



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

HENRIQUE FERNANDO LOPES DE ARAUJO

**AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DOS GENES *LFA1* E *ICAM1*
NA RECUPERAÇÃO IMUNOLÓGICA DE PACIENTES
VIVENDO COM HIV-1 SUBMETIDOS À TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL**

Recife
2023

HENRIQUE FERNANDO LOPES DE ARAUJO

**AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DOS GENES *LFA1* E *ICAM1*
NA RECUPERAÇÃO IMUNOLÓGICA DE PACIENTES
VIVENDO COM HIV-1 SUBMETIDOS À TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Maria Carolina dos Santos
Guedes

Coorientador: Rafael Lima Guimarães

Recife
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Lopes de Araujo, Henrique Fernando.

Avaliação da expressão dos genes LFA1 e ICAM1 na recuperação imunológica de pacientes vivendo com HIV-1 submetidos à terapia antirretroviral. / Henrique Fernando Lopes de Araujo. - Recife, 2023.

80 : il., tab.

Orientador(a): Maria Carolina dos Santos Guedes

Cooorientador(a): Rafael Lima Guimarães

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2023.

Inclui referências, anexos.

1. Genética. 2. Imunologia. 3. Imunogenética. 4. Virologia. I. dos Santos Guedes, Maria Carolina . (Orientação). II. Lima Guimarães, Rafael. (Coorientação). III. Título.

610 CDD (22.ed.)

HENRIQUE FERNANDO LOPES DE ARAUJO

**AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DOS GENES *LFA1* E *ICAM1* NA
RECUPERAÇÃO IMUNOLÓGICA DE PACIENTES VIVENDO COM HIV-
1 SUBMETIDOS À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como pré-
requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 26/04/2023

BANCA EXAMINADORA

Msc. Maria Carolina dos Santos Guedes (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco/ Departamento de Genética

Prof. Dr. Rafael Lima Guimarães (Coorientador)
Universidade Federal de Pernambuco/ Departamento de Genética

Dr. Camilla Albertina Dantas de Lima
Universidade Federal de Pernambuco/ Departamento de Genética

Msc. Denise de Queiroga Nascimento (Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco/ Departamento de Genética

Dedico este trabalho à minha tia Miriam.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, Hozana e Joel, por sempre terem me apoiado, e servirem como base para tudo que sempre precisei.

Também preciso agradecer à minha orientadora, Msc. Maria Carolina dos Santos Guedes, por todo suporte e dedicação, não apenas no auxílio da execução da monografia, como também todo suporte e acompanhamento, na parte teórica e prática, desde que entrei no laboratório. Obrigado por ter compartilhado tanto conhecimento com tanta paciência e dedicação.

Ao Professor Dr. Rafael Lima Guimarães, ele foi o responsável por me dar a oportunidade de entrar no laboratório, e assim ter certeza que desejo prosseguir na área na de genética e biologia molecular. Sou muito grato por todo suporte que o professor forneceu ao longo dos anos de iniciação científica. Gostaria de agradecer aos outros membros do Laboratório de Biologia Molecular do iLIKA – UFPE, especialmente o Wlisses Veloso e José Leandro, que também auxiliaram na construção do meu conhecimento teórico-prático.

Agradeço ao órgão de fomento – CNPq pelo apoio financeiro nesse trabalho.

Aos meus amigos, companheiros de graduação e vida, Adriana, Jean e Vitória. Eles que estiveram comigo em todos os momentos, desde as primeiras semanas de graduação, até agora. E espero que continuem comigo por muito mais tempo. Não teria conseguido chegar tão longe sem o apoio deles.

Aos meus amigos de intercâmbio, Ádila, Jonathan, Patrícia, Sunamita e Victória. Esses que vou carregar para sempre no meu coração, e me proporcionaram as melhores memórias da minha vida. Obrigado por mudarem minha vida.

Agradecer às minhas amigas do colégio, Gabriela, Mariana e Manuela, sou muito grato pelo tempo ter mantido elas na minha vida.

Agradeço aos meus amigos da internet, Arthur, Carolina, Gabriel, Guilherme, Jeovane, Leonardo e Vinicius. Mesmo distantes, eles tornam meus dias mais leves e sempre conseguem colocar um sorriso no meu rosto.

Ao meu cachorro, Gabu. Esse me acompanha em uma jornada de mais de 13 anos, sempre consegue me acalmar e me fazer ter bons momentos pra perder a ansiedade. Extremamente grato de ainda ter ele em minha vida para fechar mais um ciclo ao meu lado.

A todos que não foram citados aqui, mas que contribuíram na minha jornada

“How can a person know everything at 18 but
nothing at 22?”

Taylor Swift

ARAUJO, Henrique F. L. **Avaliação da expressão dos genes *LFA1* e *ICAM1* na recuperação imunológica de pacientes vivendo com HIV-1 submetidos à terapia antirretroviral**. 2023. 79 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

RESUMO

No contexto da infecção pelo HIV-1, a terapia antirretroviral (TARV) surgiu com o objetivo de inibir a replicação viral para níveis indetectáveis, tornando o indivíduo intransmissível. Ademais, espera-se que indivíduos que alcancem a carga viral indetectável, apresentem uma recuperação gradual das células T CD4+ perdidas durante o curso da infecção. Esses pacientes são definidos como respondedores imunológicos (IR). Contudo, alguns indivíduos que atingem essa inibição da carga viral, não conseguem obter uma recuperação de células T CD4+ satisfatória, sendo caracterizados como não respondedores imunológicos (INR). A morte celular exacerbada vem sendo considerada um importante fator associado a recuperação imunológica ineficiente. Essa depleção acentuada de linfócitos T CD4+ pode ser iniciada a partir da sinapse virológica que promove a transmissão do vírus de uma célula infectada para uma não infectada. A formação da sinapse virológica ocorre a partir da estabilização das moléculas de adesão, principalmente a LFA-1 e ICAM-1. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo avaliar a expressão dos genes *LFA1* e *ICAM1* entre IR e INR, e verificar se há associação dessas moléculas com a falha imunológica. A avaliação foi feita inicialmente a partir do isolamento de células mononucleares (PBMCs) obtidas a partir da coleta de sangue periférico de 44 pacientes HIV-positivos sob TARV. Em seguida, foram realizadas extrações de RNA, síntese de cDNA e ensaios de expressão gênica para os genes alvo e genes de referência (*GAPDH*, *RPLP0* e *ACTB*). Ademais, também foram avaliados fatores clínicos que poderiam influenciar no processo de recuperação dos linfócitos T CD4+. A análise dos dados foi realizada através do GraphPad Prism. Assim, os resultados obtidos demonstraram que alguns dados clínicos, como idade, contagem de linfócitos T CD4+ pré tratamento, razão CD4/CD8 pré tratamento, e carga viral antes do início da TARV, demonstram influência na recuperação imunológica. No entanto, não houve diferença significativa na expressão dos genes *LFA1* (FC = 1,36; $p = 0,117$) e *ICAM1* (FC = -1,04; $p = 0,751$) entre os grupos IR e INR. Assim, apesar dessas moléculas de adesão serem importantes no processo de transmissão do HIV-1, não foi possível observar diferença estatística significativa na expressão dos genes *LFA1* e *ICAM1* na falha imunológica, sendo necessário mais estudos que demonstrem a atividade dessas moléculas no processo de recuperação imunológica.

Palavras-chave: AIDS. Falha Imunológica. Moléculas de Adesão. Morte Celular. Sinapse Virológica.

ARAUJO, Henrique F. L. **Evaluation of *LFA1* and *ICAM1* gene expression in immune recovery of HIV-1 patients undergoing antiretroviral therapy.** 2023. 79 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

ABSTRACT

In the context of HIV-1 infection, antiretroviral therapy (ART) emerged with the aim of inhibiting viral replication to undetectable levels, making the individual non-transmissible. Furthermore, individuals who achieve undetectable viral load are expected to gradually recover the lost CD4+ T cells during the course of the infection. These patients are defined as immunological responders (IR). However, some individuals who achieve viral load inhibition fail to achieve satisfactory recovery of CD4+ T cells and are characterized as immunological non-responders (INR). Excessive cell death has been considered an important factor associated with inefficient immune recovery. This pronounced depletion of CD4+ T lymphocytes can be initiated from the virological synapse that promotes the transmission of the virus from an infected cell to a non-infected cell. The formation of the virological synapse occurs through the stabilization of adhesion molecules, primarily LFA-1 and ICAM-1. Thus, the present study aimed to evaluate the expression of the *LFA1* and *ICAM1* genes between IR and INR individuals and verify if there is an association of these molecules with immune failure. The evaluation was initially performed by isolating peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) obtained from 44 HIV-positive patients under ART. Subsequently, RNA extractions, cDNA synthesis, and gene expression assays were performed for the target genes and reference genes (*GAPDH*, *RPLP0*, and *ACTB*). Additionally, clinical factors that could influence the process of CD4+ T cell recovery were also evaluated. Data analysis was conducted using GraphPad Prism. The results obtained demonstrated that certain clinical data, such as age, CD4+ T cell count pre-treatment, CD4/CD8 ratio pre-treatment, and viral load before starting ART, influence immune recovery. However, there was no significant difference in the expression of the *LFA1* (FC = 1,36; p = 0,117) and *ICAM1* (FC = -1,04; p = 0,751) genes between the IR and INR groups. Therefore, despite the importance of these adhesion molecules in the process of HIV-1 transmission, it was not possible to observe a statistically significant difference in the expression of the *LFA1* and *ICAM1* genes in immune failure. Further studies are necessary to demonstrate the activity of these molecules in the process of immune recovery.

Key words: Adhesion molecules. AIDS. Cell death. Immunological failure. Virological synapse.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estimativa da prevalência de pessoas vivendo com HIV ao redor do mundo	18
Figura 2 – Representação do número global de novas infecções pelo HIV ao longo dos anos de 1990 até 2021	18
Figura 3 – Representação do número global de mortes relacionadas à AIDS no período de 1990 até 2021.....	20
Figura 4 – Representação esquemática do HIV quanto à sua classificação filogenética.	21
Figura 5 – Representação esquemática da estrutura morfológica do HIV-1	23
Figura 6 – Representação esquemática do ciclo de replicação viral do HIV-1.....	26
Figura 7 – Representação da progressão clínica da infecção pelo HIV-1 e a relação entre cópias do HIV-1 e a contagem de linfócitos T CD4+ no curso médio de uma infecção não tratada.....	28
Figura 8 – Mecanismos de ação da terapia antirretroviral.....	30
Figura 9 – Representação esquemática do sucesso terapêutico e falha imunológica	34
Figura 10 – Representação dos diferentes fatores associados com a falha imunológica	35
Figura 11 – Representação dos diferentes estados conformacionais da LFA-1 e suas diferentes afinidades com o ligante	36
Figura 12 – Localização citogenética do gene <i>LFA1</i>	37
Figura 13 – Localização citogenética do gene <i>ICAM1</i>	38
Figura 14 – Representação esquemática da sinapse infecciosa.....	41
Figura 15 – Representação esquemática da sinapse virológica.....	42
Figura 16 – Esquema de classificação dos pacientes	45
Figura 17 – Representação dos valores de <i>Fold Change</i> para os grupos INR e IR para o gene <i>ICAM1</i>	48
Figura 18 – Representação dos valores de <i>Fold Change</i> para os grupos INR e IR para o gene <i>LFA1</i>	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Casos de infecção pelo HIV registrados pelo Sinan em 2021 nas regiões do Brasil	19
Tabela 2 – Caracterização do grupo amostral a partir de variáveis clínicas e epidemiológicas.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ART	Antiretroviral Therapy
bNAbs	Broadly Neutralizing Antibodies
CCR5	CC-chemokine receptor type 5
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
cDNA	DNA complementar
CD4+	Cluster of differentiation 4 positive
CXCR4	Chemokine (C-X-C motif) receptor 4
DNA	Deoxyribonucleic Acid
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FDA	Food and Drug Administration
HTLV	Human T-cell Lymphotropic Virus
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
IF	Inibidor de Fusão
IFN- γ	Interferon gamma
Ig	Immunoglobulin
INI	Inibidor de Integrase
INR	Immunological nonresponders
INNTR	Inibidor Não-Nucleosídeo da Transcriptase Reversa
INTR	Inibidor Nucleosídeo da Transcriptase Reversa
IOC	Instituto Oswaldo Cruz
IP	Inibidor de Protease
IR	Immunological responders
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
Kb	kilobase
kDa	kiloDaltons
LAV	Lymphadenopathy-Associated Virus
LFA-1	Lymphocyte Function-associated Antigen-1
LTR	Long Terminal Repeat
mm ³	Milímetro cúbico
NF-kB	Nuclear factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell

PreP	Profilaxia Pré-Exposição
Pep	Profilaxia Pós-Exposição
RNA	Ribonucleic Acid
sICAM-1	Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral
TNF- α	Tumor Necrosis Factor Alpha
UNAIDS	Joint United Nations Program on HIV/AIDS
μ L	Microlitro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA	15
2.1.1 Histórico	15
2.1.2 Epidemiologia	17
2.2 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA TIPO 1	20
2.2.1 Origem e Diversidade do HIV-1	20
2.2.2 Biologia do HIV-1	22
2.2.3 Transmissão do HIV-1	24
2.2.4 Ciclo de Replicação do HIV-1	25
2.2.5 Patogênese	27
2.3 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	29
2.4 FALHA IMUNOLÓGICA	34
2.5 LFA-1	36
2.6 ICAM-1	38
2.7 MECANISMOS DE TRANSMISSÃO CÉLULA-CÉLULA DO HIV-1	39
2.8 SINAPSE INFECCIOSA	40
2.9 SINAPSE VIROLÓGICA	41
2.10 MOLÉCULAS DE ADESÃO LFA-1/ICAM-1 NA FALHA IMUNOLÓGICA	43
3 OBJETIVOS	44
3.1 OBJETIVOS GERAIS	44
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
4 METODOLOGIA	44
4.1 DESENHO DO ESTUDO	44
4.2 ISOLAMENTO DE CÉLULAS MONONUCLEARES DO SANGUE PERIFÉRICO (PBMCS)	45
4.3 EXTRAÇÃO DE RNA, SÍNTESE DE CDNA E ENSAIO DE EXPRESSÃO GÊNICA	45
4.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	46
5 RESULTADOS	45
6 DISCUSSÃO	50
7 CONCLUSÃO	55

REFERÊNCIAS	56
ANEXO A-TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	69
ANEXO B- QUESTIONÁRIOS E FORMULÁRIOS DE ACOMPANHAMENTO	71

1 INTRODUÇÃO

Desde o início da epidemia, a AIDS tem sido uma preocupação significativa em todo o mundo, requerendo atenção social, política e econômica por ser um importante problema de saúde pública. Apesar dos números de novas infecções continuarem elevados, as pesquisas sobre o HIV-1 trouxeram um melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos do vírus, o que levou ao desenvolvimento da terapia antirretroviral. O principal objetivo dessa terapia é reduzir a carga viral para níveis indetectáveis, melhorando a expectativa de vida dos indivíduos que vivem com o HIV-1.

Uma questão que ainda não está clara é que uma parte dos pacientes, entre 15% a 30%, que apresentam redução da carga viral, não conseguem aumentar o número de células T CD4+ perdidas durante a infecção, o que é conhecido como falha imunológica. Esse fato é surpreendente, pois esperava-se que com menos vírus, houvesse menos células infectadas e, conseqüentemente, um aumento na quantidade de linfócitos. No entanto, ainda há muitos fatores que não estão completamente elucidados em relação à deficiência na recuperação imunológica. Esse quadro é um fenômeno complexo e multifatorial, mas estudos demonstram que as principais causas relacionadas com o déficit na recuperação de linfócitos T CD4+ são a redução na produção de novas células e a morte celular exacerbada.

A interação das moléculas de adesão LFA-1 e ICAM-1 pode influenciar a depleção exacerbada de linfócitos e contribuir para o desenvolvimento da falha imunológica. Isso ocorre porque essas moléculas promovem a estabilização da sinapse virológica, o que aumenta a infecciosidade do HIV-1, permitindo que mais células sejam infectadas pelo vírus. Conseqüentemente, ocorre um aumento nos níveis de morte celular, que pode desencadear a falha imunológica.

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo principal, avaliar a expressão dos genes *LFA1* e *ICAM1* na recuperação imunológica de pacientes HIV-1 positivos submetidos à terapia antirretroviral para melhor compreender a recuperação imunológica desses indivíduos, uma vez que os produtos desses genes podem funcionar como marcadores de prognóstico ou alvos terapêuticos para pessoas vivendo com HIV-1.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

2.1.1 Histórico

No dia 5 de junho de 1981, o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC) registrou casos raros de um tipo de pneumonia em cinco homens que mantinham relações sexuais com outros homens. Após um mês desse acontecimento, as cidades de Los Angeles, São Francisco e Nova Iorque registraram mais dez novos casos de pneumonia causada pelo *Pneumocystis carinii*. Além disso, nesse mesmo período foi observado que homens que faziam sexo com outros homens começaram a morrer de infecções oportunistas que normalmente o sistema imune saudável conseguiria evitar e tratar naturalmente. Contudo, esses indivíduos estavam desenvolvendo severa perda de peso, muitas vezes acompanhada de lesões de tom roxo escuro em seus braços e rostos, causadas por um câncer raro denominado de sarcoma de Kaposi (GREENE, 2007; QUINN, 2021; SMITH; WHITESIDE, 2010).

Esses casos fizeram com que surgisse um alerta sobre uma possível nova síndrome que estaria atingindo o país, especialmente em homens que mantinham relações sexuais com outros homens. Em setembro de 1982, mesmo antes do agente etiológico ser descoberto, um novo termo foi criado para definir essa síndrome, AIDS, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (do inglês, *Acquired Immune Deficiency Syndrome*). Ainda em 1982, uma maior incidência dessa síndrome foi observada em grupos populacionais específicos que foram, na época, definidos como “grupos de alto risco para síndrome”. Esses grupos incluíam homens que fazem sexo com outros homens (anteriormente denominados “homossexuais”), usuários de drogas intravenosas e hemofílicos. Nesse período, essa síndrome ficou conhecida como doença dos 5H: homens que fazem sexo com homens, heroinômanos (usuários de drogas injetáveis, especialmente heroína), hemofílicos, haitianos e hookers (profissionais do sexo). No fim de 1982, dados epidemiológicos demonstraram que a AIDS era uma doença infecciosa, cuja a transmissão ocorria a partir de fluídos corporais e sangue contaminado com o agente infeccioso (DE COCK; JAFFE; CURRAN, 2021; MYERS; PROSE; BARTLETT, 1993).

Infelizmente, durante os primeiros anos de pandemia da AIDS ainda não se conhecia o agente etiológico. Dessa forma, não existiam medicamentos específicos para o tratamento dos pacientes com a síndrome. Logo, a expectativa de vida dessas

pessoas era limitada a meses, tendo coinfeções e neoplasias associados com os altos índices de mortalidade, junto com sofrimento, discriminação e isolamento (FAUCI; LANE, 2020).

Em março de 1983, casos de AIDS foram registrados em cinco homens pretos da África Central que não apresentavam histórico de relações sexuais com outros homens ou uso de drogas injetáveis. Assim, de uma forma preconceituosa, os pesquisadores da época sugeriram que os africanos seriam um dos grupos mais predispostos ao desenvolvimento de AIDS. Contudo, nesse mesmo período, começaram a surgir registros de casos de AIDS, em proporções semelhantes, em diferentes partes do mundo, como na América do Norte, Europa Ocidental, assim como na África Central. Além disso, em 1983, o CDC registrou casos de transmissão da AIDS em heterossexuais, sendo essa uma descoberta importante para mudar a percepção, e preconceito de que a AIDS estava diretamente associada com os homens que mantinham relações sexuais com outros homens (GREENE, 2007; KOPELMAN, 2002; SABA et al., 2013).

Os primeiros indícios da real causa da AIDS surgiram a partir de estudos imunológicos. Isso porque, os pesquisadores e médicos perceberam que uma manifestação comum nesses pacientes era o rápido declínio dos níveis circulantes de linfócitos T CD4+. Uma vez que essas células tinham níveis reduzidos para valores inferiores a 200 células/mm³, os pacientes se tornavam extremamente vulneráveis a neoplasias e infecções oportunistas (BARRÉ-SINOUSI; ROSS; DELFRAISSY, 2013; QUINN, 2021).

Ainda em 1983, grupos de pesquisa identificaram e cultivaram um novo retrovírus humano que foi isolado a partir de células T CD4+ infectadas de pacientes com AIDS. Inicialmente, o novo retrovírus foi denominado por dois diferentes grupos de pesquisadores como LAV (do inglês, *vírus associado à linfadenopatia*) e HTLV-III (do inglês, *vírus linfotrópico de células T humanas tipo III*) devido às semelhanças que esse vírus apresentava com o HTLV-I e HTLV-II. No entanto, apesar das semelhanças, estudos logo demonstraram que o vírus causador da AIDS era um novo retrovírus. Uma das evidências foi que pacientes com AIDS apresentavam anticorpos específicos para esse vírus e que não eram encontrados em pessoas infectadas pelo HTLV. Sendo assim, esse novo agente passou a ser classificado como Vírus da Imunodeficiência Humana, HIV (do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*) (BARRÉ-SINOUSI et al., 2004; GALLO et al., 1983; HEMELAAR, 2012).

Os testes para diagnóstico levaram mais um ano, desde a descoberta do HIV como agente etiológico da AIDS, para serem desenvolvidos e distribuídos, permitindo que as amostras de sangue fossem analisadas, e possibilitando a identificação de pacientes infectados pelo vírus, independente de apresentar um quadro assintomático ou sintomático. Ademais, um Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) também foi desenvolvido para detectar a presença de anticorpos do HIV nos pacientes. Os resultados positivos eram confirmados a partir de análises de Western Blot (HANDSFIELDL et al., 1987; THORN et al., 1987).

Na África Ocidental foi identificado um novo vírus em 1985, nomeado de SIV-mac (Vírus da Imunodeficiência Símia), em pessoas que apresentavam sintomas semelhantes aos da AIDS. Entretanto, o soro desses pacientes apresentava uma reação positiva mais forte para antígenos do SIV-mac quando comparados com o HIV. Contudo, posteriormente percebeu-se que o vírus isolado do oeste africano era uma segunda classe principal do HIV, sendo definido como HIV-2, enquanto que o retrovírus causador da AIDS identificado inicialmente na América do Norte, Europa e África Central passou a ser identificado como HIV-1 (CLAVEL et al., 1986; MYERS; PROSE; BARTLETT, 1993).

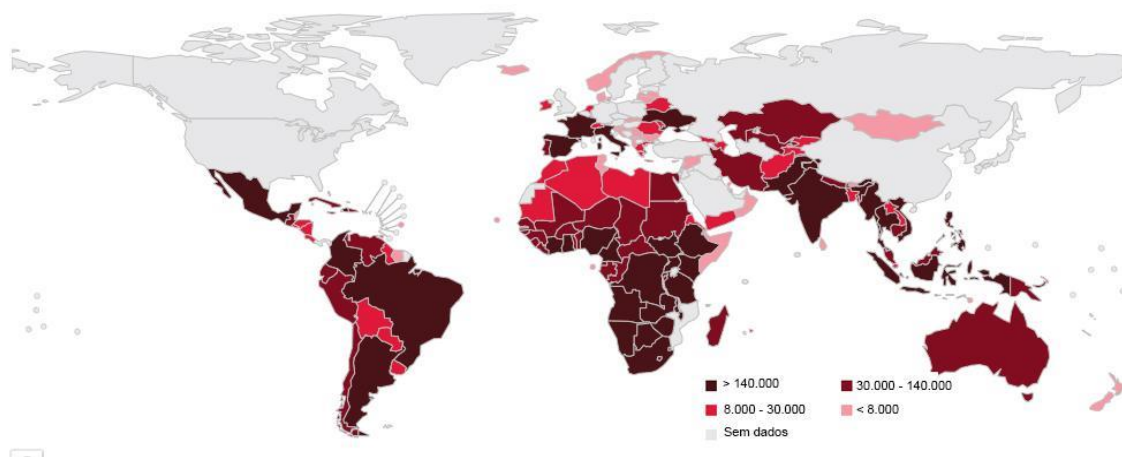
No Brasil, os primeiros casos de pessoas HIV-positivo, assim como a evolução para o estágio de AIDS, foram registrados em 1983 no Estado de São Paulo. Já o vírus, só veio a ser isolado pela primeira vez em território nacional no ano de 1987, pelo Instituto Oswaldo Cruz (IOC). O governo brasileiro respondeu de forma positiva, e rápida às demandas requisitadas por grupos que lutavam pelos direitos dos homens que fazem sexo com outros homens em relação ao HIV. Por conseguinte, surgiram as cooperações entre o Ministério da Saúde e Organizações Não Governamentais para combater o HIV, promovendo uma campanha voltada para a prevenção, tratamento e garantia dos direitos humanos das pessoas vivendo com o HIV (BERKMAN et al., 2005; GALVÃO, 2005).

2.1.2 Epidemiologia

De acordo com o Programa da Junta das Nações Unidas Contra o HIV/AIDS (UNAIDS), 84,2 milhões de pessoas foram infectadas pelo vírus desde o início da pandemia do HIV, e 40,1 milhões de pessoas morreram por doenças relacionadas à AIDS nesse mesmo período. Atualmente, estima-se que há cerca de 38,4 milhões de pessoas vivendo com o HIV ao redor do mundo (Figura 1), e desse total, 28,7 milhões

estão submetidas à terapia antirretroviral (UNAIDS, 2022).

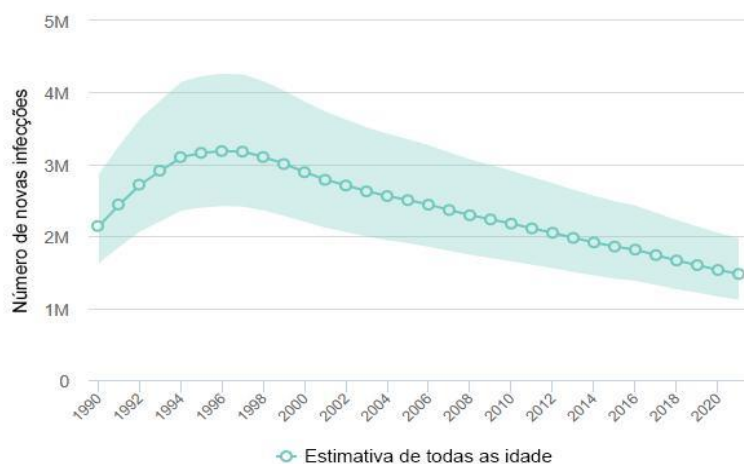
Figura 1. Estimativa da prevalência de pessoas vivendo com HIV ao redor do mundo.



Fonte: Adaptado da UNAIDS, 2022 (disponível: <https://aidsinfo.unaids.org/>)

Em relação ao número de infecções recentes, no ano de 2021 foram registradas em torno 1,5 milhão de novas infecções pelo HIV. Diante desse contexto, é possível observar que houve uma redução de 32% em relação ao ano de 2010 em que houve cerca de 2,2 milhões de casos de novas infecções (Figura 2). Além disso, verificou-se que em 2021 em torno de 85% das pessoas vivendo com o HIV estavam cientes do seu estado sorológico, e 75% desses indivíduos tinham acesso ao tratamento (UNAIDS, 2022).

Figura 2. Representação do número global de novas infecções pelo HIV ao longo dos anos de 1990 até 2021.



Fonte: Adaptado da UNAIDS, 2022 (disponível: <https://aidsinfo.unaids.org/>)

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) informou que no período de junho de 2007 até junho de 2022 foram registrados 434.803 casos de infecção pelo HIV no Brasil. Apenas no ano de 2021 foram notificados 40.880 casos de novas infecções, isso é importante pois é possível observar que também houve um declínio de 11% no número de casos de infecção pelo HIV no Brasil em comparação ao período de 2019 a 2020 em que foi registrado uma média anual de 41.081 novos casos de infecções pelo HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

O Nordeste apresentou 10.896 novos casos de infecção pelo HIV, representando 26,7% do total de novas infecções no país. Dessa forma, foi a segunda maior região em número de novos casos de infecção pelo HIV em 2021 (Tabela 1), ficando atrás apenas da região Sudeste (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

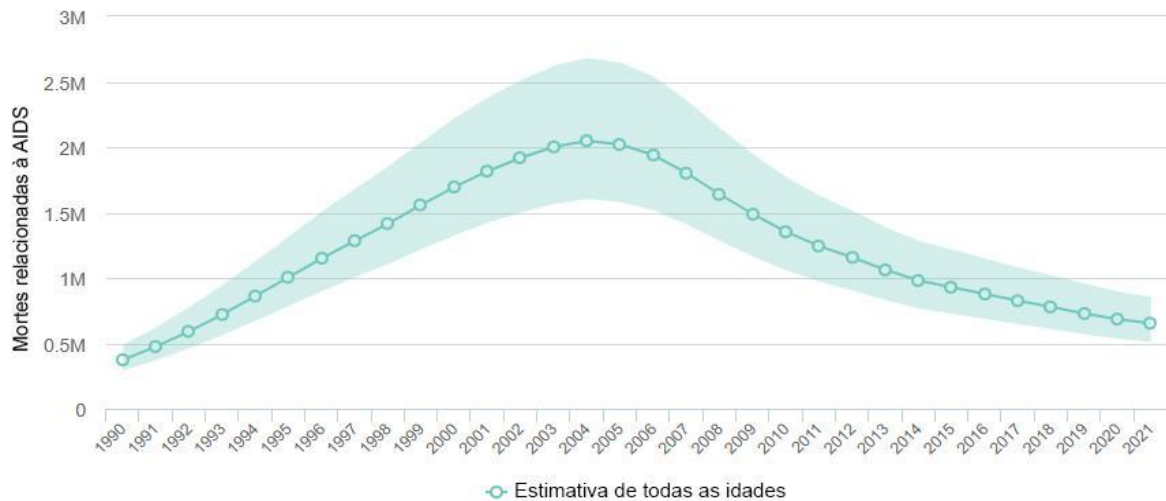
Tabela 1. Casos de infecção pelo HIV registrados pelo Sinan em 2021 nas regiões do Brasil.

Regiões	Número casos notificados de infecção pelo HIV em 2021 (%)
Norte	5.494 (13,4)
Nordeste	10.896 (26,7)
Centro-Oeste	3.665 (8,9)
Sudeste	13.926 (34,1)
Sul	6.899 (16,9)

Fonte: Elaborada pelo autor.

No ano de 2021 foram registrados cerca de 650 mil casos de morte relacionados com a AIDS no mundo inteiro. Nesse sentido, é possível observar uma redução de 68% desde o pico de mortalidade em 2004 em que houve cerca de 2 milhões de mortes, assim como uma redução 52% desde 2010 em que houve em torno de 1,4 milhão de mortes (Figura 3). Desde 2010, a mortalidade em relação à AIDS reduziu 57% entre mulheres e 47% entre homens (UNAIDS, 2022).

Figura 3. Representação do número global de mortes relacionadas à AIDS no período de 1990 até 2021.



Fonte: Adaptado da UNDAIS, 2022 (disponível: <https://aidsinfo.unaids.org/>)

2.2 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA TIPO 1

2.2.1 Origem E Diversidade Do HIV-1

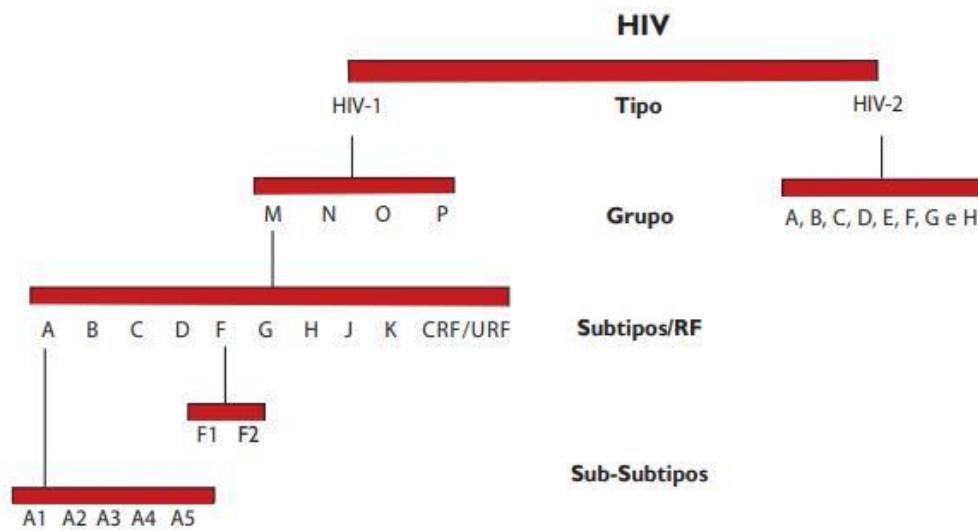
Atualmente, a teoria mais aceita sobre o surgimento do HIV é que esse tenha surgido a partir de múltiplas transmissões zoonóticas do Vírus da Imunodeficiência Símia (SIV) de primatas para humanos na África Ocidental e Central. As transmissões ocorreram durante as atividades de caça e abates desses animais para consumo de sua carne, além do comércio e a utilização dos primatas como animais de estimação (AGHOKENG et al., 2010; HAHN et al., 2000).

As múltiplas transmissões zoonóticas do SIV geraram também as diferentes linhagens de HIV em humanos. Ademais, as elevadas taxas de mutações e recombinações durante a replicação viral resultaram em uma grande variabilidade genética do HIV nos indivíduos, assim como uma diversidade entre as populações (HEMELAAR, 2012).

Diante desse contexto, as transmissões entre espécies acabaram gerando as diferentes linhagens do HIV, sendo as principais: HIV-1 e seus subgrupos M, N, O e P (Figura 4); Assim como o HIV-2 e seus subgrupos A-H. Sobre o HIV-1, o subgrupo M é o principal responsável pela pandemia em nível global. Enquanto o subgrupo O é encontrado em uma frequência maior na África Ocidental e Central. Os grupos N e P

foram descobertos mais recentemente, porém demonstram estarem associados à população de Camarões. Algumas evidências apontam que o subgrupo M além de ser o responsável pela pandemia do HIV, também é a linhagem mais antiga desse vírus em humanos (KORBER et al., 2000; ROQUES et al., 2004; SIMON et al., 1998; VALLARI et al., 2011).

Figura 4. Representação esquemática do HIV quanto à sua classificação filogenética.



Fonte: Ministério da Saúde, 2016.

Um dos principais fatores que contribuiu para a pandemia do HIV-1 é a capacidade que o vírus possui de evoluir rapidamente, assim como apresentar uma elevada variabilidade genética. Essa variabilidade é um resultado das altas taxas de mutações e recombinações entre as cepas virais. Além disso, a enzima transcriptase reversa apresenta uma elevada taxa de erros na incorporação de nucleotídeos durante a replicação viral, e esse mecanismo também promove a variabilidade genética. No mais, os processos de deleções e inserções ocorrem com frequência no genoma viral. Esses mecanismos acabam gerando uma diversidade genética do HIV-1 entre pessoas e populações. Somado a isso, os subgrupos do HIV-1 podem sofrer recombinações entre si, originando CRFs (do inglês, *Circulating Recombinant Forms*), URFs (do inglês, *Unique Recombinant Forms*) ou ainda SGRs (do inglês, *Second Generation Recombinants*), que são formas recombinantes do vírus que podem ser encontradas em diferentes indivíduos HIV-1 positivos e que possibilitam o aumento

na diversidade viral (DAVID et al., 1995; ROBERTS; BEBENEK; KUNKEL, 1988).

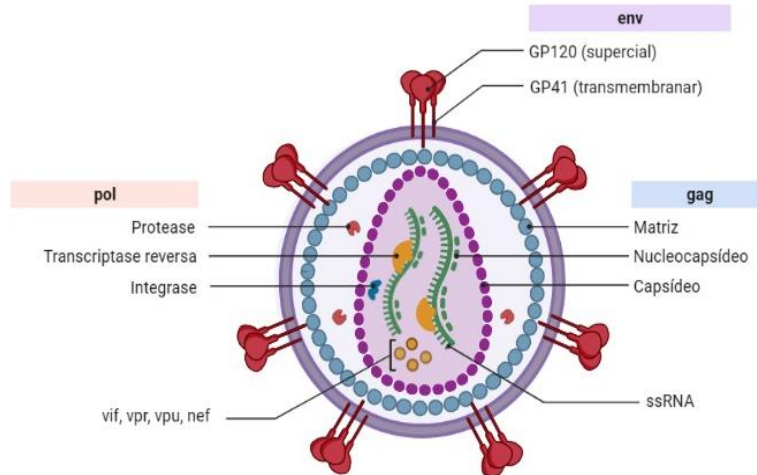
Adicionalmente, o sequenciamento de nucleotídeos das proteínas do HIV-1 e HIV-2 demonstrou uma homologia de 58%, 59% e 39% para os produtos dos genes *gag*, *pol* e *env*, respectivamente. Outros estudos identificaram um grande número de variações moleculares nos subtipos de HIV-1 e HIV-2 que permitiram entender o porquê esses subtipos apresentam diferentes propriedades de virulência e transmissão. Além disso, apesar de inicialmente identificado na África Ocidental, relatos de AIDS causados pelo HIV-2 foram registrados na Europa, Estados Unidos e América do Sul (MYERS; PROSE; BARTLETT, 1993; QUINN, 2021).

Apesar das semelhanças, o HIV-1 e HIV-2 apresentam diferenças significativas em relação a sua virulência, patogenicidade e transmissão. O HIV-2 é menos transmissível, assim como leva mais tempo para iniciar a manifestação dos sinais e sintomas da infecção. Isso explica o motivo da pandemia do HIV estar relacionada ao subtipo HIV-1, uma vez que esse é mais transmissível. Outrossim, o HIV-2 é menos virulento quando comparado com o HIV-1. No entanto, apesar de ser menos virulento, e as pessoas infectadas pelo HIV-2 apresentarem uma viremia menor que pessoas infectadas pelo HIV-1, o subtipo HIV-2 apresenta uma maior resistência para determinados antirretrovirais, especialmente inibidores de proteases, o que pode dificultar o tratamento dessas infecções (NYAMWEYA et al., 2013; TIE et al., 2012).

2.2.2 Biologia do HIV-1

O HIV-1 é um retrovírus complexo que pertence à família dos lentivírus. Esse vírus apresenta uma estrutura morfológica esférica que varia de 100 nm até 120 nm de diâmetro. Ademais, o HIV-1 é envolvido por uma dupla membrana lipídica de origem celular, e possui aproximadamente 72 espículas de glicoproteínas no envelope viral e algumas proteínas celulares. A bicamada lipídica reveste o nucleocapsídeo, em forma de cone, composto pelas proteínas p24 e p17, e contendo as moléculas do RNA genômico, assim como a protease viral, transcriptase reversa, integrase e outras moléculas importantes para a replicação e disseminação viral (Figura 5) (BRIGGS; KRÄUSSLICH, 2011; ENSOLI et al., 2014; FRANKE et al., 1994).

Figura 5. Representação esquemática da estrutura morfológica do HIV-1. Na imagem é possível destacar os principais componentes virais, como a bicamada lipídica, onde estão inseridas as glicoproteínas de membrana. Também é possível observar o seu nucleocapsídeo, onde se localizam o material genético do HIV-1 e as principais enzimas envolvidas na replicação viral.



Fonte: Elaborada pelo autor (criada com biorender.com)

O genoma do HIV-1 é constituído por duas moléculas idênticas de fita simples de RNA que possuem um peso molecular equivalente a 9.2 kb. Contudo, o HIV-1 dentro das células infectadas se encontra na forma de uma dupla fita de cDNA que armazena as mesmas informações que estavam contidas no RNA viral inicialmente (SIERRA; KUPFER; KAISER, 2005).

Além disso, o genoma do HIV-1 apresenta três genes estruturais *gag*, *pol* e *env*, responsáveis pela síntese de proteínas estruturais e enzimas essenciais para a replicação viral, como a integrase, protease, transcriptase reversa e o nucleocapsídeo. O HIV-1 também possui seis genes adicionais envolvidos nos processos regulatórios do ciclo viral, entre eles o *nef* e o *vif* que são genes importantes na etapa de desencapsulamento. O *tat* e *rev*, que desempenham um papel crítico na transcrição e transporte de mRNAs, respectivamente. E os genes *vpr* e *vpu* estão relacionados com mecanismos que permitem o HIV-1 driblar o sistema imune durante o processo de infecção, assim como auxiliam na transmissão do vírus para células não proliferativas, como as células de memória (KUNIHOLM; COOTE; HENDERSON, 2022; LI et al., 2021; MATSUDA, 2015; NEKHAI; JEANG, 2006).

Os genes do HIV-1 são flanqueados por duas LTRs (do inglês, *Long Terminal Repeat*). As LTRs são duas sequências repetidas de DNA, que possuem em torno de 600 nucleotídeos cada, e estão presentes nas extremidades do HIV-1. Nesse sentido,

essas regiões são utilizadas como um sítio de ligação para fatores de transcrição. Importante ressaltar que as LTRs desempenham papel crucial na replicação do HIV-1, uma vez que atuam na integração do genoma viral no DNA da célula alvo. Sendo assim, as LTRs também podem funcionar como um alvo da terapia antirretroviral na inibição da replicação viral (ZHANG; CRUMPACKER, 2022).

Ademais, a gp120 (glicoproteína 120) externa está ligada de forma não covalente ao domínio transmembranar da gp41 (glicoproteína 41). A gp120 é uma das principais moléculas alvo para anticorpos neutralizantes, pois inclui tanto o domínio de ligação do receptor CD4, assim como a região de ligação com o correceptor. Enquanto gp41 origina os poros na membrana celular, e conecta o gp120 tanto aos vírions, como às células infectadas (FLORES; QUESADA, 2013; HELSETH et al., 1991; POSTLER; DESROSIERS, 2013).

2.2.3 Transmissão Do HIV-1

A pandemia do HIV/AIDS tem sido avaliada e discutida nos seus aspectos sociais, econômicos e políticos, assim como a sua relação com outras infecções sexualmente transmissíveis (ISTs). Isso porque, o processo de infecção e transmissão do HIV-1 envolve fatores sociais, ambientais e culturais (SANTIESTEBAN DÍAZ; ORLANDO-NARVÁEZ; BALLESTER-ARNAL, 2019).

A principal forma de disseminação do HIV-1 é a partir da transmissão horizontal, ou seja, da propagação do vírus de uma pessoa infectada para uma pessoa não infectada. Essa forma de transmissão ocorre a partir de relações sexuais ou a partir do contágio direto na corrente sanguínea. Têm-se então que a propagação do vírus depende do contato com fluídos corporais como o sêmen, fluidos vaginais e retais, ou ainda sangue contaminado. A exposição de indivíduos não infectados ocorre principalmente através das mucosas, tecidos comprometidos, inoculação percutânea ou via intravenosa (SHAW; HUNTER, 2012; THEYS et al., 2018).

Diante desse contexto, a principal forma de transmissão do HIV-1 entre as pessoas é através da via sexual, correspondendo a cerca de 80% dos casos. Aproximadamente 51,6% dos novos casos de infecção viral relacionados com a transmissão sexual ocorrem por pessoas que não estavam cientes do seu status sorológico. Sendo assim, o controle do HIV-1 depende da combinação do aumento de testes realizados para identificação do vírus na população, assim como acesso à terapia antirretroviral e acompanhamento médico adequado. Além da conscientização

sobre os comportamentos considerados de risco e métodos de prevenção da transmissão (PINKERTON, 2012).

O contágio por meio do contato direto com o sangue pode ocorrer através do uso de drogas injetáveis, transfusões sanguíneas, acidentes laboratoriais e ferimentos com materiais perfuro cortantes contaminados com o vírus (KARIUKI et al., 2017; TAYLOR; SWAN; MATTHEWS, 2013).

Já a via de disseminação do HIV-1 de mãe para filho é conhecida como transmissão vertical. Essa forma de propagação do HIV-1 ocorre principalmente em três estágios: pré-parto (durante a passagem transplacentária), intraparto (quando ocorre a exposição da pele e mucosa do bebê ao sangue e secreções vaginais da mãe infectada no momento do parto), e pós-parto (através da ingestão do leite materno infectado pelo vírus) (AHMAD, 2011; VOLMINK; MARAIS, 2008).

Os principais fatores maternos relacionados com o aumento de risco para a transmissão vertical do HIV-1 são: baixos níveis de linfócitos T CD4+, alta carga viral, tabagismo e uso de drogas. Importante ressaltar que os recém-nascidos apresentam mais linfócitos T circulantes quando comparados com adultos. Dessa forma, os bebês infectados apresentam uma carga viral mais elevada em comparação aos adultos, e assim, podem evoluir para o quadro sintomático de AIDS em velocidade mais acelerada (HURST, 2015; REDMOND; MCNAMARA, 2015).

2.2.4 Ciclo De Replicação Viral do HIV-1

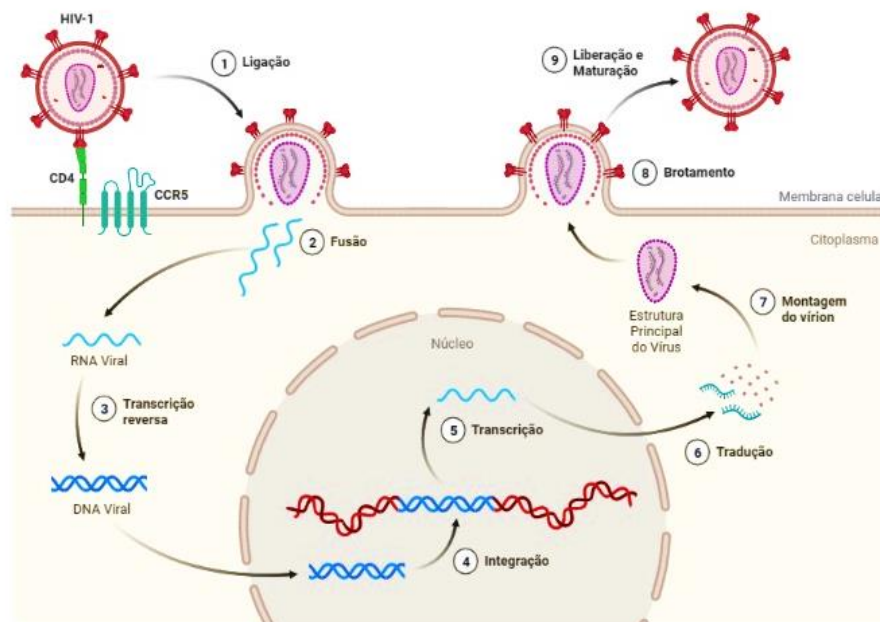
O HIV-1 infecta a célula a partir de algumas interações moleculares entre o vírus e a célula do hospedeiro. Esse vírus tem tropismo, principalmente, por linfócitos T CD4+, porém também é capaz de realizar seu ciclo replicativo em outras células do sistema imune, como macrófagos, monócitos e células dendríticas. Indicando que o HIV-1 depende que a célula alvo apresente receptores CD4 em sua superfície para realizar o processo de infecção (CHEN, 2020; DOMS, 2006).

Inicialmente, a proteína gp120 presente no envelope viral interage com o receptor CD4 da célula hospedeira e com seus correceptores de quimiocina (CCR5 e CXCR4). Essa interação faz com que a gp41, uma segunda proteína presente na membrana do HIV-1, sofra alterações conformacionais que são responsáveis pela fusão da membrana viral com a membrana plasmática da célula alvo. No geral, os vírus que usam CCR5 (cepas R5) são responsáveis pela disseminação viral, e aqueles que usam CXCR4 (cepas X4) ou ambos (tropismo duplo, conhecidos como

cepas R5X4) estão relacionados com o estado mais avançado da infecção, e influenciam positivamente na estabilização dessa infecção (GREENE, 2007; MILD et al., 2010; VERHOFSTEDE; NIJHUIS; VANDEKERCKHOVE, 2012).

Durante esse processo de fusão, ocorre a liberação do nucleocapsídeo viral dentro do citoplasma da célula alvo (Figura 6). Esse nucleocapsídeo é desencapsulado no citosol celular, onde a enzima transcriptase reversa converte o RNA de fita simples em cDNA de fita dupla. A molécula de cDNA viral irá migrar em direção ao núcleo celular com o objetivo de integrar o genoma viral ao genoma do hospedeiro a partir da enzima integrase, formando o DNA proviral. Esse é transcrito através da ação da RNA polimerase II, enquanto que os RNAs mensageiros são traduzidos por polirribossomos celulares (GUERRERO et al., 2015; MARTINEZ-PICADO; DEEKS, 2016; SU et al., 1997).

Figura 6. Representação esquemática do ciclo de replicação viral do HIV-1. Em um primeiro momento, ocorre o reconhecimento e ligação ao receptor presente na membrana celular. Em seguida, o vírus passa por uma série de mudanças conformacionais que resultam na liberação do material genético viral no citoplasma da célula hospedeira. A partir daí, inicia-se o processo de transcrição reversa do RNA viral para DNA, que será posteriormente integrado ao genoma da célula hospedeira. Os genes contidos nessa molécula de DNA são expressos e levam à formação de novas proteínas virais. Essas proteínas são responsáveis por formar as estruturas que compõem o vírus, que será então liberado na forma de novas partículas virais capazes de infectar outras células.



Fonte: Elaborada pelo autor (criada com biorender.com)

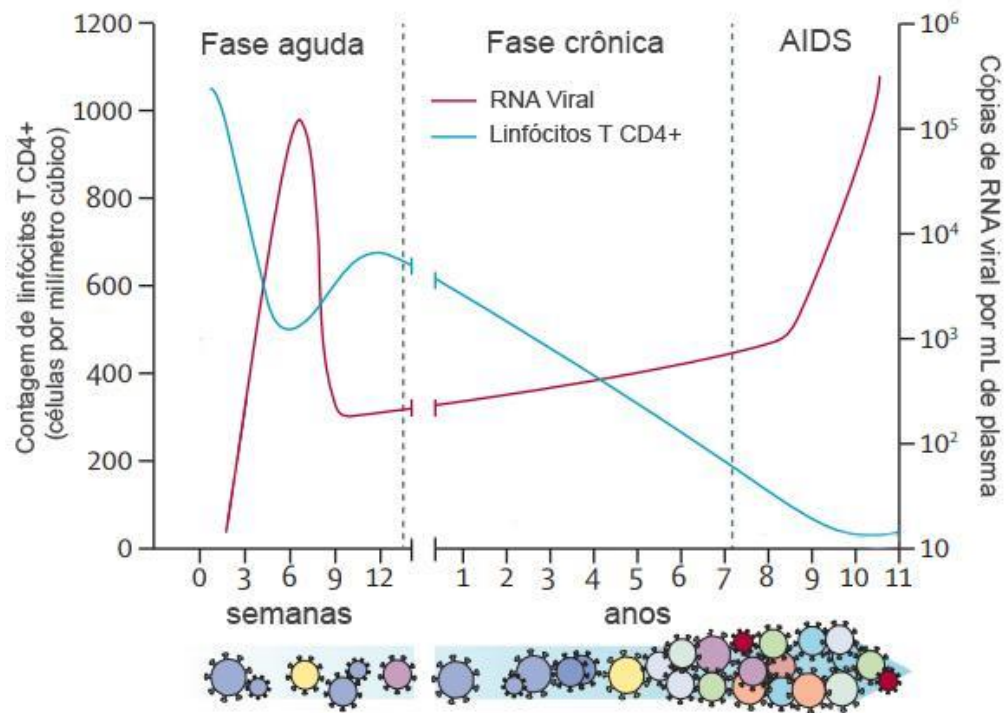
Desta maneira, inicialmente se acreditava que o cDNA viral era inserido de forma aleatória no genoma humano pela integrase. Contudo, estudos demonstraram que o HIV-1 se integra preferencialmente em regiões que possuem genes transcritos ativamente. Isso porque essas regiões permitem uma maior replicação e disseminação viral. Os provírus de HIV-1 que foram integrados expressam inicialmente proteínas regulatórias, como as proteínas Tat, Rev e Nef. Posteriormente, esses provírus expressam as proteínas estruturais e enzimáticas necessárias para a montagem do vírion (LEWINSKI et al., 2005; SHINN et al., 2002).

Uma vez que todos os componentes virais são expressos, os novos vírions (partículas infectantes) formados se reúnem próximos à membrana plasmática, e migram para o meio extracelular a partir de brotamentos na superfície da célula. Ademais, uma outra enzima crucial nessa etapa da replicação do HIV-1 é a protease, que age clivando e ativando proteínas essenciais na montagem e maturação das partículas virais. Assim, a protease permite a formação de vírions maduros e capazes de continuar o processo infeccioso. Adicionalmente, para uma melhor eficiência nessa mobilidade do meio intracelular para o meio extracelular, o vírus captura componentes da maquinaria de transporte vesicular da célula (KLEINPETER; FREED, 2020; LERNER et al., 2022).

2.2.5 Patogênese Do HIV-1

A principal característica da infecção pelo HIV-1 é a redução dos linfócitos T CD4+ circulantes, sendo essas células componentes essenciais do sistema imune. A fase aguda é a primeira fase após a infecção pelo HIV-1, e tem duração de 4 até 5 semanas. Nesse momento ocorrem os primeiros sinais da resposta imune ao vírus. Apesar disso, os sintomas dessa fase ainda são inespecíficos, envolvendo febre, dores musculares e mal-estar. Ademais, a fase aguda é caracterizada por uma elevada viremia (Figura 7), pois o organismo ainda não desenvolveu uma resposta imunológica específica para combater o vírus, aumentando seu potencial infeccioso. Além disso, essa fase acontece paralelamente com o aumento das citocinas inflamatórias que contribuem para a diminuição dos níveis dos linfócitos T CD4+ (FRASER et al., 2016; ROWLAND-JONES, 2003).

Figura 7. Representação da progressão clínica da infecção pelo HIV-1 e a relação entre cópias do HIV-1 e a contagem de linfócitos T CD4+ no curso médio de uma infecção não tratada. Durante a fase aguda da infecção primária pelo HIV-1, há uma redução significativa nos níveis de linfócitos T CD4+ e um aumento acentuado da quantidade de vírus circulante. Posteriormente, ocorre uma recuperação parcial dos linfócitos T CD4+ e uma diminuição na carga viral durante a fase de latência clínica. Nesse período, a resposta imunológica contra o HIV-1 é estabelecida, o que resulta em uma diminuição da quantidade de vírus circulante. À medida que a infecção avança e há uma destruição progressiva dos linfócitos T CD4+, o HIV-1 se replica sem controle, levando à imunodeficiência e ao desenvolvimento da AIDS.



Fonte: Adaptada de MAARTENS; CELUM; LEWIN, 2014

A fase crônica acontece após a fase aguda, nesse momento o sistema imune desenvolve uma resposta adaptativa para o vírus. Essa fase é caracterizada por uma diminuição na carga viral enquanto o sistema imune adaptativo reconstitui, gradualmente, os níveis de linfócitos T CD4+, mas ainda não consegue eliminar o vírus do organismo. Importante ressaltar que algumas dessas células infectadas permanecem em um estado de latência que é caracterizado pela manutenção da replicação viral nos reservatórios virais, assim como uma alta taxa de mutação, que permite que o HIV-1 eventualmente possa contornar e escapar do sistema imune. Logo, a fase crônica da infecção pelo HIV-1 pode durar anos, e gerar uma doença crônica e assintomática (BAI et al., 2022; LIU et al., 2015; THORLUND et al., 2017).

Desta maneira, em uma média de 10 anos após a infecção pelo HIV-1, os indivíduos infectados e não tratados possuem uma drástica redução nos níveis de

linfócitos T CD4+ que culmina num quadro de imunocomprometimento severo. Portanto, a AIDS é o estágio final da infecção pelo HIV-1. Essa síndrome é definida por um nível de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 células/mm³, acompanhada de uma replicação viral descontrolada. Assim, a AIDS é caracterizada por um enorme comprometimento imunológico do paciente infectado pelo vírus, tornando esses indivíduos mais suscetíveis à diversas infecções oportunistas (por exemplo *Pneumocystis sp.* e citomegalovírus) e neoplasias (por exemplo, sarcoma de Kaposi) que podem levar ao óbito. Contudo, atualmente existem medicamentos que podem auxiliar no tratamento da infecção pelo HIV-1 e evitar casos de AIDS. Esses medicamentos são conhecidos como fármacos antirretrovirais, e esse tratamento possibilita que os pacientes mantenham uma qualidade de vida, assim como reduz o risco de mortalidade para esses indivíduos (HANNA, 2017; MANZARDO et al., 2015).

2.3 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

O desenvolvimento da Terapia Antirretroviral (TARV) foi uma das principais evoluções no controle da pandemia do HIV-1. Isso porque, antes da descoberta da terapia antirretroviral, o tratamento das pessoas infectadas pelo vírus era limitado. Nesse sentido, o manejo clínico de pacientes vivendo com o HIV-1 era voltado à profilaxia das doenças oportunistas relacionadas com a AIDS (ARTS; HAZUDA, 2012; THOUEILLE et al., 2022).

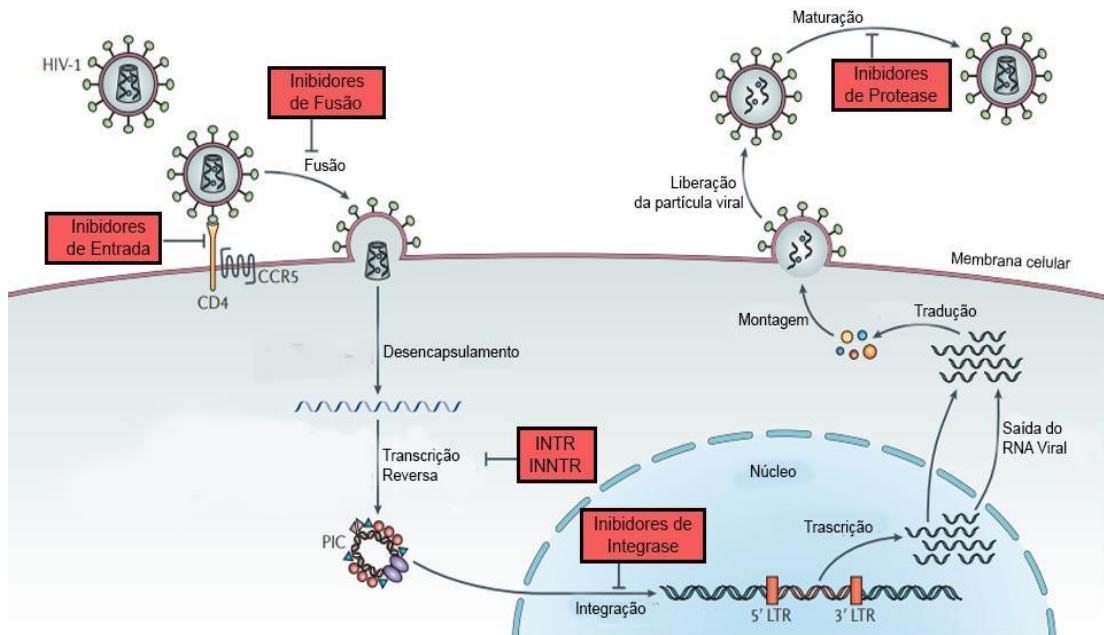
A terapia antirretroviral tem como objetivo a inibição da replicação viral para níveis indetectáveis, ou seja, reduzir a viremia para níveis abaixo dos limites de detecção dos ensaios de diagnóstico clínico (<40 cópias/mL). Sendo assim, o paciente além de ter uma redução da carga viral circulante, também não vai mais transmitir o vírus para outras pessoas. Desta maneira, a supressão viral pode durar décadas e permite que as pessoas vivendo com o HIV-1 tenham uma qualidade de vida sem sofrer com manifestações clínicas da infecção viral, assim como ter uma redução nos riscos de mortalidade e complicações relacionadas com a AIDS (KHETAN et al., 2022; SHEN et al., 2017).

O tratamento farmacológico começou a ser desenvolvido em meados dos anos 90, a partir da descoberta de inibidores de transcriptase reversa e inibidores de protease, duas enzimas essenciais para o sucesso virológico do HIV-1. Inicialmente, os medicamentos eram administrados como monoterapia, mas os estudos evidenciaram que a combinação de medicamentos que inibem a replicação viral por

diferentes mecanismos resultou em um melhor prognóstico e sucesso terapêutico para os pacientes infectados pelo vírus. Esse mecanismo de terapia combinada foi essencial para redução da morbimortalidade da infecção pelo HIV-1 e as complicações relacionadas com a AIDS (IYIDOGAN; ANDERSON, 2014; SAAG et al., 2020).

No momento, existem 32 medicamentos antirretrovirais aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento da infecção pelo HIV-1. No entanto, o sistema de saúde brasileiro possui e distribui gratuitamente 22 medicamentos antirretrovirais, em 38 apresentações farmacêuticas. Esses medicamentos são divididos em sete classes de acordo com o seu mecanismo de ação no ciclo viral (Figura 8) (BECCARI et al., 2019; DE CLERCQ; LI, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Figura 8. Mecanismos de ação da terapia antirretroviral. É possível destacar os pontos de ligação específicos de cada classe de fármaco durante o ciclo viral, os quais têm a capacidade de inibir a entrada do vírus na célula hospedeira, assim como a transcrição, integração e maturação do vírus. Como resultado, é possível prevenir a formação de novas partículas virais.



Fonte: adaptado de BARRÉ-SINOUSSE; ROSS; DELFRAISSY, 2013

- Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR): análogos de nucleosídeos que atuam na inibição da transcriptase reversa, bloqueando a replicação viral.
- Inibidores Não-Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTR): promovem uma alteração estrutural na transcriptase reversa, inibindo a sua função e

bloqueando a replicação viral, a partir de uma ligação alostérica.

- Inibidores de Protease (IP): atuam na enzima protease, impedindo o processamento das proteínas virais e maturação das partículas virais.
- Inibidores de Fusão (IF): interagem com a gp41, impedindo a entrada do vírus na célula pela fusão com membrana plasmática.
- Inibidores de Integrase (INI): bloqueiam a replicação viral a partir da inibição da atividade da enzima integrase que é responsável por integrar o DNA viral no genoma do hospedeiro.
- Inibidores de Entrada (IE): atuam se ligando ao correceptor CCR5, impedindo a entrada do vírus, especialmente as cepas R5 do HIV-1.
- Inibidores de Ligação (IL): anticorpo monoclonal (anti CD4) que atua se ligando ao receptor primário do HIV-1 (CD4), bloqueando a entrada do vírus na célula.

Atualmente, a primeira linha de tratamento consiste em um regime oral diário de três medicamentos composto por dois INTR (como, lamivudina e tenofovir) combinado com um INI (por exemplo, dolutegravir), ou ainda a combinação de dois INTR com um INNTR (como, efavirenz). Caso não seja possível administrar esses esquemas terapêuticos, outras combinações passam a ser adotadas, como dois INTR com um IP (por exemplo, lopinavir). Além disso, a atual recomendação médica para o tratamento da infecção pelo HIV-1 é iniciar a terapia antirretroviral o mais rápido possível após a confirmação da infecção pelo vírus, pois estudos verificaram que quanto maior for o nível de linfócitos T CD4+ no início do tratamento, maiores são as chances de o paciente alcançar o sucesso terapêutico. Assim, a TARV consegue promover uma melhora na qualidade de vida do indivíduo HIV-positivo, e reduzir o risco de transmissão viral para outras pessoas (COHEN et al., 2016; TANG; SHAFER, 2012; THOUEILLE et al., 2022).

Entretanto, a TARV é limitada por não ser capaz de eliminar completamente o HIV-1 do corpo do indivíduo devido ao estabelecimento da latência viral nas células T CD4+ em regiões específicas, denominadas reservatórios virais. O reservatório latente do HIV-1 é uma população celular ou região anatômica que contém provírus persistentes e competentes para a replicação viral por toda a vida, mesmo que o paciente esteja submetido à terapia antirretroviral. Quando a TARV é iniciada ainda durante a fase aguda da infecção pelo HIV-1, esses reservatórios são menores em comparação com os pacientes que iniciam a TARV durante a fase crônica (BAI et al.,

2022; JOLY et al., 2019; KOENIG et al., 2017).

Atualmente há diferentes estudos sobre intervenções na latência viral com o objetivo de alcançar a cura definitiva para a infecção do HIV-1, como as estratégias “shock and kill”, “block and lock” e edição de genes. “Shock and kill” é um mecanismo que tem como objetivo forçar o provírus a sair do estágio de latência, tornando os transcritos ativos, a partir da utilização de agentes reversores de latência, culminando na produção de vírions que podem ser eliminados pelo sistema imune. Nesse sentido, anticorpos amplamente neutralizantes (bNAbs), quando combinados com as estratégias de “shock and kill” podem facilitar a eliminação do HIV-1 através do sistema imunológico (ABNER; JORDAN, 2019; BINGFENG LIU et al., 2021; KHETAN et al., 2022).

Em contrapartida, a estratégia “block and lock” é uma abordagem mais recente, e envolve a utilização de agentes promotores de latências que modificam de forma epigenética o provírus a fim de mantê-lo em estado de latência profunda, de modo que não exista mais a possibilidade de ser reativado. Já a edição de genes utiliza diferentes estratégias para modificar o receptor CCR5 nos linfócitos T CD4+, tornando essas células resistentes à infecção por cepas trópicas de HIV-1 R5. A TARV quando aplicada no início da infecção viral aumenta as chances de reduzir os reservatórios de HIV-1 ao longo do tempo, assim, em combinação com outras estratégias imunológicas, pode promover um melhor controle na replicação e reincidência viral (ATKINS et al., 2021; MORANGUINHO; VALENTE, 2020).

No sentido de terapia de prevenção da infecção pelo HIV-1, podemos destacar a profilaxia pré-exposição (PrEP) que é a ingestão oral e diária de uma combinação de antirretrovirais (tenofovir + entricitabina) que bloqueiam a entrada do vírus nas células. A PrEP é recomendada para pessoas não infectadas pelo HIV-1, mas que apresentam riscos significativos para a infecção pelo vírus, como estar em um relacionamento sorodiscordante, possuir múltiplos parceiros sexuais ou histórico de infecções sexualmente transmissíveis. Paralelamente, também há a profilaxia pós-exposição (PEP). Essa é uma medida de urgência que consiste na administração de uma combinação de antirretrovirais, por um período de 28 dias, com objetivo de reduzir o risco de infecção após a possível exposição ao vírus. A PEP é recomendada em casos de acidentes ocupacionais, violência sexual ou após relações sexuais desprotegidas. Importante ressaltar que ambas PrEP e PEP são fornecidas gratuitamente pelo SUS (ELLIOTT et al., 2019; SOUSA et al., 2021).

Os medicamentos antirretrovirais, assim como todas as drogas, podem estar associados a efeitos colaterais e toxicidade. O efeito adverso mais comum dos antirretrovirais são as complicações gastrointestinais (náuseas, diarreia e vômitos). Contudo, o desenvolvimento dessas complicações é raro com o uso dos medicamentos disponíveis atualmente, pois os fármacos se tornaram menos tóxicos, o que permite uma melhor adesão à TARV, uma vez que os efeitos colaterais eram um dos principais motivos para a baixa adesão ao tratamento antigamente (ABAH et al., 2019; ARTS; HAZUDA, 2012).

A eficácia da TARV pode ser influenciada negativamente pela baixa adesão à terapia, baixa tolerabilidade aos medicamentos e interações medicamentosas entre os agentes antirretrovirais e outros medicamentos que podem diminuir os níveis ideais dos medicamentos. Esses fatores podem levar à falha virológica e a evolução da resistência aos medicamentos (COHEN et al., 2016; GUPTA; SINGH, 2020).

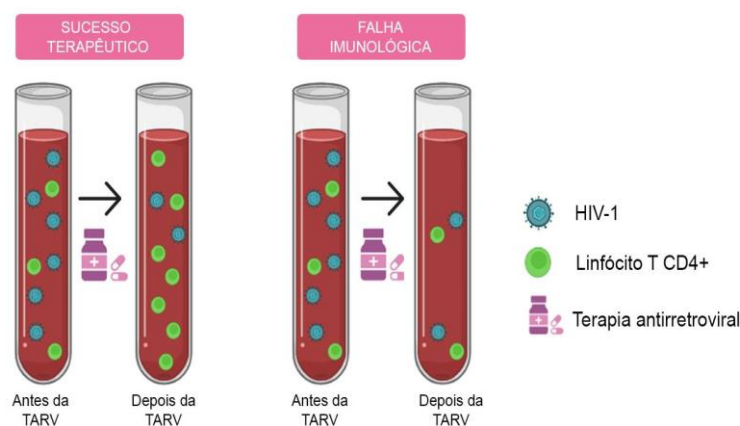
O sucesso virológico é caracterizado pela redução da carga viral do HIV-1 para níveis indetectáveis e intransmissíveis (<40 cópias/mL) após o uso da TARV. Esse sucesso virológico é importante porque a redução da viremia está associada com a diminuição na chance de desenvolvimento da AIDS e riscos relacionados com a mesma. Antagonicamente, a falha virológica é definida como a detecção de RNA do HIV-1 em níveis acima de 200 cópias/mL em pacientes submetidos à terapia antirretroviral. Entre os principais fatores que podem causar a falha virológica podemos destacar a baixa adesão ao tratamento, resistência aos fármacos antirretrovirais ou ainda interações medicamentosas. Assim, a falha virológica é um dos principais obstáculos na recuperação dos pacientes HIV-positivos, de uma forma que esses precisam adotar medidas para contornar esse problema e obterem a redução da viremia. Isso pode ser feito a partir da avaliação do histórico de terapia, com o objetivo de avaliar resistência ou interações medicamentosas, e se necessário promover mudança no esquema terapêutico (MAKWAGA et al., 2021; WIJTING et al., 2019).

2.4 FALHA IMUNOLÓGICA

A utilização de combinações de antirretrovirais no tratamento de pessoas vivendo com o HIV-1 reduziu drasticamente a morbimortalidade relacionada a essa infecção e suas complicações. Desse modo, a TARV permite a redução da carga viral plasmática para níveis indetectáveis, e de uma forma secundária, pode promover uma recuperação gradual dos linfócitos T CD4+, permitindo uma reconstituição do sistema imune desses indivíduos. Assim, os pacientes submetidos à terapia que conseguem obter o sucesso virológico, acompanhado de uma recuperação adequada de células T CD4+ são denominados respondedores imunológicos (IR, do inglês *immunological responders*) (ARRIBAS; ERON, 2013; BATTEGAY et al., 2006; CONNICK, 2001; EGGER, 2009; SAAG et al., 2020).

Entretanto, apesar da elevada eficácia da terapia, cerca de 15-30% dos pacientes submetidos à TARV que alcançam o sucesso virológico, não conseguem atingir uma recuperação satisfatória de linfócitos T CD4+ (Figura 9). Esses indivíduos são denominados como não respondedores imunológicos (INR, do inglês *immunological non-responders*), e essa deficiência na recuperação imunológica está associada a disfunção do sistema imune, assim como um maior risco de complicações relacionadas à AIDS (BONO et al., 2022; VAN LELYVELD et al., 2012).

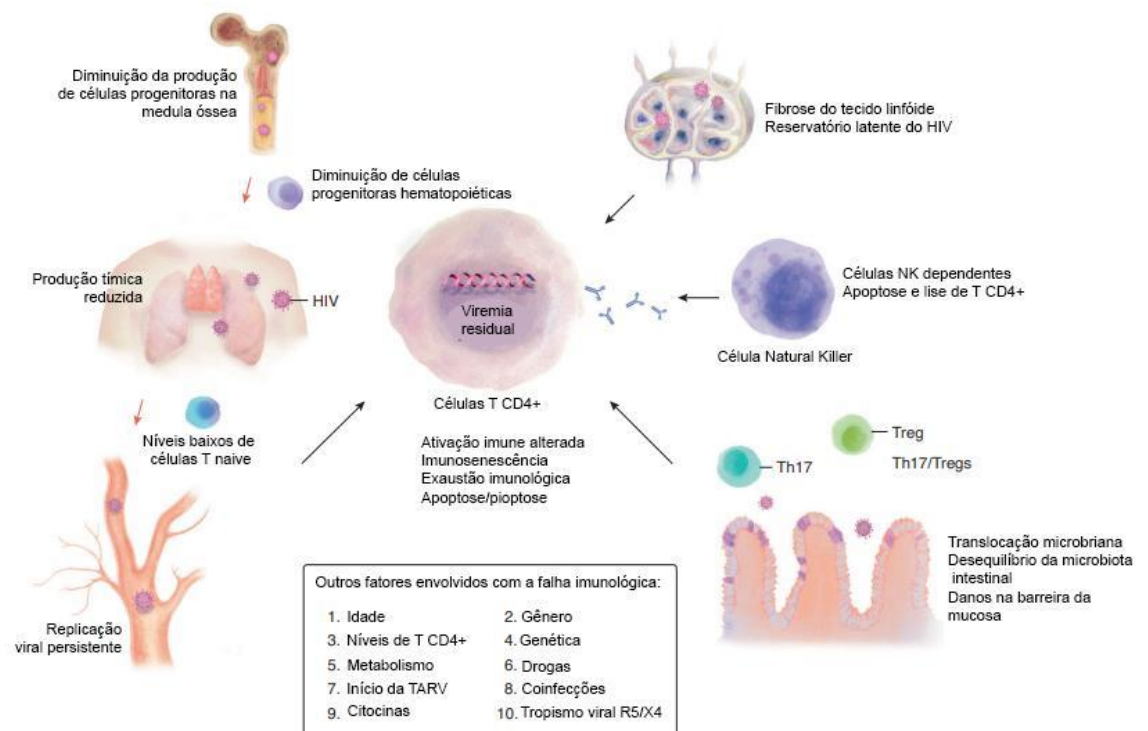
Figura 9. Representação esquemática do sucesso terapêutico e falha imunológica. No sucesso terapêutico é possível observar que antes da TARV o paciente apresentava elevada carga viral, e baixos níveis de linfócitos T CD4+, mas após o tratamento obteve uma recuperação dos linfócitos T CD4+ e redução da viremia. Paralelamente, na falha imunológica também é possível observar baixos níveis de células T CD4+ e elevada viremia antes do tratamento, mas após o uso da TARV esses indivíduos não apresentam recuperação das células imunes, mesmo após redução dos níveis de HIV-1 circulantes.



Fonte: Elaborada pelo autor (criada com: biorender.com).

A falha imunológica é um fenômeno multifatorial (Figura 10), e os seus mecanismos ainda não estão completamente estabelecidos. No entanto, existem alguns fatores que podem influenciar esse processo, como: idade avançada, sexo, coinfeções, alterações no processo de liberação de citocinas, redução da hematopoiese, baixa contagem de linfócitos T CD4⁺ no início do tratamento, ativação imune exacerbada, características genéticas e metabólicas individuais. Dessa forma, os dois principais mecanismos que podem explicar a falha imunológica estão associados com a produção insuficiente de linfócitos T CD4⁺ e a destruição excessiva dessas células. Na infecção pelo HIV-1, o processo de morte celular ocorre, principalmente, por meio da piroptose e apoptose. Logo, em relação à depleção exacerbada de linfócitos, um dos componentes que podem influenciar nesse mecanismo é a interação das moléculas de adesão LFA-1 e ICAM-1, tendo em vista que essas moléculas promovem a estabilização da sinapse virológica, aumentando a infecciosidade do HIV-1, e permitindo com que mais células sejam infectadas pelo vírus. Como resultado, há um aumento nos níveis de morte celular, que serve de gatilho para o desenvolvimento da falha imunológica. (MASSANELLA et al., 2013; UTAY; HUNT, 2016; YANG et al., 2020b).

Figura 10. Representação dos diferentes fatores associados com a falha imunológica.



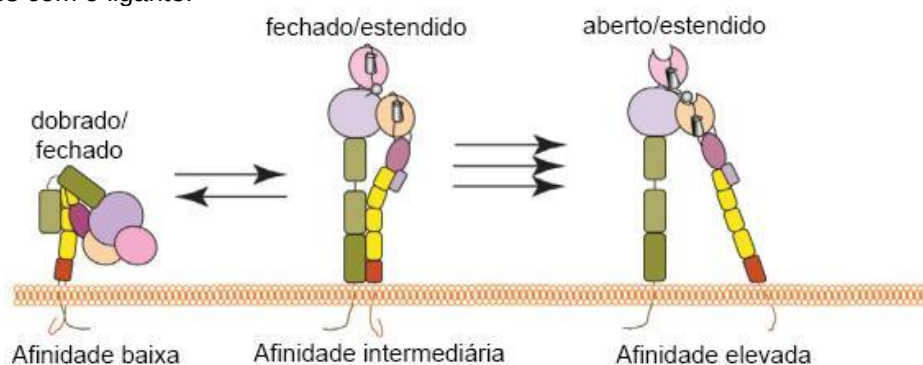
Fonte: Adaptado de YANG et al., 2020a.

2.5 LFA-1

A LFA-1 (do inglês, *Lymphocyte Function-associated Antigen-1*) é um integrina heterodimérica (CD11a/CD18) presente na superfície de leucócitos. Essa integrina é fundamental para o recrutamento de leucócitos para o local de inflamação tecidual. Além disso, a LFA-1 contribui para outros mecanismos imunológicos importantes, como a ativação de linfócitos T e formação de sinapse imunológica, virológica e infecciosa (PFLUGFELDER; STERN; ZHANG, 2017; WANG et al., 2009).

A LFA-1 é composta por subunidades α e β que juntas formam um heterodímero expresso na superfície celular. Essas subunidades incluem: longos domínios extracelulares, um único domínio transmembranar e caudas citoplasmáticas curtas. Além disso, a LFA-1 possui três estados conformacionais diferentes que contribuem para diferentes tipos de afinidade com o ligante, e que são classificados a partir do movimento dos domínios extracelular e citosólico (Figura 11) (SHIMAOKA et al., 2003; SHIMAOKA; TAKAGI; SPRINGER, 2002):

Figura 11. Representação dos diferentes estados conformacionais da LFA-1 e suas diferentes afinidades com o ligante.



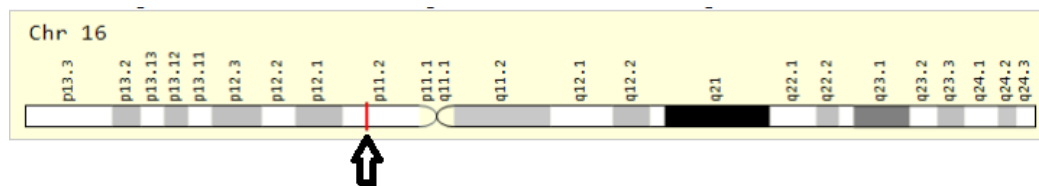
Fonte: Adaptado de WALLING et al., 2018.

- Estado dobrado/fechado: a integrina possui baixa afinidade para o ligante, e está conformacionalmente indisponível;
- Estado fechado/estendido: a integrina interage com o ligante a partir da extensão de LFA-1, porém as caudas citosólicas permanecem fechadas;
- Estado aberto/estendido: a integrina possui alta afinidade por seu ligante, e as caudas citosólicas estão separadas e abertas.

A glicoproteína LFA-1 é codificada pelo gene *LFA1*, localizado no cromossomo 16 (16p11.2) e possui cerca de 50.528 pares de base. Esse gene apresenta 32 éxons

em sua estrutura. Em relação a regulação do gene *LFA1*, evidências sugerem que os 40 primeiros pares de base no sentido 5' próximos ao local de início da transcrição desempenham um papel essencial na funcionalidade da região promotora do gene. Ademais, a supressão da transcrição do gene *LFA1* pode sofrer influência, principalmente, da metilação do promotor e condensação da cromatina. (LU et al., 2002)

Figura 12. Localização citogenética do gene *LFA1*.



Fonte: disponível em: <https://www.genecards.org>.

A adesão e migração de leucócitos para o local da inflamação são mecanismos bem estabelecidos que envolvem a interação entre diferentes selectinas, quimiocinas e integrinas. Sendo assim, o rolamento e a adesão dos leucócitos nas camadas endoteliais são mediados pela ligação do LFA-1 aos seus ligantes da superfamília das imunoglobulinas: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, ICAM-4, ICAM-5 (moléculas de adesão intercelular) e JAM-A (molécula de adesão juncional A), que são expressos na superfície luminal de células endoteliais ativadas durante a inflamação (FUJIMOTO, 2008; LI et al., 2018; WOJCIKIEWICZ et al., 2009).

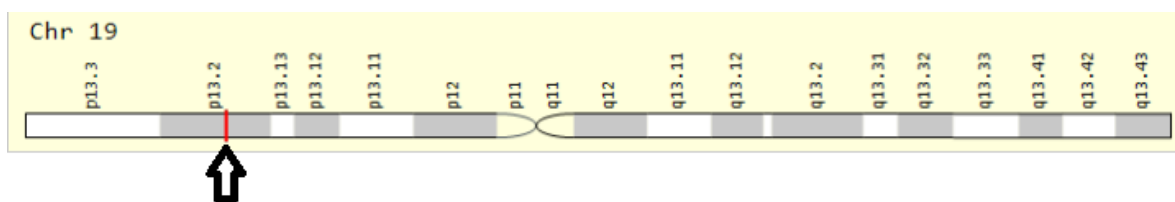
A LFA-1 é altamente expressa por linfócitos T. Essa integrina é essencial para a ativação de linfócitos T a partir da ligação a ICAM-1 em células endoteliais ou apresentadoras de antígenos para formação de sinapses imunológicas. Além disso, a LFA-1 expressa nas células T regulatórias (Tregs) é fundamental para que estas desempenhem as funções inibitórias. Paralelamente, a LFA-1 expressa em linfócitos T citotóxicos atua na indução de apoptose. Enquanto em células natural killers, essa integrina está envolvida na ativação e formação da sinapse lítica (HALLE et al., 2016; LIU et al., 2015; LOSCALZO; BOXBERGER ET AL.; LOSCALZO, 2011; N, EUNSUNG MOURADIAN, 2008; URLAUB et al., 2017).

2.6 ICAM-1

ICAM-1 (do inglês, *Intercellular Adhesion Molecule-1*) é uma proteína de adesão presente na membrana das células do sistema imune. Essa proteína pertence à superfamília das imunoglobulinas (Ig), e consiste em cinco domínios extracelulares de imunoglobulinas, um domínio transmembranar e um pequeno domínio citoplasmático. O peso molecular da ICAM-1 varia entre 60 até 114 kDa, dependendo da glicosilação nos domínios de imunoglobulina. Ademais, os domínios de imunoglobulinas glicosilados são responsáveis por intermediar a interação entre o ICAM-1 com os seus ligantes (OH et al., 2011; STAUNTON et al., 1988).

A glicoproteína ICAM-1 é codificada pelo gene *ICAM1*, localizado no cromossomo 19 (19p13.2) (Figura 13), e possui cerca de 15.775 pares de base, apresentando sete éxons em sua estrutura. Em relação a regulação do gene *ICAM1*, fatores de transcrição latentes são utilizados para ativação da região promotora desse gene. Desse modo, a região promotora de *ICAM1* possui várias regiões para o início da transcrição, sendo as duas principais localizadas em cerca de -49 e -319 pares de base em relação a região de início da tradução. Além disso, a região de ligação proximal NF- κ B, localizada a cerca de -200 pares de base da região em que ocorre o início da tradução, demonstra ser particularmente importante para a indução da transcrição do *ICAM1* (GU et al., 2013a; ROEBUCK; FINNEGAN, 1999).

Figura 13. Localização citogenética do gene *ICAM1*.



Fonte: disponível em: <https://www.genecards.org>.

Assim como outras imunoglobulinas, a ICAM-1 é regulada pós-transcricionalmente por meio de splicing alternativo, gerando seis variantes ligadas à membrana, e uma proteína solúvel que pode ser secretada (sICAM-1). Logo, o splicing alternativo influencia na determinação da função da ICAM-1 em várias condições patológicas (RAMOS; BULLARD; BARNUM, 2008; ROBLEDO et al., 2003).

Diante desse contexto, moléculas de adesão são essenciais na função celular,

integridade tecidual e homeostase. A ICAM-1 é expressa em nível basal baixo nas células imunológicas, epiteliais e endoteliais. A expressão dessa glicoproteína é regulada por citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o interferon gama (IFN- γ). Dessa forma, a ICAM-1 é regulada positivamente em resposta a um estímulo inflamatório (HUBBARD; ROTHLEIN, 2000; PHILPOTT; MINER, 2008).

Nesse sentido, uma das principais funções da ICAM-1 é atuar na migração transendotelial de leucócitos. Essa glicoproteína é responsável por regular o processo de rolamento de leucócitos, assim como as interações adesivas dos leucócitos com a parede vascular, orientando a migração dessas células através do endotélio vascular em direção a região do processo inflamatório. Dessa forma, a ICAM-1 está associada, dentre outras atividades, com a progressão de processos inflamatórios (MORSING et al., 2021; WEE et al., 2009).

Contudo, estudos recentes demonstram a influência da atividade dessa molécula de adesão também nas etapas de resolução da inflamação, e cicatrização de feridas. A ICAM-1 expressa em macrófagos inflamatórios demonstrou um papel crucial na eliminação de células apoptóticas (esferocitose) de células epiteliais e imunes no final da resposta inflamatória. Ademais, ICAM-1 expressa em células epiteliais apresentam influência na cicatrização de feridas na pele, pois a diminuição da expressão de ICAM-1 está associada com um comprometimento na migração de queratinócitos, formação do tecido de granulação, e inibição geral do processo de cicatrização (NAGAOKA et al., 2000; SIVANAND, 2019; WIESOLEK et al., 2020).

2.7 MECANISMOS DE TRANSMISSÃO CÉLULA A CÉLULA DO HIV-1

A disseminação do HIV-1 no organismo pode ocorrer a partir da liberação celular de partículas virais ou ainda através da transmissão célula a célula. Diante desse contexto, alguns estudos demonstram que a transmissão célula a célula é mais eficiente na propagação viral do que a transmissão através da liberação de partículas livres do HIV-1. Apesar da transmissão por meio da liberação de partículas virais ser um importante mecanismo de replicação viral em animais, essa via enfrenta alguns desafios, como permitir que as partículas virais sobrevivam ao ambiente extracelular, uma vez que essas precisam contornar os diferentes mecanismos da imunidade inata e adaptativa do hospedeiro (CHEN et al., 2007; MARTIN; SATTENTAU, 2009).

Sendo assim, alguns vírus evoluíram e desenvolveram estratégias que utilizam

de mecanismos inatos da célula para se propagarem de maneira mais eficiente. Uma das formas do vírus contornar o sistema imune é a transmissão viral célula a célula. Estudos sugerem que esse modo de transmissão influencia no desenvolvimento e manutenção dos reservatórios latentes do vírus (AGOSTO; ZHONG; MOTHESE, 2013; IWAMI et al., 2015).

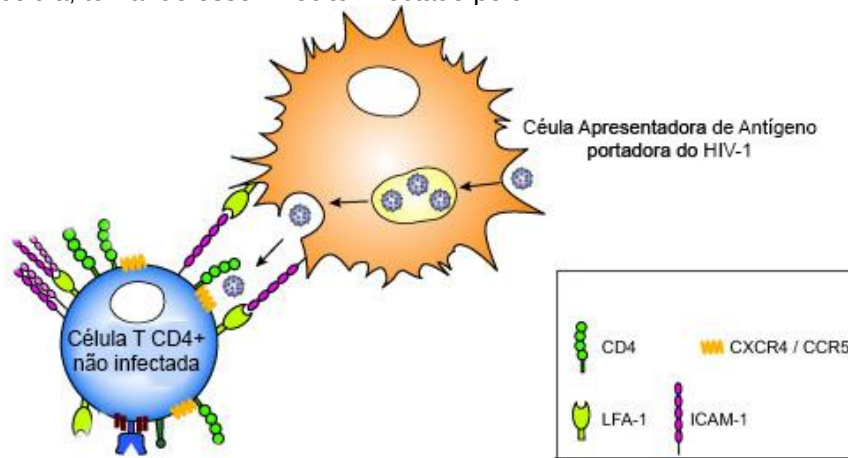
Esse mecanismo também permite vantagens na sobrevivência do vírus, assim como influencia no tratamento e patogênese viral, pois alguns esquemas monoterápicos não conseguem inibir de forma eficiente a propagação viral através dessa transmissão. Além disso, um dos mecanismos estabelecidos para a promoção da infecção latente é o retorno de células infectadas para o seu estado de latência. Consequentemente, essa forma de transmissão é um dos mecanismos que permite o estabelecimento da infecção latente, pois facilita a infecção direta de linfócitos T CD4+ em estágio de repouso (AGOSTO et al., 2015; SCHILTHUIS et al., 2018; SHEN et al., 2013).

Assim, a transmissão célula a célula do HIV-1 pode ocorrer de diferentes maneiras. Os métodos mais bem estabelecidos e descritos desse processo envolvem o contato direto célula-célula que é semelhante à sinapse imunológica, conhecidas como sinapses infecciosas e sinapses virológicas, processos que dependem das interações entre as moléculas de adesão LFA-1 e ICAM-1 (CHEN, 2012; KULPA et al., 2013).

2.8 SINAPSE INFECCIOSA

A sinapse infecciosa (Figura 14) é formada quando o HIV-1 é capturado por uma célula, e essa célula não é infectada durante o processo, mas se torna portadora do HIV-1. Em seguida, a célula portadora do vírus direciona a partícula viral intacta para uma outra célula alvo não infectada durante o contato célula-célula. Esse mecanismo é conhecido como transinfecção por HIV-1, e está muito associado com a transmissão viral de células mieloides apresentadoras de antígenos, por exemplo macrófagos e células dendríticas, para os linfócitos T CD4+ (MCDONALD, 2010; SIVANAND, 2019b).

Figura 14. Representação esquemática da sinapse infecciosa. Uma célula apresentadora de antígeno portadora do HIV-1 interage com um linfócito T CD4+ não infectado, e acaba transmitindo o vírus para a célula, tornando esse linfócito infectado pelo HIV-1.



Fonte: Adaptado de DUPONT; SATTENTAU, 2020.

A sinapse infecciosa é formada após as interações iniciais entre as células apresentadoras de antígeno portadoras de vírus com as células alvo. Essas interações são mediadas pelas proteínas de ligação LFA-1 e ICAM-1. Esse processo beneficia a propagação do HIV-1 ao promover uma concentração de partículas e receptores em uma área discreta de contato próximo (RODRIGUEZ-PLATA et al., 2013; SANDERS et al., 2002).

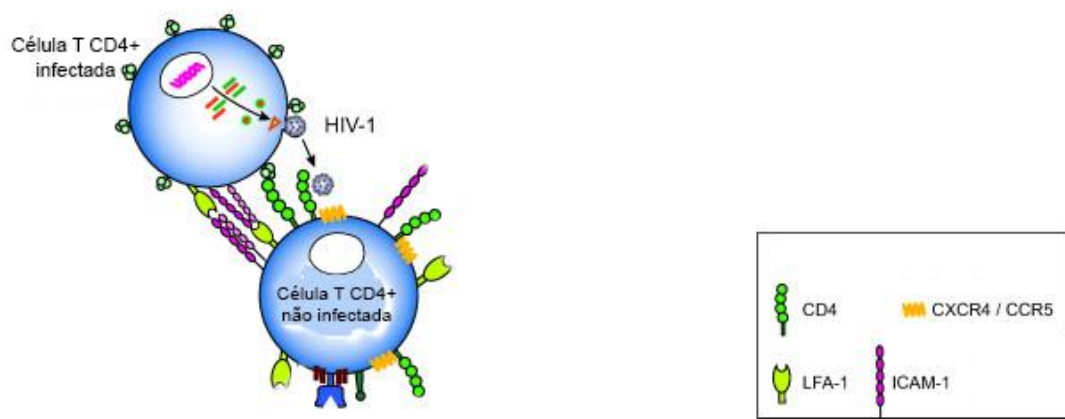
2.9 SINAPSE VIROLÓGICA

A sinapse virológica do HIV-1 depende da interação entre o envelope do HIV-1 em células infectadas e células alvo não infectadas. Esse contato célula-célula pode ocorrer entre células adjacentes, ou entre células que se encontram a certa distância uma da outra. Sendo assim, o contato célula a célula desencadeia cascatas de sinalização, tanto nas células infectadas responsáveis por transmitir o HIV-1, como nas células alvo não infectadas (LEN et al., 2017; VASILIVER-SHAMIS et al., 2008).

A formação da sinapse virológica é o principal mecanismo da transmissão viral célula a célula (Figura 15). Esse mecanismo foi nomeado com base na semelhança com a sinapse imunológica formada entre células apresentadoras de antígenos e as células T. Durante a formação da sinapse imunológica, a ligação do receptor de células T (TCR) ao complexo de histocompatibilidade (MHC) expresso na superfície de células apresentadoras de antígenos garante a ativação de linfócitos T a partir da transdução de sinais que causam a regulação positiva da transcrição de diversos

genes, secreção de citocinas e proliferação celular. Além disso, os microtúbulos e o citoesqueleto de actina, juntamente com as moléculas de adesão (LFA-1 e seu ligante ICAM-1), participam da estabilização da sinapse imunológica (DUSTIN, 2014; HUPPA; DAVIS, 2003; N, EUNSUNG MOURADIAN, 2008b).

Figura 15. Representação esquemática da sinapse virológica. A célula infectada estabelece uma conexão adesiva temporária com uma célula alvo que possui receptores, seja através de interações entre a proteína viral Env e o receptor CD4 ou por meio de interações com moléculas de adesão. Durante esse processo, o vírus é liberado a partir da célula infectada e se desloca em direção aos receptores presentes nas células alvo (indicado por uma seta).



Fonte: Adaptado de DUPONT; SATTENTAU, 2020.

A sinapse virológica compartilha características em comum com a sinapse imunológica. Isso porque, a formação de sinapses virológicas e imunológicas envolvem o recrutamento de receptores e moléculas de adesão celular. A sinapse virológica é um mecanismo dinâmico que se inicia pelo reconhecimento do receptor de superfície celular CD4 da célula T não infectada pela glicoproteína do envelope viral gp120 expressa na superfície da célula T infectada. Essa interação permite o recrutamento da poliproteína Gag viral para a região intercelular, e culmina no recrutamento dos coreceptores (CXCR4 ou CCR5), moléculas de adesão (LFA-1 e ICAM-1), e outras proteínas de superfície celular (por exemplo, as tetraspaninas), para a região de contato intercelular, permitindo a estabilização da sinapse virológica, assim como maior eficácia na transferência viral (GARDINER; MAUER; SHERER, 2016; JOLLY; MITAR; SATTENTAU, 2007; STARLING; JOLLY, 2016).

2.10 MOLÉCULAS DE ADESÃO LFA-1/ICAM-1 NA FALHA IMUNOLÓGICA

A sinapse virológica é um dos principais mecanismos de transmissão do HIV-1 entre os linfócitos T CD4+. Além disso, uma célula infectada consegue gerar mais de uma sinapse virológica, resultando na transferência simultânea do HIV-1 para múltiplas células alvo não infectadas. Após as interações iniciais entre CD4 e gp120, as moléculas de adesão, como LFA-1 e ICAM-1, são recrutadas com o objetivo de estabilizar a sinapse virológica (JOLLY et al., 2004; JOLLY; MITAR; SATTENTAU, 2007; RUDNICKA et al., 2009).

Além disso, evidências apontam que as interações entre as moléculas de adesão LFA-1 e ICAM-1 são cruciais para uma transferência mais eficaz do vírus. Estudos que utilizaram anticorpos contra LFA-1 e ICAM-1 demonstraram um bloqueio parcial na transferência do HIV-1 pelo mecanismo de sinapse virológica. Assim, a sinapse virológica estabilizada permite que um maior número de linfócitos T CD4+ sejam infectados, consequentemente aumentando os níveis de depleção celular, que é um dos gatilhos para desencadear a falha imunológica (HIOE et al., 2011; JOLLY; MITAR; SATTENTAU, 2007; TARDIF; TREMBLAY, 2005).

Importante ressaltar que uma das principais formas de depleção celular ocorre por meio da piroptose, que é um processo altamente inflamatório, e responsável por ocasionar um ciclo vicioso de inflamação. Esse mecanismo ocorre acompanhado da ruptura da membrana celular, permitindo liberação de conteúdo extracelular (incluindo DAMPs) e citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 β e a IL-18. Logo, a liberação de citocinas pró-inflamatórias induz o recrutamento de mais células para a região infectada, causando um aumento nos níveis de morte celular. Assim, a piroptose pode desenvolver uma inflamação crônica, um ciclo patogênico vicioso, que resulta no comprometimento da reconstituição dos linfócitos T CD4+ dos pacientes vivendo com o HIV-1, e essa destruição excessiva de linfócitos pode fazer com que o paciente, eventualmente, progrida para o estágio de AIDS (DOITSH et al., 2014; YANG et al., 2020).

Diante desse contexto, as moléculas de adesão LFA-1 e ICAM-1 podem contribuir para um aumento nos níveis de infecção celular, permitindo o aumento na taxa de destruição de linfócitos T CD4+, e contribuindo para a falha imunológica. Nesse sentido, percebe-se a importância de avaliar a diferença na expressão dessas moléculas entre os grupos de respondedores imunológicos e não respondedores imunológicos, a fim de verificar se há associação entre LFA-1/ICAM-1 com a falha

imunológica (DUFLOO; BRUEL; SCHWARTZ, 2018; YU; SHANG; JIANG, 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a influência dos genes *LFA1* e *ICAM1* entre pacientes vivendo com HIV-1 respondedores (IR) e não respondedores imunológicos (INR) submetidos à terapia antirretroviral a fim de compreender mecanismos da falha imunológica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

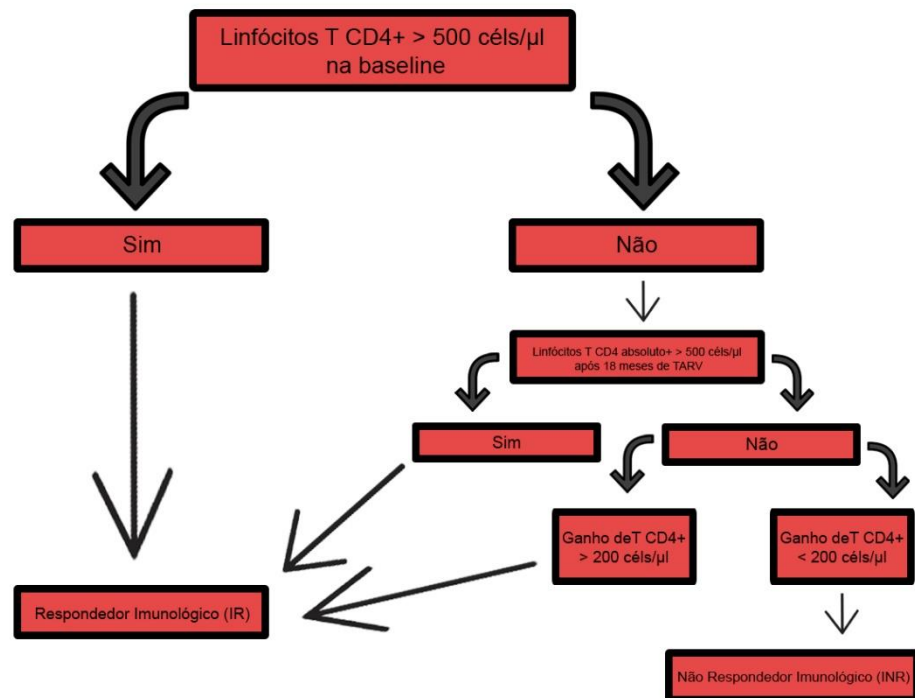
- Avaliar a expressão dos genes *LFA1* e *ICAM1* e compará-las entre os grupos de respondedores e não respondedores imunológicos.
- Analisar fatores clínicos e epidemiológicos de pacientes vivendo com o HIV-1 e sua possível influência na falha imunológica;

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

A população do estudo foi composta por indivíduos em atendimento no serviço do Hospital Dia do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). Após o aceite em participar do estudo, os indivíduos assinaram um Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) e responderam um questionário sociodemográfico para caracterização da população. Em seguida, foram coletadas amostras de sangue periférico em tubo de EDTA que seguiram para os demais experimentos, após separação do plasma. A metodologia do estudo foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa do IMIP (protocolo número 3629-13). Foram incluídos no estudo indivíduos que apresentavam entre 18 e 65 anos, estavam em TARV há mais de um ano sem troca de regime terapêutico, com boa adesão ao tratamento e em sucesso virológico. Foram excluídos indivíduos que apresentaram histórico de uso de drogas injetáveis, doenças autoimunes ou neoplasias, mulheres gestantes e indivíduos cujo prontuário médico estivesse incompleto. Os pacientes foram classificados de acordo com a contagem de células T CD4⁺ na baseline ou após 18 meses do início da terapia, tendo como base, o ganho de linfócitos T CD4⁺ nesse período. Os indivíduos foram divididos em dois grupos: Respondedores Imunológicos (IR) ou Não Respondedores Imunológicos (INR) (Figura 16).

Figura 16. Esquema de classificação dos pacientes.



Fonte: adaptado de CENDERELLO; DE MARIA, 2016

4.2 ISOLAMENTO DE CÉLULAS MONONUCLEARES DO SANGUE PERIFÉRICO (PBMCS)

O isolamento de PBMCs foi executado a partir do sangue periférico dos indivíduos, através da técnica de gradiente de Ficoll® Paque Plus (GE Healthcare), seguindo instruções do fabricante. As PBMCs foram ressuspendidas em tampão fosfato-salino (PBS) 1X para a extração de RNA.

4.3 EXTRAÇÃO DE RNA, SÍNTESE DE cDNA E ENSAIO DE EXPRESSÃO GÊNICA

O RNA foi extraído pelo método de Trizol (Invitrogen®) e, posteriormente, quantificado em espectrofotômetro (NanoDrop™ 2000), com sua integridade avaliada por eletroforese em gel de agarose a 2%. O cDNA foi sintetizado com kit High Capacity cDna Reverse Transcription (ThermoFisher) utilizando-se 500 ng de RNA total para cada tubo de 40 μl de reação, padronizando assim, a concentração de entrada de RNA para a quantificação da expressão gênica. A reação para o ensaio de expressão gênica foi formada a partir de uma solução contendo 4μL de Master Mix, 4μL de água Milli-Q e 0,4μL da sonda, somando um volume final de 8,4μL, que foi posteriormente

adicionado à 1µL do cDNA anteriormente sintetizado. A reação de amplificação ocorreu em um total de 45 ciclos. Além disso, as amostras para o ensaio de expressão gênica foram realizadas em triplicatas utilizando a metodologia de PCR em Tempo Real, com auxílio do sistema de detecção real time ABI 7500 (Applied Biosystems, EUA), através de sondas fluorogênicas TaqMan (Applied Biosystems, EUA) para os genes candidatos, incluindo os genes de referência *GAPDH*, *RPLP0* e *ACTB*. A quantidade relativa (QR) de mRNA referente a cada amostra foi calculada a partir dos valores de Cq (ciclo de quantificação) obtidos para os genes alvo e genes de referência. Em seguida, foi obtido o fator de normalização, que foi utilizado no cálculo da quantidade relativa normalizada (QRN). Por último, foram obtidos os valores de Fold change, os quais foram utilizados para avaliar os níveis de expressão dos grupos.

4.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As análises foram realizadas no GraphPad Prism versão 9.4. Na análise de normalidade, foi utilizado o teste Shapiro-Wilk, utilizando-se em seguida o teste T de student ou Wilcoxon-Mann Whitney. As variáveis categóricas (dados sociodemográficos e clínicos), foram avaliadas por meio do teste exato de Fisher e Qui-quadrado. O grau de significância (α) para os testes foi de 0,05, com intervalo de confiança de 95%.

5 RESULTADOS

Após a avaliação dos prontuários, foram selecionados um total de 44 indivíduos diagnosticados com HIV-1 entre os anos de 2016 e 2017, e que se encaixavam dentro dos critérios de inclusão, sendo 11 indivíduos do sexo feminino e 33 do sexo masculino. Esses pacientes ainda foram classificados, de acordo com a contagem de linfócitos T CD4+, em IR (31 indivíduos) e INR (13 indivíduos). Em seguida, essa população foi submetida à uma análise que avaliou a associação de algumas variáveis clínicas com a deficiência na recuperação imunológica (Tabela 2).

Tabela 2 — Caracterização do grupo amostral a partir de variáveis clínicas e epidemiológicas.

Variáveis		INR n=13 (%)	IR n=31 (%)	P
Sexo	Masculino	11 (84.6)	22 (71.0)	0.461 ^a
	Feminino	2 (15.4)	9 (29.0)	
Idade no início da TARV *		41.8 ± 3.0	33.7 ± 2.1	0.041
Peso (Kg)*		74.6 ± 4.4	75.3 ± 2.5	0.892
Tempo até o início da TARV (semanas) **		2.0 (1.0-9.5)	8.0 (3.0-9.0)	0.176
Regime terapêutico (INTR+3TC+3 ^a opção)	ABC+3TC+DTG	1 (7.7)	0 (0.0)	0.571 ^b
	ABC+3TC+NVP	0 (0.0)	1 (3.2)	
	TDF+3TC+ATV/r	2 (15.4)	4 (12.9)	
	TDF+3TC+LPV/r	0 (0.0)	1 (3.2)	
	TDF+3TC+DTG	7 (53.8)	14 (45.2)	
	TDF+3TC+EFZ	3 (23.1)	11 (35.5)	
Regime terapêutico (estratificado por classes)	2 NRTI + INI	8 (61.5)	14 (45.2)	0.564 ^b
	2 NRTI + IP/r	2 (15.4)	5 (16.1)	
	2 NRTI + NNRTI	3 (23.1)	12 (38.7)	
Carga Viral pré-TARV (Log10 cópias RNA/mL *		4.7 ± 0.4	4.1 ± 0.2	0.129
Contagem de células T CD4+ (cel/μl) pré-TARV *		153.9 ± 38.8	554.5 ± 64.9	<0.001
Contagem de células T CD4+ (cel/μl) pós 18 meses de TARV *		307.9 ± 37.6	816.6 ± 81.6	<0.001
Razão CD4/CD8 pré- TARV *		0.12 ± 0.05	0.60 ± 0.10	0.010
Razão CD4/CD8 pós 18 meses de TARV *		0.48 ± 0.08	1.34 ± 0.13	<0.001

* Teste t (Shapiro-Wilk: >0.05)

** Teste Wilcoxon-Mann-Whitney (Shapiro-Wilk: <0.05)

^a Teste exato de Fisher^b Teste Qui-quadrado

ABC = Abacavir; 3TC = Lamivudina ; DTG = Dolutegravir; TDF = Tenofovir ; ATV/r = Atazanavir potenciado com ritonavir ; LPV/r = Lopinavir potenciado com ritonavir ; EFZ = Efavirenz

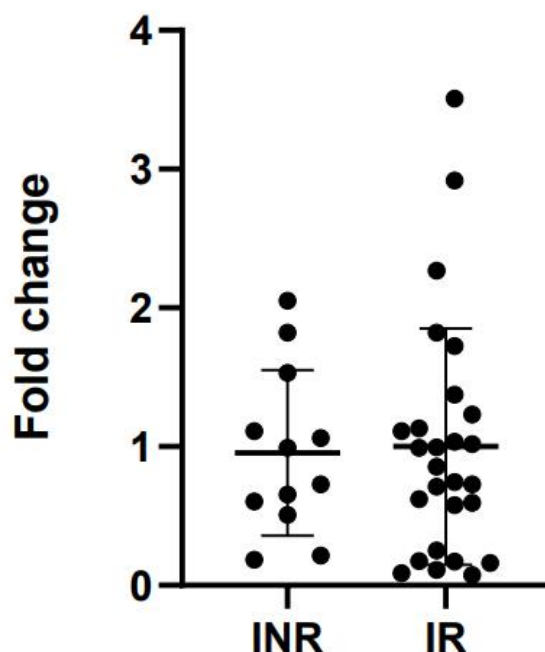
Fonte: Elaborada pelo autor

Como resultado, foi observado uma diferença estatística significativa entre os grupos INR e IR nas seguintes variáveis clínicas: idade no início da TARV ($p = 0,041$), contagem de células T CD4+ (cel/ μ l) pré-TARV ($p < 0,001$), contagem de células T CD4+ (cel/ μ l) pós 18 meses de TARV ($p < 0,001$), razão CD4/CD8 pré-TARV ($p = 0,01$) e razão CD4/CD8 após 18 meses de TARV ($p < 0,001$). As demais variáveis avaliadas não demonstraram associação com a falha imunológica.

Para o ensaio de expressão gênica, foi realizada a quantificação relativa dos genes de referência *GAPDH*, *ACTB* e *RPLP0* para os indivíduos distribuídos entre os grupos IR e INR. Com relação aos genes alvo, foram analisados 43 pacientes (13 INR e 30 IR) para *LFA1* e 44 pacientes (13 INR e 31 IR) para o gene *ICAM1*.

Para o gene *ICAM1* foi construído um gráfico com a média e os valores individuais de *Fold Change* (FC) das amostras (Figura 17). Não houve diferença estatística significativa ($p = 0,751$) na expressão de *ICAM1* no grupo INR quando comparado com o grupo IR. O valor de FC para *ICAM1* foi de -1,04.

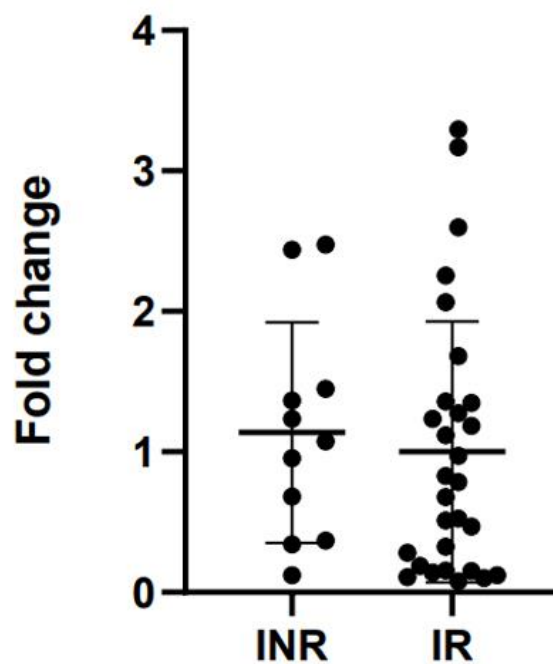
Figura 17. Representação dos valores de *Fold Change* para os grupos INR e IR para o gene *ICAM1*.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Paralelamente, para o gene *LFA1* também foi realizado a construção de um gráfico com a média e valores individuais de FC das amostras participantes do ensaio (Figura 18). Contudo, apesar da relação dessa molécula com diferentes aspectos da infecção pelo HIV-1, não foi possível identificar uma diferença estatística significativa ($p=0,117$) nos níveis de expressão do gene *LFA1* nos indivíduos do grupo INR quando comparados com os indivíduos do grupo IR. O valor de FC foi igual a 1,13.

Figura 18. Representação dos valores de *Fold Change* para os grupos INR e IR para o gene *LFA1*.



Fonte: Elaborada pelo autor.

6 DISCUSSÃO

A terapia antirretroviral é essencial na redução da morbimortalidade de pessoas vivendo com o HIV-1, e na melhora da qualidade de vida desses indivíduos. Apesar dos avanços, algumas questões sobre a resposta do sistema imunológico desses pacientes em relação à TARV ainda não estão completamente elucidadas. Assim, a compreensão da deficiência na recuperação imunológica é um aspecto essencial, tendo em vista que a redução de linfócitos T CD4+ é um fator determinante na susceptibilidade à AIDS e problemas a ela relacionados (PRABHAKAR et al., 2011; TINCATI et al., 2018).

No presente estudo, a idade no início da TARV demonstrou ser um fator associado a uma recuperação imunológica deficiente. Esse resultado corrobora com outras pesquisas realizadas que demonstram que os pacientes com idade mais avançada apresentam uma maior susceptibilidade para a ativação imune, processo que pode desencadear a falha imunológica. A ativação imune exacerbada culmina no desgaste tecidual do timo, e também na destruição de linfócitos T CD4+, funcionando como gatilhos para falha na resposta imunológica. Além disso, a idade elevada também está associada com imunossenescência e redução do timo, órgão responsável pela maturação de linfócitos, e produção dessas células em pacientes vivendo com o HIV-1, pois apesar do timo ter sua atividade máxima durante a infância, e reduzir para níveis basais ao longo dos anos, em casos de intensa linfopenia, como em pessoas HIV-positivo, esse órgão volta a promover a produção celular. Esses fatores relacionados com a idade podem contribuir para o déficit da recuperação imunológica. Assim, a reconstituição de linfócitos T CD4+ demonstra ser inversamente proporcional à idade no início da terapia (DESAI; GROLLEAU-JULIUS; YUNG, 2010; DOS SANTOS GUEDES et al., 2023; NARANJO et al., 2016; VIARD et al., 2001).

Além disso, a contagem de linfócitos T CD4+ pré TARV também foi uma variável clínica que demonstrou diferença significativa entre IR e INR. Estudos apontam que baixos níveis de linfócitos T CD4+ circulantes no início do tratamento estariam associados com translocação microbiana, desenvolvimento de cepas X4 e aumento nos riscos de desenvolvimento de coinfeções, e todos esses fatores contribuem para um déficit na reconstituição das células T CD4+. Ademais, outras pesquisas também demonstraram associação dos níveis de linfócitos TCD4+ no início da terapia com a falha imunológica. Assim sendo, quanto menor a quantidade de linfócitos T CD4+ circulantes no início do tratamento, maior a susceptibilidade para o

desenvolvimento da falha imunológica. Nesse sentido, a contagem de linfócitos é um fator tão importante que, atualmente, a recomendação é iniciar a TARV logo após a detecção do HIV-1, independentemente da quantidade de linfócitos T CD4+ circulantes, pois quanto maior forem os níveis dessas células no início da terapia, maiores são as chances de sucesso terapêutico desse paciente (FALSTER et al., 2010; KELSEY C. MARTIN MHATRE V. HO et al., 2008; LI et al., 2019).

Somado a isso, a razão CD4/CD8 pré-TARV foi uma variável clínica que demonstrou diferença significativa entre os grupos INR e IR no presente estudo. Esse resultado também foi observado em outras pesquisas que sugeriram que essa razão poderia ser um fator que influencia na falha imunológica, pois a reconstituição de linfócitos T CD4+ ocorre mais rápido, e com maior facilidade, nos pacientes que apresentavam uma maior razão de células CD4/CD8 antes da terapia antirretroviral (LI et al., 2019; MILANÉS-GUISADO et al., 2018).

Em relação a quantificação da expressão do gene *ICAM1*, o presente resultado não demonstrou diferença estatística significativa entre os grupos INR e IR. Apesar disso, o produto desse gene, a molécula de adesão ICAM-1, apresenta um papel importante no processo de transmissão e estabilização da infecção pelo HIV-1. Dessa forma, outros estudos de caráter funcional, observaram o aumento no nível de ICAM-1 na superfície celular em uma variedade de doenças, como câncer, doenças cardiovasculares, distúrbios autoimunes, e doenças inflamatórias. Apesar de não ser uma doença essencialmente inflamatória, os pacientes HIV-1 positivos apresentam um perfil inflamatório alterado. Sendo assim, essa glicoproteína apresenta um potencial para ser utilizada no prognóstico, tratamento e acompanhamento da resposta inflamatória dessas doenças, incluindo a infecção pelo HIV-1, uma vez que já foi demonstrado uma regulação positiva da ICAM-1 em pacientes infectados por esse vírus (EGERER et al., 2000; GUO et al., 2016; WALLET et al., 2015; ZHANG; HONG; BAI, 2008).

Por conseguinte, estudos envolvendo as técnicas de citometria de fluxo, ELISA e imunohistoquímica demonstraram que a concentração de ICAM-1 na superfície celular de linfócitos, assim como outras células (por exemplo, macrófagos, astrócitos e células dendríticas), é realmente maior em pacientes HIV-1 positivos quando comparados com pessoas não infectadas pelo vírus. Levando em consideração esse contexto, os níveis celulares dessa molécula em indivíduos vivendo com HIV-1 tendem a diminuir após a utilização dos medicamentos antirretrovirais, porém ainda

permanece aumentada em comparação com indivíduos não infectados. Ademais, os níveis elevados na expressão de ICAM-1 em células infectadas pelo HIV-1 podem contribuir para a agregação de células inflamatórias, como linfócitos T e macrófagos, em regiões de lesão celular, desencadeando uma cascata de respostas inflamatórias. Ademais, outros estudos envolvendo doenças com características inflamatórias, tal qual a infecção pelo HIV-1, demonstraram um aumento na expressão do gene *ICAM1* (BOHNET; BRAUN; DAIHOFF, 1994; GARRIDO et al., 2007; KULKARNI et al., 2016).

Somado a isso, um estudo demonstrou que a expressão do gene *ICAM1* em células epiteliais da mama é induzida por citocinas pro-inflamatórias, como IFN- γ . Esse mesmo estudo corroborou com outras pesquisas que sugerem que a expressão desse gene pode influenciar na progressão e metástase do câncer de mama. Além disso, outros grupos de pesquisa evidenciaram que o aumento na expressão de *ICAM1*, assim como polimorfismos nesse gene podem influenciar na susceptibilidade para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 1. Isso é importante, pois assim como as pessoas vivendo com o HIV-1, os indivíduos diabéticos apresentam um perfil inflamatório alterado (FIGENSCHAU et al., 2018; GU et al., 2013; MA et al., 2006).

Em relação a quantificação da expressão do gene *LFA1*, o presente estudo também não demonstrou diferença estatística significativa entre os grupos INR e IR. Contudo, o produto desse gene, a glicoproteína LFA-1, é importante na estabilização da disseminação do HIV-1. Estudos anteriores apontam que partículas virais do HIV-1 que apresentam ICAM-1 derivado da membrana célula hospedeira estão associadas com o aumento no processo infeccioso de linfócitos T CD4⁺ que apresentam a integrina LFA-1 em sua superfície celular (CANTIN; TREMBLAY, 1998; FORTIN et al., 1999; HARLAN; WINN, 2002; TARDIF; TREMBLAY, 2003).

Adicionalmente, a indústria farmacêutica observou que a LFA-1 é um interessante alvo terapêutico para alguns processos fisiológicos e patológicos. A lovastatina foi um dos medicamentos desenvolvidos com o objetivo de inibir as atividades da LFA-1. Nesse sentido, estudos observaram que esse fármaco limita e inibe as interações entre LFA-1 e ICAM-1, consequentemente bloqueia as funções imunes que são mediadas a partir dessas interações, por exemplo a transmigração leucocitária durante processos inflamatórios. Dessa forma, algumas pesquisas demonstraram que a lovastatina é capaz de inibir a infecção de linfócitos T CD4⁺ por partículas do HIV-1 que apresentam ICAM-1 em sua membrana viral. Além disso, evidências apontam que esse fármaco é capaz de reduzir a carga viral, assim como

aumentar os níveis de linfócitos T CD4+ em pacientes com infecção crônica do HIV-1 (FRANK, MATTHEW G. ANNIS, WATKINS, 2019; WEITZ-SCHMIDT et al., 2004).

Importante ressaltar que um grupo de pesquisa observou que o aumento na expressão do gene *LFA1* pode influenciar no aumento de infiltrado celular, por exemplo, linfócitos T CD4+, T CD8+, macrófagos, células dendríticas e neutrófilos, em pacientes com câncer gástrico. Paralelamente, um outro estudo envolvendo indivíduos com esclerose sistêmica demonstrou que a desmetilação de uma região promotora do gene *LFA1* promove o aumento na proliferação de linfócitos T CD4+. Além do mais, estudos sugerem que a quantificação e o aumento da expressão do gene *LFA1* pode servir como um marcador de prognóstico para placas ateroscleróticas, isso é interessante porque os pacientes com aterosclerose também possuem perfil inflamatório alterado, assim como os indivíduos com HIV-1 (WANG et al., 2014; YANG et al., 2022; ZHANG et al., 2022).

Dessa forma, apesar do presente estudo não ter demonstrado uma diferença significativa na expressão dos genes *LFA1* e *ICAM1* entre os grupos IR e INR, outras pesquisas envolvendo doenças de caráter inflamatório já demonstraram associação e a importância das moléculas LFA-1/ICAM-1 na recuperação dos pacientes, pois a interação entre essas moléculas é crucial para a resposta imune mediada por células e o processo inflamatório. Isso é importante, pois a infecção pelo HIV-1 também é uma doença que tem características inflamatórias (PFLUGFELDER; STERN; ZHANG, 2017).

Vale salientar que um estudo realizado anteriormente pelo grupo evidenciou que as células recém migradas do timo (RTEs) de pacientes INR apresentam uma maior susceptibilidade à morte celular por piroptose quando comparados com os indivíduos IR. Desta maneira, uma vez que as interações entre LFA-1 e ICAM-1 permitem a estabilização da sinapse virológica, esperava-se encontrar um aumento na expressão desses genes em indivíduos INR, tendo em vista que essas moléculas poderiam influenciar no aumento da depleção dos linfócitos T CD4+. Uma vez que as interações entre LFA-1 e ICAM-1 permitem estabilização da sinapse virológica, culminando no aumento da transmissão do HIV-1 para células, resultando em um possível aumento na destruição celular, por meio, principalmente da piroptose. Um tipo de morte altamente inflamatória, que resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias e gera um ciclo vicioso que culmina em mais morte celular e em uma

recuperação imunológica deficiente (AGOSTO et al., 2015; BRACQ et al., 2018; CARVALHO-SILVA et al., 2019).

Diante desse contexto, apesar de diversos estudos demonstrarem a importância das moléculas de adesão no processo de transmissão do HIV-1, contribuindo para o processo de destruição de linfócitos T CD4+, nossa análise não encontrou associação da expressão dos genes *LFA1* e *ICAM1* com a falha imunológica. No entanto, a transmissão por meio da sinapse virológica ocorre, principalmente, nos linfonodos, sendo essa uma das limitações desse estudo que pode ter influenciado na ausência de diferença significativa na expressão desses genes, uma vez que a quantificação gênica foi realizada por meio do sangue periférico (BRACQ et al., 2018; DOITSH, 2017; GALLOWAY et al., 2015).

Logo, tendo em vista os aspectos apresentados, o caráter multifatorial da falha imunológica, e a escassez de estudos envolvendo as moléculas de adesão e a expressão desses genes na infecção pelo HIV-1, percebe-se a necessidade do desenvolvimento de mais pesquisas envolvendo LFA-1 e ICAM-1, assim como seus genes, para uma melhor compreensão do processo de recuperação imunológica dos pacientes HIV-1 positivo submetidos à TARV.

7 CONCLUSÃO

- Em relação aos aspectos clínicos e sociodemográficos, a baixa contagem de linfócitos T CD4+ antes e depois da terapia antirretroviral, a razão CD4/CD8 antes e depois da TARV, e a idade avançada no início da TARV, demonstraram influenciar significativamente na resposta imune dos pacientes vivendo com o HIV-1 submetidos à terapia antirretroviral, assim sendo considerados fatores de risco para a falha imunológica.
- Para os ensaios de quantificação da expressão gênica, foi verificado que a expressão dos genes *LFA1* e *ICAM1* não apresentaram diferenças significativas do grupo INR em comparação com o grupo IR.

REFERÊNCIAS

- ABAH, I. O. et al. Antiretroviral Therapy-associated Adverse Drug Reactions and their Effects on Virologic Failure- A Retrospective Cohort Study in Nigeria. **Current HIV Research**, v. 16, n. 6, p. 436–446, 2019.
- ABNER, E.; JORDAN, A. HIV “shock and kill” therapy: In need of revision. **Antiviral Research**, v. 166, n. March, p. 19–34, 2019.
- AGHOKENG, A. F. et al. Extensive survey on the prevalence and genetic diversity of SIVs in primate bushmeat provides insights into risks for potential new cross-species transmissions. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 10, n. 3, p. 386–396, 2010.
- AGOSTO, L. M. et al. HIV cell-to-cell transmission: effects on pathogenesis and antiretroviral therapy. **Trends microbiol.**, v. 23, n. 5, p. 289–295, 2015.
- AGOSTO, L. M.; ZHONG, P.; MOTHES, W. Cell-to-cell transmission of HIV. **Advances in HIV-1 Assembly and Release**, v. 3, n. 1, p. 167–184, 2013.
- AHMAD, N. Molecular mechanisms of HIV-1 mother-to-child transmission and infection in neonatal target cells. **Life Sciences**, v. 88, n. 21–22, p. 980–986, 2011.
- ARRIBAS, J. R.; ERON, J. Advances in antiretroviral therapy. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 8, n. 4, p. 341–349, 2013.
- ARTS, E. J.; HAZUDA, D. J. HIV-1 antiretroviral drug therapy. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n. 4, 2012.
- ATKINS, A. J. et al. HIV-1 cure strategies: why CRISPR? **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 21, n. 6, p. 781–793, 2021.
- BAI, R. et al. Review Article Insights into the HIV-1 Latent Reservoir and Strategies to Cure HIV-1 Infection. v. 2022, n. Figure 1, 2022.
- BARRÉ-SINOUESSI, F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Revista de Investigacion Clinica**, v. 56, n. 2, p. 126–129, 2004.
- BARRÉ-SINOUESSI, F.; ROSS, A. L.; DELFRAISSY, J. F. **Past, present and future: 30 years of HIV research** *Nature Reviews Microbiology*, 2013.
- BATTEGAY, M. et al. Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. **Lancet Infectious Diseases**, v. 6, n. 5, p. 280–287, 2006.
- BECCARI, M. V. et al. Ibalizumab, a novel monoclonal antibody for the management of multidrug-resistant HIV-1 infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 6, p. 1–12, 2019.
- BECKHAM, S. W. et al. Marked sex differences in all-cause mortality on antiretroviral therapy in low-and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the International AIDS Society**, v. 19, n. 1, 2016.
- BERGER, E. A.; MURPHY, P. M.; FARBER, J. M. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: Roles in viral entry, tropism, and disease. **Annual Review of Immunology**, v. 17, p. 657–700, 1999.
- 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.

BINGFENG LIU et al. Broadly neutralizing antibody–derived CAR T cells reduce viral reservoir in individuals infected with HIV-1. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 19, p. 1–15, 2021.

BOHNET, S.; BRAUN, J.; DAIHOFF, K. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is upregulated on alveolar macrophages from AIDS patients. **European Respiratory Journal**, v. 7, n. 2, p. 229–234, 1994.

BONO, V. et al. Failure of CD4+ T-cell Recovery upon Virally-Effective cART: an Enduring Gap in the Understanding of HIV+ Immunological non-Responders. **New Microbiologica**, v. 45, n. 3, p. 155–172, 2022.

BRACQ, L. et al. Mechanisms for cell-to-cell transmission of HIV-1. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. FEB, p. 1–14, 2018.

BRIGGS, J. A. G.; KRÄUSSLICH, H. G. The molecular architecture of HIV. **Journal of Molecular Biology**, v. 410, n. 4, p. 491–500, 2011.

CANTIN, J.; TREMBLAY, M. J. T Cells Expressing Activated LFA-1 Are More Susceptible to Infection with Human Immunodeficiency Virus Type 1 Particles Bearing Host-Encoded ICAM-1. v. 72, n. 3, p. 2105–2112, 1998.

CARVALHO-SILVA, W. H. V. et al. Immunological recovery failure in cART-treated HIV-positive patients is associated with reduced thymic output and RTE CD4 + T cell death by pyroptosis. n. May, p. 1–10, 2019.

CASTILHO, J. L.; MELEKHIN, V. V.; STERLING, T. R. Sex differences in HIV outcomes in the highly active antiretroviral therapy era: A systematic review. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 30, n. 5, p. 446–456, 2014.

CENDERELLO, G.; DE MARIA, A. Discordant responses to cART in HIV-1 patients in the era of high potency antiretroviral drugs: Clinical evaluation, classification, management prospects. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 14, n. 1, p. 29–40, 2016.

CHEN, B. Molecular Mechanism of HIV-1 Entry. v. 27, n. 10, p. 878–891, 2020.

CHEN, B. K. T cell virological synapses and HIV-1 pathogenesis. **Immunologic Research**, v. 54, n. 1–3, p. 133–139, 2012.

CHEN, P. et al. Predominant Mode of Human Immunodeficiency Virus Transfer between T Cells Is Mediated by Sustained Env-Dependent Neutralization-Resistant Virological Synapses. **Journal of Virology**, v. 81, n. 22, p. 12582–12595, 2007.

CLAVEL, F. et al. Isolation of a New Human Retrovirus African Patients with AIDS from West. v. 248, n. December 1985, 1986.

COHEN, M. S. et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 9, p. 830–839, 2016.

CONNICK, E. Immune reconstitution in HIV-1-infected individuals treated with potent antiretroviral therapy. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, v. 6, n. 3, p. 212–218, 2001.

- DAVID, D. H. et al. **Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 Infection** *Nature*, 1995.
- DE CLERCQ, E.; LI, G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 29, n. 3, p. 695–747, 2016.
- DE COCK, K. M.; JAFFE, H. W.; CURRAN, J. W. Reflections on 40 years of AIDS. **Emerging Infectious Diseases**, v. 27, n. 6, p. 1553–1560, 2021.
- DEL REAL, G. et al. Statins inhibit HIV-1 infection by down-regulating Rho activity. **Journal of Experimental Medicine**, v. 200, n. 4, p. 541–547, 2004.
- DESAI, A.; GROLLEAU-JULIUS, A.; YUNG, R. Leukocyte function in the aging immune system. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 87, n. 6, p. 1001–1009, 2010.
- DOITSH, G. C. G. Dissecting How CD4 T Cells Are Lost During HIV Infection. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 1, p. 139–148, 2017.
- DOITSH, G. et al. Pyroptosis drives CD4 T-cell depletion. **Nature**, v. 505, n. 7484, p. 509–514, 2014a.
- DOITSH, G. et al. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. **Nature**, v. 505, n. 7484, p. 509–514, 2014b.
- DOMS, N. R. R. W. HIV-1 Coreceptors and Their Inhibitors. p. 97–120, 2006.
- DOS SANTOS GUEDES, M. C. et al. Thymic Exhaustion and Increased Immune Activation Are the Main Mechanisms Involved in Impaired Immunological Recovery of HIV-Positive Patients under ART. **Viruses**, v. 15, n. 2, 2023.
- DUFLOO, J.; BRUEL, T.; SCHWARTZ, O. HIV - 1 cell - to - cell transmission and broadly neutralizing antibodies. **Retrovirology**, p. 1–14, 2018.
- DUPONT, M.; SATTENTAU, Q. J. Macrophage Cell-Cell Interactions Promoting HIV-1 Infection. p. 1–18, 2020.
- DUSTIN, M. L. The immunological synapse. **Cancer immunology research**, v. 2, n. 11, p. 1023–1033, 2014.
- EGERER, K. et al. Increased serum soluble CD14, ICAM-1 and E-selectin correlate with disease activity and prognosis in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 9, n. 8, p. 614–621, 2000.
- EGGER, M. Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: Comparison with the general population in nine industrialized countries. **International Journal of Epidemiology**, v. 38, n. 6, p. 1624–1633, 2009.
- 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.
- ENSOLI, B. et al. Challenges in HIV vaccine research for treatment and prevention. **Frontiers in Immunology**, v. 5, n. AUG, p. 1–11, 2014.
- FALSTER, K. et al. Poor baseline immune function predicts an incomplete immune response to combination antiretroviral treatment despite sustained viral suppression.

v. 50, n. 3, p. 307–313, 2010.

FAUCI, A. S.; LANE, H. C. Four Decades of HIV/AIDS. **New England Journal of Medicine**, p. 1969–73, 2020.

FIGENSCHAU, S. L. et al. ICAM1 expression is induced by proinflammatory cytokines and associated with TLS formation in aggressive breast cancer subtypes. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–12, 2018.

FLORES, A.; QUESADA, E. Entry Inhibitors Directed Towards Glycoprotein gp120: An Overview on a Promising Target for HIV-1 Therapy. **Current Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 6, p. 751–771, 2013.

FORTIN, J. F. et al. Role of the leukocyte function antigen-1 conformational state in the process of human immunodeficiency virus type 1-mediated syncytium formation and virus infection. **Virology**, v. 257, n. 1, p. 228–238, 1999.

FRANK, MATTHEW G. ANNIS, WATKINS, M. Blocking LFA-1 Activation with Lovastatin Prevents Graft- versus-Host Disease in Mouse Bone Marrow Transplantation. **Physiology & behavior**, v. 15, n. 80, p. 678–687, 2019.

FRANKE, E. K. et al. Specificity and sequence requirements for interactions between various retroviral Gag proteins. **Journal of Virology**, v. 68, n. 8, p. 5300–5305, 1994.

FRASER, C. et al. Virulence and pathogenesis of HIV-1 infection: an evolutionary perspective. v. 343, n. 6177, p. 1–18, 2016.

FUJIMOTO. LFA-1 and Mac-1 define characteristically different intraluminal crawling and emigration patterns for monocytes and neutrophils in situ. **Bone**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2008.

GALLO, R. C. et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, 1983.

GALLOWAY, N. L. K. et al. Cell-to-Cell Transmission of HIV-1 Is Required to Trigger Pyroptotic Death of Lymphoid-Tissue-Derived CD4 T Cells. **Cell Reports**, v. 12, n. 10, p. 1555–1563, 2015.

GALVÃO, J. Brazil and access to HIV/AIDS drugs: A question of human rights and public health. **American Journal of Public Health**, v. 95, n. 7, p. 1110–1116, 2005.

GARDINER, J. C.; MAUER, E. J.; SHERER, N. M. Regulate the Stability and Turnover of Virological Synapses. v. 90, n. 14, p. 6583–6597, 2016.

GARRIDO, M. et al. HIV-1 upregulates intercellular adhesion molecule-1 gene expression in lymphoid tissue of patients with chronic HIV-1 infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 46, n. 3, p. 268–274, 2007.

GIGUÈRE, J.-F.; TREMBLAY, M. J. Statin Compounds Reduce Human Immunodeficiency Virus Type 1 Replication by Preventing the Interaction between Virion-Associated Host Intercellular Adhesion Molecule 1 and Its Natural Cell Surface Ligand LFA-1. **Journal of Virology**, v. 78, n. 21, p. 12062–12065, 2004.

GILBERT, C. et al. Statins could be used to control replication of some viruses, including HIV-1. **Viral Immunology**, v. 18, n. 3, p. 474–489, 2005.

GREENE, W. C. A history of AIDS: Looking back to see ahead. **European Journal of**

Immunology, v. 37, n. SUPPL. 1, 2007.

GU, H. F. et al. Association of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1) with diabetes and diabetic nephropathy. **Frontiers in Endocrinology**, v. 3, n. JAN, 2013a.

GU, H. F. et al. Association of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1) with diabetes and diabetic nephropathy. v. 3, n. January, p. 1–7, 2013b.

GUERRERO, S. et al. HIV-1 Replication and the Cellular Eukaryotic Translation Apparatus. p. 199–218, 2015.

GUO, P. et al. ICAM-1-targeted, Lcn2 siRNA-encapsulating liposomes are potent anti-angiogenic agents for triple negative breast cancer. **Theranostics**, v. 6, n. 1, p. 1–13, 2016.

GUPTA, I.; SINGH, D. Cost-Effectiveness of antiretroviral therapy: A systematic review. **Indian journal of public health**, v. 64, p. S32–S38, 2020.

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

HALLE, S. et al. In Vivo Killing Capacity of Cytotoxic T Cells Is Limited and Involves Dynamic Interactions and T Cell Cooperativity. **Immunity**, v. 44, n. 2, p. 233–245, 2016.

HANDSFIELD, H. H. et al. Screening and Diagnostic Performance of Enzyme Immunoassay for Antibody to Lymphadenopathy-Associated Virus. v. 25, n. 5, p. 879–884, 1987.

HANNA, L. E. Pathophysiology of CD4 + T-Cell Depletion in Hiv-1 and Hiv-2 infections. v. 8, n. May, p. 1–8, 2017.

HARLAN, J. M.; WINN, R. K. Leukocyte-endothelial interactions: Clinical trials of anti-adhesion therapy. **Critical Care Medicine**, v. 30, n. 5 SUPPL., 2002.

HELSETH, E. et al. Human immunodeficiency virus type 1 gp120 envelope glycoprotein regions important for association with the gp41 transmembrane glycoprotein. **Journal of Virology**, v. 65, n. 4, p. 2119–2123, 1991.

HEMELAAR, J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. **Trends in Molecular Medicine**, v. 18, n. 3, p. 182–192, 2012.

HIOE, C. E. et al. HIV Envelope gp120 Activates LFA-1 on CD4 T-Lymphocytes and Increases Cell Susceptibility to LFA-1-Targeting Leukotoxin (LtxA). v. 6, n. 8, p. 1–11, 2011.

HUBBARD, A. K.; ROTHLEIN, R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 28, n. 9, p. 1379–1386, 2000.

HUPPA, J. B.; DAVIS, M. M. T-cell-antigen recognition and the immunological synapse. **Nature Reviews Immunology**, v. 3, n. 12, p. 973–983, 2003.

HURST, S. A. Prevention of mother-to-child transmission of HIV Type 1 : the role of neonatal and infant prophylaxis. p. 169–181, 2015.

IWAMI, S. et al. Cell-to-cell infection by HIV contributes over half of virus infection.

eLife, v. 4, n. OCTOBER2015, p. 1–16, 2015.

IYIDOGAN, P.; ANDERSON, K. S. Current perspectives on HIV-1 antiretroviral drug resistance. **Viruses**, v. 6, n. 10, p. 4095–4139, 2014.

JOLLY, C. et al. HIV-1 Cell to Cell Transfer across an Env-induced , Actin-dependent Synapse. v. 199, n. 2, 2004.

JOLLY, C.; MITAR, I.; SATTENTAU, Q. J. Adhesion Molecule Interactions Facilitate Human Immunodeficiency Virus Type 1-Induced Virological Synapse Formation between T Cells. v. 81, n. 24, p. 13916–13921, 2007.

JOLY, V. et al. Dolutegravir and lamivudine maintenance therapy in HIV-1 virologically suppressed patients: Results of the ANRS 167 trial (LAMIDOL). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 74, n. 3, p. 739–745, 2019.

KARIUKI, S. M. et al. The HIV - 1 transmission bottleneck. **Retrovirology**, p. 1–19, 2017.

KELSEY C. MARTIN MHATRE V. HO, J.-A. L. et al. Incomplete Peripheral CD4+ Cell Count Restoration in HIV-Infected Patients Receiving Long-Term Antiretroviral Treatment. **Bone**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2008.

KHETAN, P. et al. Advances in Pediatric HIV-1 Cure Therapies and Reservoir Assays. **Viruses**, v. 14, n. 12, p. 1–25, 2022.

KLEINPETER, A. B.; FREED, E. O. HIV-1 Maturation : Lessons Learned from Inhibitors. 2020.

KOENIG, S. P. et al. Same-day HIV testing with initiation of antiretroviral therapy versus standard care for persons living with HIV: A randomized unblinded trial. **PLoS Medicine**, v. 14, n. 7, p. 1–15, 2017.

KOPELMAN, L. M. AIDS and Africa. v. 27, n. 2, p. 139–142, 2002.

KORBER, B. et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. **Science**, v. 288, n. 5472, p. 1789–1796, 2000.

KULKARNI, M. et al. Altered monocyte and endothelial cell adhesion molecule expression is linked to vascular inflammation in human immunodeficiency virus infection. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 3, n. 4, p. 1–10, 2016.

KULPA, D. A. et al. The Immunological Synapse: The Gateway To The Hiv Reservoir. **Immunological Reviews**, v. 254, n. 1, p. 305–325, 2013.

KUNIHOLM, J.; COOTE, C.; HENDERSON, A. J. Defective HIV-1 genomes and their potential impact on HIV pathogenesis. **Retrovirology**, v. 19, n. 1, p. 1–12, 2022.

LEN, A. C. L. et al. HIV-1 Activates T Cell Signaling Independently of Antigen to Drive Viral Spread. **Cell Reports**, v. 18, n. 4, p. 1062–1074, 2017.

LERNER, G. et al. Advances in HIV-1 Assembly. p. 1–34, 2022.

LEWINSKI, M. K. et al. Genome-Wide Analysis of Chromosomal Features Repressing Human Immunodeficiency Virus Transcription †. v. 79, n. 11, p. 6610–6619, 2005.

LI, C. X. et al. The predictive role of CD4+ cell count and CD4/CD8 ratio in immune reconstitution outcome among HIV/AIDS patients receiving antiretroviral therapy: An

eight-year observation in China. **BMC Immunology**, v. 20, n. 1, p. 1–8, 2019.

LI, N. et al. Ligand-specific binding forces of LFA-1 and Mac-1 in neutrophil adhesion and crawling. **Molecular Biology of the Cell**, v. 29, n. 4, p. 408–418, 2018.

LI, R. et al. Hiv-1 natural antisense transcription and its role in viral persistence. **Viruses**, v. 13, n. 5, p. 1–25, 2021.

LIU, C. et al. HIV-1 functional cure : will the dream come true ? **BMC Medicine**, p. 1–12, 2015.

LOFTIN, L. M. et al. R5X4 HIV-1 coreceptor use in primary target cells: Implications for coreceptor entry blocking strategies. **Journal of Translational Medicine**, v. 9, n. SUPPL. 1, p. S3, 2010.

LOSCALZO, D. E. H. R. C. J.; BOXBERGER ET AL., 2008; LOSCALZO, D. E. H. R. C. J. Analysis of adhesion molecules, target cells and role of interleukin-2 in human FOXP3+ regulatory T cell suppressor function. **Bone**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2011.

MA, J. et al. Genetic influences of the intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) gene polymorphisms in development of Type 1 diabetes and diabetic nephropathy. p. 1093–1099, 2006.

MAKWAGA, O. et al. Correlation of HIV-1 drug resistant mutations and virologic failure. **Pan African Medical Journal**, v. 39, p. 1–9, 2021.

MANZARDO, C. et al. Expert Review of Anti-infective Therapy Opportunistic infections and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1- infected adults in the combined antiretroviral therapy era : a comprehensive review Opportunistic infections and immune reconstitution. v. 7210, 2015.

MARTIN, N.; SATTENTAU, Q. Cell-to-cell HIV-1 spread and its implications for immune evasion. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 4, n. 2, p. 143–149, 2009.

MARTINEZ-PICADO, J.; DEEKS, S. G. Persistent HIV-1 replication during antiretroviral therapy. 2016.

MASSANELLA, M. et al. Immunodiscordant responses to HAART-mechanisms and consequences. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 9, n. 11, p. 1135–1149, 2013.

MATSUDA, Z. Recent advance in the structural analysis of HIV-1 envelope protein. **Science China Life Sciences**, v. 58, n. 5, p. 420–424, 2015.

MCDONALD, D. Dendritic cells and HIV-1 trans-infection. **Viruses**, v. 2, n. 8, p. 1704–1717, 2010.

MESRI, M.; LIVERSIDGE, J. ICAM-1 / LFA-1 interactions in T-lymphocyte activation and adhesion to cells of the blood-retina barrier in the rat. v. 1, p. 52–57, 1994.

MILANÉS-GUISADO, Y. et al. Absolute CD4+ T cell count overstate immune recovery assessed by CD4+/CD8+ ratio in HIV-infected patients on treatment. **PLoS ONE**, v. 13, n. 10, p. 1–14, 2018.

MILD, M. et al. Differences in molecular evolution between switch (R5 to R5X4/X4-tropic) and non-switch (R5-tropic only) HIV-1 populations during infection. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 10, n. 3, p. 356–364, 2010.

- MORANGUINHO, I.; VALENTE, S. T. Block-and-lock: New horizons for a cure for hiv-1. **Viruses**, v. 12, n. 12, 2020.
- MORSING, S. K. H. et al. ADAM10-mediated cleavage of ICAM-1 is involved in neutrophil transendothelial migration. **Cells**, v. 10, n. 2, p. 1–14, 2021.
- MYERS, S. A.; PROSE, N. S.; BARTLETT, J. A. Progress in the understanding of HIV infection: An overview. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 29, n. 1, p. 1–21, 1993.
- N, EUNSUNG MOURADIAN, M. M. Cell adhesion molecules and actin cytoskeleton at immune synapses and kinapses. **Bone**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2008a.
- N, EUNSUNG MOURADIAN, M. M. LFA-1-mediated T cell costimulation through increased localization of TCR/class II complexes to the cSMAC and exclusion of CD45 from the immunological synapse. **Bone**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2008b.
- NAGAOKA, T. et al. Delayed wound healing in the absence of intercellular adhesion molecule-1 or L-selectin expression. **American Journal of Pathology**, v. 157, n. 1, p. 237–247, 2000.
- NARANJO, J. et al. Thymic function impacts the peripheral CD4/CD8 ratio of HIV-infected subjects. **Jurnal Algoritma**, v. 12, n. 1, p. 579–587, 2016.
- NEKHAI, S.; JEANG, K. T. Transcriptional and post-transcriptional regulation of HIV-1 gene expression: role of cellular factors for Tat and Rev. **Future microbiology**, v. 1, p. 417–426, 2006.
- NYAMWEYA, S. et al. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. n. February, p. 221–240, 2013.
- OH, H. M. et al. Intermediate monomer-dimer equilibrium structure of native ICAM-1: Implication for enhanced cell adhesion. **Experimental Cell Research**, v. 317, n. 2, p. 163–172, 2011.
- PFLUGFELDER, S. C.; STERN, M.; ZHANG, S. LFA-1 / ICAM-1 Interaction as a Therapeutic. v. 33, n. 1, p. 5–12, 2017.
- PHILPOTT, J. R.; MINER, P. B. Antisense inhibition of ICAM-1 expression as therapy provides insight into basic inflammatory pathways through early experiences in IBD. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 8, n. 10, p. 1627–1632, 2008.
- PINKERTON, S. D. HIV Transmission rate modeling: A primer, review, and extension. **AIDS and Behavior**, v. 16, n. 4, p. 791–796, 2012.
- POSTLER, T. S.; DESROSIERS, R. C. The Tale of the Long Tail: the Cytoplasmic Domain of HIV-1 gp41. **Journal of Virology**, v. 87, n. 1, p. 2–15, 2013.
- 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.
- QUINN, T. C. Forty years of AIDS: A retrospective and the way forward. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 18, p. 1–4, 2021.
- RAMOS, N. T.; BULLARD, C. D.; BARNUM, R. S. ICAM-1: Isoforms and Phenotypes. **Bone**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2008.

REDMOND, A. M.; MCNAMARA, J. F. The road to eliminate mother-to-child HIV transmission & , && O caminho para eliminac , ão da transmissã vertical do HIV. **Jornal de Pediatria**, v. 91, n. 6, p. 509–511, 2015.

REGEV, O. et al. ICAM-1 on Breast Cancer Cells Suppresses Lung Metastasis but Is Dispensable for Tumor Growth and Killing by Cytotoxic T Cells. **Frontiers in Immunology**, v. 13, n. July, p. 1–19, 2022.

RHEE, S. Y.; SHAFER, R. W. Geographically-stratified HIV-1 group M pol subtype and circulating recombinant form sequences. **Scientific Data**, v. 5, n. July, p. 1–12, 2018.

ROBERTS, J. D.; BEBENEK, K.; KUNKEL, T. A. The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1. **Science**, v. 242, n. 4882, p. 1171–1173, 1988.

ROBLEDO, O. et al. ICAM-1 isoforms: Specific activity and sensitivity to cleavage by leukocyte elastase and cathepsin G. **European Journal of Immunology**, v. 33, n. 5, p. 1351–1360, 2003.

RODRIGUEZ-PLATA, M. T. et al. The infectious synapse formed between mature dendritic cells and CD4+ T cells is independent of the presence of the HIV-1 envelope glycoprotein. **Retrovirology**, v. 10, n. 1, p. 1–16, 2013.

ROEBUCK, K. A.; FINNEGAN, A. Regulation of intercellular adhesion molecule-1 (CD54) gene expression. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 66, n. 6, p. 876–888, 1999.

ROQUES, P. et al. Phylogenetic characteristics of three new HIV-1 N strains and implications for the origin of group N. **Aids**, v. 18, n. 10, p. 1371–1381, 2004.

ROWLAND-JONES, S. L. AIDS pathogenesis: what have two decades of HIV research taught us? v. 3, n. April, p. 3–8, 2003.

RUDNICKA, D. et al. Simultaneous Cell-to-Cell Transmission of Human Immunodeficiency Virus to Multiple Targets through Polysynapses □ †. v. 83, n. 12, p. 6234–6246, 2009.

SAAG, M. S. et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 16, p. 1651–1669, 2020.

SABA, H. F. et al. Characterising the progress in HIV / AIDS research in the Middle East and North Africa. p. 5–9, 2013.

SANDERS, R. W. et al. Differential Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 by Distinct Subsets of Effector Dendritic Cells. **Journal of Virology**, v. 76, n. 15, p. 7812–7821, 2002.

SANTIESTEBAN DÍAZ, Y. M.; ORLANDO-NARVÁEZ, S. A.; BALLESTER-ARNAL, R. Risk behaviors for HIV infection. a review of emerging trends. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 24, n. 4, p. 1417–1426, 2019.

SCHILTHUIS, M. et al. Lymphatic endothelial cells promote productive and latent HIV infection in resting CD4+ T cells. **Virology Journal**, v. 15, n. 1, p. 1–14, 2018.

SHAW, G. M.; HUNTER, E. HIV transmission. **Cold Spring Harbor Perspectives in**

Medicine, v. 2, n. 11, p. 1–23, 2012.

SHEN, A. et al. Endothelial Cell Stimulation Overcomes Restriction and Promotes Productive and Latent HIV-1 Infection of Resting CD4 + T Cells . **Journal of Virology**, v. 87, n. 17, p. 9768–9779, 2013.

SHEN, M. et al. Early antiretroviral therapy and potent second-line drugs could decrease HIV incidence of drug resistance. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 284, n. 1857, 2017.

SHIMAOKA, M. et al. Structures of the α L I domain and its complex with ICAM-1 reveal a shape-shifting pathway for integrin regulation. **Cell**, v. 112, n. 1, p. 99–111, 2003.

SHIMAOKA, M.; TAKAGI, J.; SPRINGER, T. A. Conformational regulation of integrin structure and function. **Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure**, v. 31, p. 485–516, 2002.

SHINN, P. et al. HIV-1 Integration in the Human Genome Favors Active Genes and Local Hotspots. v. 110, p. 521–529, 2002.

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, F. et al. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. **Nature Medicine**, v. 4, n. 9, p. 1032–1037, 1998.

SIVANAND. Neutrophil Interactions with Epithelial Expressed ICAM-1 Enhances Intestinal Mucosal Wound Healing R. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 3, p. 139–148, 2019a.

SIVANAND. A mechanistic overview of dendritic cell-mediated HIV-1 trans infection: the story so far. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 3, p. 139–148, 2019b.

SMITH, J. H.; WHITESIDE, A. The history of AIDS exceptionalism. **Journal of the International AIDS Society**, v. 13, n. 1, p. 47, 2010.

SOUSA, L. R. M. et al. Knowledge of PEP and PrEP among people living with HIV/aids in Brazil. **BMC Public Health**, v. 21, n. 1, p. 1–9, 2021.

STARLING, S.; JOLLY, C. LFA-1 Engagement Triggers T Cell Polarization at the HIV-1. v. 90, n. 21, p. 9841–9854, 2016.

STAUNTON, D. E. et al. Primary structure of ICAM-1 demonstrates interaction between members of the immunoglobulin and integrin supergene families. **Cell**, v. 52, n. 6, p. 925–933, 1988.

SU, L. et al. Identification of HIV-1 Determinants for Replication in Vivo. v. 52, n. 227, p. 45–52, 1997.

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

TARDIF, M. R.; TREMBLAY, M. J. Presence of Host ICAM-1 in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Virions Increases Productive Infection of CD4 + T Lymphocytes by Favoring Cytosolic Delivery of Viral Material . **Journal of Virology**, v. 77, n. 22, p. 12299–12309, 2003.

TARDIF, R.; TREMBLAY, M. J. LFA-1 Is a Key Determinant for Preferential Infection of Memory CD4⁺ T Cells by Human Immunodeficiency Virus Type 1. v. 79, n. 21, p. 13714–13724, 2005.

TAYLOR, L. E.; SWAN, T.; MATTHEWS, G. V. Management of Hepatitis C Virus / HIV Coinfection Among People Who Use Drugs in the Era of Direct-Acting Antiviral – Based Therapy. v. 57, n. Suppl 2, p. 118–124, 2013.

THEYS, K. et al. The impact of HIV-1 within-host evolution on transmission dynamics. **Current Opinion in Virology**, v. 28, p. 92–101, 2018.

THORLUND, K. et al. Landscape review of current HIV ‘kick and kill’ cure research - some kicking , not enough killing. p. 1–12, 2017.

THORN, R. M. et al. Enzyme Immunoassay Using a Novel Recombinant Polypeptide To Detect Human Immunodeficiency Virus env Antibody. v. 25, n. 7, p. 1207–1212, 1987.

THOUEILLE, P. et al. Long-acting antiretrovirals: A new era for the management and prevention of HIV infection. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 77, n. 2, p. 290–302, 2022.

TIE, Y. et al. Critical differences in HIV-1 and HIV-2 protease specificity for clinical inhibitors. **Protein Science**, v. 21, n. 3, p. 339–350, 2012.

TINCATI, C. et al. Is weak CD4⁺ gain in the course of suppressive combination antiretroviral therapy for HIV infection a current clinical challenge? A case report and brief review of the literature. **BMC infectious diseases**, v. 18, n. 1, p. 8, 2018.

URLAUB, D. et al. LFA-1 Activation in NK Cells and Their Subsets: Influence of Receptors, Maturation, and Cytokine Stimulation. **The Journal of Immunology**, v. 198, n. 5, p. 1944–1951, 2017.

UTAY, N. S.; HUNT, P. W. Role of immune activation in progression to AIDS. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 11, n. 2, p. 131–137, 2016.

VALLARI, A. et al. Confirmation of Putative HIV-1 Group P in Cameroon. **Journal of Virology**, v. 85, n. 3, p. 1403–1407, 2011.

VAN LELYVELD, S. F. L. et al. Long-term complications in patients with poor immunological recovery despite virological successful HAART in Dutch ATHENA cohort. **Aids**, v. 26, n. 4, p. 465–474, 2012.

VASILIVER-SHAMIS, G. et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Envelope gp120 Induces a Stop Signal and Virological Synapse Formation in Noninfected CD4⁺ T Cells . **Journal of Virology**, v. 82, n. 19, p. 9445–9457, 2008.

VERHOFSTEDE, C.; NIJHUIS, M.; VANDEKERCKHOVE, L. Correlation of coreceptor usage and disease progression. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 7, n. 5, p. 432–439, 2012.

VIARD, J. P. et al. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: Evidence from the EuroSIDA study. **Journal of Infectious Diseases**, v. 183, n. 8, p. 1290–1294, 2001.

VOLMINK, J.; MARAIS, B. HIV and AIDS HIV : mother-to-child transmission Search date January 2007 HIV and AIDS HIV : mother-to-child transmission. n. January 2007,

p. 1–21, 2008.

WALLET, M. A. et al. Increased inflammation but similar physical composition and function in older-aged, HIV-1 infected subjects. **BMC Immunology**, v. 16, n. 1, p. 1–11, 2015.

WALLING, B. L. et al. LFA-1 in T Cell Migration and Differentiation. v. 9, n. May, 2018.

WANG, Y. et al. LFA-1 Affinity Regulation Is Necessary for the Activation and Proliferation of Naive T Cells * □. v. 284, n. 19, p. 12645–12653, 2009.

WANG, Y. et al. Hypomethylation and overexpression of ITGAL (CD11a) in CD4 + T cells in systemic sclerosis. p. 1–12, 2014.

WEE, H. et al. ICAM-1/LFA-1 interaction contributes to the induction of endothelial cell-cell separation: Implication for enhanced leukocyte diapedesis. **Experimental and Molecular Medicine**, v. 41, n. 5, p. 341–348, 2009.

WEITZ-SCHMIDT, G. et al. Improved lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) inhibition by statin derivatives: Molecular basis determined by X-ray analysis and monitoring of LFA-1 conformational changes in vitro and ex vivo. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 45, p. 46764–46771, 2004.

WHITE, J. M. et al. Structures and Mechanisms of Viral Membrane Fusion Proteins. **Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology**, v. 43, n. 3, p. 189–219, 2008.

WIESOLEK, H. L. et al. Intercellular Adhesion Molecule 1 Functions as an Efferocytosis Receptor in Inflammatory Macrophages. **American Journal of Pathology**, v. 190, n. 4, p. 874–885, 2020.

WIJTING, I. E. A. et al. Predictors of virological failure in HIV-1-infected patients switching to dolutegravir maintenance monotherapy. **HIV Medicine**, v. 20, n. 1, p. 63–68, 2019.

WOJCIKIEWICZ, E. P. et al. LFA-1 binding destabilizes the JAM-A homophilic interaction during leukocyte transmigration. **Biophysical Journal**, v. 96, n. 1, p. 285–293, 2009.

YANG, X. et al. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 107, n. 4, p. 597–612, 2020a.

YANG, X. et al. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders. **Journal of Leukocyte Biology**, n. August 2019, p. 597–612, 2020b.

YANG, Y. et al. Immune-Associated Gene Signatures and Subtypes to Predict the Progression of Atherosclerotic Plaques Based on Machine Learning. v. 13, n. April, p. 1–15, 2022.

YU, X.; SHANG, H.; JIANG, Y. ICAM-1 in HIV infection and underlying mechanisms. **Cytokine**, v. 125, n. 155, p. 154830, 2020.

ZHANG, J. et al. ITGAL as a Prognostic Biomarker Correlated With Immune Infiltrates in Gastric Cancer. v. 10, n. March, p. 1–15, 2022.

ZHANG, J.; CRUMPACKER, C. HIV UTR, LTR, and Epigenetic Immunity. **Viruses**, v. 14, n. 5, 2022.

ZHANG, X. Q.; HONG, X. J.; BAI, X. J. Susceptibility to active decompensated cirrhosis is associated with polymorphisms of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in chronic HBV carriers. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 15, n. 3, p. 173–178, 2008.

Anexo A – 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

Antonio Victor Campos Coelho

Local de trabalho: Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA)

Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife, PE. CEP: 50670-901. Telefone: 2101-2542

antonio.victor@ufpe.br

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

Convidamos você a participar de uma pesquisa que estamos realizando sobre diferenças genéticas envolvidas no comportamento do HIV no organismo. Algumas pessoas combatem melhor o vírus que outras durante a infecção; outras respondem melhor à terapia com os antirretrovirais. Além disso, algumas crianças adquirem o vírus durante o parto ou amamentação (transmissão vertical), enquanto outras não. Estamos fazendo essa pesquisa para tentar descobrir se diferenças genéticas expliquem essa diferença entre as pessoas convivendo com o HIV e pretendemos recrutar 400 voluntários ao todo. 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 obterá 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. 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 da amostra de sangue coletada, e concordo que os dados obtidos sejam utilizados para pesquisa. Declaro que fui informado (a) pela equipe do pesquisador Sergio Crovella 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	Assinatura da Testemunha
Assinatura do Pesquisador Responsável	
Número do prontuário	Código de amostra
Inclusão no Braço (Transmissão vertical do HIV) C do estudo?	

SIM ()	NÃO ()
Se SIM, aplicar o termo de assentimento para a coleta do (a) filho (a) da paciente.	

Anexo B – QUESTIONÁRIOS E FORMULÁRIOS DE ACOMPANHAMENTO

FORMULÁRIO A – RECRUTAMENTO: COLETA DADOS CLÍNICOS

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

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

2.

2. Informações clínicas e epidemiológicas

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? _____		Se SIM, quantas un. por semana? _____	
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.

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	
Idade de Início da vida sexual	Data de diagnóstico de infecção pelo HIV	
Possui parceiro(a) fixo(a)?		
SIM ()	NÃO (SOLTEIRO(A)) ()	MÚLTIPLOS PARCEIROS(AS) ()
O paciente é usuário de drogas?	SIM () Qual? _____	NÃO ()

4.

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 ()

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.

5. Coinfecções, infecções oportunistas e doenças definidoras de AIDS (ver no prontuário)

				Datas
Sorologia para Hepatite B?	POS ()	NEG ()	IGN ()	
Sorologia para Hepatite C?	POS ()	NEG ()	IGN ()	
Se SIM, tratamento para Hepatite C?	SIM ()	NÃO ()	IGN ()	
Qual esquema?				

6.

				Datas
Tuberculose?	POS ()	NEG ()	IGN ()	
Se SIM, estado da infecção:	ATIVA ()	LATENTE ()	IGN ()	
Está em tratamento?	SIM ()	NÃO ()	IGN ()	
Qual esquema?				

Doenças definidora de AIDS?	
() Candidíase oral	() Candidíase do esôfago
() Febre ou diarreia por 1 mês ou mais	() Demência pela AIDS
() Herpes simples por 1 mês ou mais	() Herpes zoster
() Infecção pelo CMV	() Perda de peso acentuada
() Pneumonia	() Toxoplasmose

FORMULÁRIO B – ACOMPANHAMENTO: REVISÃO DE DADOS CLÍNICOS

NOME	CÓDIGO	PÁGINA

1. Informações clínicas e epidemiológicas

1.1 Peso e altura

	Datas	Peso (kg)	Altura (m)
1			
2			
3			
4			

1.2 Fumo e etilismo

	Datas	Fumo	Etilismo
1		SIM () NÃO ()	SIM () NÃO ()
2		SIM () NÃO ()	SIM () NÃO ()
3		SIM () NÃO ()	SIM () NÃO ()
4		SIM () NÃO ()	SIM () NÃO ()

Se **SIM**, indique quantas unidades são consumidas:

	Datas	Fumo (cigarros por dia)	Etilismo (unidades por semana)
1			
2			
3			
4			

1.1.1. Comorbidades. Se houver mudança de status, indicar a data

Comorbidade	Status	Datas
Desordem Psiquiátricas		
Doença autoimune		
Doença cardiovascular		
Diabetes		

Doença renal		
Doença de fígado		
Osteoporose		

1.1.2.

2. Infecção pelo HIV

2.1 Parceiros sexuais

Possui parceiro(a) fixo(a)?		
SIM ()	NÃO (SOLTEIRO(A)) ()	MÚLTIPLOS PARCEIROS(AS) ()

2.2 Gravidez e HIV

	Datas	Se a paciente for mulher, ela está atualmente grávida?	
1		SIM () Mês de gestação: _____	NÃO ()
2		SIM () Mês de gestação: _____	NÃO ()
3		SIM () Mês de gestação: _____	NÃO ()
4		SIM () Mês de gestação: _____	NÃO ()

Se alguma resposta for SIM durante o período de acompanhamento, qual o estado sorológico da(s) criança(s)?					Data de Nascimento
Filho1	Sexo M () F ()	POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()	
Filho2	Sexo M () F ()	POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()	
Filho3	Sexo M () F ()	POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()	
Filho4	Sexo M () F ()	POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()	

3. Se iniciou tratamento antirretroviral, indique a seguir, bem como eventuais efeitos adversos aos medicamentos

Esquema	Data de início

4.

FORMULÁRIO C – ACOMPANHAMENTO DE EXAMES

NOME	CÓDIGO	PÁGINA

4. Coinfecções, infecções oportunistas e doenças definidoras de AIDS

4.1 Sorologia de hepatites virais

Sorologia para Hepatite B			Datas	
POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()		1
POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()		2
POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()		3
POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()		4

Sorologia para Hepatite C			Datas	
POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()		1
POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()		2
POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()		3
POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()		4

Se POSITIVO, está em tratamento contra a hepatite C?		
SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()

Esquema	Data de início	Adesão (%)	Data de troca	Motivo da troca
1				
2				
3				
4				

4.2 Infecção por Tuberculose

Infecção por tuberculose			Datas	
POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()		1
POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()		2
POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()		3

POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()		4
--------------	--------------	--------------	--	---

Se POSITIVO, está tratamento contra a tuberculose?		
SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()

Esquema	Data de início	Adesão (%)	Data de troca	Motivo da troca
1				
2				
3				

4.3 Doenças definidoras de AIDS (Se houver mudança de status, indicar a data)

Doença	Status	Data
Candidíase oral		
Febre ou diarreia por 1 mês ou mais		
Herpes simples por 1 mês ou mais		
Infecção pelo CMV		
Pneumonia		
Candidíase do esôfago		
Demência pela AIDS		
Perda de peso acentuada		
Toxoplasmose		

5. Acompanhamento de carga viral e contagem de linfócitos

Nº	DATA	CV	LOG ₁₀ (CV)	CD4+	CD4+ (%)	CD8+	CD8+ (%)	CD45+
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								

9								
10								
11								
12								

6.

6. Medição de adesão ao tratamento anti-HIV CÓDIGO DE AMOSTRA:

Prescrição Nº	Esquema 1	Esquema 2	Esquema 3	Esquema 4	Esquema 5	Esquema 6
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						

7.

7. Controle de esquemas e trocas

Esquema	Data de início	Adesão (%)	Data de troca	Motivo da troca
1				
2				
3				
4				
5				
6				

8.