o vírus apresenta uma replicação basal nas células T CD4+ de memória, em consequência do

desenvolvimento da resposta imune. Essa fase é conhecida como assintomática ou crônica e caracteriza-se também por uma viremia estável e perda gradual de células T CD4+, podendo persistir durante décadas. Outras células como monócitos e macrófagos também podem abrigar uma proliferação homeostática do vírus. Estas, juntamente com os linfonodos, são conhecidas como reservatórios virais, uma vez que, devido à baixa capacidade de penetração dos fármacos antirretrovirais, são as principais fontes de reincidência dos indivíduos que abandonam a terapia (MAARTENS; CELUM; LEWIN, 2014; MOIR; CHUN; FAUCI, 2011; NAIF, 2013).

A fase mais avançada da infecção pelo HIV-1 ocorre a partir de um aumento na replicação viral e diminuição acentuada na contagem de linfócitos T CD4+ que se torna inferior à 200 células/ μ L, caracterizando a AIDS. Nesta, o indivíduo encontra-se imunossuprimido e susceptível ao aparecimento de diversas infecções oportunistas e doenças neoplásicas (KINTER et al., 2000; LEVY, 2009; NAIF, 2013).

Figura 10 — Representação da relação entre cópias de HIV e contagens de linfócitos T CD4+ no curso médio de uma infecção não tratada. Durante a fase aguda (infecção primária) ocorre uma perda acentuada de linfócitos T CD4+, que é parcialmente recuperada em seguida, e uma elevada viremia. No período de latência clínica, há uma nova queda na contagem de linfócitos T CD4+, dessa vez, de forma lenta e gradativa. Nessa fase, devido ao estabelecimento da resposta imune contra o HIV-1, o número de cópias virais circulantes diminui. Com o passar da infecção, e a destruição progressiva de linfócitos T CD4+, o HIV-1 se replica descontroladamente, ocasionando a imunodeficiência e estabelecimento da AIDS.



Fonte: Adaptado de National STD/AIDS Control Programme, 2016.

2.3.7 Terapia antirretroviral

A terapia antirretroviral tem como objetivo principal alcançar e manter a carga viral plasmática em níveis indetectáveis (<40 cópias/mL) nos indivíduos que vivem com HIV-1. Esse fato reduz, significativamente, o aparecimento de doenças neoplásicas e infecções oportunistas decorrentes da imunodeficiência causada pelo vírus. Tais benefícios resultam em consequente diminuição das mortes que têm como causa base a AIDS (MAARTENS; CELUM; LEWIN, 2014; PAU; GEORGE, 2014).

Em 1987, surgiu a primeira droga antirretroviral, a zidovudina (AZT), um Inibidor Nucleosídeo da Transcriptase Reversa (INTR). Apesar de inicialmente ter demonstrado resultados satisfatórios ao retardar a progressão clínica da infecção, esse fármaco apresentava elevada toxicidade resultante da alta dosagem administrada no tratamento e, em alguns casos, supressão virológica incompleta. Esse regime monoterápico possibilitou o surgimento de formas virais resistentes (FRATER, 2015; TSENG; SEET; PHILLIPS, 2015; VELLA et al., 2012).

A partir de 1990, foram introduzidas novas classes de fármacos ao esquema terapêutico, modificando-o e elevando a eficiência do tratamento contra a infecção. Atualmente, existem cerca de 29 fármacos distribuídos em 6 classes diferentes (Tabela 3), a depender do seu mecanismo de ação no ciclo viral (Figura 11)(WOLFF et al., 2017). São eles:

- Inibidores de Entrada (IE): Ligam-se ao correceptor CCR5, localizado na membrana celular, bloqueando a entrada das cepas R5 do HIV-1 em linfócitos T CD4+ e macrófagos.

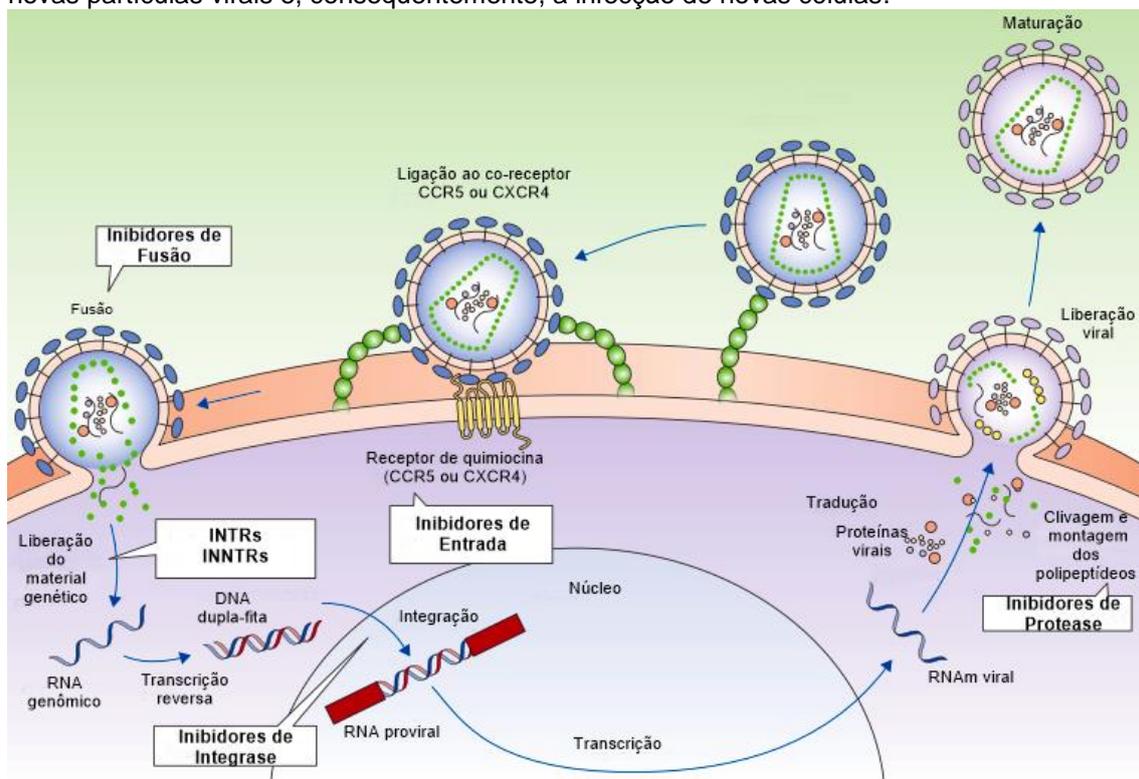
- Inibidores de Fusão (IF): Ligam-se a gp41, impedindo que ocorra o rearranjo necessário para a entrada do vírus na célula, bloqueando o processo de fusão.
- Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR): São análogos de nucleosídeos que interrompem o ciclo viral ao atuarem na enzima transcriptase reversa.
- Inibidores Não-Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTR): Ligam-se a sítios alostéricos da transcriptase reversa, impedindo sua atividade e, conseqüentemente, a continuidade do ciclo viral.
- Inibidores da Integrase (INI): Inibem a replicação viral ao bloquear a enzima integrase, que tem como função integrar o DNA viral ao DNA hospedeiro.
- Inibidores de Protease (IP): Atuam na enzima protease, impedindo que ocorra o processamento correto das proteínas virais.

Tabela 3 — Distribuição, em classes, dos fármacos da terapia antirretroviral.

Classe	Fármacos
Inibidores de Entrada (IE)	maraviroc (MRV)
Inibidores de Fusão (IF)	enfuvirtida (T20)
Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR)	abacavir (ABC), didanosina (ddI), lamivudina (3TC), tenofovir (TDF), zidovudina (AZT) e entricitabina (FTC)
Inibidores Não-Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTR)	efavirenz (EFZ), nevirapina (NVP) e etravirina (ETR)
Inibidores da Integrase (INI)	dolutegravir (DTG) e raltegravir (RAL)
Inibidores de Protease (IP)	atazanavir (ATV), darunavir (DRV), fosamprenavir (FPV), lopinavir (LVP), nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV), saquinavir (SQV) e tipranavir (TPV)

Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 11 — Mecanismos de ação das drogas utilizadas na terapia antirretroviral. Os fármacos agem em diferentes etapas do ciclo viral afim de inibir esse processo, evitando a formação de novas partículas virais e, conseqüentemente, a infecção de novas células.



Fonte: Adaptado de Marteens et al., 2014.

Ainda na década de 90, o início do tratamento era recomendado para pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ menor que 500 células/mm³. No começo dos anos 2000, esse limiar foi reduzido e passou-se a tratar pacientes cujo a contagem dessas mesmas células era menor que 200 células/mm³. Entre os anos 2009 e 2013 houve uma nova mudança, que trouxe de volta o início da terapia para pacientes com <500 células/mm³, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (GÜNTARD et al., 2014; SONG et al., 2018; YENI et al., 2002).

Atualmente, é recomendado o início precoce da TARV, independente da contagem de células T CD4+, devido aos seus benefícios relacionados à redução da mortalidade de pacientes vivendo com HIV, a diminuição da transmissão da infecção e menor acometimento por doenças oportunistas e

infecciosas, como por exemplo, a tuberculose, que se apresenta como a maior causa de óbitos de PVHIV no Brasil e no mundo (CHÉRET et al., 2015; GÜNTHARD et al., 2016; NSANZIMANA et al., 2015; VAN GELDER et al., 2009).

A terapia inicial deve ser feita a partir da combinação de três fármacos, sendo dois INTR associados a alguma outra classe de antirretroviral, que podem ser INNTR, IP/r ou INI. No Brasil, esse esquema é formado, preferencialmente, por lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF) – que são INTR – associados ao dolutegravir (DTG), que é um INI. Outros esquemas podem ser adotados em situações especiais (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2019).

No contexto preventivo, surgiu a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP), que consiste na administração diária de uma combinação de antirretrovirais (tenofovir e entricitabina), cujo objetivo é impedir a entrada do vírus na célula diante de uma situação de exposição. Atualmente, é ofertada pelo sistema público de saúde, principalmente para populações-chave, mediante indicação médica. Além disso, existe também a Profilaxia Pós-Exposição (PEP), que é uma medida de prevenção de urgência contra o HIV e outras ISTs. Consiste no uso, por 28 dias, de uma combinação de fármacos antirretrovirais que visam reduzir o risco de infecção mediante exposição ao vírus (ELLIOTT et al., 2019; SPINNER et al., 2016; YOULE; WAINBERG, 2003).

O advento da TARV fez com que a infecção pelo HIV, anteriormente progressiva e fatal, se tornasse crônica e administrável. Devido à sua elevada eficiência, o sucesso do tratamento é dependente, principalmente, da adesão do paciente. Nesse contexto, alguns fatores como estigmatização social, baixa alfabetização em saúde e problemas psicológicos, já foram relatados como barreiras no processo de adesão, uma vez que são consideradas como possíveis

causas de abandono do tratamento (GIR; VAICHULONIS; DE OLIVEIRA, 2005; SAYLES et al., 2009)

A adesão ao tratamento consiste numa importante ferramenta no combate a mortes relacionadas à AIDS. Dados da UNAIDS demonstram que, no período em que a TARV não era tão difundida, o indivíduo infectado com HIV tinha uma sobrevivência de apenas 12,5 anos. Com o passar dos anos e avanço nos protocolos de tratamento, essa faixa seguiu aumentando. Atualmente, a expectativa de vida dessas pessoas pode superar a de indivíduos não infectados, demonstrando a importância da boa adesão à terapia (COLLAZO, 2014; LEWDEN et al., 2012; NSANZIMANA et al., 2015; UNAIDS, 2015).

Além dos benefícios já citados, a ampliação da TARV reflete também no cenário econômico, uma vez que, estudos anteriores demonstraram que o investimento na expansão do tratamento contra o HIV gera retorno duas vezes maiores que os custos produzidos pela atenção médica e assistência a óbitos. Sendo esse, um lucro que, em alguns países, poderia ser observado a curto prazo (UNAIDS, 2015).

Baseado na importância do diagnóstico precoce, bem como no acesso universal e boa aderência à terapia, na última década, surgiu uma nova perspectiva quanto ao rumo da AIDS para os anos seguintes, a meta 90-90-90 (UNAIDS, 2015).

2.3.8 Meta 90-90-90

Em outubro de 2014, a UNAIDS e a Organização Mundial de Saúde, convocaram diversos países, a fim de que fosse adotada uma iniciativa cujo objetivo principal era erradicar a epidemia da AIDS até 2030. Assim, surgiu a meta 90-90-90 (Figura 12). A tríplice consiste em fazer com que até o ano de

2020, 90% de todas as pessoas que vivem com o HIV conheçam seu estado sorológico, destas, 90% tenham acesso ininterrupto à terapia antirretroviral, e que neste grupo, 90% das pessoas atinjam a supressão viral. Estima-se que o alcance dessa meta, fará com que 73% de todas as pessoas infectadas no mundo, tenham carga viral indetectável e se enquadrem no grupo de intransmissíveis (CORLESS et al., 2017; JAMIESON; KELLERMAN, 2016; PETER et al., 2017; UNAIDS, 2015).

Figura 12 — Meta 90-90-90 da UNAIDS para controle da epidemia de HIV-1.

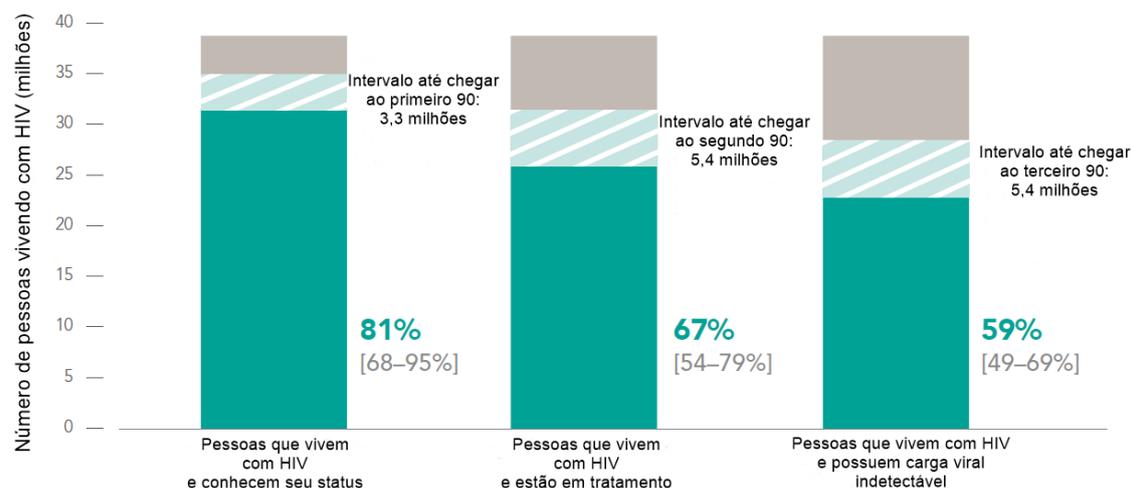


Fonte: Adaptado de UNAIDS, 2016.

Uma das principais questões a serem resolvidas para que haja a progressão da meta, é garantir à toda população, o diagnóstico precoce e a continuidade do tratamento. Além disso, o controle de novas infecções é essencial para a erradicação da AIDS. O relatório mais recente da UNAIDS mostra que menos de 50% das populações-chave – usuários de drogas injetáveis, homens gays, homens que fazem sexo com homens, transexuais, profissionais do sexo e pessoas privadas de liberdade – foram alcançadas por serviços de prevenção ao HIV em mais da metade dos países que forneceram seus dados estatísticos. Demonstrando que ainda persiste a marginalização desse grupo na resposta ao HIV (BAGGALEY et al., 2016; LEVI et al., 2016; MONTEIRO et al., 2019).

Atualmente, dados exibidos por essa mesma instituição mostram que, em 2019, 81% das pessoas infectadas pelo HIV, no mundo, tinham conhecimento acerca do seu diagnóstico. Destas, 67% dispunham de acesso à terapia antirretroviral e 59% possuíam carga viral indetectável (Figura 13). No Brasil, esses números chegam a 84% de pessoas diagnosticadas, onde 64% recebem tratamento e 59% apresentam carga viral suprimida (BENZAKEN et al., 2019; NORTH, 2017; UNAIDS, 2019).

Figura 13 — Gráfico da cascata representando o status atual de testagem e tratamento do HIV no mundo.



Fonte: Adaptado de UNAIDS, 2020.

No final de 2019, foi demonstrado que cerca de 14 países - Austrália, Botswana, Camboja, Eswatini, Irlanda, Namíbia, Holanda, Ruanda, Espanha, Suíça, Tailândia, Uganda, Zâmbia e Zimbábue – atingiram a marca de 73% de indivíduos com carga viral indetectável. Outros dois países se destacaram ao superar a marca inicial da meta 90-90-90, e garantir que mais de 86% dos indivíduos que vivem com HIV sejam indetectáveis, foram eles, a Suíça e Eswatini (UNAIDS, 2020).

2.4 FALHA E SUCESSO TERAPÊUTICO

A terapia antirretroviral tem por objetivo principal a diminuição da carga viral plasmática para níveis indetectáveis. Esse quadro vem sendo alcançado por um maior número de pacientes devido, principalmente, ao uso combinado e generalizado das potentes drogas que compõem a TARV. Estudos anteriores demonstraram que cerca de 40 a 60% dos indivíduos atingiam a supressão viral máxima após um ano de tratamento. Atualmente, esse número chega a cerca de 80% (ARTS; HAZUDA, 2012; MAARTENS; CELUM; LEWIN, 2014; PAU; GEORGE, 2014).

Apesar dos avanços realizados pela terapia, alguns indivíduos apresentam um quadro de resistência viral. Essa condição, pode ter como causa base inúmeros fatores, como por exemplo, intolerância ou má adesão ao tratamento, uso de esquemas inadequados e resistência primária. Para esses indivíduos são prescritos novos esquemas antirretrovirais, os chamados “esquemas de resgate”. Estes são guiados através da genotipagem viral, a fim de que sejam identificadas mutações de resistência pertencentes ao HIV-1 (JORAM et al., 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Com o intuito de definir se há sucesso ou falha terapêutica, alguns aspectos, como a carga viral plasmática, a contagem de linfócitos T CD4+ e a presença de sintomatologia clínica são analisados. Destes, a carga viral é a mais pertinente, e a não obtenção e manutenção dos níveis indetectáveis, leva o indivíduo a um quadro de falha virológica. Antagônico a este, existe o status de sucesso virológico, onde a carga viral permanece indetectável, e ao atingir essa condição, o indivíduo passa a não mais transmitir a infecção (<40 cópias/mL) (LEDERGERBER et al., 2004; VALLABHANENI et al., 2013).

Como segundo ponto a ser analisado, está a contagem de linfócitos T CD4+. Ainda hoje, existe uma falta de consenso no que diz respeito a classificação desses indivíduos com relação ao ganho de células T CD4+ ao longo da TARV. No entanto, algumas classificações vêm sendo consideradas, como por exemplo, a do Ministério da Saúde, onde são enquadrados no grupo de falha imunológica os pacientes que após um ano de terapia, apresentam uma reconstituição de linfócitos T CD4+ abaixo de 30% do valor inicial (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014, 2016).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, são considerados indivíduos em falha imunológica aqueles que após um ano de TARV, a contagem de linfócitos T CD4+ retorna aos valores iguais ou abaixo da *baseline*, ou ainda, aqueles cujo o número de células é inferior a 100 células/mm³. Alguns outros estudos buscam formas alternativas de classificação, e outros valores já foram sugeridos para enquadrar o indivíduo no status de falha imunológica, como um número de linfócitos T CD4+ menor que 200 e 350 células/ μ L (CORBEAU; REYNES, 2011a; GAARDBO et al., 2012a; WHO, 2015).

Não menos importante, também é analisado a presença ou ausência de sintomatologia associada à AIDS, como presença de tumores e infecções oportunistas, para classificar a falha clínica. Esta ocorre quando, após seis meses de administração contínua da TARV, o avanço das manifestações clínicas sugerem evolução e mau prognóstico da infecção (CORBEAU; REYNES, 2011b; PRABHAKAR et al., 2011).

2.5 SUCESSO E FALHA IMUNOLÓGICA

Embora não seja um objetivo direto da terapia antirretroviral, espera-se que o indivíduo, ao atingir o sucesso virológico, seja também capaz de

reconstituir-se imunologicamente. Essa recuperação é avaliada, principalmente, através do ganho de linfócitos T CD4+ absolutos ao longo do tratamento. Apesar da eficiência com que a TARV se desenvolveu ao longo dos anos, cerca de 15 a 30% dos pacientes que atingem o nível indetectável de carga viral, não conseguem recuperar sua contagem de linfócitos T CD4+, e esses indivíduos são enquadrados no grupo de não respondedores imunológicos. Nesses casos, a progressão clínica da infecção e os riscos de evoluir a óbito são mais acentuados (DARRAJ et al., 2018; GAARDBO et al., 2012b; PACHECO et al., 2014; SERRANO-VILLAR et al., 2014).

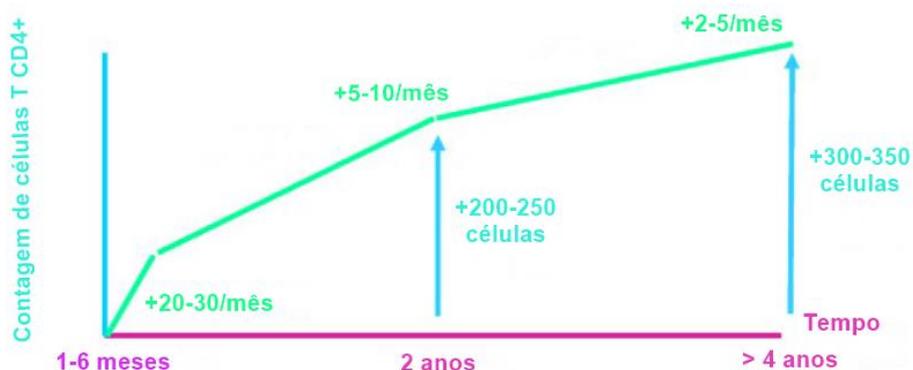
Muitos fatores, tanto de origem viral, quanto do hospedeiro, vêm sendo estudados quanto a possível influência na recuperação imunológica. Alguns como idade avançada, a baixa contagem de células T CD4+ pré-tratamento, presença de coinfeções, ativação imunológica, uso de drogas injetáveis e fatores genéticos já foram bem associados quanto a participação nesse processo. Atualmente, dois principais mecanismos são utilizados a fim de explicar a recuperação sub-ótima das referidas células, sendo eles a baixa produção periférica de linfócitos T CD4+ ou redução na produção tímica dessas células e o aumento na destruição das mesmas. O desbalanço em um destes mecanismos, pode resultar em diminuição acentuada de linfócitos T CD4+ (GAARDBO et al., 2012b; OKOYE; PICKER, 2013; PACHECO et al., 2014).

Ao iniciar a administração da TARV, é esperado que haja um aumento inicial na contagem dos linfócitos T CD4+, devido a dois eventos principais: a redução na apoptose dessas células e aumento nos processos de proliferação periférica e produção tímica. Independente de qual regime terapêutico seja utilizado, o ganho periférico de linfócitos T CD4+ ocorre em três fases, com

aumento diferencial em cada uma delas (Figura 14). Durante os primeiros seis meses de terapia, há um ganho mensal médio de 20 a 30 células/ μL . Postula-se que essa recuperação inicial seja resultado da redistribuição de células T CD4+ dos tecidos linfoides para o sangue periférico (CORBEAU; REYNES, 2011b; GAARDBO et al., 2012b).

Na segunda fase, até o final do segundo ano de terapia, o aumento mensal fica em torno de 5 a 10 células/ μL . Já na terceira e última fase, há ganho de 2 a 5 células/ μL por mês. Esta última, se estende por pelo menos sete anos de terapia. Além dos dois processos já citados, o aumento da meia vida dos linfócitos T CD4+ também é responsável por sustentar a contagem dessas células, principalmente nos indivíduos de idade avançada, cujo a produção tímica é menos eficiente (BATTEGAY et al., 2006; CORBEAU; REYNES, 2011a; KAUFMANN et al., 2005).

Figura 14 — Recuperação média de linfócitos T CD4+ em um indivíduo HIV-positivo durante a administração da TARV. O processo ocorre em três fases, onde em cada uma delas, há um ganho diferencial no número de células. Além disso, três principais mecanismos ocorrem nesse período: proliferação homeostática, produção tímica e aumento no tempo de meia vida dos linfócitos T CD4+.



Fonte: Adaptado de Corbeau et al., 2011

Apesar de serem os três principais mecanismos responsáveis pela recuperação imunológica, os processos citados não são, qualitativamente, equivalentes. A perda de células T CD4+ induzida pelo HIV, é responsável pela

diminuição no repertório de conhecimento de antígenos em um indivíduo infectado. A produção *de novo* pode recuperar, parcialmente, essa capacidade de reconhecimento, no entanto, a proliferação periférica e o aumento no tempo de meia vida das células T CD4+, mantém o repertório limitado, mesmo que a quantidade de linfócitos seja normalizada (CORBEAU; REYNES, 2011b).

Durante mais de 10 anos buscou-se um consenso sobre qual a melhor forma de classificar os pacientes capazes de desenvolver a recuperação das células T CD4+, os respondedores imunológicos (IR) e os que não possuem a mesma eficiência nesse processo, os não respondedores imunológicos (INR). Cenderello et al. (2016) sugeriram uma classificação baseada numa contagem de células TCD4+ pré-TARV e outra pós 18 meses, propondo ainda a existência de um terceiro grupo, cujo a recuperação de linfócitos T CD4+ era parcial.

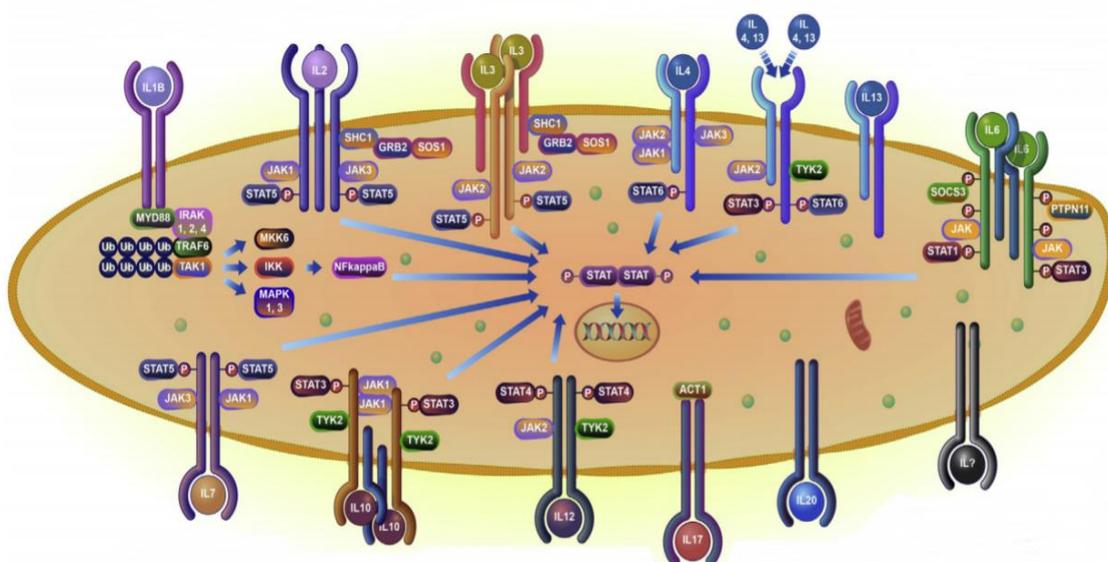
Tanto a produção tímica, quanto a proliferação periférica dos linfócitos T CD4+ acontece por estímulo, dentre outros fatores, de interleucinas. A presença de polimorfismos ou algum outro componente genético que atue modificando a produção dessas moléculas, pode levar ao comprometimento de sua funcionalidade, bem como afetar, indiretamente, a produção de células T CD4+, sendo este um fator essencial para garantir a reconstituição imunológica nos indivíduos que vivem com HIV (CORBEAU; REYNES, 2011b; HORTA et al., 2013).

2.6 INTERLEUCINAS

Interleucinas (IL) são moléculas proteicas, glicosiladas ou não, que podem atuar de forma autócrina ou parácrina, participando de diversas interações no organismo, a depender do estímulo que levou a sua produção. Toda interleucina

é uma citocina e elas são capazes de regular o desenvolvimento celular, reparo tecidual, hematopoese, inflamação e respostas imunes ao se ligarem a seus receptores específicos (Figura 15) (AKASE et al., 2017; BROUGHTON et al., 2012; JIANG et al., 2017; MORAGA et al., 2015).

Figura 15 — Vias de sinalização das interleucinas a partir da ligação com seu receptor específico.



Fonte: Adaptado de Jupe et al., 2018.

As primeiras interleucinas foram identificadas no ano de 1970. Inicialmente, postulou-se que essas citocinas eram produzidas apenas por leucócitos e que atuavam, principalmente, em outros leucócitos, por isso foi dado o nome de *interleucina* (“entre leucócitos”). Essas moléculas, por vezes também nomeadas de linfocinas, são capazes de modular o crescimento, diferenciação e ativação de diversas células durante o desenvolvimento da resposta imune (BROCKER et al., 2010; COMMINS; BORISH; STEINKE, 2010; MIZEL, 1989).

Com o aumento dos estudos acerca destas moléculas, descobriu-se que, além dos leucócitos, uma vasta gama de outras células são capazes de produzir e secretar essas citocinas, fazendo com que elas participem de uma complexa

rede de interações moleculares que desencadeiam respostas diferenciadas no corpo (DINARELLO, 1986, 2007).

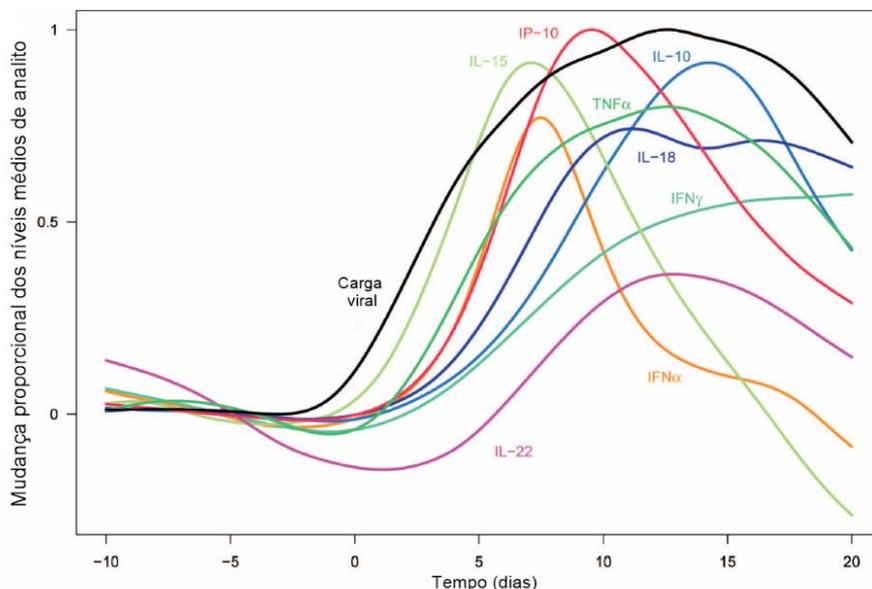
As interleucinas também são capazes de promover a proliferação, maturação, migração e adesão de células imunes, bem como participar dos processos de ativação e inativação dessas mesmas células. Além disso, elas também apresentam propriedades anti e pró-inflamatórias. A produção de interleucinas é um processo autolimitado, ocorrendo a partir de um RNA mensageiro instável que garante uma rápida produção, seguido de uma secreção igualmente rápida (SCHLUNS; LEFRANÇOIS, 2003; SPANGLER et al., 2015; STEINKE; BORISH, 2006).

Atualmente, existem mais de 45 tipos de interleucinas, uma vez que algumas são compostas por mais de uma espécie molecular, a exemplo da IL-1, que apresenta ainda dois subtipos IL-1 α e IL-1 β . Sua classificação em cada família é baseada na homologia da sequência, nas características do seu receptor e, ainda, nas propriedades funcionais das mesmas. Além disso, essas moléculas exibem uma grande variedade na sua conformação, seja ela na estrutura primária, no tamanho e nas modificações pós-traducionais (COMMINS; BORISH; STEINKE, 2010; SPANGLER et al., 2015).

Nos últimos anos, têm sido frequentes o número de estudos com interleucinas que buscam explicar sua participação em uma série de processos patológicos, assim como também, sua possível utilização como potencial agente terapêutico frente a diversas infecções, como por exemplo, a causada pelo HIV-1. Foi observado, por exemplo, que o curso da infecção pelo HIV, principalmente a fase aguda, é acompanhado de uma série de modificações nos padrões de liberação dessas interleucinas (Figura 16) e isso é capaz de influenciar tanto a

patogênese do vírus, quanto as respostas imunológicas do hospedeiro (OSUJI et al., 2018; STACEY et al., 2009).

Figura 16 — Mudança no perfil de citocinas durante a fase aguda da infecção pelo HIV-1.



Fonte: Adaptado de Stacey et al., 2009.

Além de ser um processo altamente regulado, a produção dessas moléculas pode ser influenciada por uma série de outros fatores, sejam eles extrínsecos ou intrínsecos aos indivíduos, como por exemplo, os fatores genéticos. Estes, por sua vez, podem provocar alterações tanto nos padrões de expressão do gene, quanto nos níveis plasmáticos da proteína. A mudança no perfil de liberação de interleucinas é capaz de moldar a resposta do organismo frente a processos fisiológicos e patológicos (SARAIVA et al., 2020; TSIARA et al., 2018).

Nesse contexto, dentre as moléculas mais estudadas, está a interleucina 10, uma potente citocina anti-inflamatória, cuja atividade mostrou capacidade de influenciar e interagir com diferentes vias imunológicas. Além disso, sua produção mostrou-se ser passível de sofrer regulação por fatores genéticos, como os SNPs, tornando-a assim, um alvo importante no estudo da patogênese

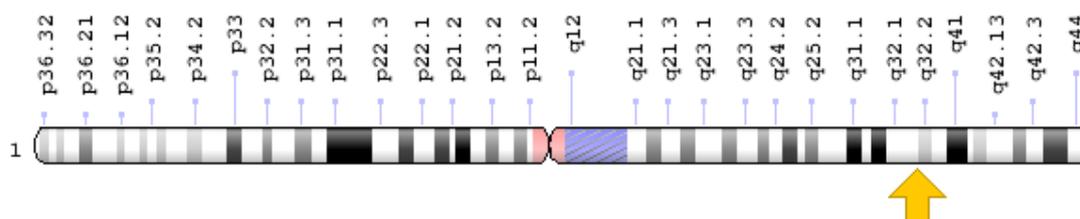
do HIV e da falha imunológica (JIN et al., 2020; SARAIVA et al., 2020; TSIARA et al., 2018).

2.7 IL-10

2.7.1 Gene *IL10*

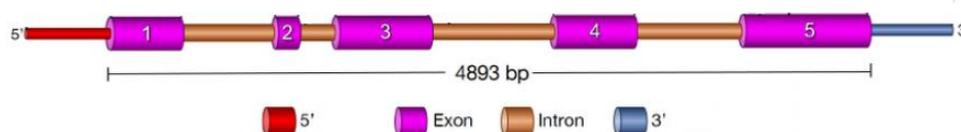
O gene *IL10*, localizado no cromossomo 1 (1q32.1) (Figura 17), possui 4.893 pares de base, 5 éxons e 4 íntrons (Figura 18), organização típica de todas as citocinas da família IL-10, e é responsável por codificar a interleucina 10. No gene *IL10* humano, a região TATA box é encontrada entre sequências de 91 e 88 pares de base. O sítio inicial de transcrição está localizado a 57pb anteriores ao primeiro ATG. Similarmente aos genes das demais citocinas, o *IL10* tem como intermediário, um RNA mensageiro que apresenta cerca de 2kb ([www.https://ghr.nlm.nih.gov/gene/IL10](https://ghr.nlm.nih.gov/gene/IL10)).

Figura 17 — Localização citogenética do gene *IL-10*.



Fonte: NCBI, 2020.

Figura 18 — Estrutura do gene *IL-10* humano. Os éxons são representados na cor rosa, enquanto os íntrons, em marrom. Flanqueando essas regiões estão as extremidades 5'UTR e 3'UTR, nas cores vermelha e azul, respectivamente.



Fonte: Adaptado de Mishra, 2015.

O promotor do gene *IL10* é altamente polimórfico, apresentando dois microsatélites a 1,2 kb e 4 kb à montante do sítio de início de transcrição. Além disso, essa região apresenta cerca de dez polimorfismos já relatados na literatura, sendo os mais estudados o -1082 (A/G), -819 (C/T) e o 592 (C/A). Devido à sua capacidade de receber a ligação de fatores de transcrição, variações na região promotora podem alterar ativação e produção dessa citocina (GRÖNDAHL-YLI-HANNUKSELA et al., 2016; RAZA; SHATA, 2013; TRIFUNOVIĆ et al., 2015).

Alguns aspectos da regulação desse gene são conservados em todas as células que o codificam, enquanto outros, são célula-específicos. Em contraste com a presença de fatores de transcrição conservados em todas as células que produzem essa interleucina, as vias de sinalização costumam diferir de acordo com a natureza da célula. Um outro aspecto que pode divergir entre células são as modificações que ocorrem na cromatina (SARAIVA; O'GARRA, 2010).

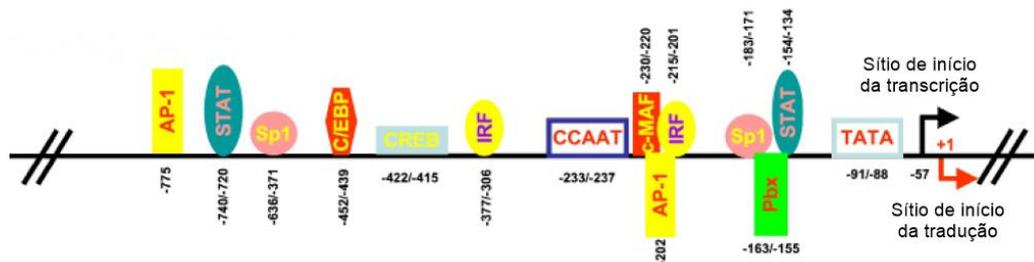
2.7.2 Regulação da expressão do gene *IL10*

Devido aos importantes efeitos imunomoduladores da IL-10, sua expressão deve ser rigorosamente controlada, sendo passível de ocorrer em diversas etapas, desde o nível epigenético até o pós-transcricional (RAZA; SHATA, 2013; RUTZ; OUYANG, 2016).

O controle da expressão do gene *IL10* a nível transcricional, em humanos, se dá, principalmente, a partir da ligação da ligação de determinados fatores de transcrição ao promotor. São eles, Sp1 e Sp3, STAT3, C/EBP β , (CCATT/enhancer-binding protein β e δ), IRF-1 (IFN regulatory factor-1), c-Maf (cmusculoaponeurotic fibrosarcoma), AP-1 (activator protein-1), CREB (cAMP response element binding) e NF- κ B (Figura 19). A presença de alguns desses

fatores é dependente do tipo da célula e qual estímulo a mesma está recebendo (Benkhart et al. 2000; Saraiva and O'Garra 2010; Raza and Shata 2013).

Figura 19 — Representação da localização dos elementos reguladores na região promotora do gene *IL10* humano.



Fonte: Adaptado de Mosser et al., 2008.

A presença de alguns desses fatores de transcrição é dependente do tipo da célula e qual estímulo a mesma está recebendo. Por exemplo, alguns estudos mostraram que, em determinado tipo celular, o início da transcrição depende da ligação de Sp1 a um sítio específico, localizado entre as posições -636 e -631. Enquanto em outro tipo, esse processo é dependente da atividade do motivo C/EBP5 (RAZA; SHATA, 2013).

Alguns fatores podem ser responsáveis por iniciar a transcrição em algumas células e silenciar-la em outras, como ocorre com o STAT1, que regula negativamente a expressão de *IL10* em monócitos, enquanto em células T, exerce o papel inverso ao induzir a transcrição (KIMURA et al., 2009).

Outro meio do controle da expressão se dá através de regulações pós-transcricionais, sendo a modulação da estabilidade do RNA mensageiro uma das principais formas modificá-la. Um dos primeiros indícios desse tipo de regulação no gene *IL-10* surgiu a partir de estudos da região 3'UTR do RNAm, que mostrou a existência de elementos ricos em UA, que seriam capazes de mediar a degradação do mRNA em uma dada linhagem de linfócitos (BAKHEET, 2006; BREWER et al., 2003; IVANOV; ANDERSON, 2013; RAZA; SHATA, 2013).

Muitos fatores podem alterar a estabilidade desse intermediário, incluindo a própria IL-10, que desencadeia a degradação do RNAm. Já a ativação do receptor de adenosina atua aliviando o controle transcricional repressivo da região 3'UTR, que contém múltiplos alvos de desestabilização, aumentando a meia vida do RNAm e, conseqüentemente, levando ao aumento da produção de IL-10 (RUTZ; OUYANG, 2016).

A regulação em nível transcricional também pode ser modulada através da inflamação. O Blimp-1 (*B lymphocyte-induced maturation protein-1*) tem sido reconhecido como o principal estímulo para gerar a produção de IL-10 em células T efectoras e reguladoras que entram em status efector após serem estimuladas com IL-2 e IL-4, principalmente. Blimp-1 se relaciona com outro fator de transcrição, o c-Maf, cuja expressão é estimulada por fatores pró-inflamatórios, como a IL-27 e também por ligantes Notch, expressos pelas APCs em resposta ao estímulo da ligação aos TLR. Dessa forma, c-MAF atua sinergicamente com Blimp-1 para aumentar a expressão de *IL10* em condições inflamatórias (APETOH et al., 2010; CRETNEY et al., 2011; IWASAKI et al., 2013; OUYANG et al., 2011).

Esse meio de regulação é essencial para garantir que a rápida transcrição do gene em resposta a um estímulo inicial, consiga ser desligada com a mesma eficiência, evitando a exacerbação do processo inflamatório, que poderia resultar em uma infecção crônica (OUYANG et al., 2011; RUTZ; OUYANG, 2016).

Dentre as formas de regulação, pode-se destacar também, a epigenética. Estudos recentes demonstraram a presença de um microRNA que atua regulando a transcrição do gene *IL10*. A expressão do gene *IL10* pode ser

regulada por vários microRNAs, dentre eles miR-106a, miR-4661, miR-98, miR-27, let7, e miR-142-3p/5p (GABRYŠOVÁ et al., 2014; IYER; CHENG, 2012).

O miR106a expresso em células de linhagem mieloide e linfoide, por exemplo, têm a capacidade de se ligar à região 3'UTR no RNAm de *IL-10*, resultando em sua degradação. Essa forma de regulação explica o fato de que células cujo a via de sinalização da IL-10 é comum, secretam diferentes quantidades dessa interleucina. Em contraste, o miR-4661 se liga a região 3'UTR, resultando no aumento da meia vida do RNAm (RUTZ; OUYANG, 2016).

2.7.3 Interleucina 10 (IL-10)

A interleucina 10 (IL-10) foi descrita pela primeira vez em 1989, por Mosmann e colaboradores, como sendo uma molécula originada de células de perfil T_H2, com capacidade de limitar a produção de outras citocinas. Devido a essa característica, ficou conhecida como CSIF (do inglês, *Cytokine Synthetic Inhibitory Factor*). É uma potente citocina anti-inflamatória, pertencente à chamada família da IL-10, que reúne outras citocinas, como a IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 e IL-26 (Tabela 4) (HAZLETT; JIANG; MCCLELLAN, 2014; MOSMANN; MOORE, 1991; SABAT et al., 2010; YAO et al., 2013).

Tabela 4 — Interleucinas pertencentes à família da IL-10 e suas principais fontes de produção.

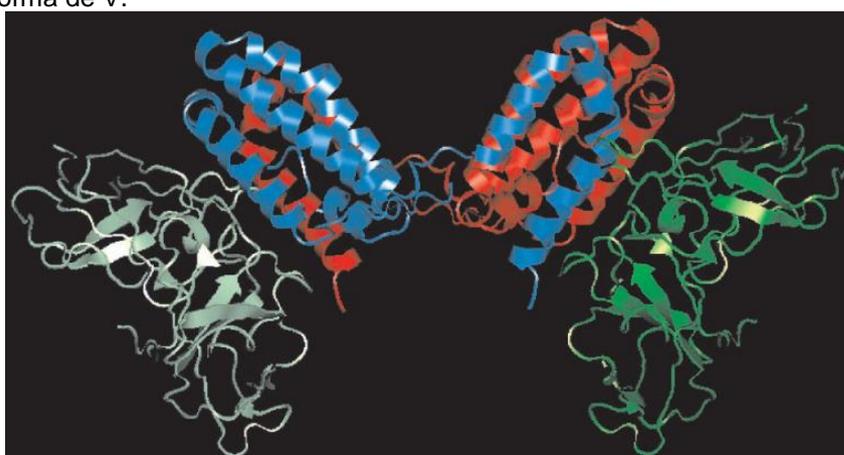
Interleucinas	Principais células produtoras
IL-10	Linfócitos T CD4+, CD8+ e B; Macrófagos, células dendríticas e células NK
Subfamília IL-20	
IL-19	Monócitos, macrófagos, linfócitos B, células epiteliais e fibroblastos
IL-20	Monócitos, macrófagos, neutrófilos, fibroblastos e queratinócitos
IL-22	Linfócitos T CD4+, CD8+, células linfóides inatas (ILCs) e fibroblastos
IL-24	Monócitos, macrófagos, linfócitos T CD4+ (Th2) e queratinócitos
IL-26	Linfócitos T, células NK, macrófagos e fibroblastos
IL-28A/B	Leucócitos e células epiteliais
IL-29	Leucócitos e células epiteliais

Fonte: Elaborada pelo autor.

Essa interleucina é produzida por uma série de células adaptativas do sistema imune, incluindo T_{H1} , T_{H2} , T_{H17} , T_{REG} , T_{CD8+} e células B. Além disso, também é expressa por elementos do sistema imune inato, como macrófagos, células dendríticas, células *natural killers*, neutrófilos, eosinófilos e as mais recentemente estudadas, células linfoides inatas (BEDKE et al., 2019; BOONPIYATHAD et al., 2019; COUPER; BLOUNT; RILEY, 2008; MOLLAZADEH et al., 2019).

A IL-10 é uma proteína composta por 178 aminoácidos, sendo 160 aa responsáveis pela formação de um segmento maduro e 18 aa geradores de uma sequência de sinal. É um homodímero, com peso molecular de 37 kDa, em forma de V (Figura 20). As formas humanas e murinas apresentam 80% de homologia entre si. Além disso, existem diversos homólogos virais dessa proteína, produzidos por vírus como o Epstein-Barr, Herpes tipo 2 e Citomegalovirus. Desses, o homólogo do vírus Epstein-Barr é o mais estudado (ASADULLAH; STERRY; VOLK, 2003; MANNINO et al., 2015).

Figura 20 — Estrutura tridimensional da IL-10 humana. Os dois polipeptídeos de entrelaçamento, contendo 160 aminoácidos, são girados 180° entre si, formando dois domínios orientados em forma de V.



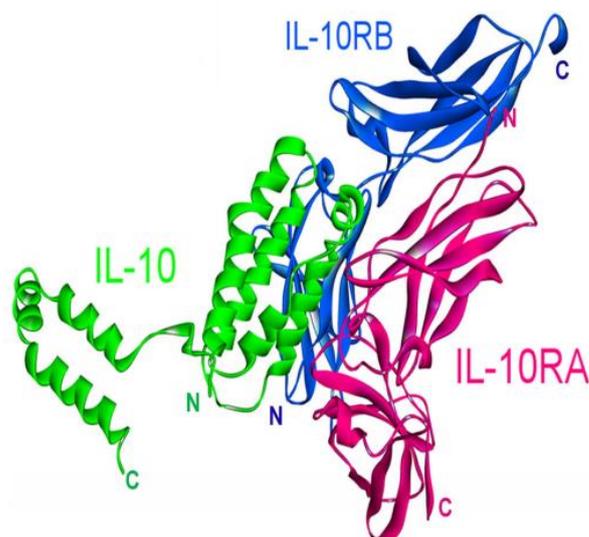
Fonte: Asadullah et al., 2003.

A IL-10 exerce suas funções a partir da ligação com seu receptor de superfície, o IL-10R, composto por duas cadeias IL-10R1 e IL-10R2 (Figura 21).

Ambas são glicoproteínas transmembranas que se diferem no tamanho e na sequência de aminoácidos dos componentes intracelulares. Além disso, a localização cromossômica das cadeias é distinta, enquanto a subunidade R1 é encontrada no cromossomo 11, a subunidade R2 se localiza no cromossomo 21 (GLOCKER et al., 2011; MOORE et al., 2001).

A subunidade R1 é uma proteína de peso molecular de, aproximadamente, 80.000 kDa, que possui um domínio de ligação extracelular composto por 227 resíduos de aminoácidos, uma hélice transmembranar formada por 21 aminoácidos e um domínio de ligação intracelular de 322 aminoácidos. Na subunidade R2, o tamanho do domínio de ligação extracelular, se assemelha ao da subunidade R1, contendo 201 resíduos de aminoácidos. Já o domínio intracelular é menor, possuindo cerca de 83 aminoácidos (GABRYŠOVÁ et al., 2014; OUYANG et al., 2011; ZDANOV, 2010).

Figura 21 — Estrutura cristalográfica complexa da ligação entre a IL-10 e o receptor IL-10R.



Fonte: Adaptado de Acuner-Ozbabacan et al., 2016.

Uma de suas principais funções da IL-10 é promover a inibição de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, atuando principalmente na manutenção da homeostase das respostas imunológicas. Um bloqueio na via da IL-10 pode resultar em respostas imunes prolongadas, desencadeamento de imunopatologias e destruição tecidual (COMMINS; STEINKE; BORISH, 2008; PEÑALOZA et al., 2016; SAXENA et al., 2015).

Além disso, a IL-10 exerce outras atividades, como por exemplo, limitar a apresentação de antígenos através da redução da expressão de moléculas do Complexo de Histocompatibilidade Principal de classe II (MHC II) e a produção de moléculas de adesão e coestimulatórias, como CD54 (ICAM-1), CD80 (B7) e CD86 (B7.2) em monócitos mesmo após a indução das mesmas por IL-4 e IFN- γ (BEDKE et al., 2019; GRU, 2005).

O reconhecimento de moléculas associadas a patógenos (PAMPs) por TRLs na superfície das APCs (do inglês, *Antigen Presenting Cells*) estimula a produção de IL-10 por macrófagos e células dendríticas, principalmente. A ligação da IL-10, que atua através de um ciclo autócrino de feedback, ao seu receptor ativa o sinal imunossupressor sob as APCs. A limitação da apresentação de antígenos pode ocorrer então de forma indireta, através da produção de moléculas que suprimem a atividade de células T ou diretamente por meio da produção de sinais inibitórios pela própria IL-10. A ausência dessa sinalização negativa pode resultar em reações de hipersensibilidade (MA et al., 2015; MOORE et al., 2001; ZINDEL; KUBES, 2020).

Dentro desse contexto de regulação imunológica, se insere um papel crucial da IL-10, a manutenção do equilíbrio intestinal. O trato gastrointestinal representa a maior interface entre o sistema imunológico e o meio ambiente e a

frequente exposição a micro-organismos externos faz com que esse tecido precise ser altamente regulado. A IL-10 atua, principalmente, promovendo a tolerância de componentes da microbiota intestinal. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a perda da atividade da IL-10 ou de seu receptor, podem promover o desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais, como Doença de Crohn, colite ulcerativa, dentre outras (GABRYŠOVÁ et al., 2014; MORAN et al., 2013; NEUMANN; SCHEFFOLD; RUTZ, 2019).

Com relação ao processo infeccioso, as atividades induzidas pela IL-10 podem levar a uma resposta mais efetiva contra o patógeno e, conseqüentemente, eliminação mais rápida do mesmo, ou, pode originar também uma resposta imune exacerbada, resultando em dano tecidual. Por exemplo, a IL-10 produzida a partir de macrófagos, é essencial no controle das respostas imunes inatas a estímulos microbianos, como o lipopolissacarídeo (LPS). Estudos demonstraram que camundongos deficientes de IL-10, após a administração de baixas doses de LPS, são capazes de desenvolver choque séptico (BROOKS et al., 2010).

Em contraste, alguns patógenos, evoluíram ao ponto de usar as características funcionais da IL-10 como forma de se evadir do sistema imunológico do hospedeiro. O *feedback* negativo gerado pela IL-10 pode reprimir uma resposta inflamatória eficiente, promovendo a transição de uma infecção aguda para um processo infeccioso crônico, impedindo a morte e eliminação do patógeno. Essa atividade ocorre a partir da liberação da IL-10 por macrófagos e células dendríticas, principalmente, ao serem estimulados agente infeccioso (IYER; CHENG, 2012).

Ainda sobre o desenvolvimento da infecção e estabelecimento da fase crônica, foi observado que os sinais inibitórios transmitidos pela IL-10 podem contribuir para a exaustão das células T durante o processo infeccioso viral, e a perda dessa sinalização resulta em restauração da atividade dessas células e depuração do vírus (RICHTER; PERRIARD; OXENIUS, 2013; TIAN et al., 2016).

A IL-10 também atua na resposta imune humoral, dessa vez, sendo considerada um fator de estímulo para a mesma. Isso é fortemente demonstrado na habilidade dessa interleucina promover a diferenciação de células B, bem como a proliferação e sobrevivência de anticorpos, via indução de Bcl-2 (FICKENSCHER et al., 2002; LEVY; BROUET, 1994; QIU et al., 2017).

2.7.4 IL-10 na infecção pelo HIV-1

O papel da IL-10 na infecção pelo HIV é considerado bastante complexo, sendo ainda muito discutido, devido as diversas interações realizadas por esta citocina, tanto com o vírus, quanto com os elementos do sistema imunológico. Apesar disso, algumas relações de como a IL-10 se comporta frente a esta infecção já foram descritas, como por exemplo, o fato dela estar aumentada em indivíduos com o quadro clínico mais grave e perfil imunológico mais debilitado (NI et al., 2015; STYLIANOU et al., 1999).

Além disso, estudos demonstraram que o aumento na expressão da IL-10 se correlaciona com indivíduos HIV positivos que apresentam maior viremia, e que o bloqueio *in vivo* na sinalização dessa citocina, resulta em aumento da atividade de linfócitos T CD4+ e T CD8+, mediados pelo aumento na liberação de INF- γ , TNF- α e IL-2, esta última, importante no processo de proliferação e ativação de linfócitos. A capacidade de afetar a carga viral plasmática, faz com

que os níveis de IL-10 interferiram, diretamente, no sucesso da TARV (BROOKS et al., 2010; ORSILLES et al., 2006; WHITMIRE et al., 2007).

Comprovando o papel controverso da IL-10 na infecção pelo HIV, mostrou-se que ela pode bloquear ou induzir a replicação viral, a depender do tipo de célula analisada. Ao examinar a linhagem de macrófagos e monócitos, verifica-se que a exposição à IL-10 na presença de TNF- α induz a replicação viral. Em contraste, a mesma citocina mostrou influenciar negativamente a replicação nas células T CD4+. Um dos motivos que podem levar a essas diferentes funções, é a presença de diferentes correceptores, como o CCR5 e o CXCR4, cuja sinalização é afetada pela IL-10 (SHRESTHA et al., 2010).

Nesse contexto, foi demonstrado que a presença da IL-10 pode regular positivamente receptores de quimiocinas do tipo CC, como no caso do CCR5, em fagócitos mononucleares. Essa atividade ocorre por meio de uma rápida indução na transcrição do mRNA do CCR5, que conseqüentemente, leva ao aumento desse receptor na superfície celular e pode influenciar na susceptibilidade à infecção por cepas R5 do HIV-1. Além do CCR5, outros receptores como o CCR2 e o CCR1 também demonstraram regulação positiva ao serem estimulados com a IL-10. Em contraste, verificou-se que para o receptor CXCR4, o mesmo não ocorre, sendo este inibido pela presença da IL-10 (FREEMAN et al., 2016).

Outras constatações de como o HIV se correlaciona com os níveis de IL-10 também foram feitas. Por exemplo, foi demonstrado que algumas proteínas do HIV, como *Tat* podem induzir a produção de IL-10 em monócitos. Além disso, também foi observado que os níveis plasmáticos de gp120 eram proporcionais ao volume sérico de IL-10, reforçando a correlação entre o aumento da

interleucina e a elevada viremia (HOULE et al., 1999; PLANÈS et al., 2016, 2018; SOZZANI et al., 1998; TASCA; CALVI; DO ROSÁRIO DE SOUZA, 2012; TORRES et al., 2001).

Também foram encontradas correlações entre os níveis de IL-10 e o desenvolvimento de comorbidades associadas ao HIV. Um estudo mostrou que um baixo padrão na liberação da IL-10, está associado ao desenvolvimento de diabetes em indivíduos que vivem com HIV-1 e estão em terapia. Além da diabetes, a lipodistrofia também é uma condição que pode ser desenvolvida em indivíduos HIV positivos que estão em TARV. Pesquisas anteriores também relacionaram a diminuição plasmática de IL-10 com esse quadro. Nestes casos, foi demonstrado que a terapia foi capaz de diminuir a produção de IL-10 na mucosa do cólon (ALFANO et al., 2008; SEKHAR et al., 2004; TRABATTONI et al., 2006).

Além das já citadas relações, foi evidenciado também que a IL-10 está intimamente ligada ao desenvolvimento de Sarcoma de Kaposi (SK) em indivíduos que vivem com HIV. O SK é um distúrbio angioproliferativo do endotélio vascular e um dos tipos de câncer mais comuns em pessoas HIV-positivas. Nesses indivíduos foram encontrados níveis mais elevados de IL-10. Acredita-se que o desenvolvimento da doença e sua forma mais agressiva se correlaciona com o fato da IL-10 ser capaz de suprimir a produção de citocinas pelos linfócitos T_{H1} e, conseqüentemente, a resposta imune celular (BURDETTE; C, 2019; LOPES et al., 2019; MACHADO et al., 2014).

Em suma, durante a infecção pelo HIV-1, a IL-10 pode apresentar efeitos benéficos e maléficos, a depender do momento em que está desempenhando sua função e da fonte a qual está sendo produzida. É necessário que haja um

equilíbrio para que ocorra uma bem-sucedida eliminação do patógeno e um eficaz desenvolvimento do processo de recuperação imunológica (SINGH; SHARMA; ARORA, 2016).

2.7.5 IL-10 na Falha Imunológica

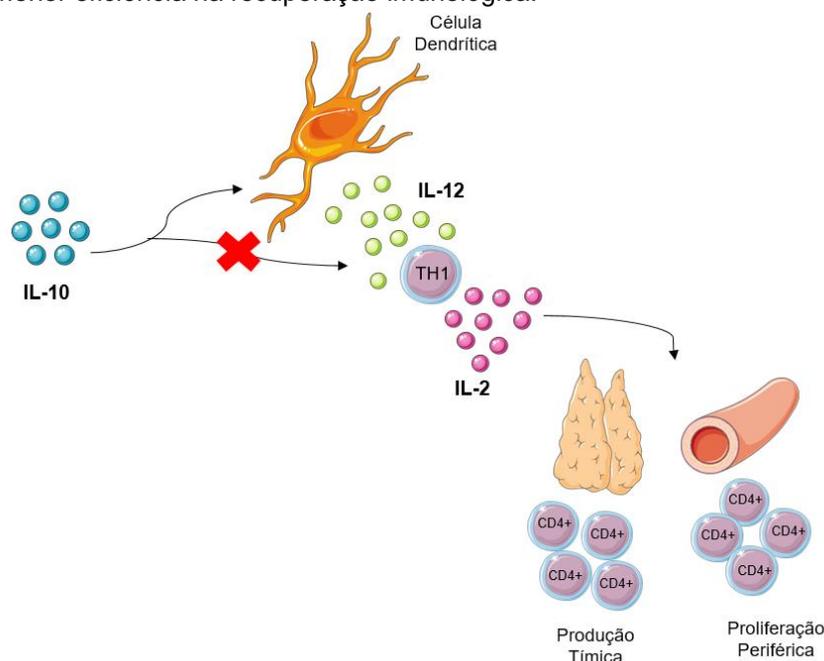
Como mencionado anteriormente, o principal elemento que estabelece a diferença entre respondedores (IR) e não respondedores imunológicos (INR), é o ganho de linfócitos T CD4+ após determinado período da terapia. Esse processo de recuperação de células, é mediado, dentre outros fatores, pela atividade de citocinas. Algumas citocinas, como a IL-2, já foram bastante descritas na participação desse processo. No entanto, para algumas outras, como no caso da IL-10, muitos questionamentos ainda são realizados (CORBEAU; REYNES, 2011a; GAARDBO et al., 2012a; XIA et al., 2018).

A IL-10 é uma citocina pleiotrópica que exerce um papel fundamental na regulação do sistema imunológico. Essa sua atividade se dá, principalmente, através da limitação no desenvolvimento de outras citocinas, incluindo as interleucinas necessárias para o desenvolvimento dos linfócitos T CD4+. Tal fato é capaz de influenciar diretamente no processo de recuperação imunológica dos indivíduos que vivem com HIV e estão em TARV, afetando, conseqüentemente, a qualidade de vida desses pacientes (CORBEAU; REYNES, 2011a; SARAIVA; O'GARRA, 2010).

Através, principalmente, da atuação em macrófagos e células dendríticas, a IL-10 é responsável por inibir o desenvolvimento de células T do tipo T_H1. Isso acontece em decorrência da inibição do principal fator de diferenciação da resposta T_H1, a interleucina 12 e em menor grau, a interleucina 23. Dessa forma,

a produção de uma das principais citocinas representantes das células de perfil T_H1 , se torna prejudicada, a IL-2. Em razão disso, ocorre, conseqüentemente, a diminuição da produção tímica e proliferação periférica dos linfócitos T $CD4+$, induzida, dentre outros fatores, por essa interleucina (Figura 22) (ORAL et al., 2006; RAHIM et al., 2005; SABAT et al., 2010).

Figura 22 — Representação da atividade da IL-10 sob células dendríticas. A célula dendrítica, ao reconhecer o antígeno, é responsável pela produção e liberação da IL-12, principal fator de estímulo para diferenciação da resposta T_H1 em linfócitos. Como uma das principais representantes desse tipo de resposta, a IL-2 é liberada e vai agir, dentre outras atividades, promovendo a produção tímica e proliferação periférica de linfócitos T $CD4+$, garantindo a reconstituição imunológica dos indivíduos que vivem com HIV e estão em terapia. A IL-10 produzida, normalmente, em maior quantidade pelos indivíduos HIV-positivos, ao ter seu nível plasmático aumentado, inibe o processo de liberação da IL-12 pelas células dendríticas e, conseqüentemente, toda cascata subsequente, resultando em menor produção de células T $CD4+$ e menor eficiência na recuperação imunológica.



Fonte: Elaborada pelo autor.

A IL-10 mostrou também apresentar efeito inibitório nas células T $CD4+$ ao bloquear a sinalização via CD28, que é uma molécula co-estimulatória presente na superfície das células T, responsável por garantir tanto a ativação quanto sobrevivência das mesmas. CD28 também funciona como receptor para as moléculas CD80 (B7.1) e CD86 (B7.2), proteínas também inibidas pela IL-10,

que garantem a produção da IL-2 ao participarem do processo de apresentação de antígenos. Dessa forma, foi demonstrado que o mecanismo pelo qual a IL-10 induz imunossupressão é, principalmente, através da inibição de IL-12, IL-2, IFN- γ e CD28 (LANGFORD; ANANWORANICH; COOPER, 2007; ORAL et al., 2006; SHRESTHA et al., 2010).

Estudos anteriores mostraram que a proliferação de linfócitos T CD4⁺ era inversamente proporcional ao nível plasmático de IL-10 e que o processo de multiplicação dessas células foi, parcialmente, restaurado após a administração de anticorpos anti IL-10 (LANGFORD; ANANWORANICH; COOPER, 2007; ORAL et al., 2006; SHRESTHA et al., 2010).

Outro grupo celular cuja relação ainda é mal descrita nos INR e que é um dos principais produtores de IL-10, é o formado pelas células T_{REG}. Essas células possuem propriedades anti-inflamatórias e são responsáveis por regular, negativamente, a ativação imunológica, um dos fatores já descritos como possível causa da falha imunológica. No entanto, foi demonstrado que em indivíduos INR, as células T_{REG} se apresentaram em níveis quase normais, enquanto que nos indivíduos IR, suas proporções estavam diminuídas. Essa ambiguidade é responsável por gerar dúvidas quanto ao papel das células T_{REG} frente a infecção pelo HIV (GAARDBO et al., 2014; HORTA et al., 2013).

2.7.6 Polimorfismos no gene *IL-10*

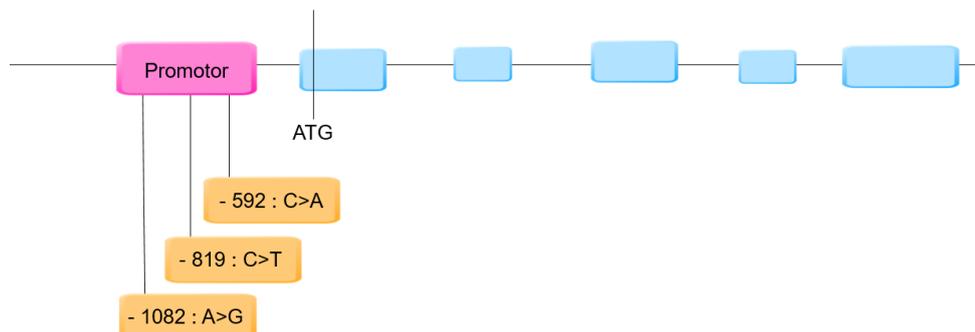
A biossíntese das citocinas é um processo altamente regulado no organismo. No entanto, sua funcionalidade e concentração podem ser alterados de acordo com a presença de alguns fatores. Dentre eles, está a presença de SNPs, que podem provocar modificações tanto na expressão do gene, quanto na concentração plasmática da proteína resultante deste. Nesse contexto,

diversos estudos têm demonstrado que variações no perfil de citocinas, decorrentes da presença de SNPs, podem influenciar diversos aspectos de diferentes infecções e doenças (SINGH, 2015; SINGH; SHARMA; ARORA, 2016).

Dentre as infecções as quais já foram relatadas a associação de SNPs em genes que codificam citocinas com o desenvolvimento da doença, está a infecção causada pelo HIV-1. Diferentes estudos demonstraram que esse componente genético pode influenciar desde a patogênese do vírus até as respostas imunes inatas e adaptativas desenvolvidas pelo hospedeiro no decorrer da infecção. Neste contexto, muito se têm pesquisado sobre os polimorfismos presentes no gene da IL-10, uma vez que foi relatado que 50-75% da produção de IL-10 é controlada geneticamente, e que alguns deles já foram correlacionados com o processo de infecção e também recuperação imunológica dos indivíduos que vivem com HIV-1 (MARSILI et al., 2012; SINGH; SHARMA; ARORA, 2016; WESTENDORP et al., 1997).

A região promotora do gene *IL10* é bastante polimórfica, apresentando cerca de dez polimorfismos já bem descritos como sendo capazes de exercer influência em algum aspecto da infecção pelo HIV-1. Destes, podem-se destacar 3 polimorfismos bialélicos, -1082A/G, -819C/T e -592C/A (Figura 23), cuja presença da forma variante foi associada com aumento ou diminuição da expressão e, conseqüentemente, concentração plasmática da IL-10. Além disso, foram também relacionados com a perda de linfócitos T CD4+ e reposta mais ampla de células T CD8+ contra os peptídeos virais (Naicker et al. 2009; Shrestha et al. 2010; Naicker et al. 2012).

Figura 23 — Representação esquemática da localização dos SNPs rs1800896, rs1800872 e rs1800871 na região promotora do gene *IL-10*.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Na posição -1082, está localizado o SNP *rs1800896*, o mais estudado dentre os 3, constituído pela troca de uma adenina (A) por uma guanina (G). O SNP ocorre dentro de um sítio de ligação para o fator de transcrição ETS e, portanto, pode influenciar o processo de ligação entre esses dois componentes e, conseqüentemente, alterar os níveis da interleucina. Foi demonstrado, em alguns estudos, que a presença do alelo variante G está relacionado com maior atividade transcricional e com conseqüente aumento na produção da IL-10 (AREESHI et al., 2017; NAICKER et al., 2012; SCHAAF et al., 2003).

A presença desse SNP também foi descrita em indivíduos com hepatite B, uma das principais co-infecções associadas ao HIV-1, demonstrando também que o aumento no nível de IL-10 é responsável por facilitar o desenvolvimento de comorbidades associadas ao HIV-1. Além da hepatite, constatou-se que a presença desse SNP conferia maior susceptibilidade a outras doenças, como psoríase, espondilite anquilosante, doença da artéria coronária, dentre outras (DI BONA et al., 2012; MAURYA et al., 2018; MOUDI et al., 2016).

Com relação ao SNP localizado na posição -819 (*rs1800871*), cuja citosina (C) é trocada por uma timina (T), foi verificado que ele também pode

afetar um ponto de ligação de fatores necessários a transcrição. Da mesma forma, o polimorfismo -592 (*rs1800872*), no qual ocorre a troca de uma citosina (C) por uma adenina (A), também está localizado numa região de regulação negativa e por isso, considerado importante no estudo de infecções e distúrbios que podem sofrer influência da concentração de citocinas (MARMOR et al., 2006; TSIARA et al., 2018).

No SNP -592, a presença do alelo A foi relacionado com uma menor produção da IL-10. Além disso, a forma variante também mostrou uma tendência para promover uma perda mais acentuada de linfócitos T CD4+ em indivíduos HIV-positivos, sendo encontrado também nos chamados progressores rápidos. Outra característica desse SNP é estar associado a um maior número de peptídeos do HIV-1 alvos das CTLs, corroborando com um estudo feito anteriormente, onde foi comprovado que o bloqueio na via da IL-10, é responsável por aumentar as repostas das células T (CHATTERJEE et al., 2009; EJRNAES et al., 2006; NAICKER et al., 2009; SINGH; SHARMA; ARORA, 2016; TSIARA et al., 2018).

Além de influenciar no curso da infecção, a presença desses polimorfismos também foi investigada com relação a hepatotoxicidade causada pela terapia antirretroviral, sendo esta ocasionada pela presença de mediadores tóxicos e citocinas que podem promover tanto lesão, quanto proteção, como é o caso da IL-10. Foi demonstrado que, em pacientes HIV-positivos que já apresentavam certo grau de hepatotoxicidade, a presença do genótipo -819/TT, correlacionou-se com a evolução para um quadro mais grave de dano hepático (SINGH et al., 2019).

Esses SNPs já foram associados também a outro aspecto da infecção pelo HIV-1, a susceptibilidade. O genótipo AA do SNP -592 demonstrou promover o aumento da susceptibilidade a infecção pelo HIV-1. O mesmo foi relatado para o genótipo homocigoto ancestral AA no SNP -1082, enquanto o alelo variante G foi associado a progressão mais lenta da infecção, relacionando a maior ou menor susceptibilidade ao HIV e a progressão da doença com os níveis de IL-10 (FU et al., 2020; SINGH, 2015).

Ademais, esses SNPs também já foram correlacionados como capazes de influenciar alguns aspectos, como susceptibilidade e desenvolvimento, de outras doenças, principalmente as que tem como base desregulações inflamatórias, como Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Doença de Crohn, Alzheimer, dentre outras (DMELLO et al., 2017; KE et al., 2015; RAMASERI SUNDER et al., 2012).

3 METODOLOGIA

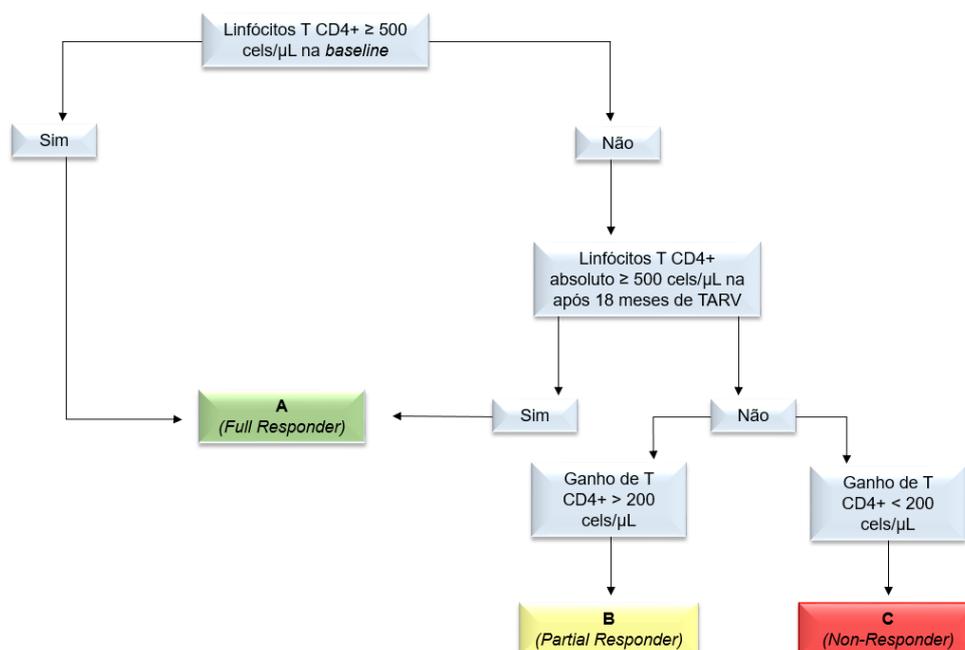
3.1 DESENHO DO ESTUDO E SELEÇÃO DOS PACIENTES

O grupo de estudo consistiu em indivíduos HIV-positivos aderentes ao tratamento antirretroviral em atendimento no Hospital Dia do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueiras (IMIP), em Recife.

Foram analisados um total de 393 prontuários médicos e, em seguida, selecionados pacientes que respondiam, obrigatoriamente, aos seguintes critérios de inclusão: (1) ter entre 18 e 65 anos, (2) estar em TARV há mais de um ano sem troca do regime terapêutico devido à falha virológica, (3) boa adesão ao tratamento e (4) sem histórico de uso de drogas injetáveis. Além disso, foram excluídos do estudo mulheres grávidas ou que estiveram gestantes no decorrer da terapia e pacientes cujo as informações nos prontuários médicos e demais plataformas digitais estavam incompletas.

Foram selecionados 112 pacientes que se encaixavam dentro dos critérios de inclusão. Em seguida, de acordo com a contagem e ganho de linfócitos T CD4+, estes, foram classificados em três grupos de acordo com o esquema a seguir:

Figura 24 — Esquema de classificação dos pacientes.



Fonte: Adaptado de Cenderello et al., 2016.

Após apresentação do estudo, os pacientes que concordaram com a participação na pesquisa, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo B), autorizando a coleta da amostra para os procedimentos subsequentes. Além disso, também foi realizado um questionário com perguntas socioepidemiológicas, (Anexo C) para caracterização da população em estudo. Foram coletados 4 mL de sangue periférico em tubo de EDTA, onde em seguida, houve a separação do plasma para posterior dosagem e o sangue seguiu para a separação de PBMCs.

O projeto foi desenvolvido no Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), órgão suplementar da Universidade Federal de Pernambuco, o qual ofereceu toda a infraestrutura requerida para a pesquisa. Toda a metodologia do estudo foi previamente aprovada pelo comitê de ética em pesquisa em seres humanos do IMIP (protocolo número 3629-13) (Anexo A).

3.2 DOSAGEM SÉRICA

A dosagem sérica foi realizada através do kit CBA Human Th1/Th2 Cytokine Kit II (Nº de catálogo: 551809), seguindo o protocolo do fabricante. A quantificação foi realizada através BD Accuri™ C6 Plus Flow Cytometer.

3.3 SEPARAÇÃO DE PBMCS

As células mononucleares do sangue periférico (PBMCS) foram separadas através do gradiente de concentração proporcionado pelo reagente Ficoll durante 30 minutos em 1400 rpm. Em seguida, foram realizados dois processos de lavagem em tampão fosfato-salino (PBS) 1X e centrifugação por cerca de 10 minutos em 700 rpm. O produto final foi ressuspensionado em 250µL de PBS 1X, onde, em seguida, foi levado para extração de RNA.

3.4 EXTRAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DO RNA

O RNA foi extraído pelo método do Trizol (Invitrogen®), seguindo as instruções do fabricante, utilizando 250 µL de suspensão de PBMCS em PBS 1X. A quantificação foi realizada utilizando o espectrofotômetro Thermo Scientific™ NanoDrop 2000 (ThermoFisher), considerando entre 1.8 e 2.2 a razão ideal entre as absorbâncias 260/280nm, e entre 1.8 e 2.2 para a razão 260/230nm. A análise qualitativa foi realizada por meio de eletroforese. Em seguida, o RNA foi armazenado em -80°C.

3.5 SÍNTESE DE cDNA

A síntese de cDNA foi realizada através do kit High Capacity cDNA Reverse Transcription (ThermoFisher). A reação foi realizada a partir de um input

de 500ng de RNA, de acordo com os dados do fabricante, possuindo um volume final de 20 μ L, sendo 10 μ L de RNA e 10 μ L da solução formada por 2 μ L de 10X RT Buffer, 0,8 μ L de 25X dNTP Mix, 2 μ L de 10X RT Random Primers, 1 μ L de MultiScribe Reverse Transcriptase (50U/ μ L) e 4,2 μ L água Milli-Q.

O processo de síntese foi realizado no termociclador, nas seguintes condições: 1º passo ocorreu em 25°C por 10 minutos, 2º em 37°C durante 120 minutos e 3º, na temperatura de 85°C por 25 minutos. O produto dessa reação foi diluído em 80 μ L, formando um cDNA estoque de 100 μ L.

3.6 ENSAIOS DE QUANTIFICAÇÃO DA EXPRESSÃO RELATIVA

O ensaio de expressão foi realizado a partir de sondas fluorogênicas Taqman®) através da técnica de PCR quantitativa em tempo real (RT-qPCR), no sistema de detecção real time ABI 7500 (Applied Biosystems, EUA). Foram utilizados como gene de referência o GAPDH e o 18s além do gene alvo *IL10*. Para análise quantitativa dos resultados, foi utilizado o método do CT comparativo.

A reação foi formada a partir de uma solução contendo 4 μ L de Master Mix, 4 μ L de água Milli-Q e 0,4 μ L da sonda, somando um volume final de 8,4 μ L, que foi posteriormente adicionado à 1 μ L do cDNA anteriormente sintetizado. A reação de amplificação ocorreu em um total de 45 ciclos

3.7 EXTRAÇÃO DE DNA

A extração do DNA genômico foi realizada através do protocolo de *mini salting-out*, estabelecido por Miller et al. (1988). A pureza do DNA foi avaliada utilizando o espectrofotômetro Thermo Scientific™ NanoDrop 2000

(ThermoFisher), considerando a razão entre as absorvâncias 260/280nm e 260/230nm. As amostras consideradas satisfatórias apresentaram valor igual ou superior a 100ng/ul de DNA razão 260/280 nm entre 1.8 e 2.2 e a razão 260/230 ao redor de 2.0. Em seguida, as amostras foram diluídas com água Mili-Q, para que houvesse uma padronização das amostras, de modo que todas apresentassem uma concentração final de 50ng. Após isso, as amostras foram armazenadas em freezer a -20°C.

3.8 GENOTIPAGEM

A genotipagem foi realizada utilizando sondas TaqMan®, através da reação em cadeia da polimerase em tempo real (Real Time PCR), alelo-específicas para os polimorfismos rs1800896, rs1800871 e rs1800872 (código de catálogo c_1747360_10, c_1747363_10 e c_1747362_10, respectivamente). O volume final na reação foi de 5µL, sendo 1µL de DNA na concentração de 50ng e 4µL da solução formada pelo master mix (2,5 µL), água Milli-Q (1,5 µL) e as sondas na concentração de 20 vezes (0,25 µL). O processo de amplificação e discriminação alélica foi realizado nas seguintes condições: 1 ciclo a 95°C durante 10 minutos, seguido de 50 ciclos de 95° por 30 segundos e 60°C por 1:30 minutos, utilizando a plataforma em tempo real ABI® 7500 (Applied Biosystems) localizada no Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami – LIKA/UFPE.

3.9 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As análises estatísticas foram realizadas no programa GraphPad Prism versão 6.1. Para verificar se as variáveis numéricas se encontravam em

distribuição normal, foi utilizado o teste Shapiro-Wilk. Confirmada a distribuição normal, foi utilizado o teste paramétrico T de *student*. Nos casos de variáveis não-normais, foi utilizado o teste não paramétrico Wilcoxon-Mann-Whitney. Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste Exato de *Fisher*.

Já as frequências genotípicas e alélicas foram calculadas através de contagem direta.

4 RESULTADOS

Após análise dos prontuários, foram selecionados um total de 112 indivíduos diagnosticados com HIV-1 entre os anos de 2016 e 2017, e que se encaixavam dentro dos critérios de inclusão, sendo 28 indivíduos do sexo feminino e 84 do sexo masculino. Esses pacientes foram ainda classificados, de acordo com a contagem de linfócitos, em IR (80 indivíduos) e INR (32 indivíduos).

Foi realizado então uma análise, com essa população, através das informações contidas nos prontuários, investigando a associação de algumas variáveis epidemiológicas e clínicas com a falha imunológica (Tabela 5).

Tabela 5 — Caracterização do grupo amostral completo a partir de algumas variáveis clínicas e epidemiológicas.

Variáveis	INR n=32 (%)	IR n= 80 (%)	p-value	
Sexo (n=112/112)	Masculino	25 (78.1)	59 (73.7)	0,8
	Feminino	7 (21.9)	21 (26.3)	
Carga viral pré-TARV (Cópias/mL)	5.1 (4.2-5.8)	4.0 (3.4-4.7)	0,002*	
Contagem de linfócitos T CD4+ pré- TARV (células/ μ L)	129.0 (65.0-226.3)	423 (325.1-685.0)	<0,0001*	
Idade no início da TARV	40.5 (34.5-48.2)	31.0 (23.0-39.2)	<0,0001*	
Tempo para início da TARV (meses)	1.0 (0-1.75)	2 (1.0-3.0)	0,07	
Contagem de linfócitos T CD4+ após 18 meses de TARV (células/ μ L)	280.0 (226.0-374.0)	789.0 (667.0-952.0)	<0,0001*	

Fonte: Elaborada pelo autor.

Nessa análise, foi encontrada uma diferença estatística significativa entre os grupos INR e IR, nas variáveis carga viral pré-TARV ($p=0,002$), idade no início da TARV ($p= <0,0001$), contagem de linfócitos T CD4+ pré-TARV ($p= <0,0001$) e contagem dessas mesmas células 18 meses após o início da TARV ($p= <0,0001$). Para as demais variáveis, não foi encontrada associação com a falha imunológica.

Desse total de pacientes, foram coletados o material biológico de 45 indivíduos, no qual 11 foram classificados como INR, sendo 8 do sexo masculino e 3 do sexo feminino, e 34 como IR sendo 24 do sexo masculino e 10 do sexo feminino. Além do sexo, foram reunidas informações sobre a etnia, com o objetivo de realizar a melhor caracterização da amostra.

Além das já citadas, foram obtidas, também, informações clínicas, como a carga viral pré-TARV, a contagem de células T CD4+ nesse mesmo período, a idade na qual o indivíduo iniciou a terapia e quanto tempo levou-se do momento do diagnóstico até o início da administração da TARV. Afim de classificar os pacientes em INR ou IR, foram coletadas também, a contagem de linfócitos T CD4+ 18 meses após o uso da TARV, como forma de se obter uma caracterização descritiva da amostra (Tabela 6).

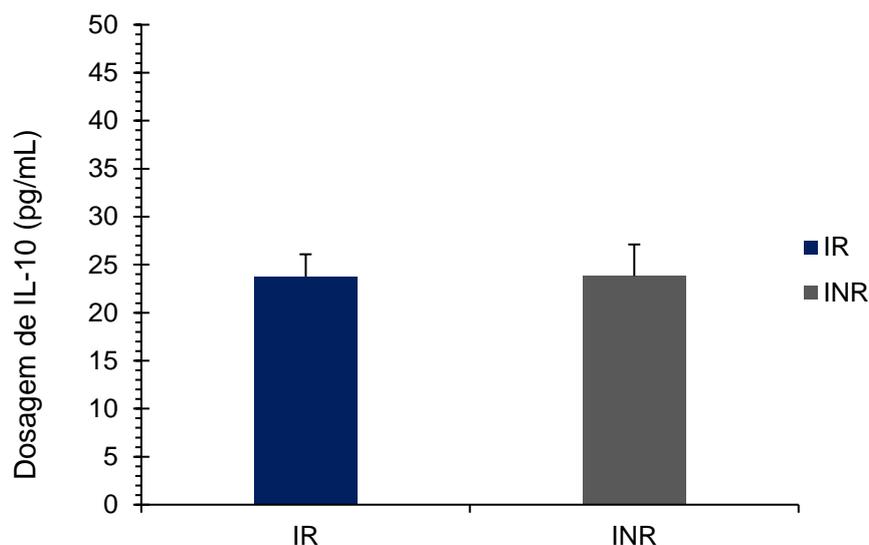
Tabela 6 — Caracterização epidemiológica e clínica, de origem descritiva, da população participante dos experimentos.

Variáveis		INR n=11 (%)	IR n= 34 (%)
Sexo (n=45/45)	Masculino	8 (72.7)	24 (70.6)
	Feminino	3 (27.3)	10 (29.4)
Etnia Avaliada (45/45)	Branca	1 (9.1)	2 (5.9)
	Parda	6(54.5)	19 (55.9)
	Negra	4 (36.4)	13 (38.2)
Carga viral pré-terapia (Cópias/mL)		5.2 (4.5-6.1)	4.0 (1.9-4.4)
Contagem de células T CD4+ pré-TARV (células/ μ L)		96 (36.1-204.0)	423.0 (323.2-662.0)
Idade no início da TARV		42.5 (\pm 7.2)	34.5 (\pm 12.6)
Tempo para início da TARV (meses)		0.0 (0.0-2.0)	2.0 (1.0-2.0)
Contagem de células T CD4+ 18 meses pós-TARV (células/ μ L)		234.5 (159.5-347.7)	857.5 (737.2-1029.0)

Fonte: Elaborada pelo autor.

Com relação a quantificação da dosagem sérica da IL-10, não foi encontrado diferença estatística significativa entre os grupos IR e INR ($p=0,954$). Foram encontradas médias de 23,76 e 23,81 para os grupos IR e INR, respectivamente (Figura 25).

Figura 25 — Representação da dosagem sérica entre os grupos IR e INR.

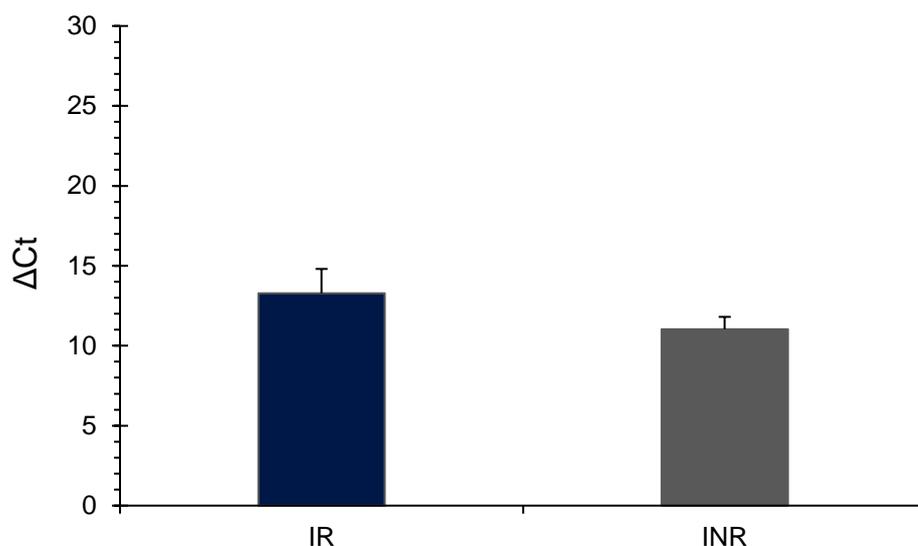


Fonte: Elaborada pelo autor.

Já no ensaio de expressão gênica, foi realizado a quantificação relativa do gene de referência GAPDH para cerca de 34 indivíduos, distribuídos entre os grupos IR e INR. Já para o gene alvo, o *IL10*, a expressão foi realizada em um total de 14 pacientes, sendo divididos em 5 indivíduos do grupo INR (1 do sexo feminino e 4 do sexo masculino) e 9 do grupo IR (3 do sexo feminino e 6 do sexo masculino). Os pacientes de ambos os grupos variaram nua faixa etária de 21 a 60 anos.

Foi realizado um gráfico com os valores de ΔCt de todas as amostras participantes desse ensaio (Figura 26). Foi então demonstrado que esses valores estão elevados no grupo formado por IR em comparação com o grupo INR, e essa diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,04$). O valor de *fold change* encontrado quando realizado a comparação entre os grupos, mostrou que o grupo formado por INR possui uma expressão do gene *IL10* aumentada em cerca de 3,77 vezes quando comparado ao grupo IR.

Figura 26 — Representação dos valores de ΔC_t para os grupos IR e INR.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Foi realizado também a quantificação de um segundo gene de referência, o RNA ribossomal *18s*. No entanto, este se mostrou com grande variação nos ciclos de amplificação, portanto, foi descartado.

Com relação aos ensaios de genotipagem, foi realizado a discriminação alélica dos 45 pacientes para os três polimorfismos *rs1800896*, *rs1800871* e *rs1800872*. A partir disso, foram geradas as frequências alélicas e genotípicas (Tabela 7).

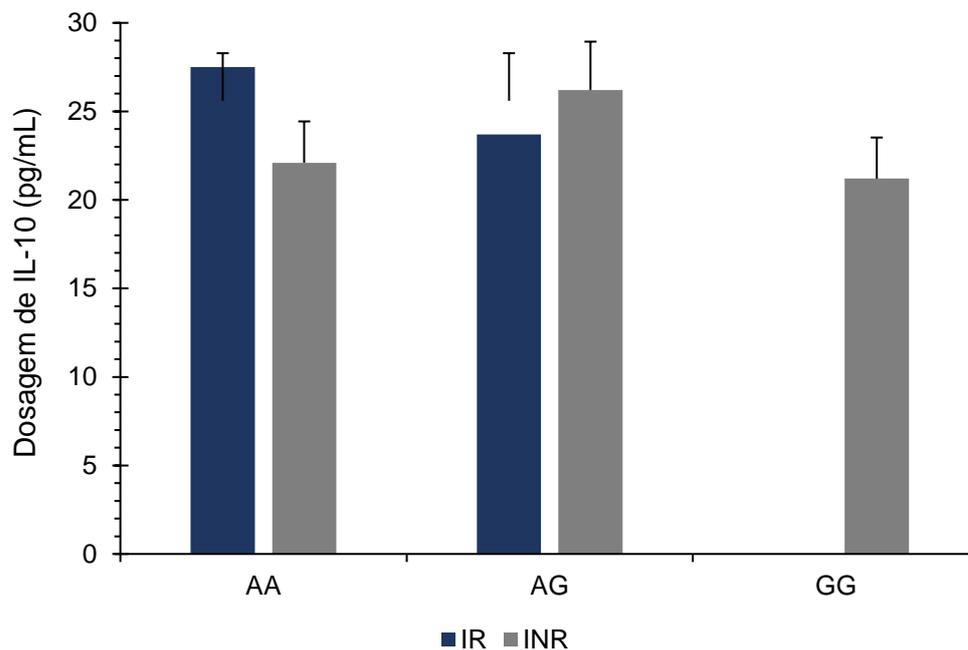
Tabela 7 — Frequências alélicas e genóticas dos polimorfismos rs1800896, rs1800871 e rs1800872 nos grupos de estudos de indivíduos vivendo com HIV-1 em terapia antirretroviral.

SNP (ID)	Frequências	
	INR n=11 (%)	IR n=34 (%)
rs1800896		
<i>Alelos</i>		
A	12 (19.0)	51 (81.0)
G	8 (32.0)	17 (68.0)
<i>Genótipos</i>		
AA	4 (19.0)	17 (81.0)
AG	4 (19.0)	17 (81.0)
GG	2 (100)	0 (0)
rs1800871		
<i>Alelos</i>		
C	6 (14.2)	36 (85.5)
T	14 (30.4)	32 (69.6)
<i>Genótipos</i>		
CC	0 (0)	8 (100)
CT	6 (23.1)	20 (76.9)
TT	4 (40.0)	6 (60.0)
rs1800872		
<i>Alelos</i>		
C	11 (27.5)	29 (72.5)
A	9 (18.7)	39 (81.3)
<i>Genótipos</i>		
CC	1 (50.0)	1 (50.0)
CA	9 (25.0)	27 (75.0)
AA	0 (0)	6 (100)

Fonte: Elaborado pelo autor.

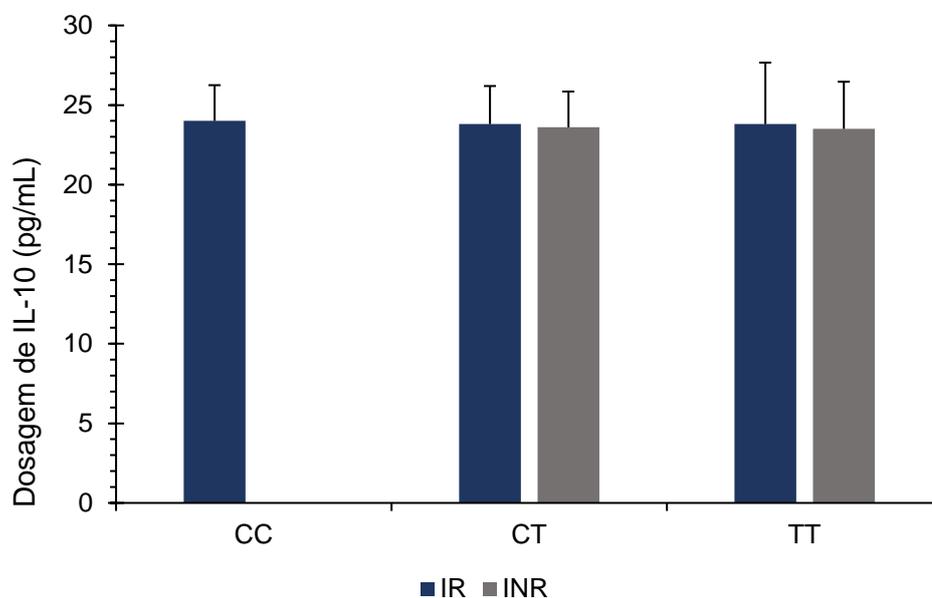
Ainda com relação a genotipagem, foi realizado uma investigação quanto a relação desses SNPs com a dosagem sérica da IL-10. Foi verificado que, para os três polimorfismos *rs1800896*, *rs1800871* e *rs1800872* não houve diferença estatística entre os genótipos e a concentração plasmática da proteína em ambos os grupos, IR e INR, apresentando um *p-value*=1 para os três polimorfismos (Figura 27,28 e 29).

Figura 27 — Representação dos níveis séricos da IL-10, distribuídos por genótipo, para o polimorfismo rs1800896 (-1082A/G).



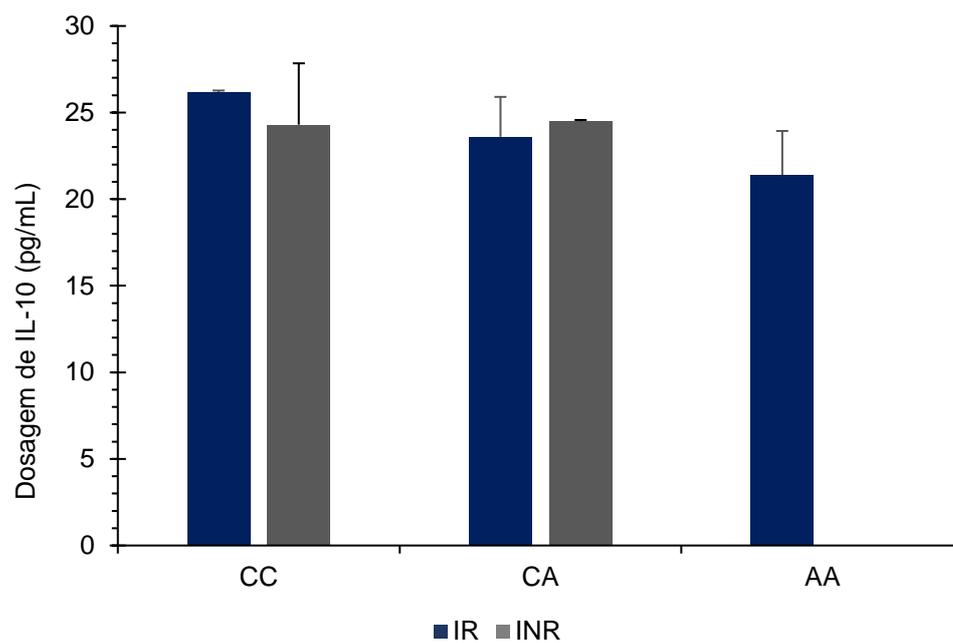
Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 28 — Representação dos níveis séricos da IL-10, distribuídos por genótipo, para o polimorfismo rs1800871 (-819C/T).



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 29 — Representação dos níveis séricos da IL-10, distribuídos por genótipo, para o polimorfismo rs1800872 (-592C/A).



Fonte: Elaborada pelo autor.

5 DISCUSSÃO

Embora muito se tenha avançado na compreensão acerca dos mecanismos envolvidos na infecção pelo HIV-1 e de como age a terapia antirretroviral, algumas questões permanecem imprecisas. Uma delas, é o motivo ou conjunto de fatores que leva uma considerável porcentagem de indivíduos em terapia a não obterem o sucesso imunológico esperado como consequência do êxito terapêutico (CORBEAU; REYNES, 2011a; GAARDBO et al., 2012a; PACHECO et al., 2014).

Uma análise realizada com dados dos prontuários da população formada por 112 indivíduos revelou, dentre outras, uma associação entre uma baixa contagem de células T CD4+ pré-TARV com a falha imunológica. Diversos estudos corroboram com essa informação. Cogita-se que a baixa contagem de linfócitos T CD4+ pré-tratamento poderia ocasionar o desenvolvimento de cepas X4, translocação microbiana, além do desenvolvimento de coinfeções, fatores esses que levariam a dificuldades na regeneração das células T CD4+ (CORBEAU; REYNES, 2011a; FALSTER et al., 2009).

Essa mesma análise demonstrou também associação da carga viral pré-TARV com a ineficiência na recuperação de células T CD4+. Outros estudos realizados também mostraram que a elevada carga viral pré-TARV pode influenciar no processo de recuperação imunológica. Níveis mais elevados de RNA viral plasmático podem estar associados a um maior número de células T CD4+ sendo infectadas (DOUEK et al., 1998; FLORENCE et al., 2003; KAUFMANN et al., 2002; PINZONE et al., 2012a).

Além disso, a idade no início da terapia também se mostrou associada com o mecanismo de falha imunológica. Segundo alguns estudos, pessoas de

idade mais avançada apresentam maior ativação imune. Esse processo, considerado um elemento chave na determinação de uma recuperação imunológica insuficiente, é desencadeado pela translocação microbiana resultante da depleção de linfócitos T CD4+ nos tecidos linfoides da mucosa, podendo contribuir com uma função tímica reduzida. Além disso, outros processos degenerativos, como a imunossenescência, originada da própria elevação da idade podem contribuir para uma recuperação imunológica deficiente (CORBEAU; REYNES, 2011b; HORTA et al., 2013; PINZONE et al., 2012b).

Com relação aos níveis plasmáticos da IL-10, alguns estudos demonstraram que estes estão aumentados, principalmente na fase aguda da infecção, e esse aumento está diretamente relacionado a elevada carga viral plasmática e maior risco de perda de células T CD4+ durante esse mesmo período. Apesar da IL-10 ser capaz de reduzir a replicação do HIV em macrófagos, ela pode, também, contribuir para a persistência da infecção ao inibir a atividade de células T efectoras, além de também ter a capacidade de diminuir a proliferação dessas células (AMIRAYAN-CHEVILLARD et al., 2000; BROOKS et al., 2006; ELREFAEI et al., 2006; ROBERTS et al., 2010).

Além disso, foi demonstrado que indivíduos HIV-positivos que apresentam maiores concentrações plasmáticas de IL-10 e que possuem uma recuperação imunológica ineficaz, evidenciam também uma menor produção de IL-12, com consequente limitação na produção de células T CD4+, através, principalmente, da inibição dos mecanismos proliferativos promovidos pela IL-2 (LANGFORD; ANANWORANICH; COOPER, 2007; SHRESTHA et al., 2010; SOBTI et al., 2010).

Para a análise de dosagem sérica da IL-10, o presente estudo difere de outros já realizados que encontraram maior concentração plasmática de IL-10 em indivíduos cujo a contagem de células T CD4+ eram menores, em comparação aos que possuíam maior eficiência na recuperação imunológica, correlacionando, mais uma vez, os níveis elevados de IL-10 à progressão clínica mais acentuada. A ausência de diferença entre os grupos IR e INR, nesse estudo, pode ter sua origem em alguns diferentes fatores, como por exemplo, o avanço da terapia antirretroviral (CHEHIMI et al., 1996; JI et al., 2005).

A TARV ocasiona alterações tanto na patogênese da infecção, quanto no perfil de citocinas que passa a predominar após a administração da mesma. Foi observado, por exemplo, que a terapia resultou em diminuição nos níveis de IL-10 circulantes em indivíduos que vivem com HIV. No entanto, essa redução ainda não pode ser comparada à concentração presente nos indivíduos saudáveis. Na população do presente estudo, todos apresentavam boa adesão à TARV e isso pode explicar, parcialmente, a ausência da diferença de concentração da IL-10 entre os IR e INR (STYLIANOU et al., 1999).

Já foi estabelecido, ainda, que esse processo de regulação plasmática de citocinas, incluindo a IL-10, durante o curso da infecção, pode durar cerca de um ano após administração da TARV. Tendo em vista que os pacientes do presente estudo, tiveram seus níveis séricos quantificados após mais de 18 meses do início da terapia, esse seria mais um fator que poderia explicar a não diferença encontrada entre os dois grupos (MARTINON et al., 1999; ORSILLES et al., 2006; OSUJI et al., 2018).

A ausência de declínio nos níveis séricos de IL-10 com o transcorrer da administração da terapia, é indicativo de falha do tratamento. O aumento dessa

interleucina durante o período de TARV também pode estar associada à presença de co-infecções, corroborando o fato de, nesse estudo, não haver diferença entre os grupos, já que a ausência de co-infecções foi considerada como um dos critérios de inclusão (WILSON; SERETI, 2013).

Além disso, com o alcance da supressão virológica adquirida após a TARV e constante manutenção dos níveis indetectáveis, é possível observar uma diminuição na concentração de IL-10. Uma vez que, algumas proteínas virais como *tat*, *env* e outras, também tem a capacidade de promover o aumento da IL-10. A diminuição da IL-10 pós-TARV pode indicar o início de uma recuperação imunológica mais eficaz (ELREFAEI et al., 2006).

Ainda no contexto na TARV, estudos iniciais demonstraram que, mesmo entre os usuários da terapia, a depender do esquema utilizado, há variação entre as concentrações de IL-10. Por exemplo, constatou-se que indivíduos que fazem uso do esquema lamivudina/tenofovir/efavirez apresentavam níveis mais baixos de IL-10 e IL-6 em comparação com pacientes que usavam outro tipo de combinação. Em contraste, outros dados apresentam que os níveis das interleucinas independem no tipo de regime terapêutico utilizado (AKASE et al., 2017; ESSIEN-BAIDOO et al., 2019).

No que diz respeito a quantificação da expressão do gene *IL10*, embora o número de pacientes incluídos nesse ensaio tenha sido pequeno, limitando assim os resultados, foi encontrado uma diferença significativa na expressão do gene entre os grupos IR e INR. Resultado esse que contrasta com o encontrado na dosagem plasmática da IL-10. Estudos anteriores já demonstraram que a expressão do gene *IL10* se encontra aumentada nos indivíduos HIV- positivos. E que esse aumento está relacionado a contagens de células T CD4+ mais

baixas nesses mesmos indivíduos (DIAZ-MITOMA et al., 1995; KNUDSEN; BENFIELD; KOFOED, 2009).

Assim como ocorre com muitos transcritos inflamatórios, o RNAm do gene *IL10* está sujeito a uma deterioração rápida após sua síntese. A presença de mecanismos pós-transcricionais de regulação pode explicar a ausência, no presente estudo, da concentração plasmática elevada, em consequência do aumento da expressão. Por exemplo, o RNAm do gene *IL10* contém grupos de elementos ricos em adenosina e uridina na região 3'UTR. Foi demonstrado que a exclusão dessa região, é responsável por aumentar o tempo de meia vida do transcrito, podendo levar a maior tradução da proteína. Além disso, existem microRNAs que também participam desse processo de regulação (COBB et al., 2006; IYER; CHENG, 2012; STOECKLIN et al., 2008).

Apesar do resultado encontrado para essa análise, são necessários mais estudos, com um número maior de indivíduos, a fim de que essa maior expressão do gene *IL10* possa ser confirmado como um possível atuante do processo de recuperação imunológica, uma vez que essa interleucina ainda apresenta uma série de ambiguidades com relação ao mecanismo de reconstituição dos linfócitos T CD4+ em indivíduos que vivem com HIV (CORBEAU; REYNES, 2011a; GAARDBO et al., 2012a).

No que diz respeito a avaliação genotípica desses indivíduos, não foi encontrada diferença significativa entre os SNPs *rs1800896*, *rs1800871* e *rs1800872* e o perfil de dosagem sérica da IL-10, demonstrando que, para esta população, os polimorfismos estudados não exerceram influência funcional. Esse resultado difere de outros já encontrados que relacionam a presença das formas variantes com alterações na concentração plasmática dessa proteína

(AD'HIAH et al., 2019; NAICKER et al., 2012; QADDOURAH et al., 2014; WANG et al., 2011).

Por exemplo, já foi relatado a presença do alelo G, no SNP -1082A/G correlacionou-se com níveis mais elevados de IL-10. Assim como também, a presença do genótipo homozigoto TT no SNP -819C/T, foi relacionado a menor produção de IL-10, quando comparado ao seu genótipo ancestral, em um estudo realizado numa população brasileira. No que diz respeito ao SNP -592C/A, verificou-se que a presença do genótipo CC foi associado a maior concentração plasmática de IL-10 (AD'HIAH et al., 2019; RODRIGUES et al., 2017; SOBTI et al., 2010).

Alguns estudos postulam que, na infecção pelo HIV-1, a concentração da IL-10 é benéfica ou maléfica de acordo com o período da infecção. Por exemplo, foi demonstrado que a presença do alelo A no SNP -592C/A está relacionado com uma menor produção da interleucina e, conseqüentemente, progressão mais acentuada para AIDS, particularmente nos estágios finais da infecção. Enquanto esse mesmo alelo variante também pode ser considerado favorável ao indivíduo, nos momentos iniciais da infecção, onde a menor produção de IL-10 permite maior atividade das respostas imunes efectoras (HARISHANKAR et al., 2018; NAICKER et al., 2012; OLEKSYK et al., 2009).

Possivelmente, a limitação no número de amostras do presente estudo pode ter contribuído para a presença de resultados tão conflitantes com relação aos resultados que já foram encontrados ao longo dos anos, no quais foram identificadas associações entre as formas variantes desses polimorfismos e alterações no perfil de produção e liberação da IL-10. Ademais, é importante salientar que ainda são reduzidos os números de estudos que buscam a relação

entre a expressão desse gene e a deficiência na recuperação imunológica, correlacionando os grupos IR e INR (RODRIGUES et al., 2017; SOBTI et al., 2010).

Apesar disso, um estudo realizado por Naicker et al., (2012) demonstrou a falta de alteração na concentração de IL-10 na presença da forma variante do SNP -592 em indivíduos que vivem com HIV, corroborando com o mesmo resultado encontrado no presente estudo.

O aprofundamento na compreensão de como as citocinas se comportam mediante a infecção pelo HIV-1, contribui, efetivamente, para elucidar as complexas relações entre mecanismos virais e resposta imunológica do hospedeiro, auxiliando no aumento da expectativa e qualidade de vida dos indivíduos que vivem com HIV-1. Dessa forma, é de extrema importância o contínuo estudo sobre essas moléculas e suas vias de sinalização a fim de que se possa compreender o processo de ineficiência da recuperação imunológica nesses indivíduos (GAARDBO et al., 2012a, 2014; PACHECO et al., 2014).

6 CONCLUSÕES

I – Com relação a quantificação da dosagem sérica da IL-10, a diferença encontrada na dosagem dos grupos não foi estatisticamente significativa, mostrando que a IL-10 não contribuiu para a deficiência na recuperação imunológica.

II – Para o ensaio de quantificação relativa da expressão gênica, foi verificado que o gene *IL-10* estava cerca de 3,77 vezes mais expresso no grupo formado por INR em comparação com o grupo IR.

III – Não foi encontrado diferença estatística significativa entre os SNPs estudados com a dosagem plasmática da IL-10 para essa população ($p=1$ para *rs1800896*, *rs1800871* e *rs1800872*).

REFERÊNCIAS

- AD'HIAH, A. H. et al. Cytokine gene variations and their impact on serum levels of IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-10 and IL-12 among Iraqi Arabs. **Meta Gene**, v. 19, n. October 2018, p. 98–103, 2019.
- AKASE, I. E. et al. Immune Dysfunction in HIV: A Possible Role for Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in HIV Staging. **Journal of Immunology Research**, v. 2017, 2017.
- ALFANO, M. et al. New players in cytokine control of HIV infection. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 5, n. 1, p. 27–32, 2008.
- ALMEIDA, F. J. et al. Diversity and prevalence of antiretroviral genotypic resistance mutations among HIV-1-infected children | Diversidade e prevalência das mutações de resistência genotípica aos antirretrovirais entre crianças infectadas pelo HIV-1. **Jornal de Pediatria**, v. 85, n. 2, p. 104–109, 2009.
- AMIRAYAN-CHEVILLARD, N. et al. Impact of highly active anti-retroviral therapy (HAART) on cytokine production and monocyte subsets in HIV-infected patients. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 120, n. 1, p. 107–112, 2000.
- APETOH, L. et al. The aryl hydrocarbon receptor interacts with c-Maf to promote the differentiation of type 1 regulatory T cells induced by IL-27. **Nature Immunology**, v. 11, n. 9, p. 854–861, 2010.
- AREESHI, M. Y. et al. IL-10 -1082 A>G (rs1800896) polymorphism confers susceptibility to pulmonary tuberculosis in Caucasians but not in Asians and Africans: A meta-analysis. **Bioscience Reports**, v. 37, n. 5, p. 1–17, 2017.
- ARTS, E. J.; HAZUDA, D. J. HIV-1 antiretroviral drug therapy. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 2, n. 4, p. a007161, abr. 2012.
- ASADULLAH, K.; STERRY, W.; VOLK, H. D. Interleukin-10 therapy - Review of a new approach. **Pharmacological Reviews**, v. 55, n. 2, p. 241–269, 2003.
- BAGGALEY, R. et al. Beyond the 90-90-90: Refocusing HIV prevention as part of the global HIV response: Refocusing. **Journal of the International AIDS Society**, v. 19, n. 1, p. 1–5, 2016.
- BAKHEET, T. ARED 3.0: the large and diverse AU-rich transcriptome. **Nucleic Acids Research**, v. 34, n. 90001, p. D111–D114, 2006.
- BARRÉ-SINOUSI, F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, n. 4599, p. 868–871, jan. 1983.
- BATTEGAY, M. et al. Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. **Lancet. Infectious diseases**, v. 6, n. 5, p. 280–7, 1 maio 2006.
- BEDKE, T. et al. Title: IL-10-producing T cells and their dual functions. **Seminars in Immunology**, v. 44, n. October, p. 101335, 2019.
- BEILKE, M. A. Retroviral coinfections: HIV and HTLV: Taking stock of more than a quarter century of research. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 28, n. 2, p. 139–147, 2012.
- BENKHART, E. M. et al. Role of Stat3 in Lipopolysaccharide-Induced IL-10 Gene Expression. **The Journal of Immunology**, v. 165, n. 3, p. 1612–1617, 2000.
- BENZAKEN, A. S. et al. Antiretroviral treatment, government policy and economy of HIV/AIDS in Brazil: Is it time for HIV cure in the country? **AIDS Research and Therapy**, v. 16, n. 1, p. 1–7, 2019.
- BERKMAN, A. et al. A critical analysis of the Brazilian response to HIV/AIDS:

- Lessons learned for controlling and mitigating the epidemic in developing countries. **American Journal of Public Health**, v. 95, n. 7, p. 1162–1172, 2005.
- BLUMENTHAL, R.; DURELL, S.; VIARD, M. HIV entry and envelope glycoprotein-mediated fusion. **J Biol Chem**, v. 287, n. 49, p. 40841–40849, 2012.
- BOONPIYATHAD, T. et al. IL-10 producing T and B cells in allergy. **Seminars in Immunology**, v. 44, n. October, p. 101326, 2019.
- BREWER, G. et al. Increased Interleukin-10 mRNA Stability in Melanoma Cells Is Associated with Decreased Levels of A + U-Rich Element Binding Factor AUF1. **Journal of Interferon and Cytokine Research**, v. 23, n. 10, p. 553–564, 2003.
- BRIGGS, J. A. G. et al. Structural organization of authentic, mature HIV-1 virions and cores. **EMBO Journal**, v. 22, n. 7, p. 1707–1715, 2003.
- BROCKER, C. et al. Evolutionary divergence and functions of the human interleukin (IL) gene family. **Human Genomics**, v. 5, n. 1, p. 30–55, 2010.
- BROOKS, D. G. et al. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence in vivo. **Nature Medicine**, v. 12, n. 11, p. 1301–1309, 2006.
- BROOKS, D. G. et al. IL-10 directly suppresses CD4 but not CD8 T cell effector and memory responses following acute viral infection. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 7, p. 3018–3023, 2010.
- BROUGHTON, S. E. et al. Cytokine receptor activation at the cell surface. **Current Opinion in Structural Biology**, v. 22, n. 3, p. 350–359, 2012.
- BURDETTE, A. J. E.; C, S. A. A. M. *Ac c te d us cr ip t Ac c te d cr t.* 2019.
- CARTER, C. A.; EHRLICH, L. S. Cell biology of HIV-1 infection of macrophages. **Annual Review of Microbiology**, v. 62, p. 425–43, 11 jan. 2008.
- CELENTANO, D. D.; BEYRER, C. Public health aspects of HIV/AIDS in low and middle income countries: Epidemiology, prevention and care. **Public Health Aspects of HIV/AIDS in Low and Middle Income Countries: Epidemiology, Prevention and Care**, p. 1–754, 2008.
- CELUM, C.; BARNABAS, R. Reaching the 90-90-90 target: lessons from HIV self-testing. **The Lancet HIV**, v. 6, n. 2, p. e68–e69, 2019.
- CHATTERJEE, A. et al. Genetic association of IL-10 gene promoter polymorphism and HIV-1 infection in north Indians. **Journal of Clinical Immunology**, v. 29, n. 1, p. 71–77, 2009.
- CHEHIMI, J. et al. Differential production of interleukin 10 during human immunodeficiency virus infection. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 12, n. 12, p. 1141–1149, 1996.
- CHEN, J.; WANG, F.; LIU, J. P. HIV Genome wide protein associations. **Xi'an Jianzhu Keji Daxue Xuebao/Journal of Xi'an University of Architecture and Technology**, v. 43, n. 5, p. 678–682, 2011.
- CHÉRET, A. et al. Combined ART started during acute HIV infection protects central memory CD41 T cells and can induce remission. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 7, p. 2108–2120, 2015.
- COBB, B. S. et al. A role for Dicer in immune regulation. **Journal of Experimental Medicine**, v. 203, n. 11, p. 2519–2527, 2006.
- COHEN, J. Has a second person with HIV been cured? **Science (New York, N.Y.)**, v. 363, n. 6431, p. 1021, 2019.

- COHEN, M. S. et al. Acute HIV-1 Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 20, p. 1943–1954, 2011.
- COLLAZO, M. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. **The Lancet**, p. 293–299, 2014.
- COMMINS, S. P.; BORISH, L.; STEINKE, J. W. Immunologic messenger molecules: Cytokines, interferons, and chemokines. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 2 SUPPL. 2, p. S53–S72, 2010.
- 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 and Clinical Immunology**, v. 121, n. 5, p. 1108–1111, 2008.
- CORBEAU, P.; REYNES, J. Review article Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new challenge in HIV-1 infection. **Therapy**, v. 117, n. 21, p. 5582–5590, 2011a.
- CORBEAU, P.; REYNES, J. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new challenge in HIV-1 infection. **BLOOD**, v. 117, n. 21, p. 5582–90, 2011b.
- CORLESS, I. B. et al. 90-90-90-Plus: Maintaining Adherence to Antiretroviral Therapies. **AIDS Patient Care and STDs**, v. 31, n. 5, p. 227–236, 2017.
- COUPER, K. N.; BLOUNT, D. G.; RILEY, E. M. IL-10: The Master Regulator of Immunity to Infection. **The Journal of Immunology**, v. 180, n. 9, p. 5771–5777, 2008.
- CRETNEY, E. et al. The transcription factors Blimp-1 and IRF4 jointly control the differentiation and function of effector regulatory T cells. **Nature Immunology**, v. 12, n. 4, p. 304–312, 2011.
- DARRAJ, M. et al. Rapid CD4 decline prior to antiretroviral therapy predicts subsequent failure to reconstitute despite HIV viral suppression. **Journal of Infection and Public Health**, v. 11, n. 2, p. 265–269, 1 mar. 2018.
- DE COCK, K. M. et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 283, n. 9, p. 1175–1182, 2000.
- DE COCK, K. M.; JAFFE, H. W.; CURRAN, J. W. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. **Aids**, v. 26, n. 10, p. 1205–1213, 2012.
- DEEKS, S. G. et al. HIV infection - Disease primer article. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. October, p. 15035, 2015.
- DI BONA, D. et al. Association between interleukin-10 polymorphisms and alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 29, n. 4, p. 751–759, 2012.
- DIAZ-MITOMA, F. et al. Expression of IL-10, IL-4 and interferon-gamma in unstimulated and mitogen-stimulated peripheral blood lymphocytes from HIV-seropositive patients. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 102, n. 1, p. 31–39, 1995.
- DINARELLO, C. A. Dinarello, M.D. and James. n. 1, p. 173–178, 1986.
- DINARELLO, C. A. Historical insights into cytokines. **European Journal of Immunology**, v. 37, n. SUPPL. 1, p. 34–45, 2007.
- DMELLO, D. M. et al. Polymorphisms in IL10 may alter CD4 T-cell counts in Indonesian HIV patients beginning antiretroviral therapy. **Human Immunology**, v. 78, n. 4, p. 387–390, 2017.
- DOLAN, L. A.; WRIGHT, J. G.; WEINSTEIN, S. L. How a Single Patient Influenced HIV Research — 15-Year Follow-up. **The New England journal of**

medicine, v. 370, n. 7, p. 681, 2014.

DONNELLY, M. R.; CIBOROWSKI, P. Proteomics, biomarkers, and HIV-1: A current perspective. **Proteomics - Clinical Applications**, v. 10, n. 2, p. 110–125, 2016.

DOUEK, D. C. et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. **Nature**, v. 396, n. 6712, p. 690–695, 1998.

DUMAS, F.; PREIRA, P.; SALOME, L. Membrane organization of virus and target cell plays a role in HIV entry. **Biochimie**, v. 107, p. 22–27, 2014.

EJRNAES, M. et al. Resolution of a chronic viral infection after interleukin-10 receptor blockade. **Journal of Experimental Medicine**, v. 203, n. 11, p. 2461–2472, 2006.

ELLIOTT, T. et al. Challenges of HIV diagnosis and management in the context of pre-exposure prophylaxis (PrEP), post-exposure prophylaxis (PEP), test and start and acute HIV infection: a scoping review. **Journal of the International AIDS Society**, v. 22, n. 12, p. 1–6, 2019.

ELREFAEI, M. et al. HIV-Specific IL-10-Positive CD8+T Cells Are Increased in Advanced Disease and Are Associated with Decreased HIV-Specific Cytolysis. 2006.

EMANUELE FANALES-BELASIO(A), MARIANGELA RAIMONDO(B), B. S. AND S. B. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. **Ann Ist Super Sanità**, v. 47, n. 4, p. 363–372, 2011.

ENGELMAN, A.; CHEREPANOV, P. The structural biology of HIV-1: Mechanistic and therapeutic insights. **Nature Reviews Microbiology**, v. 10, n. 4, p. 279–290, 2012.

ESSIEN-BAIDOO, S. et al. ART Regimen and Other Sociodemographics Do Not Affect Cytokine Expression in HIV Patients in Ghana. **Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology**, v. 2019, 2019.

FALSTER, K. et al. Poor baseline immune function predicts an incomplete immune response to combination antiretroviral treatment despite sustained viral suppression. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 50, n. 3, p. 307–313, 2009.

FAUCI, A. S. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. **Nature**, v. 384, n. 6609, p. 529–534, 1996.

FERGUSON, M. R. et al. HIV-1 replication cycle. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 22, n. 3, p. 611–635, 2002.

FERREIRA, R. C. S.; RIFFEL, A.; SANT'ANA, A. E. G. HIV: Mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. **Química Nova**, v. 33, n. 8, p. 1743–1755, 2010.

FICKENSCHER, H. et al. The interleukin-10 family of cytokines. **Trends in Immunology**, v. 23, n. 2, p. 89–96, 2002.

FLORENCE, E. et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. **HIV Medicine**, v. 4, n. 3, p. 255–262, 2003.

FOK, W. K.; BLUMENTHAL, P. D. HIV and contraception. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 29, n. 6, p. 419–426, 2017.

FRASER, C. et al. Virulence and pathogenesis of HIV-1 infection: An evolutionary perspective. **Science**, v. 343, n. 6177, 2014.

FRATER, J. Thirty years of treating HIV-1 infection: Where next? **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 109, n. 4, p. 229–230, 2015.

- FREEMAN, M. L. et al. Cytokines and T-Cell Homeostasis in HIV Infection. **Journal of Infectious Diseases**, v. 214, n. Suppl 2, p. S51–S57, 2016.
- FU, D.-H. et al. Association between polymorphisms in the interleukin-10 gene and susceptibility to HIV-1 infection. **AIDS Research and Human Retroviruses**, p. 1–30, 2020.
- GAARDBO, J. C. et al. Incomplete immune recovery in HIV infection: Mechanisms, relevance for clinical care, and possible solutions. **Clinical and Developmental Immunology**, v. 2012, 2012a.
- GAARDBO, J. C. et al. Incomplete immune recovery in HIV infection: Mechanisms, relevance for clinical care, and possible solutions. **Clinical and Developmental Immunology**, 2012b.
- GAARDBO, J. C. et al. Regulatory T cells in HIV-infected immunological nonresponders are increased in blood but depleted in lymphoid tissue and predict immunological reconstitution. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 66, n. 4, p. 349–357, 2014.
- GABRYŠOVÁ, L. et al. Regulation of IL-10 Expression - Interleukin-10 in Health and Disease. v. 380, n. II, p. 157–190, 2014.
- GALLO, R. et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, n. 4599, p. 865–867, 1983.
- GALLO RC, M. L. © 1987 Nature Publishing Group
<http://www.nature.com/naturebiotechnology>. 1987.
- GIR, E.; VAICHULONIS, C. G.; DE OLIVEIRA, M. D. Adhesion to anti-retroviral therapy by individuals with HIV/AIDS seen at an institution in the interior of São Paulo. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 13, n. 5, p. 634–641, 2005.
- GLOCKER, E. O. et al. IL-10 and IL-10 receptor defects in humans. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1246, n. 1, p. 102–107, 2011.
- GO, E. P. et al. Glycosylation Benchmark Profile for HIV-1 Envelope Glycoprotein Production Based on Eleven Env Trimers. **Journal of Virology**, v. 91, n. 9, p. 1–40, 2017.
- GOLDSTEIN, D. B. Genomics meets HIV-1. **Nat. Rev. Micro.**, v. 4, n. 11, p. 865–873, 2006.
- GRAY, R. H. et al. Increased risk of incident HIV during pregnancy in Rakai, Uganda: a prospective study. **Lancet**, v. 366, n. 9492, p. 1182–1188, 2005.
- GREENE, W. C. A history of AIDS: Looking back to see ahead. **European Journal of Immunology**, v. 37, n. SUPPL. 1, p. 94–102, 2007.
- GRÖNDAHL-YLI-HANNUKSELA, K. et al. Polymorphism of IL-10 gene promoter region: association with T cell proliferative responses after acellular pertussis vaccination in adults. **Immunogenetics**, v. 68, n. 9, p. 733–741, 2016.
- 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.
- GROTTO, R.; PARDINI, M. Biologia molecular do HIV-1 e genética da resistência humana à AIDS. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 13, n. 3, p. 61–64, 2006.
- GRU, G. New insights into the molecular mechanism of interleukin-10-mediated immunosuppression. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 77, n. January, p. 3–15, 2005.
- GÜNTARD, H. F. et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. **JAMA** -

- Journal of the American Medical Association**, v. 312, n. 4, p. 410–425, 2014.
- GÜNTARD, H. F. et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in Adults: 2016 recommendations of the international antiviral society-USA Panel. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 316, n. 2, p. 191–210, 2016.
- GUPTA, R. K. et al. Evidence for HIV-1 cure after CCR5 Δ 32/ Δ 32 allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation 30 months post analytical treatment interruption: a case report. **The Lancet HIV**, v. 7, n. 5, p. e340–e347, 2020.
- HARISHANKAR, M. et al. IL-10 Promoter -592 Polymorphism may Influence Susceptibility to HIV Infection in South Indian Population. **Current HIV Research**, v. 16, n. 1, p. 58–63, 2018.
- HASELTINE, W. The molecular biology of the AIDS virus. **The FASEB Journal**, v. 5, p. 2349–2360, 1991.
- HAZLETT, L. D.; JIANG, X.; MCCLELLAN, S. A. IL-10 function, regulation, and in bacterial keratitis. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, n. 5, p. 373–380, 2014.
- HEMELAAR, J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. **Trends in Molecular Medicine**, v. 18, n. 3, p. 182–192, 2012.
- HORTA, A. et al. Poor Immune Reconstitution in HIV-Infected Patients Associates with High Percentage of Regulatory CD4+ T Cells. **PLoS ONE**, v. 8, n. 2, p. 1–7, 20 fev. 2013.
- HOULE, M. et al. IL-10 up-regulates CCR5 gene expression in human monocytes. **Inflammation**, v. 23, n. 3, p. 241–251, 1999.
- HUTCHINSON, J. F. The biology and evolution of HIV. **Annual Review of Anthropology**, v. 30, n. May, p. 85–108, 2001a.
- HUTCHINSON, J. F. The Biology and Evolution of HIV. **Annual Review of Anthropology**, v. 30, n. May, p. 85–108, 2001b.
- IVANOV, P.; ANDERSON, P. Post-transcriptional regulatory networks in immunity. **Immunological Reviews**, v. 253, n. 1, p. 253–272, 2013.
- IWASAKI, Y. et al. Egr-2 transcription factor is required for Blimp-1-mediated IL-10 production in IL-27-stimulated CD4+ T cells. **European Journal of Immunology**, v. 43, n. 4, p. 1063–1073, 2013.
- IYER, S. S.; CHENG, G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. **Critical Reviews in Immunology**, v. 32, n. 1, p. 23–63, 2012.
- JAFFAR, S. et al. The natural history of HIV-1 and HIV-2 infections in adults in Africa: A literature review. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 82, n. 6, p. 462–469, 2004.
- JAMIESON, D.; KELLERMAN, S. E. The 90 90 90 strategy to end the HIV pandemic by 2030: Can the supply chain handle it? **Journal of the International AIDS Society**, v. 19, n. 1, p. 1–4, 2016.
- JI, J. et al. HIV-1 induces IL-10 production in human monocytes via a CD4-independent pathway. **International Immunology**, v. 17, n. 6, p. 729–736, 2005.
- JIANG, C. et al. Association between the Interleukin-10-1082G/A, -592C/A, -819C/T Gene Polymorphism and HIV-1 Susceptibility: A Meta-Analysis. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 33, n. 1, p. 61–67, 2017.
- JIN, X. et al. Association between the IL-10 and IL-6 polymorphisms and brucellosis susceptibility: A meta-analysis. **BMC Medical Genetics**, v. 21, n. 1,

2020.

JORAM, S. L. et al. Misdiagnosis of HIV treatment failure based on clinical and immunological criteria in Eastern and Central Kenya. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 1–7, 2017.

KALICHMAN, S. C. HIV Transmission Risk Behaviors of Men and Women Living With HIV-AIDS: Prevalence, Predictors, and Emerging Clinical Interventions. **Clinical Psychology: Science and Practice**, v. 7, n. 1, p. 32–47, 2000.

KALICHMAN, S. C. et al. HIV transmission risk behaviours among HIV-positive persons in serodiscordant relationships. **International journal of STD & AIDS**, v. 13, n. 10, p. 677–682, 2002.

KAUFMANN, G. R. et al. The extent of HIV-1-related immunodeficiency and age predict the long-term CD4 T lymphocyte response to potent antiretroviral therapy. **Aids**, v. 16, n. 3, p. 359–367, 2002.

KAUFMANN, G. R. et al. Characteristics, Determinants, and Clinical Relevance of CD4 T Cell Recovery to <500 Cells/ L in HIV Type 1--Infected Individuals Receiving Potent Antiretroviral Therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, n. 3, p. 361–372, 2005.

KE, Z. et al. IL-10 polymorphisms and tuberculosis susceptibility: An updated meta-analysis. **Yonsei Medical Journal**, v. 56, n. 5, p. 1274–1287, 2015.

KIMURA, A. et al. Aryl hydrocarbon receptor in combination with Stat1 regulates LPS-induced inflammatory responses. **Journal of Experimental Medicine**, v. 206, n. 9, p. 2027–2035, 2009.

KINTER, A. et al. Chemokines, cytokines and HIV: A complex network of interactions that influence HIV pathogenesis. **Immunological Reviews**, v. 177, p. 88–98, 2000.

KNUDSEN, A.; BENFIELD, T.; KOFOED, K. Cytokine expression during syphilis infection in HIV-1-infected individuals. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 36, n. 5, p. 300–304, 2009.

KUMI SMITH, M. et al. **Treatment of HIV for the prevention of transmission in discordant couples and at the population level**. [s.l.: s.n.]. v. 1075

KURITZKES, D. R.; KURITZKES, D. R. Hematopoietic stem cell transplantation for HIV cure Find the latest version : Hematopoietic stem cell transplantation for HIV cure. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 126, n. 2, p. 432–437, 2016.

LANGFORD, S. E.; ANANWORANICH, J.; COOPER, D. A. Predictors of disease progression in HIV infection: A review. **AIDS Research and Therapy**, v. 4, p. 1–14, 2007.

LEDERGERBER, B. et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. **The Lancet**, v. 364, n. 9428, p. 51–62, 2004.

LEITNER, T. et al. HIV-1 subtype and circulating recombinant form (CRF) reference sequences, 2005. **HIV Sequence Compendium 2005**, v. 3, n. 10, p. 41–48, 2005.

LEMESSURIER, J. et al. HIV Viral Load and Transmissibility of HIV Infection: Undetectable Equals Untransmittable. **Cmaj**, v. 190, n. 46, p. E1350–E1360, 2018.

LEVER, E.; SHEER, D. The role of nuclear organization in cancer. **The Journal of pathology**, v. 220, n. September, p. 114–125, 2010.

LEVI, J. et al. Can the UNAIDS 90-90-90 target be achieved? A systematic

- analysis of national HIV treatment cascades. **BMJ Global Health**, v. 1, n. 2, p. 1–10, 2016.
- LEVY, J. A. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. **Aids**, v. 23, n. 2, p. 147–160, 2009.
- LEVY, Y.; BROUET, J. C. Interleukin-10 prevents spontaneous death of germinal center B cells by induction of the bcl-2 protein. **Journal of Clinical Investigation**, v. 93, n. 1, p. 424–428, 1994.
- LEWDEN, C. et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ compared with the general population: Evidence from a large European observational cohort collaboration. **International Journal of Epidemiology**, v. 41, n. 2, p. 433–445, 2012.
- LINDEMANN, D.; STEFFEN, I.; PÖHLMANN, S. Cellular entry of retroviruses. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 790, p. 128–149, 2013.
- LOPES, T. R. R. et al. Association of IL-6, IL-10 and CXCL10 serum concentrations with visceral Kaposi's sarcoma in people living with HIV/AIDS. **Human Immunology**, n. October, p. 1–6, 2019.
- MA, X. et al. Regulation of IL-10 and IL-12 production and function in macrophages and dendritic cells. **F1000Research**, v. 4, n. 0, p. 1–13, 2015.
- MAARTENS, G.; CELUM, C.; LEWIN, S. R. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. **The Lancet**, v. 384, n. 9939, p. 258–271, 2014.
- MACHADO, P. R. L. et al. Disseminated kaposi's sarcoma in patients with HIV infection correlates to high serum levels of IL-10. **Viral Immunology**, v. 27, n. 7, p. 356–360, 2014.
- MANNINO, M. H. et al. The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer. **Cancer Letters**, v. 367, n. 2, p. 103–107, 2015.
- MARMOR, M. et al. Resistance to HIV Infection. **Journal of Urban Health**, v. 83, n. 1, p. 5–17, 2006.
- MARSILI, G. et al. HIV-1, interferon and the interferon regulatory factor system: An interplay between induction, antiviral responses and viral evasion. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, v. 23, n. 4–5, p. 255–270, 2012.
- MARTINON, F. et al. Persistent alterations in T-cell repertoire, cytokine and chemokine receptor gene expression after 1 year of highly active antiretroviral therapy. **Aids**, v. 13, n. 2, p. 185–194, 1999.
- MAURYA, G. et al. A study of association between regulatory polymorphism in the IL-10 gene promoter region and acute viral hepatitis, and acute liver failure. **Indian Journal of Gastroenterology**, v. 37, n. 4, p. 293–298, 2018.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em crianças e adolescentes. **Dtr2001.Saude.Gov.Br**, p. <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/>, 2014.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. [s.l: s.n.]. v. 88
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Hiv aids 2018. **Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais.**, 2018.
- MIZEL, S. B. The interleukins. **FASEB Journal**, v. 3, n. 12, p. 2379–2388, 1989.
- MOIR, S.; CHUN, T. W.; FAUCI, A. S. Pathogenic mechanisms of HIV disease. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 6, p. 223–248,

2011.

MOLLAZADEH, H. et al. **Immune modulation by curcumin: The role of interleukin-10.** [s.l.: s.n.]. v. 59

MONTEIRO, S. S. et al. Desafios do tratamento como prevenção do HIV no Brasil: uma análise a partir da literatura sobre testagem. **Ciencia & saude coletiva**, v. 24, n. 5, p. 1793–1807, 2019.

MOORE, K. W. et al. Interleukin -10 and the Interleukin -10 Receptor . **Annual Review of Immunology**, v. 19, n. 1, p. 683–765, 2001.

MORAGA, I. et al. Instructive roles for cytokine-receptor binding parameters in determining signaling and functional potency. **Science Signaling**, v. 8, n. 402, p. 1–17, 2015.

MORAN, C. J. et al. IL-10R polymorphisms are associated with very-early-onset ulcerative colitis. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 19, n. 1, p. 115–123, 2013.

MOSMANN, T. R.; MOORE, K. W. The role of IL-10 in crossregulation of TH1 and TH2 responses. **Immunology Today**, v. 12, n. 3, p. 49–53, 1991.

MOUDI, B. et al. Association between IL-10 gene promoter polymorphisms (-592 A/C, -819 T/C, -1082 A/G) and susceptibility to HBV infection in an Iranian population. **Hepatitis Monthly**, v. 16, n. 2, 2016.

NAICKER, D. D. et al. Interleukin- 10 Promoter Polymorphisms Influence HIV-1 Susceptibility and Primary HIV- 1 Pathogenesis. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 200, n. 3, p. 448–452, 2009.

NAICKER, D. D. et al. Association of IL-10-promoter genetic variants with the rate of CD4 T-cell loss, IL-10 plasma levels, and breadth of cytotoxic t-cell lymphocyte response during chronic HIV-1 infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 2, p. 294–302, 2012.

NAIF, H. M. Pathogenesis of HIV infection. **Infectious Disease Reports**, v. 5, n. SUPPL.1, p. 26–30, 2013.

NDJOYI-MBIGUINO, A. et al. **Human Immunodeficiency Virus: A Brief Review.** [s.l.] Elsevier Inc., 2020.

NEMES, M. I. B. et al. Adesão ao tratamento, acesso e qualidade da assistência em Aids no Brasil. **Rev Assoc Med Bras**, v. 55, n. 2, p. 207–12, 2009.

NEUMANN, C.; SCHEFFOLD, A.; RUTZ, S. Functions and regulation of T cell-derived interleukin-10. **Seminars in Immunology**, v. 44, n. October, p. 101344, 2019.

NI, G. et al. Manipulating IL-10 signalling blockade for better immunotherapy. **Cellular Immunology**, v. 293, n. 2, p. 126–129, 2015.

NORTH, P. Communities at the heart? **Urban renaissance?**, p. 121–138, 2017.

NSANZIMANA, S. et al. Effect of baseline cd4 cell count at linkage to hiv care and at initiation of antiretroviral therapy on mortality in hivpositive adult patients in rwanda: A nationwide cohort study. **The Lancet HIV**, v. 2, n. 9, p. e376–e384, 2015.

OKOYE, A. A.; PICKER, L. J. CD4(+) T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. **Immunological reviews**, v. 254, n. 1, p. 54–64, 2013.

OLEKSYK, T. K. et al. Extended IL10 haplotypes and their association with HIV progression to AIDS. **Genes and Immunity**, v. 10, n. 4, p. 309–322, 2009.

ORAL, H. B. et al. Regulation of T cells and cytokines by the interleukin-10 (IL-10)-family cytokines IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 and IL-26. **European Journal of**

- Immunology**, v. 36, n. 2, p. 380–388, 2006.
- ORSILLES, M. Á. et al. IL-2 and IL-10 serum levels in HIV-1-infected patients with or without active antiretroviral therapy. **Apmis**, v. 114, n. 1, p. 55–60, 2006.
- OSUJI, F. N. et al. The effects of highly active antiretroviral therapy on the serum levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in HIV infected subjects. **Journal of Biomedical Science**, v. 25, n. 1, p. 1–8, 2018.
- OUYANG, W. et al. Regulation and Functions of the IL-10 Family of Cytokines in Inflammation and Disease. **Annual Review of Immunology**, v. 29, n. 1, p. 71–109, 2011.
- PACHECO, Y. M. et al. Evaluation of the pharmacogenetics of immune recovery in treated HIV-infected patients. **Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.**, v. 10, n. 1, p. 81–101, 2014.
- PAIM, J. S. Thirty years of the unified health system (SUS). **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 23, n. 6, p. 1723–1728, 2018.
- PARKER, R. Acquired Immunodeficiency Syndrome in Urban Brazil. **Medical Anthropology Quarterly**, v. 1, n. 2, p. 155–175, 1987.
- PAU, A. K.; GEORGE, J. M. Antiretroviral Therapy. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 28, n. 3, p. 371–402, 2014.
- PELUSO, M. J.; DEEKS, S. G.; MCCUNE, J. M. HIV “cure”: A shot in the arm? **EBioMedicine**, v. 42, p. 3–5, 2019.
- PEÑALOZA, H. F. et al. Opposing roles of IL-10 in acute bacterial infection. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, v. 32, p. 17–30, 2016.
- PETER, T. et al. Early antiretroviral therapy initiation: access and equity of viral load testing for HIV treatment monitoring. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. e26–e29, 2017.
- PINTO, M. E.; STRUCHINER, C. J. A diversidade do HIV-1: uma ferramenta para o estudo da pandemia. **Cad. Saúde Pública**, v. 22, n. 3, p. 473–484, 2006.
- PINZONE, M. R. et al. HIV RNA suppression and immune restoration: Can we do better? **Clinical and Developmental Immunology**, v. 2012, 2012a.
- PINZONE, M. R. et al. HIV RNA suppression and immune restoration: Can we do better? **Clinical and Developmental Immunology**, 2012b.
- PLANÈS, R. et al. HIV-1 Tat Protein Activates both the MyD88 and TRIF Pathways To Induce Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin-10 in Human Monocytes. **Journal of Virology**, v. 90, n. 13, p. 5886–5898, 2016.
- PLANÈS, R. et al. HIV-1 Envelope Glycoproteins Induce the Production of TNF- α and IL-10 in Human Monocytes by Activating Calcium Pathway. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–15, 2018.
- PORTELA, M. C.; LOTROWSKA, M. Assistência aos pacientes com HIV/Aids no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. suppl, p. 70–79, 2006.
- PRABHAKAR, B. et al. Immunological failure despite virological suppression in HIV seropositive individuals on antiretroviral therapy. **Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases**, v. 32, n. 2, p. 94–98, 2011.
- PRODGER, J. L.; KAUL, R. The biology of how circumcision reduces HIV susceptibility: Broader implications for the prevention field. **AIDS Research and Therapy**, v. 14, n. 1, p. 1–5, 2017.
- QADDOURAH, R. H. et al. IL-10 gene promoter and intron polymorphisms and changes in IL-10 secretion in women with idiopathic recurrent miscarriage. **Human Reproduction**, v. 29, n. 5, p. 1025–1034, 2014.
- QIU, H. et al. Interleukin 10 enhanced CD8+ T cell activity and reduced CD8+ T

- cell apoptosis in patients with diffuse large B cell lymphoma. **Experimental Cell Research**, v. 360, n. 2, p. 146–152, 2017.
- RAHIM, S. S. et al. Interleukin-10 (IL-10) mediated suppression of IL-12 production in RAW 264.7 cells involves c-rel transcription factor. **Immunology**, v. 114, n. 3, p. 313–321, 2005.
- RAMASERI SUNDER, S. et al. IL-10 high producing genotype predisposes HIV infected individuals to TB infection. **Human Immunology**, v. 73, n. 6, p. 605–611, 2012.
- RAMIREZ, B. C. et al. Implications of recombination for HIV diversity. **Virus Research**, v. 134, n. 1–2, p. 64–73, 2008.
- RAWSON, J. M. O. et al. NAR Breakthrough Article: Recombination is required for efficient HIV-1 replication and the maintenance of viral genome integrity. **Nucleic Acids Research**, v. 46, n. 20, p. 10535–10545, 2018.
- RAZA, A.; SHATA, M. T. New perspectives of an old cytokine. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 19, n. 3, p. 205–218, 2013.
- RESOURCE TRACKING FOR HIV PREVENTION R&D WORKING GROUP. HIV Prevention Research & Development Investments 2000-2016. p. 43, 2016.
- RICHTER, K.; PERRIARD, G.; OXENIUS, A. Reversal of chronic to resolved infection by IL-10 blockade is LCMV strain dependent. **European Journal of Immunology**, v. 43, n. 3, p. 649–654, 2013.
- ROBERTS, L. et al. Plasma cytokine levels during acute HIV-1 infection predict HIV disease progression. **Aids**, v. 24, n. 6, p. 819–831, 2010.
- RODRIGUES, K. F. et al. IL-6, TNF- α , and IL-10 levels/ polymorphisms and their association with type 2 diabetes mellitus and obesity in Brazilian individuals. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 61, n. 5, p. 438–446, 2017.
- ROSSI, S. M. G. DE et al. Impacto da terapia antirretroviral conforme diferentes consensos de tratamento da Aids no Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 32, n. 2, p. 117–123, 2012.
- ROWLAND-JONES, S. L. AIDS pathogenesis: What have two decades of HIV research taught us? **Nature Reviews Immunology**, v. 3, n. 4, p. 343–348, 2003.
- RUTZ, S.; OUYANG, W. Regulation of Cytokine Gene Expression in Immunity and Diseases. **Regulation of Cytokine Gene Expression in Immunity and Diseases, Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 941, n. II, p. 89–116, 2016.
- SABAT, R. et al. Biology of interleukin-10. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, v. 21, n. 5, p. 331–344, 2010.
- SARAIVA, M. et al. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. **Journal of Experimental Medicine**, v. 217, n. 1, p. 1–19, 2020.
- SARAIVA, M.; O’GARRA, A. The regulation of IL-10 production by immune cells. **Nature Reviews Immunology**, v. 10, n. 3, p. 170–181, 2010.
- SAXENA, A. et al. Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. **Cytokine**, v. 74, n. 1, p. 27–34, 2015.
- SAYLES, J. N. et al. The association of stigma with self-reported access to medical care and antiretroviral therapy adherence in persons living with HIV/AIDS. **Journal of General Internal Medicine**, v. 24, n. 10, p. 1101–1108, 2009.
- SCHAAF, B. M. et al. Pneumococcal septic shock is associated with the

- interleukin-10-1082 gene promoter polymorphism. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 168, n. 4, p. 476–480, 2003.
- SCHLUNS, K. S.; LEFRANÇOIS, L. Cytokine control of memory T-cell development and survival. **Nature Reviews Immunology**, v. 3, n. 4, p. 269–279, 2003.
- SEITZ, R. Human Immunodeficiency Virus (HIV). **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, v. 43, n. 3, p. 203–222, 2016.
- SEKHAR, R. V. et al. Cardiovascular implications of HIV-associated dyslipidemic lipodystrophy. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 6, n. 3, p. 173–179, 2004.
- SERRANO-VILLAR, S. et al. HIV-Infected Individuals with Low CD4/CD8 Ratio despite Effective Antiretroviral Therapy Exhibit Altered T Cell Subsets, Heightened CD8+ T Cell Activation, and Increased Risk of Non-AIDS Morbidity and Mortality. **PLoS Pathogens**, v. 10, n. 5, p. e1004078, 15 maio 2014.
- SHARMA, S. C. et al. Male circumcision for the prevention of human immunodeficiency virus (HIV) acquisition: a meta-analysis. **BJU International**, v. 121, n. 4, p. 515–526, 2018.
- SHARP, P. M.; HAHN, B. H. The evolution of HIV-1 and the origin of AIDS. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 365, n. 1552, p. 2487–2494, 2010.
- SHAW, G. M.; HUNTER, E. HIV transmission. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n. 11, 2012.
- SHRESTHA, S. et al. Interleukin-10 (IL-10) pathway: Genetic variants and outcomes of HIV-1 infection in African American adolescents. **PLoS ONE**, v. 5, n. 10, p. 1–8, 2010.
- SIERRA, S.; KUPFER, B.; KAISER, R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. **Journal of Clinical Virology**, v. 34, n. 4, p. 233–244, 2005.
- SIMON, V.; HO, D. D.; KARIM, Q. A. Seminar HIV / AIDS epidemiology , pathogenesis , prevention , and treatment. 2006.
- SINGH, H. O. et al. Interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to ARV associated hepatotoxicity. **Microbial Pathogenesis**, v. 133, n. May 2018, p. 103544, 2019.
- SINGH, S. Impact of Cytokine Gene Polymorphism on the HIV-1 Disease Progression and Response to Therapy. **Journal of AIDS & Clinical Research**, v. 06, n. 10, 2015.
- SINGH, S.; SHARMA, A.; ARORA, S. K. Combination of low producer AA-genotypes in IFN- γ and IL-10 genes makes a high risk genetic variant for HIV disease progression. **Cytokine**, v. 77, p. 135–144, 2016.
- SOBTI, R. C. et al. Polymorphisms of IL-6 174 G/C, IL-10 -592 C/A and risk of HIV/AIDS among North Indian population. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 337, n. 1–2, p. 145–152, 2010.
- SONG, A. et al. From CD4-based initiation to treating all HIV-infected adults immediately: An evidence-based meta-analysis. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. 212, p. 1–9, 2018.
- SOUZA, D. C. et al. The Brazilian network for HIV-1 genotyping external quality control assurance programme. **Journal of the International AIDS Society**, v. 14, n. 1, p. 1–6, 2011.
- SOZZANI, B. S. et al. Infection in Human Monocytes. **Cell**, v. 187, n. 3, p. 2–7, 1998.
- SPANGLER, J. B. et al. Insights into Cytokine–Receptor Interactions from

- Cytokine Engineering. **Annual Review of Immunology**, v. 33, n. 1, p. 139–167, 2015.
- SPINNER, C. D. et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. **Infection**, v. 44, n. 2, p. 151–158, 2016.
- STACEY, A. R. et al. Induction of a Striking Systemic Cytokine Cascade prior to Peak Viremia in Acute Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection, in Contrast to More Modest and Delayed Responses in Acute Hepatitis B and C Virus Infections. **Journal of Virology**, v. 83, n. 8, p. 3719–3733, 2009.
- STEINKE, J. W.; BORISH, L. 3. Cytokines and chemokines. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 117, n. 2 SUPPL. 2, p. 441–445, 2006.
- STOECKLIN, G. et al. Genome-wide analysis identifies interleukin-10 mRNA as target of tristetraprolin. **Journal of Biological Chemistry**, v. 283, n. 17, p. 11689–11699, 2008.
- STYLIANOU, E. et al. IL-10 in HIV infection: Increasing serum IL-10 levels with disease progression-down-regulatory effect of potent anti-retroviral therapy. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 116, n. 1, p. 115–120, 1999.
- TASCA, K. I.; CALVI, S. A.; DO ROSÁRIO DE SOUZA, L. Parâmetros imunoviológicos e citocinas na infecção pelo HIV. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 6, p. 663–669, 2012.
- TAYLOR, B. S. et al. The Challenge of HIV-1 Subtype Diversity. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 15, p. 1590–1602, 2008.
- TIAN, Y. et al. IL-10 Regulates Memory T Cell Development and the Balance between Th1 and Follicular Th Cell Responses during an Acute Viral Infection. **The Journal of Immunology**, v. 197, n. 4, p. 1308–1321, 2016.
- TORRES, G. et al. Expression of the HIV-1 co-receptors CCR5 and CXCR4 on placental macrophages and the effect of IL-10 on their expression. **Placenta**, v. 22, n. SUPPL.1, p. 29–33, 2001.
- TRABATTONI, D. et al. Low interleukin-10 production is associated with diabetes in HIV-infected patients undergoing antiviral therapy. **Medical Microbiology and Immunology**, v. 195, n. 3, p. 125–132, 2006.
- TRAN, B. X. et al. Depression and quality of life among patients living with HIV/AIDS in the era of universal treatment access in Vietnam. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 12, p. 1–14, 2018.
- TRIFUNOVIĆ, J. et al. Pathologic patterns of interleukin 10 expression - A review. **Biochemia Medica**, v. 25, n. 1, p. 36–48, 2015.
- TSENG, A.; SEET, J.; PHILLIPS, E. J. The evolution of three decades of antiretroviral therapy: Challenges, triumphs and the promise of the future. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 79, n. 2, p. 182–194, 2015.
- TSIARA, C. G. et al. Interleukin gene polymorphisms and susceptibility to HIV-1 infection: a meta-analysis. **Journal of Genetics**, v. 97, n. 1, p. 235–251, 2018.
- UNAIDS. 90-90-90 Uma meta ambiciosa de tratamento para contribuir para o fim da epidemia de AIDS. **Geneva**, p. 38, 2015.
- UNAIDS. Global HIV and AIDS statistics 2019 Fact sheet. **Global HIV and AIDS statistics, World AIDS day 2019 Fact Sheet**, v. 1, n. June, p. 1–6, 2019.
- UNAIDS. GLOBAL AIDS UPDATE. **UNAIDS**, v. 1, 2020.
- VALLABHANENI, S. et al. Evaluation of WHO immunologic criteria for treatment failure: Implications for detection of virologic failure, evolution of drug resistance and choice of second-line therapy in India. **Journal of the International AIDS**

- Society**, v. 16, n. 2, p. 1–8, 2013.
- VAN GELDER, I. et al. new england journal. MADIT-CRT. **Trial**, v. 362, n. 15, p. 1329–1338, 2009.
- VAN HEUVERSWYN, F. et al. Human immunodeficiency viruses: SIV infection in wild gorillas. **Nature**, v. 444, n. 7116, p. 164, 2006.
- VELLA, S. et al. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. **Aids**, v. 26, n. 10, p. 1231–1241, 2012.
- WANG, A. H. et al. The effect of IL-10 genetic variation and interleukin 10 serum levels on Crohn's disease susceptibility in a New Zealand population. **Human Immunology**, v. 72, n. 5, p. 431–435, 2011.
- WATTS, J. M. et al. Architecture and secondary structure of an entire HIV-1 RNA genome. **Nature**, v. 460, n. 7256, p. 711–716, 2009.
- WESTENDORP, R. G. J. et al. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. **the Lancet**, v. 170, n. 349, p. 170–173, 1997.
- WHITMIRE, J. K. et al. Direct Interferon- γ Signaling Dramatically Enhances CD4 + and CD8 + T Cell Memory . **The Journal of Immunology**, v. 179, n. 2, p. 1190–1197, 2007.
- WHO. WHO definitions of clinical , immunological and virological failure for the decision to switch ART regimens. p. 15, 2015.
- WILEN, C. B.; TILTON, J. C.; DOMS, R. W. HIV: Cell Binding and Entry. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n. 8, 2012.
- WILSON, E. M. P.; SERETI, I. Immune Restoration After Antiretroviral Therapy: The Pitfalls Of Hasty Or Incomplete Repairs. **Immunological Reviews**, v. 254, n. 1, p. 343–354, 2013.
- WOLFF, M. J. et al. A decade of HAART in Latin America: Long term outcomes among the first wave of HIV patients to receive combination therapy. **PLoS ONE**, v. 12, n. 6, p. 1–15, 2017.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Update of first and second line antiretroviral regimens. **Who**, n. July, 2019.
- XIA, H. et al. Elevated level of CD4+ t cell immune activation in acutely HIV-1-infected stage associates with increased IL-2 production and cycling expression, and subsequent CD4+ T cell preservation. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. MAR, 2018.
- YANG, Y.; THAI, S.; CHOI, J. An evaluation of quality of life among Cambodian adults living with HIV/AIDS and using antiretroviral therapy: a short report. **AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV**, v. 28, n. 12, p. 1546–1550, 2016.
- YAO, Y. et al. IL-10-Producing lymphocytes in inflammatory disease. **International Reviews of Immunology**, v. 32, n. 3, p. 324–336, 2013.
- YENI, P. G. et al. Antiretroviral Treatment for Adult HIV Infection in 2002. **Jama**, v. 288, n. 2, p. 222, 2002.
- YOULE, M.; WAINBERG, M. A. Pre-exposure chemoprophylaxis (PREP) as an HIV prevention strategy. **Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care**, v. 2, n. 3, p. 102–105, 2003.
- ZDANOV, A. Structural analysis of cytokines comprising the IL-10 family. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, v. 21, n. 5, p. 325–330, 2010.
- ZINDEL, J.; KUBES, P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 15, n. 1, p. 493–518, 2020.

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO IMIP

Instituto de Medicina Integral
Prof. Fernando Figueira
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil
Instituição Civil Filantrópica

**DECLARAÇÃO**

Declaro que o projeto de pesquisa nº 3629 - 13 intitulado "Fatores Genéticos humanos envolvidos no curso da Infecção pelo HIV: Transmissão vertical, imunidade e resposta à terapia antirretroviral." apresentado pelo (a) pesquisador (a) **Antonio Victor Campos Coelho** foi **APROVADO** pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, em reunião ordinária de 13 de novembro de 2013

Recife, 18 de novembro de 2013


Dr. José Eulálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa em Seres Humanos do
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: Fatores Genéticos Humanos Envolvidos no Curso da Infecção pelo HIV: Transmissão Vertical, Imunidade e Resposta à Terapia Antirretroviral

Pesquisador responsável

Rafael Lima Guimarães
Local de trabalho: Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) - UFPE
Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife, PE. CEP: 50670-901.
Telefone: +55 (81) 2126-8000 / 2126-8484
E-mail: rafaellg@gmail.com

Comitê de Ética em Pesquisa

Rua dos Coelhos, 300, Boa Vista, Recife, PE.
Diretoria de Pesquisa, Prédio Orlando Onofre, 1º Andar.

Funcionamento: 2ª a 6ª feira, 7h às 11h30/13h30 às 16h.

Telefone: 2122-4756

comitedeetica@imip.org.br

Médico supervisor da pesquisa

Luiz Cláudio Arraes de Alencar (IMIP)
lularraes@hotmail.com

Número do protocolo de aprovação: 3629 - 13

Convidamos você a participar de uma pesquisa que estamos realizando sobre diferenças genéticas envolvidas no comportamento do HIV no organismo. Algumas pessoas respondem melhor à terapia com os antirretrovirais que outras. Estamos fazendo essa pesquisa para tentar descobrir se diferenças genéticas ou imunológicas expliquem essa diferença entre as pessoas convivendo com o HIV e pretendemos recrutar cerca de 200 voluntários. Essa pesquisa é importante porque poderá contribuir para que no futuro os médicos melhorem os tratamentos contra o HIV. Além disso, você poderá solicitar aos pesquisadores que comuniquem os resultados a você e a seu médico para que ele avalie se você obteria benefícios com as descobertas.

Com sua autorização, gostaríamos de realizarmos entre uma e cinco coletas de pequenas quantidades do seu sangue (no máximo 8 mL por coleta), colhidas durante os exames de rotina de acompanhamento da infecção pelo HIV. Caso sejam necessárias mais de uma coleta, elas serão feitas a cada três ou quatro meses, de acordo com a rotina de suas consultas. Solicitamos também a sua autorização para utilizar dados do prontuário, como idade que iniciou o acompanhamento médico e os resultados dos seus últimos exames de rotina para avaliar o controle do HIV e seu perfil de resposta imunológica. Como a Genética está em constante evolução, é possível que novas pesquisas além desta sejam realizadas com suas informações e material biológico armazenados. Caso isso ocorra, os pesquisadores entrarão em contato com o comitê de ética e com você para solicitar nova autorização.

Informamos que o material contribuído por você será armazenado no Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), que fica na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Seu material não será enviado a outros pesquisadores brasileiros ou estrangeiros, permanecendo apenas no LIKA. O endereço do LIKA e as formas de contato com os pesquisadores estão no começo desse documento.

Informamos que os riscos que você corre ao participar da pesquisa são apenas sintomas provocados pela coleta do sangue como: vermelhidão e dor no braço no local da coleta e enjoo. Além disso, todas as suas informações pessoais estarão seguras. Nenhuma pessoa fora da pesquisa terá acesso a elas.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária. Não haverá nenhum gasto pela sua participação, não recebendo cobrança com o que será realizado. Você também não receberá nenhum pagamento ou benefício financeiro pela sua participação. Da

mesma forma, não haverá nenhum prejuízo a você caso não queira participar ou desistir de participar desta pesquisa.

Caso você se sinta prejudicado(a) pelo andamento da pesquisa, asseguramos que você receberá todas as assistências cabíveis neste hospital, incluindo o direito de solicitar indenização aos pesquisadores por eventuais danos. Caso você possua alguma dúvida acerca dos objetivos do estudo, por favor, entre em contato com os responsáveis pela pesquisa. Além disso, se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre esta pesquisa, também pode entrar em contato com o comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP (CEP-IMIP), que objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas.

Eu, _____

(nome completo), compreendi as informações repassadas e autorizo que seja realizada a avaliação genética e imunológica da amostra de sangue coletada, e concordo que os dados obtidos sejam utilizados para pesquisa. Declaro que fui informado(a) pela equipe do pesquisador Rafael Lima Guimarães sobre os objetivos da pesquisa e estou consciente de que:

1. Concordei em participar da pesquisa sem nenhum tipo de pressão;
2. Posso a qualquer momento entrar em contato por telefone com o pesquisador se tiver qualquer dúvida sobre os procedimentos, riscos e benefícios da pesquisa;
3. Posso a qualquer momento desistir de participar da pesquisa, sem que isso prejudique meu atendimento no hospital;
4. O pesquisador poderá ter acesso ao meu prontuário e que minhas informações pessoais serão mantidas em sigilo;
5. Recebi uma cópia deste documento.

Assinatura do Voluntário	
Assinatura da Testemunha 1	Assinatura da Testemunha 2
Assinatura do Pesquisador Responsável	
Número do prontuário	Código de amostra

ANEXO C – QUESTIONÁRIO SOCIOEPIDEMIOLÓGICO
FORMULÁRIO DE RECRUTAMENTO: COLETA DE DADOS CLÍNICOS E SOCIODEMOGRÁFICOS

1. Dados pessoais (apenas para identificação, NÃO serão divulgados)

Nome do Paciente				
Data de Nascimento	Naturalidade	Cidade de residência	Sexo	
			M ()	F ()

2. Informações clínicas e sociodemográficas

Etnia (segundo classificação do IBGE)		Escolaridade (anos)	Renda mensal (reais)
() Branca	() Indígena		
() Negra	() Amarela		
() Parda	() Ignorado		
Peso (kg)		Altura (m)	
Fumo		Etilismo	
SIM ()		SIM ()	
Se SIM, quantos cigarros por dia/sem.? ____		Se SIM, qual frequência? _____	
NÃO ()		NÃO ()	
Se NÃO , parou de fumar? SIM () NÃO ()		Se NÃO , parou de beber? SIM () NÃO ()	
Comorbidades pré-existentes			
Desordem Psiquiátricas	SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()
Doença autoimune	SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()
Doença cardiovascular	SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()
Diabetes	SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()
Doença renal	SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()
Doença de fígado	SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()
Osteoporose	SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()
Se SIM , houve fratura?	SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()
Local da fratura:			

3. Infecção pelo HIV

Modo de transmissão (marcar todos que se apliquem)	
() Transmissão vertical	() Relação sexual heterossexual
() Relação sexual homossexual	() Transfusão sanguínea
() Durante tratamento para hemofilia	() Acidente com material biológico
() Uso de drogas injetáveis	() IGNORADO
data de Início da vida sexual	Data de diagnóstico de infecção pelo HIV (no Prontuário)

Se a paciente for mulher, ela está atualmente grávida?				
SIM () Mês de gestação: _____			NÃO ()	
O(a) paciente tem filhos?				
Nº	Idade	Sexo	Tipo de parto	Status de HIV
1		M () F ()	normal () cesariana ()	POS () NEG ()
2		M () F ()	normal () cesariana ()	POS () NEG ()
3		M () F ()	normal () cesariana ()	POS () NEG ()
4		M () F ()	normal () cesariana ()	POS () NEG ()
5		M () F ()	normal () cesariana ()	POS () NEG ()
Possui parceiro(a) fixo(a)?				
SIM ()		NÃO (SOLTEIRO(A)) ()		MÚLTIPLOS PARCEIROS(AS) ()
O paciente é usuário de drogas?		SIM () Qual? _____		NÃO ()

4. Perspectivas do paciente acerca do acompanhamento médico

O paciente concorda com a seguinte frase: "Posso ter uma vida normal se for acompanhado(a) pelo médico e seguir suas orientações"?				
SIM ()			NÃO ()	
Como o paciente considera as consultas médicas?				
Muito importantes ()	Importantes ()	Indiferente ()	Pouca importância ()	Sem importância ()
O que o paciente acha do atendimento no hospital?				
Bom ()		Regular ()		Ruim ()
Com relação às consultas, o quão frequentemente o paciente falta a elas?				
Muitas vezes ()	Algumas vezes ()	Ocasionalmente ()	Raramente ()	Nunca ()
Considerando as condições financeiras, de transporte, de trabalho, dentre outras, do paciente, como ele(ela) diria o quão fácil é chegar no hospital?				
Muito fácil ()	Fácil ()	Normal ()	Difícil ()	Muito difícil ()
Considerando as visitas anteriores ao hospital, o(a) paciente estaria disposto(a) a continuar o tratamento no hospital, ou seja, voltaria nas próximas consultas?				
SIM ()			NÃO ()	

5. Observações

Algum sintoma ou queixa no momento da coleta? Se sim, descrever.

ANEXO D - CURRICULUM VITAE (LATTES)**Maria Carolina dos Santos Guedes***Curriculum Vitae*

Dados Pessoais

Nome: Maria Carolina dos Santos Guedes

Filiação: Márcia Maria dos Santos

Manoel Dornelas Guedes

Nascimento: 25/05/1995 – João Pessoa/PB- Brasil

CPF: 094.510.004-37

Formação Acadêmica/ Titulação:**2018**

Mestrado em andamento em Genética (Conceito CAPES 4).

Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Brasil.

Título: Influência da IL-10 na resposta imunológica de indivíduos HIV- positivos em terapia antirretroviral, Orientador: Rafael Lima Guimarães.

Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.

2014 - 2018

Graduação em Biomedicina.

Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Brasil.

2010 - 2012

Ensino Médio (2º grau).

Colégio da Sagrada Família, CSF, Brasil.

Formação Complementar**2020 - 2020**

Minicurso de Inverno em Imunologia e Virologia. (Carga horária: 14h).

Universidade Federal de Juiz de Fora, UFJF, Brasil.

2020 - 2020

IV Curso de Inverno em Genética Humana. (Carga horária: 20h).

Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Brasil.

2020 - 2020

Manejo Clínico da COVID-19 na Atenção Primária à Saúde. (Carga horária: 18h).

Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Brasil.

2020 - 2020

Hemograma, Anemia e Linfadenopatia. (Carga horária: 30h).
Universidade Aberta do SUS, UNA-SUS, Brasil.

2020 - 2020

I Curso de Atualização em Genética Médica. (Carga horária: 20h).
Universidade Federal de Mato Grosso, UFMT, Brasil.

2019 - 2020

Metodologia da Pesquisa Científica. (Carga horária: 30h).
Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Brasil.

2017 - 2017

Análise da Expressão Gênica Relativa. (Carga horária: 10h).
Universidade Federal Rural de Pernambuco, UFRPE, Brasil.

2016 - 2016

V Curso de Bioética e Manejo de Animais de Laboratório. (Carga horária: 21h).
Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Brasil.

2014 - 2014

I Workshop de Gerenciamento de Resíduos Químicos. (Carga horária: 8h).
Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Brasil.

Atuação Profissional

Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Vínculo institucional**2018 - 2018**

Vínculo: Voluntário, Enquadramento Funcional: Monitoria de Ferramentas Moleculares, Carga horária: 12
Monitoria da disciplina Ferramentas Moleculares Aplicadas ao Diagnóstico Clínico

2016 - 2017

Vínculo: Bolsista, Enquadramento Funcional: Monitoria de Urinálises, Carga horária: 12
Monitora bolsista da disciplina de Urinálises, concluída sob orientação da Prof^a. Dra. Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes.

2015 - 2015

Vínculo: Bolsista, Enquadramento Funcional: Monitoria de Embriologia, Carga horária: 12
Monitora bolsista da disciplina de Embriologia, concluída sob orientação da Prof^a. Dra. Luciana Maria Silva de Seixas Maia.

2017 - Atual

Polimorfismos nos genes CCR5, SDF1 e CCR2 e sua possível influência na susceptibilidade à infecção pelo HIV-1

Situação: Em andamento; Natureza: Pesquisa.

Alunos envolvidos: Graduação: (1) .

Integrantes: Maria Carolina dos Santos Guedes - Integrante / Rafael Lima Guimarães - Coordenador.

Financiador(es): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Bolsa.

Prêmios e Títulos

2020 - 2º lugar Apresentação Oral, Universidade Federal de Pernambuco.

2017 - Menção Honrosa no II Colóquio de Biologia e Saúde, Universidade Federal de Pernambuco.

Produções**Produção Bibliográfica****Artigos completos publicados em periódicos**

1. VELOSO CARVALHO-SILVA, WLISSES HENRIQUE ; ANDRADE-SANTOS, JOSÉ LEANDRO ; **DOS SANTOS GUEDES, MARIA CAROLINA** ; GUIMARÃES, RAFAEL LIMA . Genetics and immunological recovery with antiretroviral treatment for HIV. PHARMACOGENOMICS **JCR**, v. 21, p. 979-983, 2020.

2. CARVALHO-SILVA, WLISSES HENRIQUE VELOSO ; ANDRADE-SANTOS, JOSÉ LEANDRO ; **GUEDES, MARIA CAROLINA DOS SANTOS** ; CROVELLA, SERGIO ; GUIMARÃES, RAFAEL LIMA . CCR5 genotype and pre-treatment CD4+ T-cell count influence immunological recovery of HIV-positive patients during antiretroviral therapy. GENE **JCR**, v. 741, p. 144568, 2020.

Apresentações de Trabalho

1. ROCHA, A. K. O. ; SILVA, W. H. V. C. ; SANTOS, J. L. A. ; **GUEDES, M. C. S.** ; SOUSA, P. V. O. ; GUIMARAES, R. L. . Polimorfismo na região promotora do gene IL2R#945; e sua influência na recuperação imunológica em pacientes HIV- positivos em terapia antirretroviral. 2020. (Apresentação de Trabalho/Outra).

2. ARAUJO, H. F. L. ; SOUSA, P. V. O. ; ROCHA, A. K. O. ; **GUEDES, M. C. S.** ; SANTOS, J. L. A. ; SILVA, W. H. V. C. ; GUIMARAES, R. L. . Polimorfismo no gene IFI16 e sua influência na recuperação imunológica de pacientes HIV-positivos submetidos à terapia antirretroviral. 2020. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
3. **GUEDES, M. C. S.**; SILVA, W. H. V. C. ; SANTOS, J. L. A. ; ROCHA, A. K. O. ; ARAUJO, H. F. L. ; SOUSA, P. V. O. ; GUIMARAES, R. L. . Efeito dos Antirretrovirais dolutegravir e efavirenz na recuperação imunológica dos pacientes HIV-positivos em terapia antirretroviral. 2019. (Apresentação de Trabalho/Outra).
4. SOUSA, P. V. O. ; ROCHA, A. K. O. ; **GUEDES, M. C. S.** ; SANTOS, J. L. A. ; SILVA, W. H. V. C. ; GUIMARAES, R. L. . Polimorfismo no gene IL18 e sua influência na falha imunológica de indivíduos HIV positivos submetidos à terapia antirretroviral. 2019. (Apresentação de Trabalho/Outra).
5. SANTOS, J. L. A. ; SILVA, W. H. V. C. ; ROCHA, A. K. O. ; **GUEDES, M. C. S.** ; SOUSA, P. V. O. ; ARAUJO, H. F. L. ; GUIMARAES, R. L. . Fatores clínicos e sociodemográficos associados a falha imunológica de indivíduos HIV-positivos sob terapia antirretroviral. 2019. (Apresentação de Trabalho/Outra).
6. SILVA, W. H. V. C. ; **GUEDES, M. C. S.** ; SANTOS, J. L. A. ; GUIMARAES, R. L. . Association of low pre-treatment CD4+ T-cell count and male gender with immunological failure during anti-HIV therapy. 2017. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
7. SANTOS, J. L. A. ; **GUEDES, M. C. S.** ; SILVA, W. H. V. C. ; COELHO, A. V. C. ; GUIMARAES, R. L. . FREQUÊNCIA DO POLIMORFISMO SDF1-3'A EM POPULAÇÕES BRASILEIRAS: UMA META-ANÁLISE. 2017. (Apresentação de Trabalho/Outra).
8. **GUEDES, M. C. S.**; **BRITO, S. A.** ; **OLIVEIRA, A. R. S.** ; **ALMEIDA, C. L. F.** ; **BORGES, A. S.** ; **SANTOS, S. M.** ; **XIMENES, R. M.** ; **GONCALVES, R. C. R.** ; **KITAGAWA, R. R.** ; **WANDERLEY, A. G.** . XXIV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. 2016. (Apresentação de Trabalho/Comunicação).

Demais tipos de produção técnica

1. **GUEDES, M. C. S.**. Estudos de Associação: da extração do DNA à Análise Estatística. 2019. (Monitor)

Eventos

Participação em Eventos, Congressos, Exposições e Feiras

1. 6º Encontro Brasileiro de Inovação Terapêutica. 2020. (Encontro).
2. III Simpósio de Genética do Delta do Parnaíba. 2020. (Simpósio).
3. I Encontro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco. Efeito dos Antirretrovirais dolutegravir e efavirenz na recuperação imunológica dos pacientes HIV-positivos em terapia antirretroviral. 2019. (Encontro).
4. II Colóquio de Biologia e Saúde. FREQUÊNCIA DO POLIMORFISMO SDF1-3'A EM POPULAÇÕES BRASILEIRAS: UMA META-ANÁLISE. 2017. (Outra).
5. II Curso de Inverno de Genética Humana. 2017. (Outra).
6. XXIV Semana de Biomedicina: Atuação do Biomédico no Mercado de Trabalho - Um contexto multidisciplinar. Análise da associação do polimorfismo SDF1-3'A com a falha imunológica de pacientes com HIV-1 em terapia antirretroviral. 2017. (Congresso).
7. XXIV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. Avaliação da atividade antimicrobiana contra *Helicobacter pylori* do extrato acetato de etila de *Spondias mombin* (Anacardiaceae). 2016. (Simpósio).
8. XXII Semana de Biomedicina: Perspectivas no avanço científico e diagnóstico. 2015. (Congresso).