



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO RIO GRANDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**RESISTÊNCIA TRANSMITIDA DO HIV-1 AOS ANTIRRETROVIRAIS EM  
UM CENTRO DE REFERÊNCIA PARA HIV/AIDS NO EXTREMO SUL DO  
BRASIL**

**Núbia Rejane Goulart Oliveira**

Rio Grande, 2025

O48r

Oliveira, Núbia Rejane Goulart

Resistência transmitida do HIV-1 aos antirretrovirais em um centro de referência para HIV/AIDS no extremo sul do Brasil / Núbia Rejane Goulart Oliveira. – 2025.

72 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2025.

Orientadora: Dr<sup>a</sup>. Vanusa Pousada da Hora.

Coorientador: Dr<sup>a</sup>. Luísa Dias da Mota.

1. Ciências da Saúde. 2. Epidemiologia 3. HIV. 4. Mutação.  
I. Hora, Vanusa Pousada da. II. Mota, Luísa Dias da. III. Título.

CDU 61



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO RIO GRANDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**RESISTÊNCIA TRANSMITIDA DO HIV-1 AOS ANTIRRETROVIRAIS EM  
UM CENTRO DE REFERÊNCIA PARA HIV/AIDS NO EXTREMO SUL DO  
BRASIL**

**Núbia Rejane Goulart Oliveira**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Orientadora:** Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Vanusa Pousada da Hora

**Coorientadora:** Dr<sup>ª</sup>. Luísa Dias da Mota

Rio Grande, 2025

Núbia Rejane Goulart Oliveira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**RESISTÊNCIA TRANSMITIDA DO HIV-1 AOS ANTIRRETROVIRAIS EM  
UM CENTRO DE REFERÊNCIA PARA HIV/AIDS NO EXTREMO SUL DO  
BRASIL**

**Banca Examinadora**

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Vanusa Pousada da Hora (Presidente da Banca)

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Ines Shadock (Titular - Alemanha)

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Rossana Patrícia Basso ( Suplente - FURG)

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Melissa O. Xavier (Titular - FURG)

Rio Grande, 2025

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus e a Nossa Senhora Aparecida (Cidinha), por me iluminarem, guiarem e protegerem em todos os dias de minha vida.

À minha orientadora Prof<sup>ª</sup>. Dra. Vanusa Pousada da Hora, pelos ensinamentos, profissionalismo, disponibilidade e amizade ao longo dessa jornada.

À minha coorientadora Dra. Luísa Dias da Mota, por sua incansável ajuda, apoio, companheirismo e incentivo para me lançar nesse desafio.

Ao serviço de atendimento especializado em infectologia HU-FURG-EBSERH (SAE Infectologia), agradeço a todos os colaboradores que contribuíram com a pesquisa, em especial à Dra. Jussara Maria Silveira, Dra. Rossana Patrícia Basso e a enfermeira Tatiane Alonso Arrieche, profissionais ímpares que agradeço pelo conhecimento compartilhado.

Aos meus colegas do Núcleo Interdisciplinar de Virologia e Imunologia-FURG (NIVI), pela troca de conhecimentos.

Aos queridos colaboradores, Luísa, Miriã, Augusta, Jéssica, Marilda, Laís e Paula do Laboratório de Apoio e Diagnóstico em Infectologia do HU-FURG-EBSERH (LADI), pela troca diária de experiências, parceria de trabalho e de vida.

Aos meus amores Marco, Nicolás e Nicole, por todo o apoio. Amo vocês!

À minha mãe Maria Teresa, guerreira incansável pela vida e meu saudoso pai Assis, que me ensinaram a ser forte, resiliente e corajosa.

*Talvez não tenha conseguido fazer o melhor,  
mas lutei para que o melhor fosse feito. Não  
sou o que deveria ser, mas graças à Deus,  
não sou o que era antes.*  
*- Martin Luther King*

## RESUMO

A chamada resistência transmitida ou também denominada resistência primária (RTD) caracteriza-se pela infecção por cepas virais já resistentes do vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1) em indivíduos sem histórico de tratamento. Esta condição representa um importante desafio para a saúde pública, uma vez que pode comprometer a eficácia dos regimes terapêuticos de primeira linha. A RTD aos antirretrovirais (ARVs) é uma realidade que vêm crescendo ao longo do tempo devido a exposição crescente a estes medicamentos. Apesar dos inquestionáveis resultados benéficos da terapia antirretroviral (TARV), a seleção de variantes com mutações de resistência e sua disseminação para os indivíduos ainda sem experimentação terapêutica contribui negativamente no manejo e sucesso terapêutico dos pacientes. Posto que esses indivíduos com infecção recente têm sido fortemente relacionados ao surgimento de novos casos, além de veicularem com maior probabilidade variantes virais resistentes. O objetivo deste estudo foi identificar a situação epidemiológica atual relacionada a RTD, classe de ARV e mutações envolvidas e subtipos virais do HIV-1 circulantes. Foram analisados 210 pacientes, maiores de 18 anos, com infecção recente pelo HIV-1 e indicação de genotipagem primária pelo protocolo do Ministério da Saúde, atendidos pelo serviço de Infectologia do HU-FURG-EBSERH do Hospital Universitário Miguel Riêt Correa Jr. Tratou-se de um estudo transversal retrospectivo entre janeiro de 2013 a dezembro de 2023, o qual analisou dados de genotipagem primária do HIV-1 contidos nos prontuários eletrônicos dos pacientes. A prevalência geral de RTD foi de 12,4%. Ocorreu um maior predomínio de mutações nos inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTR) (11,42%), seguida de inibidores de protease (IP) (1.9%). Não foram encontradas mutações em inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (INTR). As prevalências dos subtipos do HIV-1 encontradas foram: subtipo C (70.5%), seguido de B (20.9%), F1 (4.3%) e Recombinantes (4.3%). O subtipo F1 foi associado como fator de proteção para RTD frente aos outros subtipos encontrados (B, C e Recombinantes). Ao final deste estudo, pode-se identificar que a cidade do Rio Grande apresenta nível moderado de RTD, sendo a mutação K103N a responsável pela maioria dos casos. O subtipo do HIV-1 de maior expressão segue sendo o subtipo C, com tendência estável de circulação nos últimos anos, seguido pelos subtipos B, F1 e Recombinantes, também com tendência estável de circulação. O subtipo F1 parece atuar como fator de proteção para RTD frente aos subtipos B, C e recombinantes. A substituição de esquemas terapêuticos contendo deve ser uma prioridade, assim como o monitoramento e investigação da resistência primária aos inibidores de integrase (II), para que sejam preservados os regimes contendo o Dolutegravir. Pesquisas relacionadas a esse tema contribuem para a vigilância e compreensão da resistência aos ARV em PVHIV, bem como para o monitoramento dos subtipos do HIV-1 circulantes na região, auxiliando na melhor conduta terapêutica e manejo dos pacientes.

Palavras-chave: Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1, Resistência primária, mutações, subtipos, epidemiologia do HIV-1.

## ABSTRACT

Transmitted resistance, also known as primary resistance (DRT), is characterized by recent infection with already resistant HIV-1 viral strains in individuals with no history of treatment. This condition represents a major challenge for public health, since it can compromise the efficacy of first-line therapeutic regimens. DRT to ARVs is a reality that has been growing over time due to increasing exposure to these drugs. Despite the unquestionable beneficial results of ART, the selection of variants with resistance mutations and their dissemination to individuals not yet undergoing therapeutic trials negatively contributes to the management and therapeutic success of patients. Since these individuals with recent infection have been considered to be largely responsible for the emergence of new cases, in addition to being more likely to carry resistant viral variants, the objective of this study was to identify the current epidemiological situation related to DRT, ARV class and mutations involved, and circulating HIV-1 viral subtypes. We analyzed 210 patients, aged 18 years or older, with recent HIV-1 infection and indication for primary genotyping according to the protocol of the Ministry of Health, treated by the Infectious Diseases Service of HU-FURG-EBSERH of the Miguel Riêt Correa Jr. University Hospital. This was a retrospective cross-sectional study, which analyzed primary HIV-1 genotyping data contained in the patients' electronic medical records. The overall prevalence of RTD was 12.4%. There was a greater predominance of mutations in NNRTIs (11.42%), followed by IP (1.9%). No mutations were found in NRTIs. The prevalence of HIV-1 subtypes found were: subtype C (70.5%), followed by B (20.9%), F1 (4.3%) and Recombinant (4.3%). The F1 subtype was associated as a protective factor for RTD compared to the other subtypes found (B, C and Recombinant). At the end of this study, it was possible to identify that the city of Rio Grande has a moderate level of RTD, with the K103N mutation being responsible for most cases. The most expressed HIV-1 subtype continues to be subtype C, with a stable circulation trend in recent years, followed by subtypes B, F1 and Recombinant, also with a stable circulation trend. Subtype F1 appears to act as a protective factor for RTD against subtypes B, C and recombinants. The replacement of therapeutic regimens containing NNRTIs should be a priority, as well as the monitoring and investigation of primary resistance to II, so that regimens containing DTG are preserved.

**Keywords:** HIV-1 infection, Transmitted resistance, Primary resistance

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Principais marcos históricos do HIV/aids.....	18
<b>Figura 2</b> - Partícula viral do HIV.....	21
<b>Figura 3</b> - Estrutura genômica do HIV e suas proteínas.....	22
<b>Figura 4</b> - Mecanismo de entrada da partícula viral na célula do hospedeiro.....	23
<b>Figura 5</b> - Ciclo de replicação do HIV-1.....	24
<b>Figura 6</b> - Evolução clínica da infecção pelo HIV.....	26
<b>Figura 7</b> - Distribuição dos principais subtipos do HIV-1 prevalentes no Brasil.....	31
<b>Figura 8</b> - Etapas do ciclo replicativo do HIV em que atuam os antirretrovirais disponíveis.....	32
<b>Figura 9</b> - Lista de Mutações RTD ao HIV.....	36

## LISTA DE FIGURAS – MANUSCRITO

- Figura 1A** - Gráfico linha de tendência que ilustra a porcentagem (%) dos subtipos do HIV-1 estratificados por ano (2013 a 2023).....54
- Figura 1B** - Gráfico em barras que ilustra a porcentagem (%) dos subtipos do HIV-1 estratificados e pelos diferentes grupos de indicação de genotipagem (coinfectados com tuberculose, infectados pelo parceiro HIV-1 positivo, gestantes e usuários de PrEP).....55

## LISTA DE TABELAS - MANUSCRITO

<b>Tabela 1</b> - Características gerais da população estudada, estratificados pela presença de RTD no período entre janeiro de 2013 a dezembro de 2023.....	48
<b>Tabela 2</b> - Razões de prevalência ajustada entre a RTD e possíveis fatores associados.....	49
<b>Tabela 3</b> - Características gerais da população estudada com resistência transmitida identificada.....	51
<b>Tabela 4</b> - Frequências e prevalências das classes de ARV e mutações de RTD.....	53

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida ARV – Antirretroviral  
AZT - 3'-azido-2',3'-didesoxitimidina CCR5 - Receptor beta quimiocina  
CRF - Formas Recombinantes Circulantes (Circulating Recombinant Forms) CV -  
Carga viral  
CXCR4 - Receptor alfa quimiocina  
Ebserh - Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares ELISA - *Enzyme Like Immuno  
Sorbent Assay*  
FDA - *Food and Drug Administration*  
FURG - Universidade Federal do Rio Grande  
HAART - Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (Highly active antiretroviral therapy)  
HIV - *Human Immunodeficiency Virus* - vírus da imunodeficiência humana  
HSH - Homens que fazem sexo com homens  
HU-FURG - Hospital Universitário Miguel Riêt Corrêa Jr. I=I - Indetectável =  
intransmissível  
IF - Inibidores de fusão  
II - Inibidores de integrase INT - Integrase  
INTR - Inibidores nucleosídicos/nucleotídico da transcriptase reversa INNTR -  
Inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa  
IP - Inibidores de protease LTCD4+ - Linfócito T CD4+ LTR - *Long terminal repeats*  
MS - Ministério da Saúde  
MRG - Médico referência em genotipagem NIH - *National Institute of Health*  
OMS - Organização Mundial da Saúde  
PCDT - Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas PEP - Profilaxia pós-exposição  
PR - Protease  
PrEP - Profilaxia pré-exposição

PVHIV - Pessoa vivendo com HIV RENAGENO - Rede Nacional de Genotipagem

RNA<sub>m</sub> - RNA mensageiro

RS - Rio Grande do Sul

RT - Resistência transmitida

SAE INFECTOLOGIA - Serviço de Atendimento Especializado em Infectologia SIV -

*Simian immunodeficiency virus*

SUS - Sistema Único de Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido TR - Transcriptase reversa

UNAIDS - *Joint United Nations Programme on HIV/aids*

WHO - *World Health Organizati*

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>14</b>
1.1 Histórico do HIV/aids.....	14
1.2 Epidemiologia do HIV/aids.....	18
1.3 HIV: estrutura viral.....	21
1.4 HIV: ciclo replicativo.....	22
1.5 Infecção pelo HIV: história natural.....	25
1.6 HIV: diversidade genética.....	27
1.7 Tratamento antirretroviral.....	31
1.8 Resistência aos antirretrovirais.....	34
1.9 Resistência primária ou transmitida.....	35
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>43</b>
2.1 Objetivo geral.....	43
2.2 Objetivos específicos.....	43
<b>3. MANUSCRITO- RESISTÊNCIA TRANSMITIDA DO HIV-1 AOS ANTIRRETROVIRAIS: FREQUÊNCIA, MUTAÇÕES E SUBTIPOS VIRAIS CIRCULANTES EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA HIV/AIDS NO EXTREMO SUL DO BRASIL.....</b>	<b>44</b>
3.1 Resumo.....	45
3.2 Introdução.....	46
3.3 Materiais e Métodos.....	46
3.4 Resultados.....	47
3.5 Discussão.....	55
3.6 Agradecimentos.....	59
3.7 Referências.....	59
<b>4. CONCLUSÕES.....</b>	<b>61</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>62</b>
<b>6. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>62</b>

## 1. INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A disponibilidade da terapia antirretroviral combinada (TARV) resultou em uma redução significativa da morbimortalidade associada à síndrome da imunodeficiência adquirida (aids). Entretanto, a disseminação da TARV levou a emergência de mutações de resistência aos antirretrovirais, documentada ainda nos anos 90 logo após a introdução da monoterapia com zidovudina (AZT) (Japour *et al.*, 1995). A supressão viral ineficiente durante a TARV é o principal fator para a seleção de variantes resistentes do vírus da imunodeficiência humana (HIV), o que se chama de resistência secundária ou adquirida. Além disso, as cepas resistentes do vírus podem ser transmitidas a novos hospedeiros, fenômeno conhecido como resistência primária ou transmitida ao HIV (RTD). A RTD pode afetar negativamente o desfecho virológico do primeiro tratamento de pacientes virgens de tratamento (Booth; Geretti, 2007). Assim, a identificação precoce e o tratamento adequado desses indivíduos trazem benefícios para a saúde pessoal e coletiva, além de ajudarem a interromper a cadeia epidemiológica. Sendo assim, estudos sobre as características virais de indivíduos recém-infectados são relevantes para gerar informações que subsidiem intervenções por profissionais e gestores da saúde. A cidade do Rio Grande conta com um Hospital Universitário, sendo a Infectologia um dos serviços de referência local e para outros municípios vizinhos. Contudo dados sobre RTD locais foram obtidos apenas de um estudo em 2011, assim como, o último estudo que investigou o perfil dos subtipos virais ocorreu em amostras coletadas e analisadas entre 2016 e 2017, por Alves e colaboradores (Santos *et al.*, 2011; Alves *et al.*, 2019). Frente a isso, um estudo que avalie a resistência transmitida aos ARVs e fatores associados em PVHIV da região torna-se necessário para avaliar o cenário atual e gerar subsídios que auxiliem na tomada de decisões clínicas e epidemiológicas.

Dessa forma, o presente estudo buscou identificar a situação epidemiológica atual relacionada a RTD, classe de ARV, mutações envolvidas e subtipos virais do HIV-1, circulantes no município do Rio Grande, que apresenta um papel relevante na epidemiologia do HIV no Brasil.

### 1.1 Histórico do HIV/aids

Em 1981, nos Estados Unidos, surgiram os primeiros relatos de indivíduos jovens, homossexuais, que apresentavam um tipo específico de câncer de pele, conhecido como

Sarcoma de Kaposi (SK) e/ou pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii*. Os pesquisadores observaram que se tratava de uma nova doença, com origem desconhecida, que levava o indivíduo a uma imunodeficiência severa, denominada posteriormente de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids, do inglês: AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) (Gottlieb *et al.*, 1981).

Pelo fato de ter sido detectada em homens que faziam sexo com homens (HSH), criou-se um estigma sob a doença, e assim foi inicialmente associada exclusivamente a este grupo, chegando até mesmo a ser denominada de “câncer gay”. As ocorrências se estenderam a outros grupos, como usuários de drogas injetáveis, hemofílicos, crianças, profissionais de saúde e heterossexuais, havendo o entendimento de que se tratava de uma doença infecciosa de origem viral, com tropismo pelos linfócitos T CD4+ e com capacidade de disseminação na população em geral (Curran; Jaffe, 2011).

Em 1983, foi isolado o agente causador da doença por Françoise Barré-Sinoussi e colaboradores, no Instituto Pasteur na França (Barré-sinoussi *et al.*, 1983). Outros grupos independentes também isolaram o mesmo agente etiológico, o que originou diversas nomenclaturas na época. Em 1986 o Comitê Internacional de Taxonomia dos Vírus estabeleceu uma nomenclatura única para o vírus identificado, sendo então denominado vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês: *human immunodeficiency virus*) (Barré-sinoussi *et al.*, 1983; Coffin *et al.*, 1986).

Em 1985 a sequência nucleotídica do HIV foi descrita. Foi evidenciado que este agente viral era derivado do vírus da imunodeficiência símia (SIV, do inglês: *simian immunodeficiency virus*) e tratava-se de uma zoonose (Sharp; Hahn, 2010; Locatelli; Peeters, 2012). A partir da semelhança molecular entre os genomas do HIV e do SIV surgiu a “teoria do caçador”, a mais aceita pelos cientistas. Esta teoria sugere que as práticas de caça e o costume de comer carne de chimpanzés e outros primatas não humanos teria possibilitado a transmissão zoonótica do SIV ao homem. Posteriormente, ao sofrer mutações chegou à estrutura do HIV (Grmek, 1995). Ainda em 1985, foi desenvolvido o primeiro teste sorológico por ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) para diagnóstico do HIV (Branson, 2007).

Em 1986, embora da mesma família, foi isolado um tipo diferente de vírus HIV, nomeado HIV-2 (vírus da imunodeficiência humana do tipo 2), encontrado mais ao oeste da África (Prusiner, 2002). Ainda no mesmo ano, o AZT (3'-azido-2',3'-didesoxitimidina), também conhecido por azidotimidina ou zidovudina, originalmente

sintetizado como um antineoplásico, foi aprovado pelo órgão norte-americano de controle sobre produtos farmacêuticos FDA (*Food and Drug Administration*) para uso antiviral. O AZT é um inibidor da enzima transcriptase reversa do HIV. Essa descoberta abriu novas perspectivas para o tratamento e pesquisas sobre antirretrovirais (ARV) (De Souza; De Almeida, 2003).

Após a aprovação do primeiro inibidor de protease do HIV em 1995, a terapia antirretroviral passou a ser mais eficaz, dando origem a uma nova era de tratamento através da TARV combinada (Gulick *et al.*, 1997; Palella *et al.*, 1998). No ano de 1999 a profilaxia pós exposição (PEP) começou a ser adotada no Brasil somente nos casos de prevenção da transmissão vertical, acidentes ocupacionais e violência sexual. A partir de 2008 foi implementada para exposição sexual consentida (Brasil, 2023a).

Em 2002, o Ministério da Saúde implantou no Brasil um sistema de avaliação e monitoramento da resistência viral ao uso dos medicamentos ARV, através de testes de resistência, pelo sistema único de saúde (SUS) (Brasil, 2023a). Em 2009, a Organização Mundial de Saúde (OMS) passou a adotar uma listagem de mutações denominada *Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug Resistance: 2009 Update*, publicado no artigo de Bennett e colaboradores (2009).

Outro marco histórico foi em 2012, quando a Sociedade Internacional Antiviral (IAS, do inglês: *International Antiviral Society*) passou a recomendar o início do tratamento a partir de um diagnóstico positivo para o HIV, independente da contagem de células linfócitos T CD4+ (CD4+) (Günthard *et al.*, 2014). Anteriormente, o tratamento era iniciado quando a contagem de células TCD4+ estivesse abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup>. Em 2013, o Ministério da Saúde (MS) brasileiro implementou essa recomendação no país (Brasil, 2017).

Além dos avanços relacionados ao tratamento, iniciou-se a conscientização em relação à prevenção ao HIV, visando a diminuição da transmissão do vírus. Durante muitos anos o preservativo foi a principal forma de prevenção efetiva. Com o passar dos anos, diferentes métodos de prevenção foram desenvolvidos. Entre os principais, destacam-se a profilaxia pré-exposição (PrEP) e a profilaxia pós-exposição (PEP), essa adotada desde 1999 (Brasil, 2023b).

Em 2015, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou que a PrEP oral diária baseada em Tenofovir fosse incluída como parte de um pacote abrangente de prevenção do HIV para indivíduos com risco substancial de exposição ao HIV. Em 2017,

a PrEP começou a ser distribuída pelo SUS no Brasil (WHO, 2015; Brasil, 2023b).

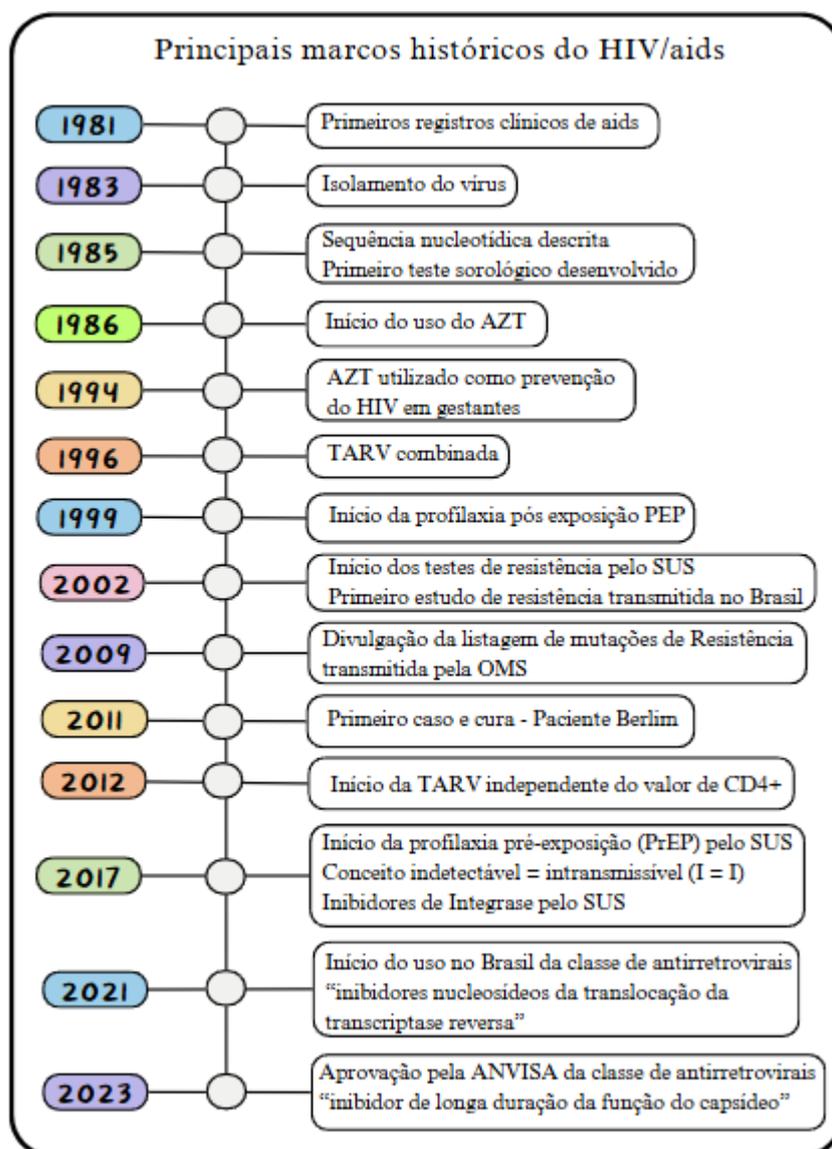
Ainda em 2017, o conceito I=I (indetectável = intransmissível) foi adotado. Este conceito baseia-se em que as pessoas vivendo com HIV (PVHIV) em tratamento e com carga viral abaixo de 200 cópias não transmitem o HIV através de relações sexuais sem preservativos. Este conceito foi adotado no intuito de reduzir o estigma da doença (Cohen *et al.*, 2016; Brasil, 2023b).

Em 2017 a OMS elaborou o Plano de Ação Global sobre a resistência aos medicamentos contra o HIV e salientou que as pesquisas sobre este tema são fundamentais para o desenvolvimento e vigilância da resistência aos fármacos. A partir disso, surgiram novas classes de medicamentos ARV. Em 2017 os inibidores de integrase foram introduzidos na prática clínica e incorporados no SUS (WHO, 2017).

Embora ainda em fase experimental, surgiram duas novas classes de ARV, sendo elas: inibidores da translocação da transcriptase reversa de nucleosídeos e inibidores de longa duração da função do capsídeo. Em 2021 surgiram os inibidores da translocação da transcriptase reversa de nucleosídeos, representado pelo Islatravir (Pons-Faudo *et al.*, 2024). Em 2023 surgiram os inibidores de longa duração da função do capsídeo, classe representada pelo Lenacapavir, que parece ter a vantagem em não apresentar resistência cruzada com outros antirretrovirais. Ambas as classes impedem a replicação do vírus a partir de múltiplos mecanismos de ação (Segal-Maurer *et al.*, 2022; Brizzi *et al.*, 2023).

Após mais de 40 anos de pandemia do HIV/aids no mundo, até o momento, seis casos de cura já foram descritos, em que ocorreu a remissão do HIV após a realização de um transplante de medula óssea como tratamento do câncer. Contudo, o transplante não é uma abordagem considerada escalonável para ser utilizado na população em geral, pois apresenta riscos consideráveis à saúde do paciente (Bekker *et al.*, 2023). Os principais marcos históricos do HIV/aids no mundo e no Brasil estão ilustrados na figura abaixo (Fig.1).

Figura 1: Principais marcos históricos do HIV/aids



Fonte: (elaborado pelo próprio autor, 2024). Os dados mencionados na figura 1 mostram marcos no mundo e no Brasil referentes à infecção pelo HIV/aids e foram baseados em informações publicadas no site [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br). Acesso em 15/02/2024.

## 1.2 Epidemiologia do HIV/aids

Conforme o último relatório da UNAIDS (Unaid, 2025), os esforços substanciais de comunidades e governos resultaram em uma redução de 40% nas novas infecções por HIV e de 56% dos óbitos relacionados à AIDS desde 2010. Entretanto, persistem desafios significativos na prevenção do HIV, evidenciados pelo registro de 1,3 milhão de novos casos em 2024, número praticamente inalterado em comparação ao ano anterior. Esse número é mais de três vezes a meta de 370.000 ou menos novas infecções em 2025.

Três regiões estão experimentando um aumento no número de novas infecções pelo HIV: Europa Oriental e Ásia Central, América Latina e Oriente Médio e Norte da África. Pela primeira vez na história da pandemia do HIV, um número maior de novas infecções está ocorrendo fora da África Subsaariana. Isso reflete os avanços na prevenção em grande parte da África Subsaariana e a falta de progresso comparável no resto do mundo, onde pessoas de populações-chave e suas parcerias sexuais continuam sendo negligenciados na maioria dos programas de HIV (Unaid, 2024).

Foi estimado que em 2023 86% das pessoas que vivem com HIV sabiam de seu status sorológico, o que significa que, mais de cinco milhões de pessoas no mundo ainda não estão cientes de sua infecção por esse vírus. Além disso, apenas 30,7 milhões dos estimados 39,9 milhões de pessoas vivendo com HIV em todo o mundo estavam recebendo terapia antirretroviral em 2023. Apesar desses números, essa é uma conquista histórica da saúde pública, considerando o avanço de 2015, em que a cobertura global do tratamento era de apenas 47%, para 2023, em que ela atingiu 77% (Unaid, 2024).

Em relação a América Latina, o relatório demonstrou que em 2024 havia 2,5 milhões de pessoas vivendo com HIV. O Brasil, considerado o maior país da América Latina, é responsável por quase metade das pessoas que vivem com HIV na região, estimado em 990 mil pessoas até o final de 2023. O Brasil mantém uma política de acesso universal e gratuito ao TARV desde 1996, sendo referência internacional em programas de enfrentamento à aids. (Brasil; Unaid, 2024). O número anual de novas infecções por HIV na América Latina aumentou 9% entre 2010 e 2023, com oito países apresentando aumento desde 2015.

De acordo com dados do Ministério da Saúde (Brasil, 2024a), entre 1980 e 2024, foram registrados mais de 1.165.599 casos de AIDS no Brasil. Somente em 2023, foram notificados 46.495 novos casos de infecção pelo HIV, o que representa uma taxa de detecção de 21,8 casos por 100 mil habitantes. Em relação ao pico da epidemia, ocorrido no início dos anos 2000, o país apresenta uma tendência de estabilização e leve aumento nas taxas de detecção.

A região Sudeste concentra o maior número absoluto de casos, mas a região Sul apresenta as maiores taxas proporcionais. Em 2023, os estados do Sul tiveram papel de destaque na epidemia: o Rio Grande do Sul (RS), em particular, manteve altos índices de detecção e mortalidade por AIDS, estando entre os estados com os piores indicadores nacionais (Brasil, 2024).

No Rio Grande do Sul, foram notificados 2.980 novos casos de infecção por HIV em 2023, representando um aumento de 4% em relação a 2020 (2.867 casos). A taxa de detecção de AIDs no estado foi de 24,44 casos por 100 mil habitantes, o que posiciona o RS como a sexta unidade da federação com a maior taxa no país. O estado também lidera em termos de mortalidade: apresentou, em 2023, um coeficiente padronizado de 6,3 óbitos por 100 mil habitantes, quase o dobro da média nacional, que foi de 3,9 (Brasil, 2023a).

Os dados refletem uma realidade preocupante no RS, onde se observa, além da elevada taxa de infecção, uma dificuldade maior em reter os pacientes em tratamento contínuo e em garantir o diagnóstico precoce, especialmente entre populações vulneráveis e em municípios do interior. Contudo, os dados evidenciam a necessidade de intensificar ações específicas de prevenção combinada, testagem precoce, tratamento oportuno e combate ao estigma e à discriminação, especialmente nas regiões e populações mais afetadas, como ocorre no Rio Grande do Sul (Brasil 2023a).

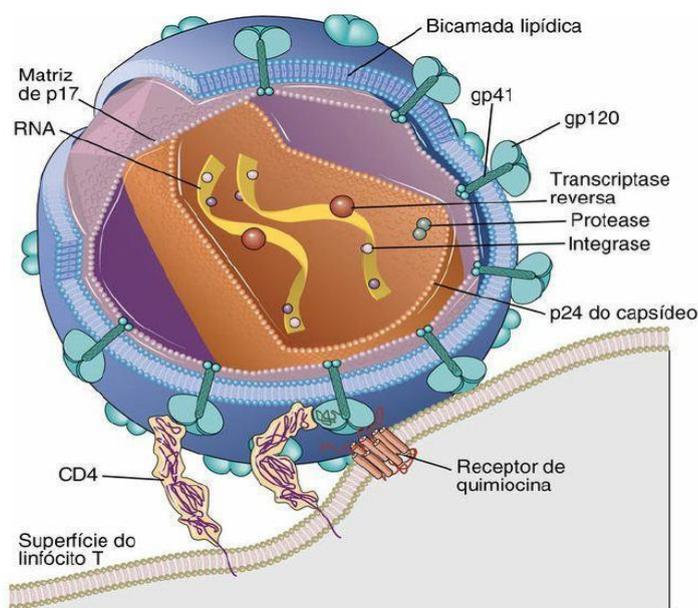
O município do Rio Grande apresentou uma melhora no índice composto geral. Enquanto em 2022 estava em 9º lugar no ranking dos 100 municípios com mais de 100.000 habitantes, em 2023 foi para o 25º lugar. O índice composto é uma medida utilizada para avaliar Unidades Federativas, capitais e municípios com 100 mil habitantes ou mais, considerando um conjunto de indicadores. Esses indicadores incluem a taxa de detecção de aids, a taxa de detecção de aids em crianças menores de 5 anos, a taxa de mortalidade por aids e a primeira contagem de CD4 nos últimos cinco anos. Apesar desta melhora do município do Rio Grande neste ranking, ainda foi observada elevada taxa de mortalidade, seguindo o mesmo padrão do estado do Rio Grande do Sul (Brasil,2024).

### **1.3 HIV: estrutura viral**

A partícula viral do HIV-1 tem aproximadamente 100 nanômetros de diâmetro e possui um envelope glicoproteico de bicamada fosfolipídica originado da membrana da célula hospedeira (Goto *et al.*, 1994). No envelope estão ancoradas as proteínas virais gp120 e gp41, além de proteínas do hospedeiro, que são incorporadas no momento do brotamento viral e podem facilitar na adesão a outras células alvo. Na face interna do envelope viral e ancorado a ele, está a proteína p17, formadora da matriz viral, que é responsável por circundar o capsídeo e garantir a integridade da partícula viral. Na região

interna à matriz está localizado o capsídeo, que é composto pelas proteínas p24, sendo o responsável por englobar o genoma viral e suas enzimas associadas, como a transcriptase reversa (TR), a integrase (INT) e a protease (PR) (Wain-hobson *et al.*, 1985; Massiah *et al.*, 1996). A partícula viral do HIV está ilustrada na figura 2.

**Figura 2: Partícula viral do HIV**



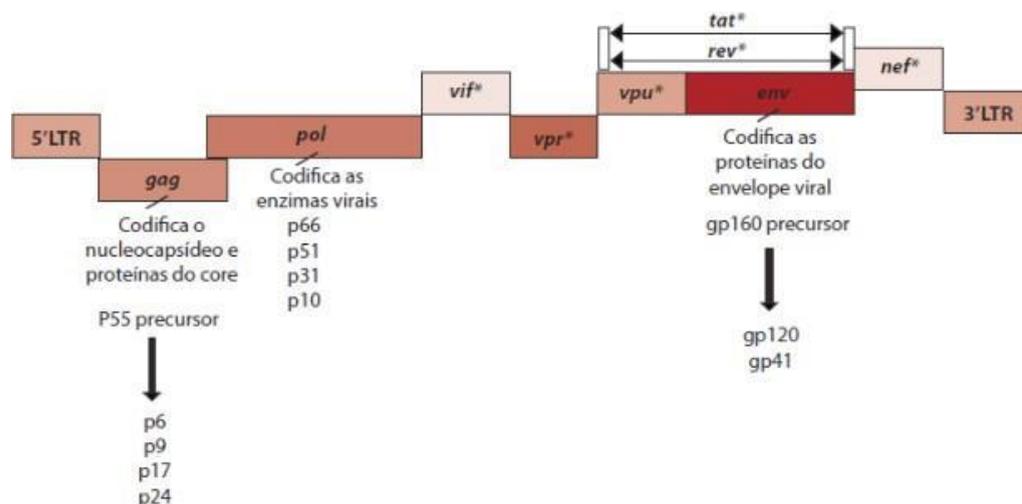
Fonte: Adaptado de (Abbas *et al.*, 2015).

O genoma viral está localizado dentro do capsídeo e é composto por duas fitas simples de RNA similares de polaridade positiva com, aproximadamente 9700 nucleotídeos cada (Wain-hobson *et al.*, 1985). Sua estrutura genômica é composta por nove genes (*gag*, *pol*, *env*, *vif*, *vpr*, *tat*, *rev*, *vpu* e *nef*) e duas regiões de repetições terminais longas (LTR, do inglês: *long terminal repeats*) que não codificam nenhuma proteína, mas são importantes na regulação da expressão gênica viral e conectam o genoma do vírus ao DNA da célula hospedeira durante o processo de integração.

Os genes podem ser classificados em três classes de acordo com suas funções: genes estruturais (*gag*, *pol* e *env*), que são comuns a todos os retrovírus e codificam respectivamente as proteínas do capsídeo, as enzimas virais e as proteínas presentes no envelope; genes regulatórios (*tat* e *rev*), que participam estimulando a transcrição do DNA proviral, transporte do RNAm para o citoplasma e tradução do mesmo em proteínas estruturais e enzimas essenciais para a infecção de novas células e genes acessórios (*vif*, *vpr*, *vpu* e *nef*) (Miller; Farnet; Bushman, 1997).

A proteína vif participa da evasão de mecanismos de resposta imune inata e também estimula a transcrição do DNA proviral. O gene *vpr* tem papel na replicação do HIV-1 em macrófagos. O gene *vpu* está envolvido com o brotamento das partículas do vírus e o gene *nef* está envolvido com vários mecanismos de evasão da resposta imune do hospedeiro (Collins *et al.*, 1998; Peter, 1998). A estrutura genômica e suas proteínas estão esquematizadas na Figura 3.

**Figura 3: Estrutura genômica do HIV e suas proteínas**



Fonte: Brasil, 2018. Os genes acessórios estão indicados pelo (\*). As localizações relativas dos principais genes do genoma do HIV-1 estão indicadas, assim como as principais proteínas que cada gene codifica.

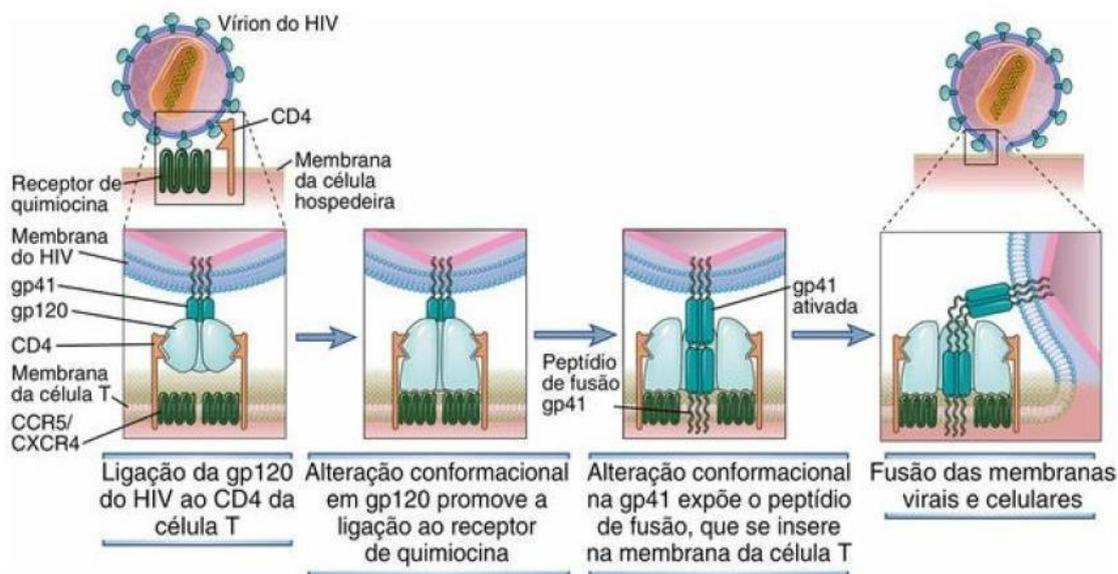
#### 1.4 HIV: ciclo replicativo

O ciclo de replicação do HIV-1 é iniciado quando o vírus reconhece as proteínas de membrana da célula alvo e se liga nas células que possuem especialmente o receptor CD4+ na membrana celular. O envelope viral possui um complexo de glicoproteína composto por duas subunidades, uma gp120 externa e uma gp41 transmembranar. Neste processo a subunidade de gp120 se liga ao seu receptor na célula-alvo, chamado de CD4 (*Cluster of Differentiation 4*). Esta molécula é encontrada na superfície de linfócitos T, monócitos, macrófagos e células dendríticas (Dalglish *et al.*, 1984)

A ligação de gp120 à molécula de CD4 causa uma alteração conformacional na gp120, proporcionando a sua ligação ao seu correceptor de quimiocina, CCR5 e/ou CXCR4. A ligação ao correceptor induz uma alteração conformacional na subunidade gp41, que expõe o peptídeo de fusão e o insere na membrana celular, permitindo assim a

fusão entre as membranas viral e do hospedeiro (Sattentau *et al.*, 1993). A figura 4 ilustra o mecanismo de entrada da partícula viral na célula hospedeira.

**Figura 4: Mecanismo de entrada da partícula viral na célula do hospedeiro**

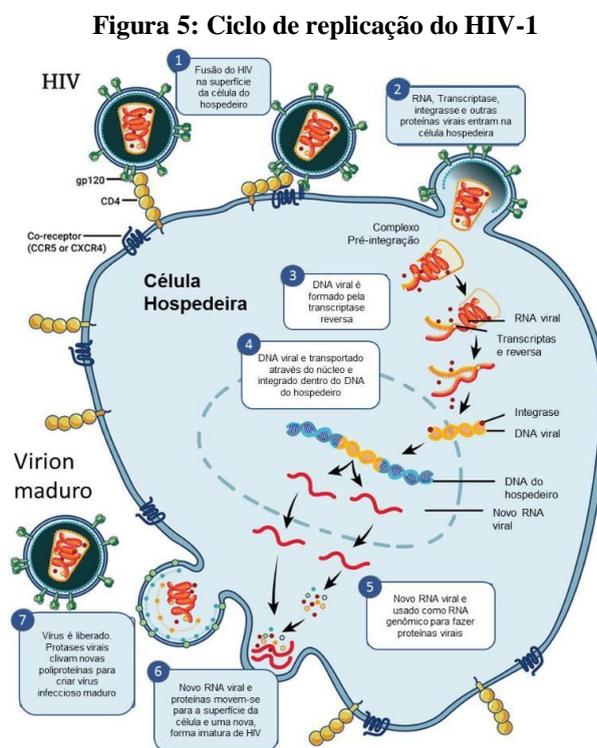


Fonte: Abbas *et al.*, 2015.

Após a fusão celular, ocorre o desnudamento do capsídeo e de seu material genético. Assim, as enzimas virais são liberadas dentro do citoplasma da célula-alvo. No citoplasma, a enzima transcriptase reversa transcreve o ácido ribonucleico (RNA) viral em DNA complementar (cDNA) utilizando nucleotídeos da célula hospedeira. Esta enzima não tem atividade exonuclease 3' a 5', ou seja, não consegue corrigir erros durante a transcrição. Isso propicia o acúmulo de erros de transcrição e o surgimento de mutações. O DNA viral então é transportado ao núcleo onde a enzima viral integrase irá ligá-lo ao genoma da célula hospedeira, tornando-se assim um provírus. O DNA integrado passa a ser copiado durante os ciclos de divisão celular como se fosse parte do genoma do hospedeiro. Durante a latência celular, o provírus permanecerá inativo, com pouca ou nenhuma produção de novas proteínas virais. Quando ocorre a reativação celular, o provírus começa a ser transcrito em RNA mensageiro (RNAm) gerando novos transcritos virais (Miller; Farnet; Bushman, 1997). Quando ocorre a reativação das células latentes, os pré-RNAm formados são processados pela maquinaria de *splicing* do hospedeiro e os RNAm maduros são transportados para o citoplasma.

No citoplasma, os RNAm são traduzidos em proteínas virais e são transportados

para perto da membrana plasmática, onde são empacotados para a formação de um novo vírus. Depois, esse complexo começa a brotar através da membrana do hospedeiro. Durante e/ou após o brotamento da partícula viral, ocorre a etapa de maturação. Essa etapa é mediada pela enzima protease que cliva as poliproteínas de Gag e Pol, resultando em vírus maduros e infecciosos (Kaplan, Manchester, Marianne swanstrom, 1994). Desta forma, o novo vírus é capaz de propagar a infecção ao se ligar a outras células não infectadas, reiniciando assim o seu ciclo replicativo. Essas etapas do ciclo replicativo estão ilustradas na figura 5.



Fonte: NIH, 2024. Acesso em 01/01/24

## 1.5 Infecção pelo HIV: história natural

Sabe-se que o HIV pode ser transmitido pelas vias sexual, vertical e intravenosa. A transmissão sexual consiste na infecção do indivíduo através de relações sexuais desprotegidas. Enquanto a transmissão vertical consiste na transmissão do vírus de mãe para filho, podendo ocorrer durante a gestação, no momento do parto ou através da amamentação. Já a transmissão intravenosa ocorre durante o compartilhamento de agulhas contaminadas ou durante a transfusão de sangue contaminado (Desjarlais; Friedman; Hopkins, 1985; Spira *et al.*, 1996). A história natural da infecção pelo HIV pode ser observada na figura 6. A infecção natural pelo HIV é descrita em quatro fases: fase de infecção (eclipse), fase aguda, fase crônica de latência clínica e fase de aids.

A fase de eclipse se inicia quando ocorre a infecção e acontece durante os primeiros dias da mesma. Essa fase é caracterizada pelos eventos de infecção iniciais nos sítios de entrada e pela disseminação do vírus para outros tecidos e órgãos. Nessa fase ainda não há resposta imune, não há sintomas de infecção e não é possível detectar o vírus por testes laboratoriais (Coffin; Swanstrom, 2013).

A segunda fase da infecção é denominada de fase aguda. Esta fase ocorre entre o final da fase de eclipse até a quarta semana da infecção e é caracterizada pelos altos níveis de viremia, pela alta quantidade de células CD4+ infectadas e mortas, sendo comum o indivíduo apresentar sintomas semelhantes a uma síndrome gripal, cursando com febre e linfadenomegalia. Devido ao primeiro pico de carga viral, as células TCD8+ são ativadas para controlar a replicação viral, pois são elas que eliminam as células infectadas pelo HIV (Borrow *et al.*, 1994; Koup *et al.*, 1994).

A produção de anticorpos pelos linfócitos B também irá ocorrer, dando início a resposta imune humoral (Borrow *et al.*, 1994; Koup *et al.*, 1994). Os anticorpos específicos para o HIV passam a ser encontrados no sangue, marcando a soroconversão do indivíduo e possibilitando a detecção da infecção através de testes sorológicos. No final da fase aguda, a viremia sofre uma queda pela resposta imune do hospedeiro, e atinge um ponto estável; a contagem de linfócitos T CD4+ aumenta, quase retornando aos níveis normais, porém nunca voltam aos valores prévios à infecção.

Fatores genéticos do hospedeiro e da cepa do HIV podem influenciar os níveis de replicação viral na infecção aguda, fazendo com que a quantidade de partículas virais circulantes seja bem variável. Este fato é determinante para se estimar a velocidade com

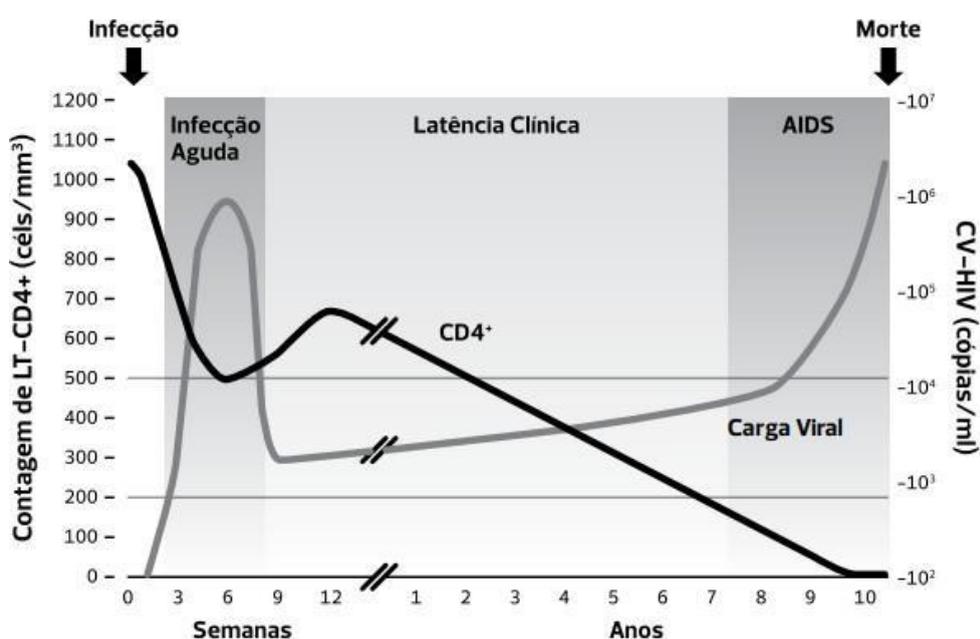
que a infecção evoluirá e quão rápido os sinais clínicos da doença surgirão (Coffin; Swanstrom, 2013).

A terceira fase é chamada de fase crônica e ocorre quando há o equilíbrio entre replicação viral e resposta imune do hospedeiro. Apesar de ocorrer recuperação do número de linfócitos T CD4+, que se mantém estável em determinado período do curso da infecção, com os passar dos anos irá ocorrer um declínio gradual (Kassutto; Rosenberg, 2004).

Mesmo com o indivíduo aparentemente saudável, o vírus continua a se replicar e a infectar novas células. Esta fase pode durar por muitos anos sem haver manifestações clínicas da doença. Assim, o declínio progressivamente lento de linfócitos T CD4+ somado ao aumento da replicação viral resultam na última e quarta fase, chamada fase de aids (Langford; Ananworanich; Cooper, 2007).

A quarta fase se inicia quando a contagem de células TCD4+ cai abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup> e/ou quando aparecem doenças oportunistas (também conhecidas como doenças definidoras de aids), como infecções bacterianas múltiplas ou recorrentes, micoses sistêmicas, sarcoma de Kaposi, pneumonia recorrente, câncer cervical invasivo, entre outros. Outros sinais como febre, perda de peso, sudorese noturna e diarreia também surgem quando a infecção já está bem avançada. Na ausência de tratamento, a fase de aids comumente leva o paciente a óbito (Brasil, 2018).

**Figura 6: Evolução clínica da infecção pelo HIV**



Fonte: Brasil, 2018.

## 1.6 HIV: diversidade genética

O HIV é originário de diversas e independentes transmissões zoonóticas do vírus da imunodeficiência símia (SIV, do inglês: *simian immunodeficiency virus*) de primatas não-humanos para humanos, o que resultou em duas linhagens distintas: HIV do tipo 1 (HIV-1) e HIV do tipo 2 (HIV-2) (Plantier *et al.*, 2009). A taxonomia oficial para os dois tipos/espécies de HIV, segundo a nova classificação do Comitê Internacional de Taxonomia Viral, é *Lentivirus humimdef1* (HIV-1) e *Lentivirus humimdef2* (HIV-2), sendo que os dois pertencem ao gênero *Lentivirus* e a família *Retroviridae* (ICTV, 2023).

Morfologicamente, ambos os tipos são muito semelhantes, apresentando diferenças nos genes acessórios e no peso molecular de suas proteínas de membrana. Enquanto o HIV-2 é menos patogênico e causa infecções predominantemente no oeste da África, o HIV-1 é o grande causador da epidemia de aids no mundo, sendo dividido nos grupos M, N, O e P (Rambaut *et al.*, 2004; Plantier *et al.*, 2009).

A grande maioria das cepas do HIV-1 pertence ao grupo M, o qual é responsável pelo maior número de pessoas infectadas (Who, 2024). O grupo O é encontrado na África Central Ocidental e os grupos N e P são encontrados em Camarões (Simon *et al.*, 1998; Robertson *et al.*, 2000; Plantier *et al.*, 2009). Com o avanço das técnicas de biologia molecular, foi possível a realização do sequenciamento completo do genoma viral, possibilitando a divisão do grupo M em dez subtipos puros: A, B, C, D, F, G, H, J, K e L e o grupo O em cinco: I, II, III, IV e V (Robertson *et al.*, 2000; Yamaguchi *et al.*, 2002).

Os subtipos A e F do grupo M tiveram que ser subdivididos por conta de suas diferenças filogenéticas. Dessa forma, o subtipo A foi subdividido em cinco sub-subtipos (A1 – A5) e o subtipo F foi dividido em dois sub-subtipos (F1 e F2). Os grupos N e P não precisaram ser divididos em subtipos em função das poucas cepas descritas até o momento (Who, 2024; Plantier *et al.*, 2009; Delaugerre *et al.*, 2011). Além disso, existem as formas circulantes recombinantes (CRFs), que são cepas constituídas por mais de um subtipo, que atingiram um espalhamento epidêmico (Robertson *et al.*, 2000).

É visto que a recombinação pode ocorrer entre subtipos do mesmo grupo ou entre subtipos de grupos diferentes (Peeters *et al.*, 1999). Este acúmulo de diversidade genética é o resultado da distribuição mundial do HIV, juntamente com a alta taxa de erro da transcriptase reversa viral, altas taxas de replicação viral, eventos de recombinação, pressão seletiva exercida pelo sistema imunológico do hospedeiro e pelo tratamento

antirretroviral (Alves et al., 2019).

A distribuição mundial dos subtipos é heterogênea, com diferentes prevalências dependendo da região. A forma mais prevalente é o subtipo C, sendo este mais frequente nos países da África Sub-Saariana, no Leste Africano, na Índia e no Sul do Brasil (Williams et al., 2023). Hemelaar e colaboradores (2019) mostraram que, de 2010 a 2015, havia uma prevalência global de 46,6% do subtipo C, 12,1% do subtipo B, 10,2% do subtipo A e 22,9% das CRFs.

A seguir, uma meta-análise publicada em 2023 verificou que o perfil de distribuição geográfica global dos subtipos do HIV-1 parece estar se modificando. Este estudo demonstrou que de 2010 a 2021 havia uma prevalência global de 29,0 % de CRFs e formas recombinantes únicas (URFs), seguido de 23,0% do subtipo C, 17,0 % do subtipo A e 9,0% do subtipo B. Dentro dos 22,0% restantes foram agrupados todos os outros subtipos encontrados (Williams et al., 2023).

A recombinação entre subtipos resulta em formas recombinantes circulantes (CRFs) quando encontrados em pelo menos 3 indivíduos epidemiologicamente não vinculados, e as formas recombinantes únicas (URFs) quando não mostram transmissão posterior fora de um único indivíduo (Robertson et al., 2000).

Observa-se que a distribuição geográfica de subtipos do HIV-1 está evoluindo para um aumento notável de recombinantes emergentes (Hemelaar et al., 2019). O mesmo padrão foi encontrado na China, em que as formas recombinantes circulantes prevaleceram com 90,9% da CRF07\_BC do HIV-1, seguida pela CRF08\_BC com 4,0% e pela CRF01\_AE com 2,5% (Pei et al., 2025).

Apesar de não ser o mais prevalente, o subtipo B é o mais disseminado mundialmente, e assim como visto nos países da América Latina e do Caribe, prevalece na maior parte do Brasil. Entretanto, outros subtipos e CRFs emergiram no país, apesar de cada região apresentar as suas particularidades (Cardoso et al., 2009; Machado et al., 2009; Silveira et al., 2012).

No Nordeste Brasileiro, ocorre a predominância do subtipo B (60 a 68%), com circulação expressiva dos subtipos F1 e recombinantes BF1 (Almeida et al., 2012A). As regiões Norte e Centro-Oeste também parecem seguir este padrão, com maior prevalência dos subtipos B (74 a 90%) e F (6,7 a 14%) (Dos Anjos et al., 2016; Machado et al., 2017). Na figura 7 pode-se observar a distribuição dos subtipos no Brasil.

No Sudeste o subtipo B também vem sendo predominante. Em um estudo

realizado no Rio de Janeiro com gestantes, o padrão epidemiológico foi semelhante aos estudos citados acima, onde o subtipo B circulou em 79,3% dos pacientes pesquisados, seguido pelo subtipo F (11,9%), CRF\_BF (4%), subtipo C (2%) e um indivíduo cada com as formas recombinantes: CRF02\_AG, CRF31\_BC, K/F e DF (Couto-Fernandez, Jesus, 2022).

O estudo relatou pela primeira vez a circulação das formas recombinantes circulantes CRF02\_AG e CRF31\_BC em uma gestante, sugerindo a disseminação do vírus de origem africana e a introdução da CRF31\_BC, proveniente do Sul do Brasil no estado do Rio de Janeiro (Couto-Fernandez, Jesus, 2022). Em São Paulo, o subtipo B também predominou (72,8%), porém o subtipo C prevalece frente ao subtipo F, com 14,3% e 8,1% respectivamente (Coelho et al., 2019).

Um estudo multicêntrico realizado em 2018 demonstra que o subtipo B foi o mais prevalente em todas as regiões brasileiras, com exceção da região Sul, na qual o subtipo em maioria é o subtipo C. Foram encontradas CRFs compostas por subtipos B, C e F sequências espalhadas por todas as regiões. O CRF\_31 (B/C) também foi descrito na região Sul, representando 8,1% de todas as sequências analisadas (Arruda et al., 2018).

Na Região Sul parece existir um padrão epidemiológico distinto das demais regiões do Brasil, com maior prevalência do subtipo C, mesmo que os subtipos B, F1 e CRFs, principalmente CRF31\_BC, também sejam encontrados de forma expressiva (Silveira et al., 2012; Graf, Pinto, 2013; Alves et al., 2019; Marcon et al., 2023).

Um estudo realizado em Santa Catarina observou que o subtipo viral do HIV-1 mais frequente foi o subtipo C (65.8%), seguido pelo recombinante BC (18.3%), subtipo B (13.4%), subtipo F1 (1.2%) e recombinante BCF1 (1.2%). O subtipo C e recombinantes BC foram mais frequentes na categoria de exposição heterossexual, enquanto que o subtipo B foi mais frequente em homens que fazem sexo com homens (Graf et al., 2011).

Esses dados corroboram os achados de Silveira e colaboradores (2012), os quais demonstraram a associação do subtipo C do HIV com a transmissão heterossexual. Marcon e colaboradores (2023) também reportaram a predominância do subtipo (71,4%) no estado de Santa Catarina, seguido do subtipo B (20,4%) e subtipo F com (4,1%).

Os autores acreditam que a introdução do subtipo C do HIV no Sul do Brasil pode ser explicada pela existência de portos costeiros que recebem navios de diferentes partes do mundo. Esta região tem sua economia baseada no setor produtivo, com comércio internacional frequente. Como resultado, há um grande fluxo de pessoas na região devido

à exportação de mercadorias e ao turismo (Marcon et al., 2023).

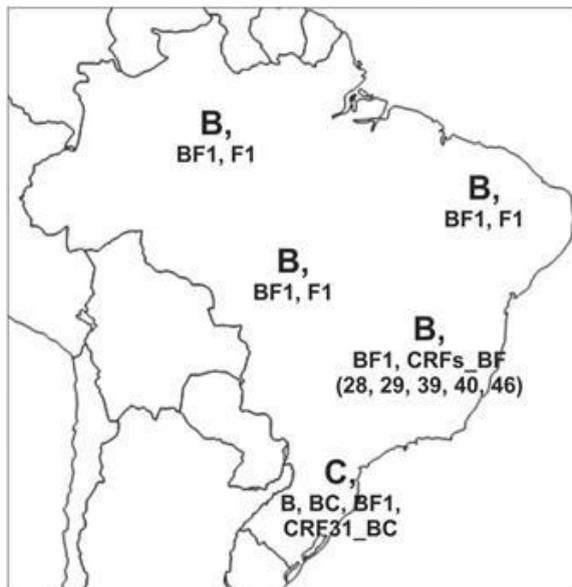
Em contrapartida, um estudo realizado no estado do Paraná encontrou a frequência de 54,0% do subtipo B, 26,7% do subtipo C, 6,7% do subtipo F1 e 12,7% das formas recombinantes (Bahls et al., 2019). Isso pode ser explicado pelo fato de que, embora na região Sul, o estado do Paraná se encontre próximo a região Sudeste (cidade de São Paulo), onde o subtipo B é predominante. Aliado a isso, o aumento observado ao longo dos últimos 20 anos nas taxas do subtipo C do HIV-1 nos estados do Rio Grande do Sul e Santa Catarina sugerem que esses, provavelmente, foram a “porta de entrada” do subtipo C do HIV-1 no Brasil.

A cidade do Rio Grande conta com um centro de referência em HIV/aids, o qual já participou de diversos estudos desde a sua criação em 1998. As pesquisas neste centro demonstraram a predominância do subtipo C e sua expansão nesta região, com aumento de 22% em 1994-1997 (Martínez et al., 2002), para 45,0% em 2002 (Soares et al., 2005), para 64% em 2005-2008 (Santos et al., 2011) para 56% em 2010 (Silveira et al., 2012), para 72% em 2016 (Alves et al., 2019).

Em 2023, Botelho e colaboradores publicaram um estudo multicêntrico em que um dos centros participantes foi Rio Grande, em que foi demonstrado uma prevalência de 67,5% do subtipo C nas amostras estudadas, seguido pelo subtipo B com 7,5% e formas recombinantes distintas com 25,0%, o que demonstrou a tendência estável de circulação do subtipo C nos últimos anos (2019 a 2023) (Botelho et al., 2023).

Devido à enorme diversidade do HIV-1 no Brasil, é crucial a vigilância dos subtipos circulantes. A elevada variabilidade genética do HIV apresenta impacto nos mecanismos de recombinação, desenvolvimento de vacinas, patogênese viral, vias de transmissão, avaliação da resistência a medicamentos antirretrovirais e diferenciação de esquemas terapêuticos (Santoro; Perno, 2013).

**Figura 7: Distribuição dos principais subtipos do HIV-1 prevalentes no Brasil**



Fonte: Silveira *et al.*, 2012.

## 1.7 Tratamento antirretroviral

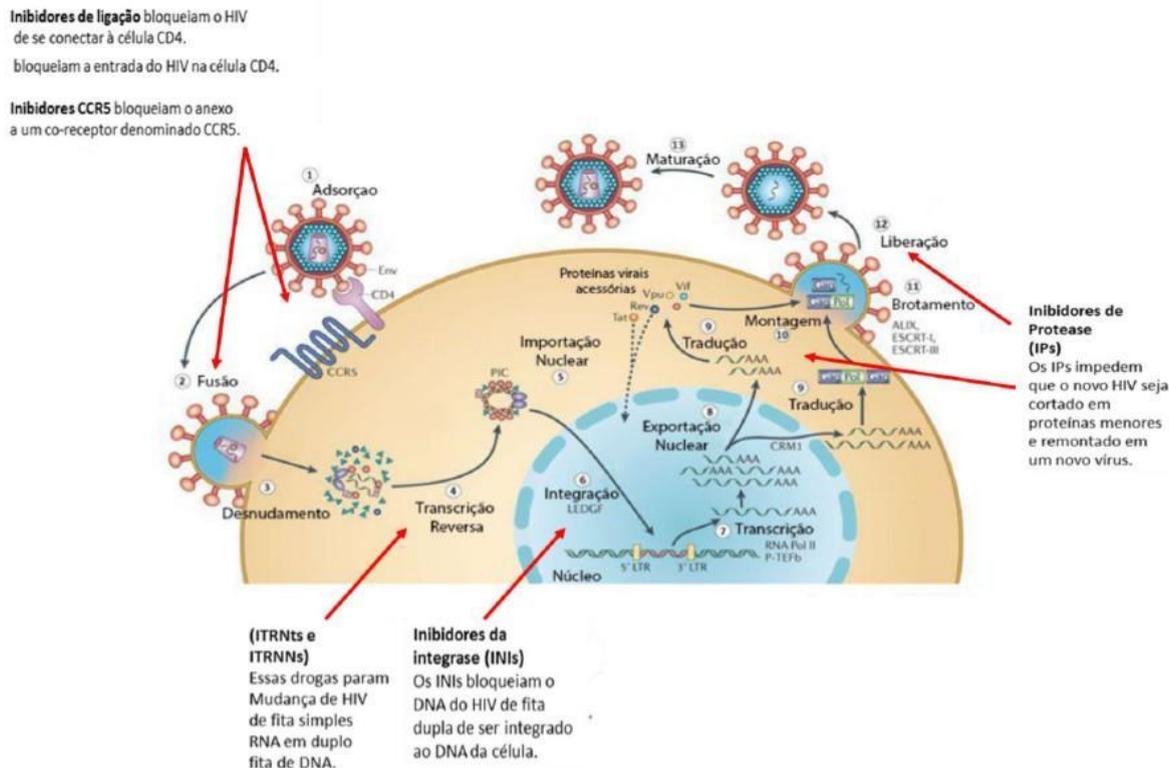
Desde o início da epidemia do HIV/aids houve uma considerável melhora em todos os aspectos de controle da infecção/doença. Neste contexto, destaca-se principalmente o aumento na diversidade dos medicamentos ofertados (Brasil, 2023a). O Brasil oferece a TARV desde 1997 de forma universal e gratuita para as PVHIV. O uso da TARV conhecida mundialmente como HAART (*highly active antirretroviral therapy*), reduziu a morbidade e a mortalidade causada pelo HIV, porém seu uso em longo prazo tem sido limitado pelo surgimento de resistência, toxicidade, dentre outros fatores (Tozzi *et al.*, 2006).

Apesar dos medicamentos antirretrovirais não serem capazes de erradicar o vírus do organismo, eles podem inibir a replicação viral, o que propicia uma melhor resposta imune do hospedeiro. O principal objetivo da terapia antirretroviral é induzir uma carga viral indetectável, e quando isso ocorre se diz que o paciente está em sucesso terapêutico. Tradicionalmente, o conceito de sucesso na TARV tem sido associado à restauração da contagem de células CD4+, supressão do RNA plasmático, ausência de mutações de resistência aos medicamentos emergentes e ausência de toxicidade grave (Antela *et al.*, 2021).

A prescrição de TARV no Brasil deve seguir as recomendações dos Protocolos Clínico e Diretrizes Terapêuticas publicadas pelo Departamento de IST, aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde. Com a mudança de recomendação de tratamento em 2013, todas as PVHIV, independentemente do valor de TCD4+, passaram a ser elegíveis para TARV. Os protocolos para manejo da infecção pelo HIV apresentam as melhores indicações para tratamento inicial e de resgate, considerando a barreira genética, eventos adversos e facilidade posológica (Brasil, 2023a).

Os medicamentos antirretrovirais atuam em diferentes etapas do ciclo replicativo do vírus (Fig. 8) e atualmente são divididos em seis classes, de acordo com o mecanismo de ação utilizado: inibidores de fusão (IF), antagonistas de CCR5 (AC), inibidores nucleosídicos/nucleotídico da transcriptase reversa (INTR), inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTR), inibidores de integrase (II) e inibidores de protease (IP) (Pomerantz; Horn, 2003; Brasil, 2018).

**Figura 8: Etapas do ciclo replicativo do HIV em que atuam os antirretrovirais disponíveis**



Fonte: adaptado de Engelman e Cherepanov, 2012.

Embora ainda não exista cura efetiva para a infecção pelo HIV, o emprego da TARV combinada associado aos cuidados médicos adequados é capaz de suprimir ou reduzir a replicação do HIV a níveis indetectáveis. Com a replicação viral suprimida a progressão em direção ao estado de imunodeficiência é retardada, por tempo indeterminado (Brasil, 2024).

Quando os indivíduos são diagnosticados precocemente e têm acesso à TARV efetiva, com supressão viral, suas expectativas de vida podem ser semelhantes à de qualquer outra pessoa. Além disso, com o emprego de terapias eficazes, tem-se menores concentrações virais nas secreções genitais e redução de chances de transmissão do vírus, auxiliando o controle da epidemia e diminuindo a dispersão do HIV nas populações humanas (Brasil, 2014). Atualmente, considera-se que PVHIV com carga viral abaixo de 200 cópias não têm risco de transmissão do vírus pela via sexual, o que caracteriza o conceito indetectável=intransmissível (I=I) (Brasil, 2023b).

O Brasil é considerado um modelo na atenção às pessoas que vivem com HIV/aids, pela manutenção de uma rede integral de assistência aos pacientes, que inclui atendimento médico, fornecimento gratuito de medicação antirretroviral e para controle de infecções oportunistas, além de monitoramento laboratorial do tratamento instituído (Brasil, 2023a). Conforme protocolo, o esquema terapêutico inicial de escolha no Brasil é composto por dois INTR (Tenofovir - TDF e Lamivudina - 3TC) e um II (Dolutegravir - DTG), desde 2018. No período de 2013 a 2017 o esquema recomendado era composto por Tenofovir – TDF/Lamivudina - 3TC/ Efavirenz, em dose fixa combinada, com a facilidade posológica, por ser um comprimido único ao dia, porém de baixa barreira genética

Esse novo protocolo que passou a recomendar o DTG como parte do esquema terapêutico inicial preferencial no SUS, possui uma alta potência, alta barreira genética, administração diária em dose única e raros efeitos adversos, o que garante esquemas terapêuticos mais seguros e duradouros (Brasil, 2018).

Apesar das opções disponíveis para tratamento, a necessidade de avanços tecnológicos no campo da terapia antirretroviral é constante. Além dos graves problemas com efeitos colaterais que exigem a descoberta de medicamentos menos tóxicos ao organismo, a seleção de variantes do HIV resistentes aos medicamentos antirretrovirais é um grande obstáculo a ser vencido em busca da supressão completa do vírus. Mutações virais que conferem resistência aos medicamentos são selecionadas sob a forte pressão

seletiva exercida pelos fármacos, fazendo com que cepas resistentes adquiram uma importante vantagem adaptativa sobre a população viral até então prevalente no organismo (Who, 2017).

## **1.8 Resistência aos antirretrovirais**

A diversidade genética do HIV gerada na replicação residual, associada à pressão seletiva dos fármacos (ocasionada pela má adesão do paciente ao tratamento), é a principal fonte do surgimento de mutações de resistência. Os erros no processo replicativo do HIV geram uma diversidade viral que facilita a seleção de determinadas mutações em que podem ser selecionadas, conferindo resistência a determinada cepa viral (Abram et al, 2014).

Existem duas classificações para resistência: secundária/adquirida ou primária/transmitida. A resistência secundária, também chamada de adquirida (RAD) emerge em consequência da seleção de cepas mutantes em função da pressão seletiva exercida pelos antirretrovirais em 90% dos indivíduos com má adesão e falha virológica. Já na resistência primária, também chamada de transmitida (RTD), o indivíduo é infectado por um vírus que já contém mutações de resistência, mesmo sem ter iniciado a terapia (Brasil, 2024).

Tanto a RAD quanto a RTD são detectadas por meio de testes laboratoriais capazes de identificar as mutações com base no material genético viral (Who, 2017). O teste mais utilizado é a genotipagem do HIV, que identifica as mutações de acordo com as classes de ARV. Visando monitorar a transmissão de linhagens do HIV resistentes aos antirretrovirais, em 2002 o Ministério da Saúde implementou a Rede Nacional de Vigilância de Resistência aos Antirretrovirais. O exame de genotipagem do HIV está disponível pelo SUS desde então e é realizado por laboratórios credenciados da rede HIV/aids, pela técnica de sequenciamento de Sanger.

A seguir, os resultados são interpretados por um médico referência em genotipagem (MRG) e um laudo é emitido. É uma forma direta e rápida de identificar o padrão genético das mutações virais que podem conferir resistência biológica a um ou mais medicamentos das diferentes classes terapêuticas. O teste de genotipagem otimiza a escolha do esquema de resgate, reduzindo a chance de acúmulo progressivo de mutações e de ampla resistência a antirretrovirais (Brasil, 2019b).

A prevalência de mutações de resistência aos ARVs tem aumentado em PVHIV,

além de representar um problema para o manejo desses pacientes, pois diminuem as opções terapêuticas disponíveis e dificultam o sucesso terapêutico (Ferreira *et al.*, 2017). No caso da RTD, apesar de ser a causa menos comum de falha virológica, um aumento progressivo vêm sendo observado, principalmente relacionada aos INNTR (Hernandez et al., 2017).

### 1.9 Resistência primária ou transmitida

Conforme já mencionado, a classificação como RTD se dá em pacientes virgens de tratamento que se infectaram com uma variante resistente do HIV. A RTD tem sido monitorada no mundo inteiro, sendo que estudos locais são determinantes para verificar a sua prevalência e monitorar as estratégias de tratamento, especialmente em indivíduos recentemente infectados (Geretti, 2007).

Em 2009, a Organização Mundial de Saúde (OMS) passou a adotar uma listagem de mutações designada *Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug Resistance: 2009 Update*, publicado no artigo de Bennett e colaboradores (2009). Esta lista é referência para estudos de resistência primária no mundo.

A lista apresenta 93 mutações incluindo 34 mutações associadas a resistência aos inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTR) em 15 posições, 19 mutações associadas aos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR) em 10 posições e 40 mutações associadas aos inibidores de protease (IP) em 18 posições, possibilitando a comparação da prevalência da resistência em diferentes períodos e regiões, conforme Quadro 1 (Bennett *et al.*, 2009). A OMS classifica as mutações de resistência transmitida aos antirretrovirais como baixa (<5%), moderada (5 a 15%) ou alta (>15%) (Who, 2017).

Na classe dos INTR, a mutação M184V é uma das mais relatadas e a sua presença reduz a suscetibilidade a 3TC e FTC. Na mesma classe, não menos importante, a K65R reduz significativamente a suscetibilidade ao Tenofovir Disoproxil fumarato (TDF) (Squires et al., 2003), Tenofovir Alafenamida (TAF) (Margot et al., 2015), FTC/3TC e ABC (Trotta et al., 2006).

Nos INNTR, a mutação K103N sozinha pode resultar em falha da TARV baseada em EFV. Embora os regimes baseados em INNTR estejam sendo amplamente substituídos, a prevalência de K103N não diminuiu durante 2014–2018, refletindo maior persistência intra-hospedeiro, custo mínimo de adaptação e agrupamento de transmissão

mais frequente de cepas K103N em comparação com mutações como M184V e K65R (Jain et al., 2011; Wertheim et al., 2017).

A prevalência de mutações de resistência transmitida para inibidores de protease mudou muito pouco nos últimos anos, e nenhum aumento ou diminuição significativa foi observado entre 2014 e 2018 nos EUA (Wheeler et al., 2006; Buchacz et al., 2015; Margot et al., 2017; Ross et al., 2018; McClung et al., 2022). A resistência parece ser mais comum para Atazanavir/ritonavir (ATV/r) do que para Darunavir/r (DRV/r), devido principalmente às mutações M46I/L, I54V, V82A e L90M, que têm efeito mínimo sobre DRV/r. Isso favorece a recomendação do DRV/r quando um regime incluindo um IP é necessário.

Em relação a RTD aos II, até o momento foram observadas baixas taxas de prevalência geral, embora conclusões sobre a futura resistência transmitida a esta classe possam ser prematuras (McClung et al., 2022).

**Figura 9: Lista de Mutações RTD ao HIV**

PR	IIRN	IIRNN
L23I	M41L	L100I
L24I	K65R	K101E,P
D30N	D67N,G,E	K103N,S
V32I	T69D, Ins	V106M,A
M46I,L	K70R,E	V179F
I47V,A	L74V,I	Y181C,I,V
G48V,M	V75M,T,A,S	Y188L,H,C
I50V,L	F77L	G190A,S,E
F53L,Y	Y115F	P225H
I54V,L,M,A,T,S	F116Y	M230L
G73S,T,C,A	Q151M	
L76V	M184V,I	
V82A,T,F,S,C,M,L	L210W	
N83D	T215Y,F,I,S,C,D,V,E	
I84V,A,C	K219Q,E,N,R	
I85V		
N88D,S		
L90M		

Fonte: Bennett et al., 2009

Estudos apontam que a prevalência de RTD pode variar em diferentes contextos e diferentes grupos de risco, como por exemplo a disponibilidade de tratamento e os diferentes níveis socioeconômicos. De forma geral, nos países de baixa e média renda os

níveis de resistência transmitida a medicamentos são menores em comparação aos países de alta renda, que apresentam uma maior oferta de TARV.

Mesmo com maiores índices, o impacto aos pacientes pode ser menor em países de alta renda, pois nesses locais é padrão realizar a genotipagem do vírus antes de iniciar o tratamento, determinando previamente se há mutações de resistência. Se a genotipagem primária for realizada e uma combinação totalmente ativa de medicamentos for escolhida, as taxas de sucesso da TARV em pacientes com RTD são muito altas (Penning, 2013).

Nos Estados Unidos o teste de genotipagem é recomendado antes de iniciar o tratamento para todas as pessoas com HIV de maneira a verificar o padrão de resistência aos medicamentos antes da seleção do regime inicial de TARV (Saag et al., 2020; McClung et al., 2022). Embora disponível, a realização de genotipagem primária pelo SUS no Brasil só é recomendado nos seguintes casos: pessoas que tenham se infectado com parceiro em uso de TARV, gestantes infectadas pelo HIV, crianças infectadas pelo HIV e pacientes com diagnóstico de coinfeção com infecções oportunistas (Brasil, 2023a).

A OMS (2014–2020) relatou os maiores índices de RTD global relacionada à classe dos INNTR (12,9%), seguido pelos INTR (5,4%), II (0,6%) e IP (0,4%). A OMS recomenda que, quando a RTD para INNTR for acima de 10% em um país pesquisado, o tratamento de primeira linha contra o HIV seja urgentemente alterado para um regime mais robusto contendo Dolutegravir, um inibidor de integrase (II) (Brasil, 2023).

O relatório da OMS revelou que um número crescente de países está atingindo este limite de 10%, sendo que as pessoas que tiveram exposição prévia a medicamentos antirretrovirais têm três vezes mais probabilidade de demonstrar resistência a esses fármacos. Essas descobertas enfatizam a necessidade de acelerar a transição para regimes contendo Dolutegravir em países que continuam a utilizar a TARV baseada em INNTR (Who, 2021).

Os fármacos da classe II incluem agentes com alta barreira à resistência. Esses regimes se tornaram a opção preferida para terapia antirretroviral de primeira linha em todo o mundo, incluindo a terapia dupla baseada em II com Dolutegravir e Lamivudina (INTR). Está ocorrendo um aumento no uso dessa classe de medicamentos, e até o momento, vem sendo documentada uma prevalência muito baixa de RTD para II. (Salazar et al., 2023)

Esses achados sugerem que a avaliação de resistência inicial, caso não seja

realizada, pode não ser um problema se for utilizado um regime de primeira linha baseado em II, podendo ser adiada. No entanto, o estudo ressalta que os programas nacionais de vigilância devem continuar o monitoramento contínuo da tendência da RTD (Salazar et al., 2023).

Em um estudo realizado entre 2014 e 2019, foram comparados os níveis de RTD entre alguns países da União Europeia. Foram identificadas prevalências gerais na Alemanha de 18,4%, Bélgica de 15,7%, Hungria de 7,1%, Holanda de 12,3%, Países Baixos de 12,3%, Eslovênia de 0,0% e Suécia de 14,5% (van de Laar et al., 2019). Em Portugal, o nível de RTD geral, quando comparados os anos de 2003 e 2017, foi observado um aumento significativo de 7,9% para 13,1% respectivamente (Pingarilho et al., 2020).

Outro estudo europeu analisou um banco de dados com 11.581 pacientes virgens de tratamento, entre os anos de 1981 e 2018. Curiosamente, foi observada uma tendência de queda na prevalência de RTD, considerando três períodos de tempo: 1995–2002; 2003–2010 e 2011–2019). Ocorreu um decréscimo de 20,0% para 13,3% para 10,7% respectivamente. O mesmo ocorreu para todas as classes de medicamentos, INTR (17,0% a 8,9% a 5,4% nos três períodos, respectivamente), INNTR (8,1% a 6,0% a 4,4% nos três períodos, respectivamente) e IPs (8,2% a 3,8% a 2,7% nos três períodos, respectivamente). Neste estudo, foi observado uma prevalência geral de RTD de 12,8%, com resistência aos INTR de 8,2%, INNTR com 5,6% e IP com 3,7% (Miranda et al., 2022).

Na Alemanha, a RTD em indivíduos com novos diagnósticos de HIV permaneceu praticamente estável de 2017 a 2020, com prevalência de 15,2% (Fiebig et al., 2023). Desta forma, embora alguns estudos tenham demonstrado prevalências variadas de RDT entre as diferentes regiões, pode-se dizer que, na Europa, as taxas variam de 7% a 17%, com a maioria acima de 10% (van de Laar et al., 2019; Pingarilho et al., 2020; Miranda et al., 2022; Fiebig et al., 2023).

Deve-se destacar que as práticas de tratamento adotadas em diferentes países podem influenciar muito sobre as taxas de RTD e diferenças substanciais podem ser relatadas em todo o mundo. A situação dos pacientes em países de baixa renda ainda difere da situação dos pacientes em países de alta renda. Um exemplo, contempla o monitoramento da carga viral e a genotipagem viral, que são práticas padrão em países

de alta renda, estão quase completamente indisponíveis ou indicadas para alguns grupos de pessoas em países de baixa e média renda (Pennings et al., 2013).

Em um estudo realizado na China, a prevalência geral de RTD entre os indivíduos recém-diagnosticados foi de 23,9%. Foi encontrada uma alta prevalência de RTD aos INNTR, principalmente ao Efavirenz (EFV) 11,1% e à Nevirapina (NVP) 11,4%. As principais mutações associadas a esta classe foram K103N/S, V106 e V179. O estudo enfatiza a importância em minimizar o uso de regimes baseados em INNTR e adotar regimes de TARV alternativos com mais frequência (Pei et al., 2025).

Na América do Norte, a RTD é moderada/alta, estando entre 5% a 18,9% dos novos diagnósticos em algumas coortes. A classe de INNTR parece ser responsável pela maior contribuição de resistência, com prevalência entre 6 a 12%, seguido pelos INTR, com prevalência entre 3 a 8% e IP com prevalência de 3 a 5%. Os dados sobre II ainda são escassos (Wheeler et al., 2006; Buchacz et al., 2015; Margot et al., 2017; Ross et al., 2018; McClung et al., 2022).

Um estudo realizado em 50.747 pessoas de 28 jurisdições dos EUA, com diagnóstico recente para o HIV entre 2014 e 2018, foi encontrada uma taxa de RTD de 18,9%. A prevalência foi de 6,9% para INTR, 12,0% para INNTR, 4,2% para IP, e 0,8% para II. A maioria das mutações individuais apresentou prevalência menor que 1,0%, incluindo M184V (0,9%) e K65R (0,1%), onde a K103N foi a mais prevalente (8,6%). O estudo avaliou que a prevalência de RTD não aumentou nem diminuiu significativamente durante 2014 a 2018. Ressalta ainda que a PrEP pode ter eficácia reduzida, principalmente em locais com taxas consideráveis de RTD aos INTR, principalmente devido a mutação M184V, já que os esquemas de Prep recomendados incluem o Tenofovir (TDF) (McClung et al., 2022).

Já na América Latina, em países como Argentina, Colômbia, Peru e Brasil, os estudos regionais mostram prevalência geral de RTD entre 5% e 10%, com padrões mutacionais semelhantes aos observados globalmente, principalmente relacionados aos INNTR (PAHO 2017). Uma revisão sistemática realizada em 2016, incluiu 81 estudos entre 2006 e 2015 e revelou uma frequência de 7,7% de RTD geral, com tendência crescente, principalmente relacionada aos INNTR.

Esta tendência foi associada principalmente com as mutações K101E, K103N e G190A. Houve uma diminuição da RTD aos INTR, embora quando presente, associada principalmente com as mutações M184V, K70R e T215Y. Todas as regiões avaliadas

atingiram níveis gerais de RTD moderados. Esta tendência crescente da RTD em países de baixa e média renda aos INNTR podem comprometer o controle do HIV (Rhee et al., 2015; Gupta et al., 2018).

Apesar de existirem vários estudos sobre RTD, existe uma proporção decrescente de publicações sobre este assunto em alguns países de baixa e média renda. Isso aponta para a necessidade de esforços globais de vigilância da RTD, principalmente em áreas com recursos limitados (Rhee et al., 2020). Outro ponto relatado nos estudos é sobre o maior risco e vulnerabilidade de RTD em alguns grupos sociais.

Uma metanálise evidenciou maior prevalência de RTD em homens que fazem sexo com homens, profissionais do sexo, pessoas privadas de liberdade e em usuários de drogas injetáveis (Macdonald et al., 2020). Dessa forma, a ausência de intervenções assertivas que considerem essas estratificações e panoramas epidemiológicos podem aumentar a incidência das infecções causadas pelo HIV, assim como, da RTD (Ribeiro et al., 2022).

Ribeiro e colaboradores (2022) acreditam que o risco de RTD ao HIV-1 se relaciona com estilo de vida e comportamento dos indivíduos e não necessariamente a condição e natureza do grupo, como alta, média e baixa renda. Portanto, compreender o risco de determinados grupos e seu papel na transmissão do HIV e da RTD se torna crucial e reforça aos sistemas de vigilância a importância do monitoramento e direcionamento de políticas públicas, esquemas terapêuticos e de rastreamento de infecção (RHEE et al., 2020; MacDonald et al., 2020; Ribeiro et al., 2022).

Uma revisão integrativa de estudos brasileiros realizada por Ribeiro e colaboradores (2022) identificou os principais fatores de risco/preditores inerentes à ocorrência de RTD. Sendo estes: 1) a variabilidade viral; 2) erros de replicação ou preexistência de mutações resistentes do HIV; 3) ambientes com recursos limitados e sem infraestrutura laboratorial para realização da avaliação pré-terapêutica de resistência aos medicamentos; 4) falha terapêutica; 5) baixa adesão ao tratamento; e, 6) uso generalizado de INNTR na TARV de primeira linha (Ribeiro et al., 2022).

No Brasil, dados de um estudo multicêntrico indicam que a prevalência de RTD circula em torno de 9,5% entre indivíduos diagnosticados recentemente e sem exposição prévia à TARV (Arruda et al., 2018). Ao estratificar a prevalência de RTD conforme as diferentes regiões geográficas brasileiras, o estudo demonstrou taxas de 9,4% no Nordeste, 11,2% no Sudeste, 6,8% na Região Central, 10,2% no Norte e 8,8% no Sul.

Ao estratificar a prevalência de RTD nas classes de ARV, aos INTR foi de 3,6%, INNTR de 5,8%, para IP 1,6% e para os indivíduos que apresentaram resistência a mais de uma classe de inibidores de 1,0%. Em relação às mutações, na classe dos INTR a M41L foi a mais prevalente no Norte com 2,6% e Sul com 0,7%, enquanto a T215Y/D/S/E/I/V foi altamente prevalente no Nordeste com 2,3%, Centro-Oeste com 5,9% e Sudeste com 1,4%.

Em relação às mutações relacionadas à classe dos INNTR, a K103N/S foi a mais prevalente em todas as regiões: 4,2% no Norte, 3,8% no Nordeste, 3,4% no Centro-Oeste, 5,0% na região Sudeste e 5,5% no Sul. As mutações L100, K101, V106, V179, Y181, Y188, G190 e P225 também foram identificadas. Em relação às mutações associadas aos IP, a M46I/L foi a mais prevalente no Norte com 0,8%, Nordeste com 1,5%, Centro-Oeste com 0,4%, Sudeste com 0,8% e Sul com 0,7%. As mutações V82A/L foram altamente prevalentes no Nordeste com 15% e Norte com 1,5%. As mutações L24, D30, V32, M46, I47, I50, F53, I54, V84, N88 e L90 também foram detectadas (Arruda et al., 2018).

Em um estudo realizado no Rio de Janeiro em gestantes com infecção recente do HIV, foi verificada uma taxa de RTD de 12,6%, sendo que 4,3% foram associadas aos INTR, 4,9% aos INNTR e 3,4% aos IPs. As mutações associadas à resistência aos INTR foram F77L e M184V, aos ITRNNs foram K103N, Y188H e L100I e aos IP foram D30N, M46I e V82L (Couto-Fernandez, Jesus, 2022).

Em São Paulo, ao analisar 596 indivíduos virgens de TARV, diagnosticados entre 2014 e 2016, Brasil, a RTD foi encontrada em 10,9% das sequências, sendo associada aos INNTR em 6,9% dos casos, seguido dos INTR com 3,7% e IP com 2,2%. A RTD a duas classes de ARV foi observada em 1% dos casos. A mutação mais comum foi a K103N, que confere resistência a medicamentos de primeira geração da classe INNTR. Após 48 semanas de tratamento com TARV, a infecção foi suprimida para menos de 200 cópias/mL na maioria dos pacientes (95%), com supressão total (RNA-alvo não detectado) em 65% (Coelho et al., 2019).

Um estudo realizado no estado do Paraná, encontrou uma prevalência geral de 6,7% de RTD, semelhante ao encontrado no estudo multicêntrico de Arruda et al (2018), na região Sul, que foi de 8,8%. Em contrapartida, um estudo realizado em 2023 no estado de Santa Catarina reportou a RTD em somente em um participante (1,53%), estando está relacionada aos INTR com a mutação A98G (Marcon et al., 2023).

No estado do Rio Grande do Sul, na cidade de Porto Alegre, foi realizado um estudo com amostras coletadas entre 2006 e 2007, o qual demonstrou uma prevalência de 8,1% de RTD, sendo que 3 amostras apresentaram resistência a classe INNTR, três amostras para a classe INTR e duas amostras para a classe IP. Não houve associação significativa entre a presença de subtipos e mutações de resistência. Mesmo assim, curiosamente as mutações de resistência foram menos frequentes no subtipo C (Medeiros et al., 2011).

A cidade do Rio Grande conta com um centro de referência em HIV/aids, o qual já desenvolveu alguns estudos nessa temática. Um dos primeiros estudos a relatar RTD no município do Rio Grande foi publicado por Soares e colaboradores (2005), os quais avaliaram 85 amostras de pacientes atendidos no HU-FURG ano de 2002, a fim de identificar a resistência viral e caracterizar os subtipos circulantes do HIV. Apenas um paciente (1,17%) apresentou RTD (Soares et al., 2005).

Em 2011, foi realizado o primeiro estudo com foco principal na RTD na cidade do Rio Grande, publicado por Santos e colaboradores, que avaliaram a resistência primária ao HIV-1, em pacientes sem tratamento atendidos entre 2005 e 2008 no serviço de infectologia do HU-FURG. O estudo encontrou uma prevalência geral de RTD de 15% (Santos et al., 2011).

Este estudo foi o primeiro e o último a avaliar a resistência transmitida aos ARV em amostras de pacientes na cidade do Rio Grande. Desde então, não existem dados relacionados a RTD nesta região. Em 2023, Botelho e colaboradores realizaram um estudo que avaliou resistência aos ARV, porém avaliou pacientes em TARV (Botelho et al., 2023).

Assim, pode-se dizer que existem variações regionais importantes dentro do país, com maiores taxas de RTD em regiões metropolitanas e áreas de alta cobertura de TARV. Embora níveis moderados de RTD tenham sido relatados no Brasil (Sprinz et al., 2009; Santos et al., 2011; Almeida et al., 2012B; Pilotto et al., 2013; Moura et al., 2015; Arruda et al., 2018; Bahls et al., 2019), o teste de genotipagem não está disponível para todos os pacientes sem tratamento (Brasil, 2018).

Embora a TARV traga resultados positivos, a seleção e disseminação de variantes resistentes reduzem a qualidade de vida dos pacientes e aumentam o risco de não atingir a indetecção viral. Cepas resistentes do vírus podem ser transmitidas a indivíduos ainda não submetidos a tratamento, fenômeno denominado resistência primária ou resistência

transmitida ao HIV. A RTD tem impacto sobre o desfecho virológico desde o início do tratamento em pacientes que ainda não foram submetidos à terapia, sendo considerada uma questão relevante de saúde pública.

Assim, a identificação precoce e o tratamento adequado desses indivíduos trazem benefícios para a saúde pessoal e coletiva, além de ajudarem a interromper a cadeia epidemiológica. Sendo assim, estudos sobre as características virais de indivíduos recém-infectados são relevantes para gerar informações que subsidiem intervenções por profissionais e gestores da saúde.

A cidade do Rio Grande apresenta um papel relevante na epidemiologia do HIV no Brasil. Contudo dados sobre RTD locais foram obtidos apenas de um estudo em 2011. Dessa forma, um estudo que avalie a resistência transmitida aos ARVs e fatores associados em PVHIV da região torna-se necessário para avaliar o cenário atual e gerar subsídios que auxiliem na tomada de decisões clínicas e epidemiológicas.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar a resistência transmitida aos ARVs e fatores associados em PVHIV atendidos em um centro de referência para HIV/aids no extremo Sul do Brasil.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Descrever a frequência das mutações associadas à resistência transmitida aos ARVs em PVHIV atendidos de janeiro de 2013 a dezembro de 2023, no Serviço de Atendimento Especializado em Infectologia (SAE) do HU-FURG/EBSERH;
- Avaliar a prevalência dos subtipos do HIV-1 nos pacientes submetidos à genotipagem primária;
- Analisar a relação da resistência transmitida com os subtipos genéticos do HIV-1 circulantes nessa população e outros fatores associados à resistência primária/transmitida.

### 3. MANUSCRITO

Este manuscrito será submetido ao periódico científico

*Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.*

**Resistência transmitida do HIV-1 aos antirretrovirais: frequência, mutações e subtipos virais circulantes em um centro de referência HIV/aids no extremo sul do Brasil**

Núbia Rejane Goulart Oliveira<sup>1, 2, \*</sup>, Luísa Dias da Mota<sup>2</sup>, Rossana Patrícia Basso<sup>1, 2</sup>,  
Carla Vitola Gonçalves<sup>1, 2</sup>, Jussara Maria Silveira<sup>1</sup>, Vanusa Pousada da Hora<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brasil. Endereço: Rua Visconde de Paranaguá, s/n Centro Rio Grande, RS 96200-190, Brazil;

<sup>2</sup>Hospital Universitário Miguel Riêt Correa Junior, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brazil. Endereço: Rua General Osório nº 109, Centro, Térreo, Rio Grande, RS 96200-190, Brazil;

**Autor Correspondente:**

Núbia Rejane Goulart Oliveira

Laboratório de Biologia Molecular, FAMED/FURG

Rua Visconde de Paranaguá, s/n Centro

Rio Grande, RS 96200-190, Brazil

Phone: +55 53 3237 4630

Email: nubia.goulart@furg.br

### 3.1 Resumo

**INTRODUÇÃO:** A transmissão de variantes do vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1) com resistência aos antirretrovirais (ARV) é considerada um grave problema de saúde pública. Essa resistência diminui as opções terapêuticas disponíveis e dificulta o sucesso terapêutico de pessoas vivendo com HIV-1 (PVHIV). Devido a isso, o monitoramento da resistência primária/transmitida (RTD) em indivíduos virgens de tratamento é fundamental para auxiliar tanto no manejo adequado dos pacientes, quanto aos programas de saúde na tomada de decisões.

**OBJETIVOS:** Este trabalho teve como objetivo atualizar os dados locais referentes a prevalência da resistência primária/transmitida, mutações e subtipos virais do HIV-1 circulantes, além de investigar possíveis fatores associados.

**MÉTODOS:** Trata-se de um estudo transversal retrospectivo que avaliou dados dos prontuários eletrônicos de PVHIV atendidas no Serviço de Infectologia, do Hospital Universitário Dr. Miguel Riêt Corrêa Jr. HU/FURG/EBSERH.

**RESULTADOS:** A prevalência geral de RTD foi de 12,4%, sendo relacionada principalmente aos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR) (11.42%) e a mutação K103N (73.12%). O subtipo C do HIV-1 foi predominante na população estudada (70.5%), seguido pelo subtipos B (20.9%) e F1 (4.3%) e recombinantes (4.3%). O subtipo F1 foi associado significativamente como um fator de proteção a RTD ( $p<0,001$ ) em relação aos outros subtipos encontrados.

**PRINCIPAIS CONCLUSÕES:** Os achados demonstram taxas moderadas de RTD no extremo Sul do Brasil, principalmente relacionada aos INNTR, com a mutação K103N. O subtipo do HIV-1 de maior expressão segue sendo o subtipo C, com tendência estável de circulação nos últimos anos. O subtipo F1 parece exercer um efeito protetor na RTD frente aos outros subtipos do HIV-1.

**Palavras-chave:** Resistência primária, vírus da imunodeficiência humana, genotipagem, aids.

### 3.2 Introdução

A descoberta da terapia antirretroviral (TARV) resultou em uma redução significativa da morbimortalidade associada à síndrome da imunodeficiência adquirida (aids). Entretanto, o seu uso contínuo levou a emergência de mutações de resistência aos antirretrovirais, documentada ainda nos anos 90 logo após a introdução da monoterapia com zidovudina (Japour *et al.*, 1995).

A supressão viral ineficiente é o principal fator para a seleção de variantes resistentes do vírus da imunodeficiência humana (HIV), o que se chama de resistência secundária ou adquirida. Além disso, essas cepas resistentes do vírus podem ser transmitidas a novos hospedeiros, ainda nunca tratados, fenômeno conhecido como resistência primária ou transmitida ao HIV (RTD).

A RTD afeta negativamente o desfecho virológico logo no primeiro tratamento de pacientes virgens de terapia, sendo considerado um grave problema de saúde pública (Booth; Geretti, 2007). A cidade do Rio Grande possui um relevante papel na epidemiologia do HIV-1 no Sul do Brasil. Sendo por anos uma das cidades com mais de 100 mil habitantes com maiores taxas de HIV segundo o índice composto (compilado de taxas de detecção, de mortalidade e média do primeiro registro de CD4+) (BRASIL, 2024).

A cidade conta com um Hospital Universitário, sendo a Infectologia um dos serviços de referência para acompanhamento de PVHIV localmente e em municípios vizinhos. O último estudo a avaliar a resistência transmitida na população local analisou amostras coletadas entre 2005 e 2008 por Santos e colaboradores (Santos *et al.*, 2011). Desta forma, o presente estudo buscou atualizar os dados locais referentes a RTD, mutações e subtipos virais do HIV-1 circulantes, além de investigar possíveis fatores associados.

### 3.3 Materiais e Métodos

Este é um estudo transversal retrospectivo que avaliou a resistência primária/transmitida em PVHIV virgens de tratamento, acompanhados pelo Serviço de Infectologia do Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. (HU-FURG), no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2023. Os dados socioeconômicos, clínicos e laboratoriais foram obtidos em prontuário médico e codificados para um banco de dados.

Foram investigados pacientes virgens de tratamento, maiores de 18 anos com indicação para realizar genotipagem primária, conforme os critérios do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), sendo eles: coinfeção com tuberculose, infectados por parceiro HIV-1 positivo, gestantes e usuários de PrEP (Brasil, 2018). Em relação a genotipagem do HIV-1, os exames foram realizados por laboratório credenciado a rede HIV/aids do ministério da saúde, os quais utilizam o sequenciamento de Sanger. Os dados de sensibilidade ou nível de resistência aos ARVs são baseados nos critérios de Stanford e os laudos são analisados por profissional médico Referência MRG (BRASIL, 2018).

Os dados de genotipagem do HIV-1, susceptibilidade aos ARVs, mutações de RTD e subtipos virais circulantes na população estudada foram captados e obtidos do prontuário eletrônico dos pacientes do HU-FURG. Os dados obtidos foram analisados através do *software* estatístico *SPSS Statistics for Windows* v. 21 (IBM Corp, Armonk, N.Y.).

Após, foi realizada análise bivariada entre a resistência transmitida e possíveis fatores associados, através do Teste Exato de Fisher. Por fim, foi realizada Regressão de Poisson com ajuste robusto da variância, para estimar as razões de prevalência (RP) e respectivos Intervalos de Confiança (IC95%). A análise ajustada foi conduzida através de um modelo hierárquico, onde o primeiro nível de análise foi composto pelas variáveis sexo, idade e etnia, enquanto o segundo nível foi composto pelas variáveis de subtipos e indicação de genotipagem.

Foi utilizado o método backward para selecionar as variáveis para o modelo, e foram mantidas aquelas que apresentaram valor  $p \leq 0,20$ . O nível de significância para todas as análises foi de 5%. A realização deste trabalho seguiu os padrões éticos do Comitê de Ética e Pesquisa em Saúde da Universidade Federal do Rio Grande (FURG), sob o parecer 116/2018, assim como, com a declaração de Helsinque de 1975.

### **3.4 Resultados**

A população deste estudo foi composta por 210 pacientes com diagnóstico recente de infecção pelo HIV-1 e virgens de tratamento antirretroviral. Desses, a prevalência geral de RTD encontrada foi de 12,4% (26). A tabela I apresenta as características gerais da população estudada, estratificados pela presença de RTD no período entre janeiro de 2013 a dezembro de 2023.

A distribuição entre os gêneros foi praticamente igual, com 50,5% pelo sexo feminino, majoritariamente por indivíduos com idade entre 25 a 59 anos (88,5%) e de etnia (autodeclarada) branca (68,6%). O subtipo do HIV-1 de maior prevalência foi o tipo C (70,5%), e a principal indicação de genotipagem foi a coinfeção com tuberculose (35,7%), embora os percentuais das outras indicações tenham sido semelhantes entre si. A análise bivariada não demonstrou associação entre a resistência transmitida com os potenciais fatores associados.

**Tabela 1** - Características gerais da população estudada, estratificados pela presença de RTD<sup>a</sup> no período entre janeiro de 2013 a dezembro de 2023

Variável/Categoria	n (%)	Participantes com RTD (%)	<i>p</i> <sup>b</sup>
<b>Sexo</b>			
Masculino	104 (49.5)	9 (8.6)	0.14
Feminino	106 (50.5)	17(16.0)	
<b>Idade</b>			
18 a 24	14 (6.7)	1 (7.1)	0.61
25 a 59	186 (88.5)	25 (13.4)	
60 ou mais	10 (4.8)	0 (0.0)	
<b>Etnia (autodeclarada)</b>			
Branca	144 (68.6)	17 (11.8)	0.90
Preta	42 (20.0)	6 (14.3)	
Outros	24 (11.4)	3 (12.5)	
<b>Subtipos HIV-1</b>			
B	44 (20.9)	7 (15.9)	0.14
C	148 (70.5)	16 (10.8)	
F1	9 (4.3)	0 (0.0)	
Recombinantes	9 (4.3)	3 (33.3)	
<b>Indicação de genotipagem primária</b>			
Coinfeção com Tuberculose	75 (35.7)	5 (6.7)	0.12
Infecção por parceiro infectado	64 (30.5)	11 (18.2)	
Gestante	71 (33.8)	10 (14.1)	
Usuário de PrEP	0 (0.0)	0 (0.0)	

<sup>a</sup> RTD: resistência transmitida ou resistência primária

<sup>b</sup> teste Exato de Fisher

A tabela 2 apresenta a análise ajustada da associação entre a RTD e os possíveis

fatores associados. Apenas a variável de subtipos do HIV-1 demonstrou associação com o desfecho após ajuste. Dessa forma, verificou-se que os indivíduos de subtipo F1 apresentaram uma proteção para a resistência transmitida (RP 0,87; IC95% 0,79 – 0,95), quando comparados aos indivíduos com outros subtipos.

**Tabela 2** - Razões de prevalência ajustada entre a RTD e possíveis fatores associados

Variável/Categoria	Razão de prevalência	IC 95%	P*
<b>Sexo</b>			
Masculino	1.0		0.10
Feminino	1.07	0.98 - 1.15	
<b>Idade</b>			
18 a 24	1		0.95*
25 a 59	1.07	0.94 – 1.22	
60 ou mais	0.96	0.85 – 1.09	
<b>Etnia (autodeclarada)</b>			
Branca	1.0		0.96
Preta	1.01	0.91 – 1.13	
Outros	0.99	0.88 – 1.13	
<b>Subtipos HIV-1</b>			
B	1		<b>&lt;0.001</b>
C	0.95	0.86 - 1.05	
F1	0.87	0.79 - 0.95	
Recomb	1.12	0.87 - 1.44	
<b>Indicação de genotipagem primária</b>			
Coinfecção com Tuberculose	1		0.26
Infecção por parceiro infectado	1.08	0.98 - 1.19	
Gestante	1.01	0.89 - 1.16	

valor *p* de tendência linear. Em negrito os valores de *p* com significância estatística

Em relação a RTD, 26 pessoas recentemente infectadas e virgens de tratamento foram identificadas com mutações de resistência (12.4%). A maioria desses indivíduos, 22 (10,5%) tiveram mutações na região da transcriptase reversa, com interferência

somente aos ARV da classe INNTR. Três indivíduos (1.4%) tiveram mutações somente na região da protease, com algum nível de resistência aos IP.

Apenas um indivíduo (0.5%) apresentou mutações que conferem resistência a duas regiões do HIV-1 concomitantes, a transcriptase reversa e protease, com interferência aos ARV da classe INNTR e IP. A descrição dos pacientes com RTD, mutações identificadas, nível de resistência aos ARV envolvidos e subtipos do HIV-1 estão detalhadas na Tabela 3. As frequências e prevalências das classes de ARV e mutações de RTD encontradas estão ilustradas na Tabela IV

**Tabela 3.** Características gerais da população estudada com resistência transmitida identificada.

<b>Id da amostra</b>	<b>Gênero (ao nascer)</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Cor de pele (autodeclarada)</b>	<b>Motivo de realizar a genotipagem</b>	<b>Subtipo do HIV-1</b>	<b>MRTs INTR<sup>a</sup></b>	<b>MRTs INNTR<sup>a</sup></b>	<b>MRT IP<sup>a</sup></b>	<b>Ano de realização e esquema preconizado 2013- 2017 TDF/3TC/EFZ 2018-2023 TDF/3TC/DTG</b>	<b>Desfecho após início da TARV <sup>c</sup></b>
Paciente 2	Feminino	28	Branco	Gestante	C	-	V179F	-	2019	Sucesso terapêutico
Paciente 10	Feminino	41	Preto	Gestante	B	-	K103N	-	2020	Sucesso terapêutico
Paciente 16	Feminino	30	Outros	Gestante	B	-	K103S	-	2019	Falha terapêutica
Paciente 31	Feminino	29	Branco	Gestante	C	-	-	N83D	2019	Falha terapêutica
Paciente 43	Feminino	28	Branco	Gestante	B/C	-	K103N	-	2021	Sucesso terapêutico
Paciente 44	Masculino	48	Preto	Infectado pelo parceiro	C	-	K103N	-	2020	Sucesso terapêutico
Paciente 48	Masculino	33	Branco	Infectado pelo parceiro	B	-	K103N	-	2022	Sucesso terapêutico
Paciente 70	Feminino	46	Branco	Infectado pelo parceiro	B/C	-	K103N	-	2018	Sucesso terapêutico
Paciente 88	Masculino	52	Branco	Infectado pelo parceiro	C	-	-	I47V	2022	Sucesso terapêutico
Paciente 92	Masculino	33	Branco	Infectado pelo parceiro	B	-	K103N	-	2021	Falha terapêutica
Paciente 93	Feminino	43	Preto	Coinfectado por TB	C	-	M230L	-	2014	Falha terapêutica
Paciente 100	Feminino	34	Branco	Gestante	C	-	K103N	-	2020	Sucesso terapêutico

Tabela 3.1. Continuação.

Paciente 108	Feminino	39	Branco	Coinfectado por TB	B	-	K103N	-	2018	Falha terapêutico
Paciente 112	Feminino	33	Preto	Gestante	B/C	-	K103N	-	2017	Falha terapêutico
Paciente 119	Feminino	24	Branco	Coinfectado por TB	C	-	Y181C	-	2018	Falha terapêutica
Paciente 122	Feminino	53	Outros	Coinfectado por TB	B	-	K103N	-	2022	Sucesso terapêutica
Paciente 124	Masculino	37	Branco	Infectado pelo parceiro	C	-	K103N	-	2022	Falha terapêutico
Paciente 129	Feminino	43	Branco	Infectado pelo parceiro	B	-	K103S G190A	I84V	2021	Falha terapêutico
Paciente 132	Masculino	49	Preto	Coinfectado por TB	C	-	K101E	-	2020	Sucesso terapêutico
Paciente 135	Feminino	53	Branco	Infectado pelo parceiro	C	-	K103N	-	2017	Sucesso terapêutico
Paciente 143	Feminino	37	Outros	Gestante	C	-	K103N	-	2022	Falha terapêutico
Paciente 151	Feminino	35	Branco	Gestante	C	-	K103N	-	2021	Sucesso terapêutica
Paciente 171	Masculino	40	Branco	Infectado pelo parceiro	C	-	K103N P225H	-	2019	Sucesso terapêutica
Paciente 186	Feminino	28	Branco	Infectado pelo parceiro	C	-	K103N	-	2021	Sucesso terapêutico

**Tabela 3.2.** Continuação.

a

Paciente 192	Feminino	25	Branco	Gestante	C	-	-	M46IL	2021	Sucesso terapêutico
Paciente 197	Masculino	35	Preto	Infectado pelo parceiro	C	-	K103N V106M	-	2018	Falha terapêutico

MRT: Mutações de resistência transmitida a medicamentos; INTR: Inibidores nucleosídeos da *transcriptase reversa*; INNTR: Inibidores não nucleosídeos da *transcriptase reversa*; IP: *Inibidores de protease*. Os dados contidos nesta tabela foram obtidos no prontuário eletrônico dos pacientes estudados. As mutações de RTD foram identificadas conforme os critérios e a listagem de Stanford 2009/Organização Mundial de Saúde (OMS), disponível em: (<https://hivdb.stanford.edu/>).

<sup>b</sup> Foram considerados seis níveis de resistência aos medicamentos, conforme critérios de Stanford, sendo eles: suscetível (S), resistente (R), potencial de baixo nível de resistência (PBNR), baixo nível de resistência (BNR), resistência intermediária (RI) e alto nível de resistência (ANR). (INTR): Zidovudina (AZT), Didanosina (ddl), Estavudina (d4T). (NNRTIs): Nevirapina (NVP), Efavirenz (EFV), Etravirina (EiTR), Rilpivirina (RPV). (IPs): Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Fosamprenavir (FPV), Indinavir (IDV), Lopinavir (LPV), Nelfinavir (NFV) aquinavir (SQV), Tipranavir (TPV).

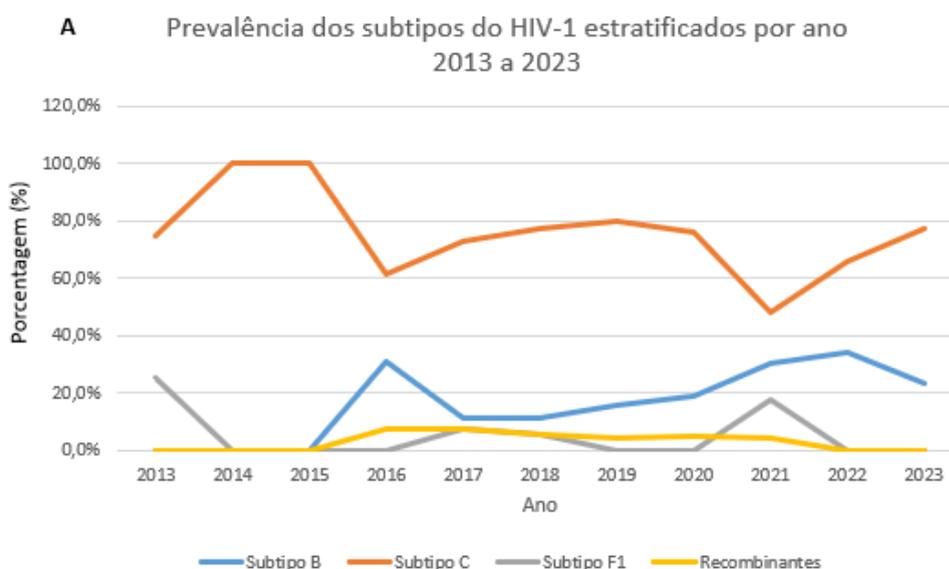
<sup>c</sup> Desfecho após o início da terapia antiretroviral (TARV). Este dado foi obtido após seis meses e até um ano do início da TARV e avaliou o sucesso ou falha terapêutica.

**Tabela 4 -** Frequências e prevalências das classes de ARV e mutações de RTD

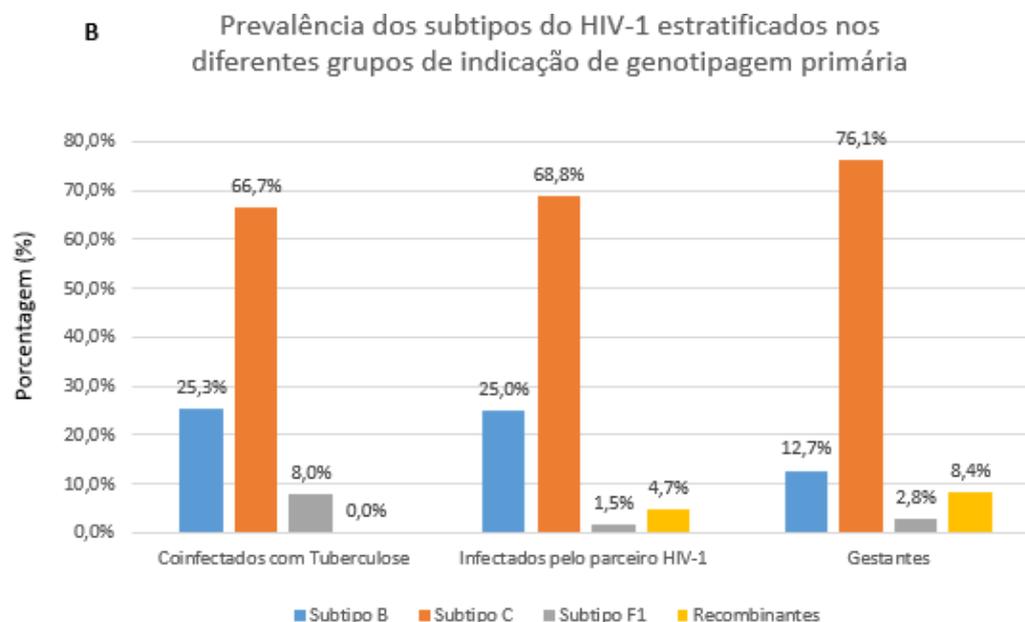
<b>INTR</b> n=0 (0%)	<b>INNTR</b> n=22 (10.5%)	<b>IP</b> n=3 (1,4%)	<b>INNTR e IP</b> n=1 (0.5%)
-	K103N 16 (72.7%) V179F 1 (4.55%) M230I 1 (4.55%) Y181C 1 (4.55%) K101E 1 (4.55%) P225H 1 (4.55%) V106M 1 (4.55%)	N83D 1 (33.3%) I47V 1 (33.3%) M46IL 1 (33.3%)	K103S, G190A + I84V (100%)

A prevalência geral dos subtipos do HIV-1 circulantes na população estudada (n=210) foi de 148 (70,5%) do subtipo C, 44 (20,9%) do subtipo B, 9 (4,3%) do subtipo F1 e 9 (4,3%) recombinantes. Ao estratificar os subtipos virais de acordo com os diferentes grupos de indicação de genotipagem primária, todos os grupos tiveram o subtipo C como predominante. A figura 1 (A e B) ilustra detalhadamente a prevalência dos subtipos do HIV-1 estratificados por ano (2013 a 2023) e pelos diferentes grupos de indicação de genotipagem (coinfectados com tuberculose, infectados pelo parceiro HIV-1 positivo, gestantes e pacientes que fizeram uso prévio de profilaxia pré-exposição ao HIV (Fig 1A e B).

**Figura 1A:** Gráfico linha de tendência que ilustra a porcentagem (%) dos subtipos do HIV-1 estratificados por ano (2013 a 2023)



**Figura 1B:** Gráfico em barras que ilustra a porcentagem (%) dos subtipos do HIV-1 estratificados e pelos diferentes grupos de indicação de genotipagem (coinfetados com tuberculose, infectados pelo parceiro HIV-1 positivo e gestantes).



### 3.5 Discussão

A resistência aos antirretrovirais (ARV) é considerada um grave problema de saúde pública, pois diminui as opções terapêuticas disponíveis e dificultam o sucesso terapêutico de pessoas vivendo com HIV-1 (PVHIV) (Ferreira et al., 2017). Devido a isso, os estudos relacionados ao monitoramento de resistência aos ARVs são fundamentais para auxiliar tanto no manejo adequado dos pacientes, quanto aos programas de saúde na tomada de decisões.

No caso da resistência primária/transmitida (RTD), apesar de ser a causa menos comum de falha virológica, um aumento progressivo vem sendo observado, principalmente relacionada a classe de ARV dos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR) (Hernandez et al., 2017; Williams, 2023). O presente estudo encontrou uma prevalência geral de RTD de 12,4%, considerada moderada, conforme classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS).

A OMS classifica as mutações de resistência transmitida aos antirretrovirais como baixa (<5%), moderada (5 a 15%) ou alta (>15%) (Who, 2017). Entre as diferentes regiões no mundo, a maioria dos estudos demonstram prevalências moderadas de RDT ao HIV-1. Na Europa, as taxas variam entre 7% a 17%, (van de Laar et al., 2019; Pingarilho et al.,

2020; Miranda et al., 2022; Fiebig et al., 2023).

Na China, um estudo chegou a encontrar uma prevalência geral de 23,9% de RTD (Pei et al., 2025). Na América do Norte, taxas entre 5% a 18,9% foram descritas em algumas coortes (Margot et al., 2017; Ross et al., 2018; Buchacz et al., 2015; Wheeler et al., 2006; McClung et al., 2022). Na América Latina, em países como Argentina, Colômbia, Peru e Brasil, os estudos regionais mostram prevalência geral de RTD entre 5% e 10% (PAHO 2017). No Brasil, dados de um estudo multicêntrico indicaram que a prevalência geral de RTD no país circula em torno de 9,5% (Arruda et al., 2018). Ao estratificar a prevalência conforme as diferentes regiões geográficas brasileiras, o estudo demonstrou taxas de 8,8% na região Sul.

Na capital do estado do Rio Grande do Sul (RS), na cidade de Porto Alegre, foi realizado um estudo com amostras coletadas entre 2006 e 2007, o qual demonstrou uma prevalência de 8,1% de RTD (Medeiros et al., 2011). Na cidade do Rio Grande o primeiro estudo a relatar RTD encontrou apenas um paciente (1,17%) (Soares et al., 2005). Em 2011, foi realizado o primeiro estudo com foco principal na RTD na cidade do Rio Grande, o qual encontrou uma prevalência geral de RTD de 15% (Santos et al., 2011).

A prevalência de RTD ao HIV-1 observada neste estudo foi de 12,4%, permitindo a atualização dos dados locais e sua comparação com outras regiões. Nota-se um padrão semelhante, de resistência moderada, quando comparado a estudos mundiais. Porém, quando estudos regionais são analisados, a cidade do Rio Grande apresenta índices discretamente superiores às demais regiões do Brasil e uma discreta queda nos índices em relação aos estudos locais anteriores. Assim, pode-se dizer que existem variações regionais importantes dentro do país, provavelmente com maiores taxas de RTD em regiões com alta cobertura de TARV.

A RTD ocorreu em maior frequência aos ARV da classe INNTR 24 (11,42%), principalmente devido a presença da mutação K103N. Este estudo não encontrou mutações de RTD para a classe de INTR, e para a classe de inibidores de protease (IP) a taxa foi de 1,9% apenas. A classe de inibidores de integrase (II) não foi avaliada, tendo em vista que, o sequenciamento da região da integrase não é indicado a todos os indivíduos, sendo esta uma limitação do estudo. Esses dados foram compatíveis com outros achados e tendências mundiais. A classe de INNTR parece ser responsável pela maior contribuição de RTD, com prevalências globais entre 6 a 12%, seguido pelos INTR entre 3 a 8% e IP entre 3 a 5% (Arruda et al., 2018; Margot et al., 2017; Ross et al., 2018; Buchacz et al., 2015; Wheeler et al., 2006; McClung et al., 2022; Rhee et al., 2015; Gupta

et al., 2018). Em todas as regiões do Brasil as mutações relacionadas a classe dos INNTR, especialmente a K103N/S são mais frequentes, assim como os achados deste estudo.

Conforme dados de um estudo multicêntrico, as taxas de K103N nas diferentes regiões variam de 4,2% no Norte, 3,8% no Nordeste, 3,4% no Centro-Oeste, 5,0% na região Sudeste e 5,5% no Sul (Arruda et al., 2018). Acredita-se que as mutações relacionadas aos ARVs dos INNTR possam ser mais facilmente transmitidas devido à maior exposição a esta classe de ARV. Além disso, a mutação K103N sozinha pode resultar em falha da TARV baseada em EFV.

Embora os regimes baseados em INNTR estejam sendo amplamente substituídos, a prevalência de K103N parece não ter diminuído nos últimos anos, refletindo maior persistência intra-hospedeiro, fácil adaptação e fácil transmissão de cepas K103N em comparação com mutações como M184V e K65R ( Jain et al., 2011; Wertheim et al., 2017; Arruda et al., 2018; Williams, 2023).

A OMS (2014–2020) relatou os maiores índices de RTD global relacionada à classe dos INNTR (12,9%), seguido pelos INTR (5,4%), II (0,6%) e IP (0,4%). A OMS recomenda que, quando a RTD para INNTR for acima de 10% em um país pesquisado, o tratamento de primeira linha contra o HIV seja urgentemente alterado para um regime mais robusto contendo Dolutegravir.

O relatório da OMS revelou que um número crescente de países está atingindo este limite de 10%, sendo que as pessoas que tiveram exposição prévia a medicamentos antirretrovirais têm três vezes mais probabilidade de demonstrar resistência a esses fármacos. Essas descobertas enfatizam a necessidade de acelerar a transição para regimes contendo Dolutegravir em países que continuam a utilizar a TARV baseada em INNTR (Who, 2021).

Frente a problemática da resistência, o Brasil passou a adotar o esquema terapêutico inicial de escolha composto por dois inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTR) (Tenofovir - TDF e Lamivudina - 3TC) e um inibidor de integrase (II) (Dolutegravir - DTG). Esse novo protocolo passou a recomendar o DTG como parte do esquema terapêutico inicial preferencial no SUS, visto que, este fármaco possui uma alta potência, alta barreira genética, administração diária em dose única e raros efeitos adversos, o que garante esquemas terapêuticos mais seguros e duradouros (Brasil, 2018).

O subtipo C do HIV-1 foi o mais prevalente deste estudo (70.5%), seguido pelo subtipo B (20.9%), subtipo F1 (4.3%) e recombinantes (4.3%). Esses achados confirmam o padrão epidemiológico distinto da região Sul do Brasil, frente às demais regiões, com

maior prevalência do subtipo C, mesmo que os subtipos B, F1 e CRFs, principalmente CRF31\_BC, também sejam encontrados de forma expressiva (Silveira et al., 2012; Alves et al., 2019; Graf, Pinto, 2013; Marcon et al., 2023).

No início das pesquisas epidemiológicas relacionadas ao HIV-1 no extremo Sul do Brasil foi demonstrada a predominância do subtipo C e sua expansão nesta região, com aumento de 22% em 1994-1997 (Martínez et al., 2002), para 45,0% em 2002 (Soares et al., 2005), para 64% em 2005-2008 (Santos et al., 2011) para 56% em 2010 (Silveira et al., 2012), para 72% em 2016 (Alves et al., 2019). Em 2023, Botelho e colaboradores publicaram um estudo em que foi demonstrado uma prevalência de 67,5% do subtipo C nas amostras estudadas, seguido pelas formas recombinantes distintas com 25,0% e subtipo B com 7,5%.

Assim, considerando os dados anteriores, aliados aos achados deste estudo, pode-se observar uma tendência estável de circulação do subtipo C nos últimos anos nesta região. Acredita-se que a introdução do subtipo C do HIV-1 no Sul do Brasil pode ser explicada pela existência de portos costeiros que recebem navios de diferentes partes do mundo. Esta região tem sua economia baseada no setor produtivo, com comércio internacional frequente. Como resultado, há um grande fluxo de pessoas na região devido à exportação de mercadorias e ao turismo (Marcon et al., 2023).

Ao estratificar os subtipos virais de acordo com os diferentes grupos de indicação de genotipagem primária, observa-se a predominância do subtipo C, o que pode ser explicado pela predominância do comportamento heterossexual no grupo estudado. O subtipo C e recombinantes BC são frequentemente associados a categoria de exposição heterossexual, enquanto que, o subtipo B frequentemente associado a homens que fazem sexo com homens (Silveira et al., 2012; Graf et al., 2011).

Porém, este dado não pode ser confirmado, considerando que o grupo das gestantes é o único grupo do estudo que se pode inferir o comportamento heterossexual, sendo esta uma limitação do estudo. Curiosamente o subtipo F1 foi associado significativamente como fator de proteção para RTD em relação aos subtipos B, C e recombinantes.

Em conclusão, os achados demonstram taxas moderadas de RTD no extremo Sul do Brasil, principalmente relacionada aos INNTR, com a mutação K103N. O subtipo do HIV-1 de maior expressão segue sendo o subtipo C, com tendência estável de circulação nos últimos anos. O subtipo F1 parece atuar como fator de proteção para RTD frente aos subtipos B, C e recombinantes.

### 3.6 Agradecimentos

Os autores agradecem pelo apoio ao Serviço de Infectologia e ao Laboratório de Apoio e Diagnóstico em Infectologia do Hospital Universitário Miguel Riê Corrêa Jr.

### 3.7 Referências

Alves BM. *et. al.* **Estimating HIV-1 genetic diversity in Brazil through next-generation sequencing.** *Frontiers in Microbiology.* 2019; v. 10: 1–11

Arruda MB. *et. al.* **HIV-BResNet. Brazilian network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BresNet): a survey of treatment-naïve individuals.** *J Int AIDS Soc.* 2018; 21(3): 1-8

Booth CL, Geretti AM. **Prevalence and determinants of transmitted antiretroviral drug resistance in HIV-1 infection.** *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(6): 1047-56

Botelho OM. *et. al.* **Evaluation of HIV-1 antiretroviral drug resistance profiles in the peripheral blood reservoir of successfully treated persons using massive sequencing and viral full genome characterization.** *J Antimicrob Chemother.* 2023; 78(6): 1444-1453

BRASIL. **Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos 2018.** Acesso em 24/04/2025. Disponível em: [file:///C:/Users/user002/Downloads/pcdt\\_adulto\\_12\\_2018\\_web%20\(4\).pdf](file:///C:/Users/user002/Downloads/pcdt_adulto_12_2018_web%20(4).pdf). 2018

Buchacz K. *et. al.* **Trends in use of genotypic resistance testing and frequency of major drug resistance among antiretroviral-naïve persons in the HIV Outpatient Study.** 1999–2011. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70: 2337–46

Ferreira ACG. *et. al.* **Transmitted drug resistance in patients with acute/recent HIV infection in Brazil.** *Braz J Infect Dis.* 2017; 21(4): 396-401

Fiebig U. *et. al.* **Transmitted drug resistance and subtype patterns of viruses from reported new HIV diagnoses in Germany, 2017-2020.** *BMC Infect Dis.* 2023; 23(673): 1-10

Graf T, Pinto AR. **The increasing prevalence of HIV-1 subtype C in Southern Brazil and its dispersion through the continent.** *Virology.* 2013; 435(1): 170-8

Graf T. *et. al.* **HIV-1 genetic diversity and drug resistance among treatment naïve atients from Southern Brazil: An association of HIV-1 subtypes with exposure categories.** *J Clin Virol.* 2011, 51(3):186-91

Gupta RK. *et. al.* **HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis.** *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(3): 346-355

Hernandez AL. *et. al.* **HIV Integrase Genotypic Testing and Resistance in the United States—9 U.S. Jurisdictions.** Abstract 478. CROI 2017

Japour AJ. *et. al.* **Prevalence and clinical significance of zidovudine resistance mutations in human immunodeficiency virus isolated from patients after long-term zidovudine treatment.** AIDS Clinical Trials Group 116B/117 Study Team and the Virology Committee Resistance Working Group. *J Infect Dis.* 1995;171(5): 1172-9

Jain V. *et. al.* **Differential persistence of transmitted HIV-1 drug resistance mutation classes.** *J Infect Dis.* 2011; 203(8): 1174-81

Margot NA. *et. al.* **Commonly Transmitted HIV-1 Drug Resistance Mutations in Reverse-Transcriptase and Protease in Antiretroviral Treatment-Naive Patients and Response to Regimens Containing Tenofovir Disoproxil Fumarate or Tenofovir Alafenamide.** *J Infect Dis.* 2017; 215(6): 920-927

Mendes Marcon CE, Schlindwein AD, Schuelter-Trevisol F. **Longitudinal Assessment of Virological Failure and Antiretroviral Drug Resistance among Treatment-naive Subjects Living with HIV.** *Curr HIV Res.* 2023; 21(3): 213-219

Martínez AM. *et. al.* **Molecular epidemiology of HIV-1 in Rio Grande, RS, Brazil.** *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002; 35(5): 471-6

McClung RP. *et. al.* **Transmitted Drug Resistance Among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Diagnoses in the United States, 2014-2018.** *Clin Infect Dis.* 2022; 74(6): 1055-1062

Medeiros RM. *et. al.* **Co-circulation HIV-1 subtypes B, C, and CRF31\_BC in a drug-naïve population from Southernmost Brazil: analysis of primary resistance mutations.** *J Med Virol.* 2011; 83(10): 1682-8

Miranda MN. *et. al.* **Trends of Transmitted and Acquired Drug Resistance in Europe From 1981 to 2019: A Comparison Between the Populations of Late Presenters and Non-late Presenters.** *Frontiers in microbiology.* 2022; 13: 1-12

Paho. **HIV Drug Resistance Surveillance in the Americas: Progress and Challenges.** Pan American Health Organization, 2017

Pei R. *et. al.* **Prevalence and transmission of HIV-1 drug resistance mutations among patients with treatment failure and newly diagnosed people in Liangshan Prefecture, China, in 2021-2023.** *Front Public Health.* 2025; 13: 1-25

Pingarilho M. *et. al.* **Increasing prevalence of HIV-1 Transmitted Drug Resistance in Portugal: implications for first line treatment recommendations.** *Viruses.* 2020; 12(11): 1-15

Rhee SY. *et. al.* **Geographic and temporal trends in the molecular epidemiology and genetic mechanisms of transmitted HIV-1 drug resistance: an individual-patient- and sequence-level meta-analysis.** *PLoS Med.* 2015; 12(4): 1-29

Ross LL, Shortino D, Shaefer MS. **Changes from 2000 to 2009 in the prevalence of HIV-1 containing drug resistance-associated mutations from antiretroviral therapy-naïve, HIV-1-infected patients in the United States.** *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2018; 34: 672–9

Santos AF. *et. al.* **Primary HIV-1 drug resistance in the C-terminal domains of viral reverse transcriptase among drug-naïve patients from Southern Brazil.** *J Clin Virol.* 2011; 52(4): 373-6

Silveira J. *et. al.* **Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 subtype C in southern Brazil.** *J Clin Virol.* 2012; 54(1): 36-41

Soares EA. *et. al.* **HIV-1 subtype C dissemination in southern Brazil.** *AIDS.* 2005; 4:S81-6

Van de Laar MJ. *et. al.* **Piloting a surveillance system for HIV drug resistance in the European Union.** *Euro Surveill.* 2019; 24(19): 1-7

Wertheim JO. *et. al.* **Transmission fitness of drug-resistant HIV revealed in a surveillance system transmission network.** *Virus Evol.* 2017; 3(1): 1-12

WHO. Organização Mundial da Saúde. **HIV drug resistance report, 2017**

Wheeler WH. *et. al.* **Prevalence of transmitted drug resistance associated mutations and HIV-1 subtypes in new HIV-1 diagnoses, U.S.-2006.** *AIDS.* 2010; 24(8): 1203-12

#### 4. CONCLUSÕES

Este estudo conclui que a prevalência geral de RTD em indivíduos recém diagnosticados e virgens de tratamento foi de 12,4%, caracterizada como moderada, conforme critérios da OMS. Ocorreu um maior predomínio de mutações na classe dos INNTR (11.42%), sendo a principal: K103N (73.12%), provavelmente devido ao grande uso e a exposição a esta classe de ARV nos últimos anos.

Embora também tenham sido encontradas em menor expressão nesta classe a V179F, M230I, Y181C, G190A, K101E, P225H, e V106M, todas correspondentes a 3.84% do total de mutações dos INNTR encontradas. Na classe dos IP as seguintes mutações foram descritas: N83D, I47V, I84V, M46IL, todas com a prevalência semelhante, 25% do total de mutações de IP encontradas. Não foram encontradas mutações aos INTR.

O principal subtipo circulante do HIV-1 foi o C (70.5%), seguido pelo subtipo B (20.9%), F1 (4.3%) e Recombinantes (4.3%). Todos apresentaram uma tendência estável de circulação em relação aos estudos anteriores. O subtipo F1 parece exercer um efeito

protetor para RTD frente aos outros subtipos encontrados.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A diversidade viral e a presença de mutações de resistência são consideradas determinantes potenciais na patogênese do HIV-1 e podem afetar a resposta ao tratamento. Entretanto, o último estudo que investigou a RTD na cidade do Rio Grande deu-se em 2011 por Santos e colaboradores (RTD). Já os últimos estudos relacionados ao perfil genotípico do HIV-1 deram-se em 2012 por Silveira e colaboradores, em 2019 por Alves e colaboradores (subtipos do HIV-1) e em 2023 por Botelho. Embora cite os subtipos circulantes e RTD em Rio Grande, este não foi o foco principal das pesquisas, as quais analisaram um pequeno número de indivíduos. Assim, a realização deste estudo abordou uma temática não estudada há bastante tempo nesta região, referente às RTD, tipos de mutações transmitidas e os genótipos do HIV-1 circulantes em PVHIV, atendidas no HU-FURG/ EBSEH. Os resultados obtidos poderão auxiliar a otimizar medidas de adesão ao tratamento e alertar para as mutações de resistência transmitida.

## 6. REFERÊNCIAS

- Abbas, A. K. et al. **Imunologia Celular e Molecular**. 8 ed. Rio de Janeiro: 2015
- Abram ME et. al. **Mutations in HIV-1 reverse transcriptase affect the errors made in a single cycle of viral replication**. *Journal of virology*. 2014;88(13):7589-601
- Almeida SE *et. al.* **High prevalence of transmitted HIV-1 drug resistance among therapy-naive individuals in Porto Alegre, Brazil**. *Journal of the International AIDS Society*, 15(1):6., 2012
- Almeida SE *et. al.* **Temporal dynamics of HIV-1 circulating subtypes in distinct exposure categories in southern Brazil**. *Virology journal*. 2012A;9(1):1-7
- Alves, B. M. *et al.* **Estimating HIV-1 genetic diversity in Brazil through next-generation sequencing**. *Frontiers in Microbiology*, v. 10, n. APR, p. 1–11, 2019
- Antela, A. *et al.* **Redefining therapeutic success in HIV patients: an expert view**. *J Antimicrob Chemother*, v. 76: 2501–2518, 2021
- Arruda MB *et. al.* **Brazilian network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BresNet): a survey of treatment-naive individuals**. *J Int AIDS Soc*. 2018 Mar;21(3):e25032. doi: 10.1002/jia2.25032. PMID: 29504269; PMCID: PMC5835841
- Bahls LD *et. al.* **Moderate prevalence of HIV-1 transmitted drug resistance mutations in southern Brazil**. *AIDS Res Ther*. 2019 Feb 5;16(1):4. doi: 10.1186/s12981-019-0219-1. PMID: 30722787; PMCID: PMC6364409
- Barré-sinoussi, F. et al. **Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)**. *Science*, v. 220, n. 4599, p. 868–871, 1983
- Bekker L. G. et al. HIV infection. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 9, n. 1, 2023
- Bennett, D. E. et al. **Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update**. *PLoS ONE*, v. 4, n. 3, 2009
- Booth, C. L.; Geretti, A. M. Prevalence and determinants of transmitted antiretroviral drug resistance in HIV-1 infection. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 59, n. 6, p. 1047–1056, 2007
- Borrow, P. et al. **Virus-specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection**. *Journal of Virology*, v. 68, n. 9, p. 6103–6110, 1994

Botelho OM *et al.* **Evaluation of HIV-1 antiretroviral drug resistance profiles in the peripheral blood reservoir of successfully treated persons using massive sequencing and viral full genome characterization.** J Antimicrob Chemother. 2023 Jun 1;78(6):1444-1453. doi: 10.1093/jac/dkad104. PMID: 37039023.

Branson, B.M. **State of the art for diagnosis of HIV infection.** Clin Infect Dis, v. 45(4), p. 221-225, 2007.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Guia de vigilância em saúde**, 2014

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Prevenção Combinada do HIV: bases conceituais para profissionais, trabalhadores(as) e gestores(as) de saúde.** Brasília, 2017

BRASIL. Ministério da saúde. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo hiv em adultos e crianças.** Brasília, 2018

BRASIL. **Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos 2018.** Acesso em 24/04/2025. [Disponível em: file:///C:/Users/user002/Downloads/pcdt\_adulto\_12\_2018\_web%20(4).pdf. 2018

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual Técnico para Avaliação de Exames de Genotipagem do HIV.** 2019b

BRASIL, **Boletim HIV e Aids**, 2023. p. 84, 2023

BRASIL, **NOTA TÉCNICA Nº 376/2023-CGAHV/.DATHI/SVSA/MS**, 2023

Brizzi, M. *et al.* **Personalizing prevention: Advances in pharmacotherapy for HIV prevention.** Pharmacotherapy, v. 43, n. 4, p. 305–320, 2023

Buchacz K *et al.* **Trends in use of genotypic resistance testing and frequency of major drug resistance among antiretroviral-naïve persons in the HIV Outpatient Study, 1999–2011.** J Antimicrob Chemother 2015; 70:2337–46. [DOI]

Cardoso, L. P. *et al.* **HIV-1 pol phylogenetic diversity and antiretroviral resistance mutations in treatment naïve patients from Central West Brazil.** Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. v. 46(2), p. 134-139, 2009

Coelho LPO *et al.* **Prevalence of HIV-1 transmitted drug resistance and viral suppression among recently diagnosed adults in São Paulo, Brazil.** Arch Virol. 2019 Mar;164(3):699-706. doi: 10.1007/s00705-018-04122-8. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30569276

Coffin, J. *et al.* **Human immunodeficiency viruses [1].** Science, v. 232, n. 4751, p. 697, 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

Collins, K. L. **HIV-1 Nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes.** v. 391, n. January, p. 397–401, 1998

Couto-Fernandez JC, de Jesus CS. **Low Prevalence of Transmitted HIV-1 Antiretroviral Resistance in Pregnant Women from Rio de Janeiro, Brazil.** *J Biomed Res Environ Sci.* 2022 Sep 15; 3(9): 1054-1056. doi: 10.37871/jbres1554, Article ID: JBRES1554, Available at: <https://www.jelsciences.com/articles/jbres1554.pdf>

Curran, J. W.; Jaffe, H. W. **AIDS: the early years and CDC's response.** *MMWR. Surveillance summaries : Morbidity and mortality weekly report.* *Surveillance summaries / CDC*, v. 60 Suppl 4, p. 64–69, 2011

Dagleish, A. G. *et al.* **The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus.** *Nature*, v. 321, p. 763–767, 1984

De Souza, M. V. N.; De Almeida, M. V. **Drugs anti-HIV: Past, present and future perspectives.** *Quimica Nova*, v. 26, n. 3, p. 366–372, 2003

Delaugerre, C. *et al.* **HIV-1 group N: Travelling beyond Cameroon.** *The Lancet*, v. 378, n. 9806, p. 1894, 2011

Des Jarlais, D. C.; Friedman, S. R.; Hopkins, W. **Risk reduction for the acquired immunodeficiency syndrome among intravenous drug users.** *Annals of Internal Medicine*, v. 103, n. 5, p. 755–759, 1985

Soares E.A *et. al.* **HIV-1 subtype C dissemination in southern Brazil.** *AIDS.* 2005 Oct;19 Suppl 4:S81-6. doi: 10.1097/01.aids.0000191497.00928.e4. PMID: 16249660

Dos Anjos Silva L., *et. al.* **HIV-1 genetic diversity and transmitted drug resistance in antiretroviral treatment-naïve individuals from Amapa State, Northern Brazil.** *AIDS Research and Human Retroviruses.* 2016;32(4):373-6

Engelman, A.; Cherepanov, Peter. **The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights.** *Nat Rev Microbiol*, v. 10(4), p. 279-290, 2012

Ferreira, A. C. G. *et. al.* **Transmitted drug resistance in patients with acute/recent HIV infection in Brazil.** *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 21, n. 4, p. 396–401, 2017

Fiebig, U. *et al.* **Transmitted drug resistance and subtype patterns of viruses from reported new HIV diagnoses in Germany, 2017–2020.** *BMC Infect Dis* 23, 673 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08649-3>

Geretti, A. M. **Epidemiology of antiretroviral drug resistance in drug-naïve persons.** *Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 20, n. 1, p. 22–32, 2007

Goto, T. *et al.* **Projection structures of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) observed with high resolution electron cryo-microscopy.** *Journal of Electron Microscopy*, v. 43, n. 1, p. 16–19, 1994

Gottlieb, M. S. *et al.* **Pneumocystis Carinii Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men. Evidence of a New Acquired Cellular Immunodeficiency.** *Journal of Urology*, v. 128, n. 2, p. 444–444, 1981

Grmek, M. **O enigma do aparecimento da Aids.** *Estudos Avançados*, v. 9, n. 24, p. 229–239, 1995

Graf T. *et al.* **HIV-1 genetic diversity and drug resistance among treatment naïve patients from Southern Brazil: An association of HIV-1 subtypes with exposure categories.** *Journal of Clinical Virology*. v. 51, p. 186-191, 2011.

Graf T, Pinto AR. **The increasing prevalence of HIV-1 subtype C in Southern Brazil and its dispersion through the continent.** *Virology*. 2013;435(1):170-8

Gulick, J. M. **Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy.** *N Engl J Med* ., v. 337, p. 734–739, 1997

Gunthard, H. F. *et al.* **Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society-USA panel.** *Jama*, v. 312, n. 4, p. 410–425, 2014

Gupta RK *et al.* **HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis.** *Lancet Infect Dis* 2018; 18:346–55

Hemelaar, J. *et al.* **Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007.** *Aids*, v. 25, n. 5, p. 679–689, 2011

\_\_\_\_\_. **Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990–2015: a systematic review, global survey, and trend analysis.** *The Lancet Infectious Diseases*, v. 19, n. 2, p. 143–155, 2019

Hernandez, A.L. *et al.* **HIV Integrase Genotypic Testing and Resistance in the United States—9 U.S. Jurisdictions.** Abstract 478. CROI 2017

ICTV – International Committee on Taxonomy of Viruses. **Virus taxonomy: 2023 release.** Available at: <https://ictv.global/taxonomy>. Accessed: 9 June 2025

Jain V. *et al.* **Differential persistence of transmitted HIV-1 drug resistance mutation classes.** *J Infect Dis* 2011; 203:1174–81

Japour, A. J. *et al.* **Prevalence and clinical significance of zidovudine resistance mutations in human immunodeficiency virus isolated from patients after long-term zidovudine treatment.** AIDS Clinical Trials Group 116B/117 Study Team and the Virology Committee Resistance Worki. *J Infect Dis*, v. 171, n. 5, p. 1172–1179, 1995

Kaplan, A. H.; Manchester, Marianne Swanstrom, R. **The Activity of the Protease of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Is Initiated at the Membrane of Infected Cells before the Release of Viral Proteins and Is Required for Release To Occur with Maximum Efficiency.** *v. 68, n. 10, p. 6782–6786, 1994*

Kassutto, S.; Rosenberg, E. S. **Primary HIV type 1 infection.** *Clinical Infectious Diseases, v. 38, n. 10, p. 1447–1453, 2004*

Koup, R. A. *et al.* **Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome.** *Journal of Virology, v. 68, n. 7, p. 4650–4655, 1994*

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

Locatelli, S.; Peeters, M. **Cross-species transmission of simian retroviruses: How and why they could lead to the emergence of new diseases in the human population.** *Aids, v. 26, n. 6, p. 659–673, 2012*

MacDonald, V. *et al.* **Prevalence of pretreatment HIV drug resistance in key populations: a systematic review and meta-analysis.** *Journal of the International AIDS Society, v.23, n.12, p.e25656, 2020. DOI:<http://doi.org/10.1002/jia2.25656>*

Machado, L. F. *et al.* **Molecular epidemiology of HIV type 1 in northern Brazil: identification of subtypes C and D and the introduction of CRF02\_AG in the Amazon region of Brazil.** *AIDS research and human retroviruses, v. 25(10), p. 961-966, 2009*

Machado LFA *et al.* **Lower genetic variability of HIV-1 and antiretroviral drug resistance in pregnant women from the state of Pará, Brazil.** *BMC Infectious Diseases. 2017;17(1):1-8*

Marcon, Chaiana E; Schlindwein, Aline Daiane; Schuelter-Trevisol, Fabiana. **Longitudinal assessment of virological failure and antiretroviral drug resistance among treatment-naive subjects living with HIV.** *Current HIV Research,21,3,213-219,2023,Bentham Science Publishers direct*

Margot NA *et al.* **Characterization of HIV-1 resistance to tenofovir alafenamide in vitro.** *Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:5917–24*

Margot NA, *et al.* **Commonly transmitted HIV-1 drug resistance mutations in reverse-transcriptase and protease in antiretroviral treatment-naive patients and response to regimens containing tenofovir disoproxil fumarate or tenofovir alafenamide.** *J Infect Dis 2017; 215:920–7. [DOI]*

Martínez, A. M. B. *et al.* **Molecular epidemiology of HIV-1 in Rio Grande, RS, Brazil.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 35, n. 5, p. 471–476, 2002*

Massiah, M. A. *et al.* **Comparison of the NMR and X-ray structures of the HIV-1 matrix protein: Evidence for conformational changes during viral assembly.**

Protein Science, v. 5, n. 12, p. 2391–2398, 1996

Massiah, M. A. *et al.* **Comparison of the NMR and X-ray structures of the HIV-1 matrix protein: Evidence for conformational changes during viral assembly.** Protein Science, v. 5, n. 12, p. 2391–2398, 1996

Medeiros RM, *et al.* **Co-circulation HIV-1 subtypes B, C, and CRF31\_BC in a drug-naïve population from Southernmost Brazil: analysis of primary resistance mutations.** J Med Virol. v. 83(10), p. 1682-1688, 2011

McClung, P. R. *et al.* **Transmitted Drug Resistance Among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Diagnoses in the United States, 2014–2018.** Clin Infect Dis, v. 74 (6), p. 1055-1062, 2022

Miller, M. D.; Farnet, C. M.; Bushman, F. D. **Human immunodeficiency virus type 1 preintegration complexes: studies of organization and composition.** Journal of Virology, v. 71, n. 7, p. 5382–5390, 1997

Miranda MN *et al.* **Trends of Transmitted and Acquired Drug Resistance in Europe From 1981 to 2019: A Comparison Between the Populations of Late Presenters and Non-late Presenters.** Frontiers in microbiology. 2022;13:846943

Moura ME *et al.* **HIV-1 transmitted drug resistance and genetic diversity among patients from Piauí State, Northeast Brazil.** J Med Virol. 2015;87(5):798–806. doi: 10.1002/jmv.24087. [DOI]

Moura ME *et al.* **Low rate of transmitted drug resistance may indicate low access to antiretroviral treatment in Maranhão State, northeast Brazil.** AIDS Res Hum Retroviruses. 2015;31(2):250–254. doi: 10.1089/aid.2014.0261. [DOI]

NIH. **National Institutes of Health.** Disponível em <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hiv-replication-cycle>. Acesso em 01/01/24

PAHO. **HIV Drug Resistance Surveillance in the Americas: Progress and Challenges.** Pan American Health Organization, 2017

Palella, F. J. **Declining Morbidity and Mortality among patients with advanced human Immunodeficiency Virus Infection.** The New England Journal of Medicine, v. 338, p. 853–860, 1998

Peeters, M. *et al.* **Characterization of a Highly Replicative Intergroup M/O Human Immunodeficiency Virus Type 1 Recombinant Isolated from a Cameroonian Patient.** Journal of Virology, v. 73, n. 9, p. 7368–7375, 1999

Pei R., *et al.* **Prevalence and transmission of HIV-1 drug resistance mutations among patients with treatment failure and newly diagnosed people in Liangshan Prefecture, China, in 2021–2023.** Front. Public Health, v. 13, p. 1-25, 2025

Pennings, PS. **HIV drug resistance: problems and perspectives.** Infectious

disease reports. 2013;5(S1):21-5

Peter, F. **HIV nef: The mother of all evil?** *Immunity*, v. 9, n. 4, p. 433–437, 1998

Pilotto JH *et al.* **Moderate prevalence of transmitted drug resistance mutations among antiretroviral-naive HIV-infected pregnant women in Rio de Janeiro. Brazil.** *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(4):681–686. doi: 10.1089/aid.2011.0333. [DOI]

Pingarilho M. *et al.* **Increasing prevalence of HIV-1 Transmitted Drug Resistance in Portugal: implications for first line treatment recommendations.** *Viruses*. 2020;12(11):1238

Plantier, J. C. *et al.* **A new human immunodeficiency virus derived from gorillas.** *Nature Medicine*, v. 15, n. 8, p. 871–872, 2009

Pomerantz, R. J.; Horn, D. L. **Twenty years of therapy for HIV-1 infection.** *Nature Medicine*, v. 9, n. 7, p. 867–873, 2003

Pons-Faudo A, F. P. *et al.* **Antiviral potency of long-acting islatravir subdermal implant in SHIV-infected macaques.** *Journal of Controlled Release*, v. 366, n. November 2023, p. 18–27, 2024

Prusiner, S. B. **Historical essay. Discovering the cause of AIDS.** *Science*, v. 298, p. 1726, 2002

Rambaut, A. *et al.* **The causes and consequences of HIV evolution.** *Nature Reviews Genetics*, v. 5, n. 1, p. 52–61, 2004

Rhee, S.-Y. *et al.* **Geographic and Temporal Trends in the Molecular Epidemiology and Genetic Mechanisms of Transmitted HIV-1 Drug Resistance: An Individual-Patient- and Sequence-Level Meta-Analysis.** *PLoS Medicine*, v. 12, n. 6, p. 25849352, 2015

Rhee SY *et al.* **HIV-1 transmitted drug resistance surveillance: shifting trends in study design and prevalence estimates.** *Journal of the International AIDS Society*. 2020;23(9):e25611

Ribeiro, E. A. *et al.* **Tendências epidemiológicas e repercussões clínicas da resistência transmitida aos antirretrovirais do HIV: revisão integrativa.** *Scire Salutis*, v.12, n.4, p.154-165, 2022

Robertson, D. L. *et al.* **HIV-1 nomenclature proposal.** *Science*. 288 (5463): 55-56, 2000

Ross LL, Shortino D, Shaefer MS. **Changes from 2000 to 2009 in the prevalence of HIV-1 containing drug resistance-associated mutations from antiretroviral**

**therapy-naive, HIV-1-infected patients in the United States.** *AIDS Res Hum Retroviruses* 2018; 34:672–9. [DOI]

Saag MS *et al.* **Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2020 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel.** *JAMA* 2020; 324:1651–69. [DOI]

Salazar, A. *et al.* **Transmitted Drug Resistance to Integrase-Based First-Line Human Immunodeficiency Virus Antiretroviral Regimens in Mediterranean Europe.** *Clinical Infectious Diseases*, V. 76, p. 1628–1635, 2023 ANABANI – RETIRADO DO TEXTO

Santoro, M. M.; Perno, C. F. **HIV-1 Genetic Variability and Clinical Implications.** *ISRN Microbiology*, v. 2013, p. 1–20, 2013

Santos, A. F. *et al.* **Primary HIV-1 drug resistance in the C-terminal domains of viral reverse transcriptase among drug-naïve patients from Southern Brazil.** *Journal of Clinical Virology*, v. 52, n. 4, p. 373–376, 2011

Sattentau, Q. J. *et al.* **Conformational changes induced in the envelope glycoproteins of the human and simian immunodeficiency viruses by soluble receptor binding.** *Journal of Virology*, v. 67, n. 12, p. 7383–7393, 1993

Segal-Maurer, S. *et al.* **Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection.** *New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 19, p. 1793–1803, 2022

Sharp, P. M.; Hahn, B. H. **The evolution of HIV-1 and the origin of AIDS.** *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 365, n. 1552, p. 2487–2494, 2010

Silveira, J. *et al.* **Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 subtype C in southern Brazil.** *Journal of Clinical Virology*, v. 54, n. 1, p. 36–41, 2012

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

Spiba, B. A. I. *et al.* *Sumnlill"y*. v. 183, n. 12, 1996

Sprinz E *et al.* **Primary antiretroviral drug resistance among HIV type 1-infected individuals in Brazil.** *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009;25(9):861–867. doi: 10.1089/aid.2009.0012. [DOI]

Squires K. *et al.* **Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection: a randomized trial.** *Ann Intern Med* 2003; 139:313–20

Tozzi, V. *et al.* **Drug-class-wide resistance to antiretrovirals in HIV-infected patients failing therapy: Prevalence, risk factors and virological outcome.** *Antiviral Therapy*, v. 11, n. 5, p. 553–560, 2006

Trotta MP. *et al.* **Clinical and genotypic correlates of mutation K65R in HIV-infected patients failing regimens not including tenofovir.** *J Med Virol* 2006; 78:535–41  
UNAIDS. **Global Report 2024.** 2024

Van de Laar MJ. *et al.* **Piloting a surveillance system for HIV drug resistance in the European Union.** *Eurosurveillance.* v. 24(19):1800390.2019

Wain-Hobson, S. *et al.* **Nucleotide sequence of the AIDS virus, LAV.** *Cell*, v. 40, n. 1, p. 9–17, 1985

Wheeler WH. *et al.* **Prevalence of transmitted drug resistance associated mutations and HIV-1 subtypes in new HIV-1 diagnoses, U.S.-2006.** *AIDS* 2010; 24:1203–12. [DOI]

Wertheim JO. *et al.* **Transmission fitness of drug-resistant HIV revealed in a surveillance system transmission network.** *Virus Evol*, v. 3, p 1-12, 2017

WHO. World Health Organization. **Guideline on When To Start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for HIV.** n. September, p. 1–76, 2015

WHO. Organização Mundial da Saúde. **HIV drug resistance report, 2017** WHO. *HIV Drug Resistance Report 2021.* Geneva: World Health Organization. acesso em 12/05/25

Williams, A. *et al.* **Geographic and Population Distributions of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 and HIV-2 Circulating Subtypes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis (2010-2021).** *Journal of Infectious Diseases*, v. 228, n. 11, p. 1583–1591, 2023

Yamaguchi, J. *et al.* **Evaluation of HIV type 1 group O isolates: Identification of five phylogenetic clusters.** *AIDS Research and Human Retroviruses*, v. 18, n. 4, p. 269–282, 2002

**Apêndice 1 - Aprovação no CEP**

**CEPAS / F U R G**  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA NA ÁREA DA SAÚDE**  
**Universidade Federal do Rio Grande - FURG**  
[www.cepas.furg.br](http://www.cepas.furg.br)

**PARECER Nº 277/2018**

**CEPAS 116/2018**

**Processo:** 23116.009746/2018-14

**CAAE:** 01860818.4.0000.5324

**Título da Pesquisa:** Perfil epidemiológico, clínico, medicamentoso, exames laboratoriais e Complementares em pacientes vivendo com HIV/AIDS no Extremo Sul: análise de prontuários do Serviço de Infectologia do HU-FURG-EBSERH

**Pesquisador Responsável:** Luísa Dias da Mota

**PARECER DO CEPAS:**

O Comitê, considerando tratar-se de um trabalho relevante, o que justifica seu desenvolvimento, bem como o atendimento à pendência informada no parecer 243/2018, emitiu o parecer de **APROVADO** para o projeto: "**Perfil epidemiológico, clínico, medicamentoso, exames laboratoriais e complementares em pacientes vivendo com HIV/AIDS no Extremo Sul: análise de prontuários do Serviço de Infectologia do HU-FURG-EBSERH**".

Segundo normas da CONEP, deve ser enviado relatório final de acompanhamento ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme modelo disponível na página <http://www.cepas.furg.br>.

Data de envio do relatório final: 31/12/2020.

**Após aprovação, os modelos de autorizações e ou solicitações apresentados no projeto devem ser re-enviados ao Comitê de Ética em Pesquisa devidamente assinados.**

Rio Grande, RS, 14 de dezembro de 2018.



Programa de  
Pós-Graduação  
em Ciências da Saúde  
Universidade Federal do Rio Grande

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE - FURG  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ATA DA SESSÃO DE DEFESA PÚBLICA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ATA

A banca examinadora, designada pela Portaria nº 2537/2025 de vinte e cinco de julho de dois mil e vinte e cinco, em sessão presidida e registrada pela orientadora Profa. Dra. Vanusa Pousada da Hora, reuniu-se no dia oito de agosto de dois mil e vinte e cinco, às quinze horas, por meio de videoconferência (<https://conferenciaweb.rnp.br/webconf/vanusa-pousada-da-hora-vanusa>), para avaliar a Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, intitulada: “Resistência transmitida do hiv em um centro de referência para hiv/aids no extremo sul do Brasil” da mestranda Núbia Rejane Goulart Oliveira. Para o início dos trabalhos, a Senhora Presidente procedeu à abertura oficial da sessão, com a apresentação dos membros da banca examinadora. A seguir, prestou esclarecimentos sobre a dinâmica de funcionamento da sessão, concedendo o tempo de até 30 (trinta) minutos para a apresentação da dissertação pelo mestrando, que iniciou às 15h horas e terminou às 15 horas e 50 minutos. Após a apresentação, passou a palavra aos membros da banca examinadora, para que procedessem à arguição e apresentassem suas críticas e sugestões. Ao término dessa etapa de avaliação, de acordo com os membros da banca examinadora, a dissertação de mestrado avaliada foi APROVADA.

Rio Grande, 8 de agosto de 2025.

Profa. Dra. Vanusa Pousada da Hora (Orientadora – FURG)

gov.br

Documento assinado digitalmente  
VANUSA POUSADA DA HORA  
Data: 12/08/2025 16:59:41-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Ines Claudia Schadock (Externo - German Federal Institute for Risk Assessment)

*Ines Claudia Schadock*

Profa. Dra. Melissa Orzechowski Xavier (Titular – FURG)

Documento assinado digitalmente  
 **MELISSA ORZECOWSKI XAVIER**  
Data: 27/08/2025 21:15:17-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Profa. Dra. Rossana Patricia Basso (Suplente - FURG)

Documento assinado digitalmente  
 **ROSSANA PATRICIA BASSO**  
Data: 03/09/2025 08:39:31-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Documento assinado digitalmente  
 **NUBIA REJANE GOULART OLIVEIRA**  
Data: 27/08/2025 09:08:14-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

CIENTE: \_\_\_\_\_

Mestranda Núbia Rejane Goulart Oliveira