

DINÂMICA TEMPORAL, SUBTIPOS E CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DA INFECÇÃO PELO HIV-1, BRASIL CENTRAL

DINAMIC TEMPORAL, SUBTYPES AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HIV1 INFECTION, CENTRAL BRAZIL

Clarice Souza Pinto¹, Ana Olivia Pascoto Espósito², Carlos Eurico dos Santos Fernandes³, Roberta Barbosa Lopes Francisco⁴, Tayana Serpa Ortiz Tanaka⁵, Ana Rita Coimbra Motta de Castro⁶

1Secretaria de Estado de Saúde do Mato Grosso do Sul, Campo Grande - MS, Brasil
claricepm@gmail.com

2Laboratório Central de Saúde Pública de Mato Grosso do Sul, Campo Grande - MS, Brasil
anapascoto@gmail.com

3,5Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande - MS, Brasil
carlos.fernandes@ufms.br
taieto@hotmail.com

4Departamento de IST / Aids e Hepatites Virais - Ministério da Saúde, Brasília - DF, Brasil
roberta.francisco@aids.gov.br

6Fundação Oswaldo Cruz e Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande - MS, Brasil
arcm.castro@hotmail.com

RESUMO

Introdução: O objetivo deste estudo foi identificar os principais subtipos de HIV-1 circulantes no Mato Grosso do Sul (MS), Brasil Central. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal de séries temporais com dados de laboratório e relato de doença, analisados por período de diagnóstico e variáveis sociodemográficas e clínicas. **Resultados:** Subtipo B HIV-1 predominou quando os períodos foram analisados (85,4% vs 85,3%). Além disso, foi detectado um aumento na frequência do subtipo C do HIV-1, mas nenhuma diferença significativa foi observada entre os dois períodos. Após análise univariada, a faixa etária entre 25 e 45 anos ($p = 0,004$) e o gênero masculino ($p = 0,04$) mostraram-se associados ao subtipo B HIV-1. Os achados relacionados à resistência do HIV-1 à ARV mostraram que 30,6% dos pacientes diagnosticados com AIDS entre 1985 e 2012, submetidos a testes de genotipagem (212), eram resistentes a mais de três classes de ARVs (MDR). **Conclusões:** Estudos sobre a diversidade genética, bem como o perfil de mutações de resistência no HIV-1, são ferramentas importantes para a reconstrução histórica de epidemias regionais, vigilância epidemiológica local e diretrizes de tratamento.

Palavras-chave: HIV-1. Subtipos. Epidemiologia. Resistência. ARV.

ABSTRACT

Introduction: The objective of this study was to identify the major subtypes of HIV-1 circulating in Mato Grosso do Sul (MS), Central Brazil. **Methods:** This is a cross-sectional study of time series with data from laboratory and disease report, analyzed by period of diagnosis and sociodemographic and clinical variables. **Results:** Subtype B HIV-1 predominated when periods were analyzed (85.4% vs 85.3%). In addition, an increase in the frequency of HIV-1 subtype C was detected, but no significant difference was seen between the two periods. After univariate analysis, the age range between 25 and 45 years ($p = 0.004$) and the masculine gender ($p = 0.04$) were found to be associated with subtype B HIV-1. The findings related to the resistance of HIV-1 to ARV showed that 30.6% of the investigated patients diagnosed AIDS between 1985 and 2012 who underwent genotyping tests (212) were resistant to more than three ARV classes (MDR). **Conclusions:** Studies on the genetic diversity, as well as the profile of resistance mutations in HIV-1, are important tools for both the historical reconstruction of regional epidemics and local epidemiological surveillance and treatment guidelines.

Key words : HIV-1. Subtypes. Epidemiology. Resistance. ARV.



Copyright: Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte originais sejam creditados.

INTRODUÇÃO

Existem, aproximadamente 35 milhões de pessoas vivendo com HIV/Aids no mundo. No Brasil, são 747.042 indivíduos, que representam 45% dos casos da América Latina, que por sua vez, concentra 5% da epidemia mundial (UNAIDS, 2015). Com dimensões continentais, o Brasil divide-se em 05 regiões e 27 unidades federadas. Na região Centro Oeste, localiza-se o estado de Mato Grosso do Sul, que tem a 8ª maior taxa de detecção de Aids do país (BRASIL, 2014). A capital do estado, Campo Grande, tem a 12ª maior taxa de detecção entre as 26 capitais brasileiras (BRASIL, 2014).

Globalmente, o HIV-1 do grupo M subtipo C é responsável por 48% das infecções no mundo, enquanto os subtipos A,B, CRF02_AG, CRF0_AE, G e subtipo D representam 12%, 11%, 8%, 5%, 2% e 5% das infecções, respectivamente (HEMELAAR et al., 2011).

No Brasil, apesar da diversidade geográfica e diferenças regionais, o subtipo B do HIV-1 é o mais prevalente, seguido pelo F1 (INOCENCIO et al., 2009). Entretanto, o subtipo C é o mais prevalente na região Sul do Brasil e tem como característica uma baixa virulência com predomínio na população heterossexual (BRIGIDO et al., 2007; ARIËN, VANHAM, ARTS, 2007; IORDANSKIY et al., 2010).

A oferta de antirretrovirais (ARV) pelo Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS) a todos as pessoas que vivem com HIV/Aids (PVHA), ressalta a importância do conhecimento sobre os diferentes perfis de resistência aos ARV, que podem reduzir a suscetibilidade do vírus HIV-1 aos antirretrovirais disponíveis (SHAFER, 2002).

Os exames de genotipagem do HIV-1 estão disponíveis no SUS, através da Rede Nacional de Genotipagem (Renageno) como ferramenta de detecção de resistência aos antirretrovirais e são indicados apenas para pacientes com falha virológica, carga viral superior a 1000 cópias/mL, gestantes com HIV/Aids e pessoas infectadas por parceiro em uso de terapia antirretroviral (TARV) (BELLO; GUIMARÃES; MORGADO, 2006)

Considerando as dimensões continentais do Brasil, a distribuição heterogênea dos subtipos de HIV1 nas diferentes regiões, aliada a extensa área de fronteira de Mato Grosso do Sul (Paraguai e Bolívia), ao intenso fluxo interestadual com o sul do país, o presente estudo teve como objetivo identificar os principais subtipos de HIV1 circulantes, sua resistência aos ARV e as possíveis correlações destes com as características epidemiológicas e sócio-demográficas da população estudada.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho é um estudo descritivo transversal, de série temporal, que analisa dados secundários da totalidade dos pacientes que se submeteram à análise de genotipagem e mutações de resistência do HIV-1 realizados pelo Laboratório Central de Saúde Pública de Mato Grosso do Sul (LACEN), no período de setembro de 2008 a dezembro de 2012, utilizando kit comercial (Trugene HIV-1 Genotyping Kit, Siemens) de acordo com as instruções do fabricante. O procedimento de realização do teste consiste de 5 etapas principais: extração do RNA viral, RT-PCR, reação clip, eletroforese em gel de poliacrilamida e análise das mutações

genômicas do HIV-1 presentes nas regiões da protease e parte das regiões da transcriptase reversa.

No Brasil, os exames de genotipagem do HIV estão disponíveis no Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS), na Rede Nacional de Genotipagem (Renageno) como ferramenta de detecção de resistência aos antirretrovirais. As informações sobre os pacientes submetidos à genotipagem, para análise das características epidemiológicas e sócio-demográficas foram extraídas do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), sistema oficial de notificação usado no Brasil, em formato DBF, compatível com aplicativo Excell.

A análise deu-se por período de diagnóstico da Aids e pelo subtipo do vírus HIV-1 (B e não B). Para conhecimento da dinâmica temporal, o estudo foi dividido em dois períodos, sendo o primeiro de 1985 a 1998 e o segundo de 1999 a 2012. Foram excluídos do estudo os casos sem informação sobre o subtipo do HIV.

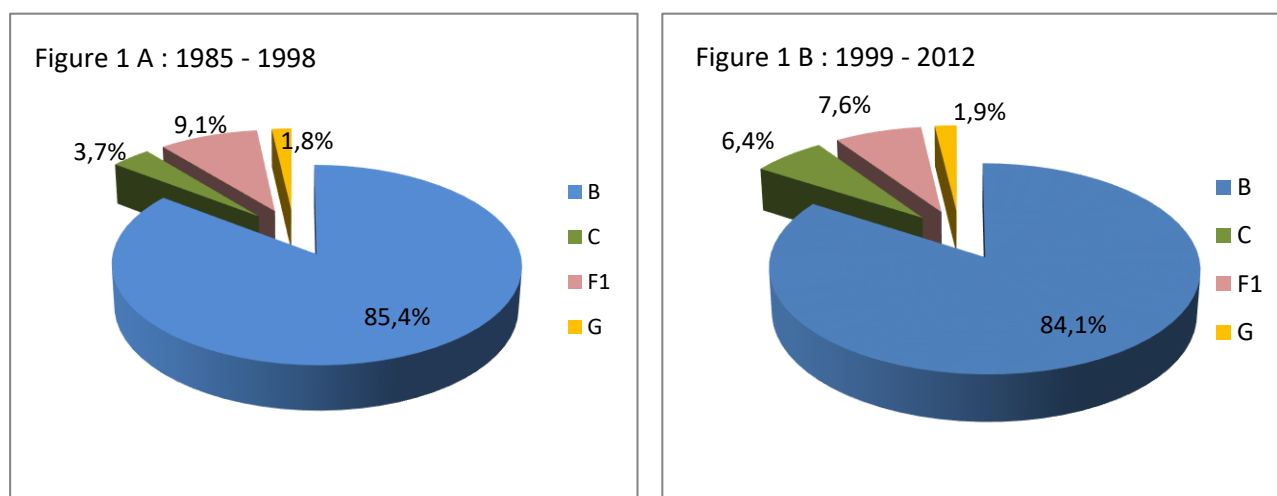
A análise prevalência de subtipos de HIV entre as variáveis preditivas foi estimada pelo Chi-Quadrado de Pearson, procedimentos de referência cruzada (contingência ou teste exato de Fisher) ajustado para Phi e Teste de Kramer (significado assintótico de dois lados). O nível de significância foi fixado em $p < 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) através do parecer nº 141.736.

RESULTADOS

Desde a disponibilização dos exames de Genotipagem do HIV-1 um total de 212 pacientes com Aids realizaram este procedimento. O subtipo B do HIV-1 foi detectado em 85,4% dos pacientes analisados no primeiro período (1985 a 1998) e 84,1% no período de 1999 a 2012 (Figura 1).

Figura 1 – Subtipos de HIV por período de diagnóstico. Mato Grosso do Sul, 1985 a 2012



Fonte: Própria (200-?)

O subtipo C do HIV-1 apresentou um incremento de 73% entre o primeiro e o segundo período, sendo que com o subtipo F1 houve decréscimo de 16,5 % do primeiro para o segundo período estudado. O subtipo G apresentou menores proporções e manteve-se estável no decorrer de todo o período estudado (1,8 e 1,9%).

Na análise estratificada por subtipo o HIV-1 (B e Não B) verificou-se que os portadores do subtipo B são, predominantemente, masculinos (50,5%), sendo que entre os do subtipo não B, existe similaridade entre as proporções de homens e mulheres (8,0% e 7,5% respectivamente), embora não se tenha encontrado significância estatística entre estas duas variáveis (Tabela 1).

Tabela 1 - Fatores sociodemográficos e clínicos de pacientes com Aids, estratificados por subtipo de HIV-1. Mato Grosso do Sul, de 1985 a 2012

	Subtipos HIV 1					
Variable	B (n= 179)		Não B (N=33)		X²	P
	Nº	%	Nº	%		
Sexo						
Masculino	107	(50.5)	17	(8.0)	0.376	0,0443
Feminino	72	(34.0)	16	(7.5)		
Idade						
16 a 24	12	(5.7)	07	(3.3)	13.170	0,004
25 a 34	88	(41.5)	07	(3.3)		
35 a 45	51	(24.1)	14	(6.6)		
+ de 46	28	(13.2)	05	(2.4)		
Escolaridade (anos)						
Nenhum	08	(4.6)	02	(1.2)	3.684	0,159
1 a 11	132	(76.3)	17	(9.8)		
12 e +	10	(5.8)	04	(2.3)		
Residencia						
Capital	128	(60.4)	19	(9.0)	2.544	0,111
Outras cidades	51	(24.1)	14	(6.0)		
Desfecho						
Vivo	157	(74.1)	30	(14.2)	0.274	0,601
Morto	22	(10,4)	03	(1,4)		
Resistência aos ARV						
Sem resistência	13	(6.1)	04	(1.9)	5.500	0,481
INTR	10	(4.7)	02	(0.9)		
INNTR	08	(3.8)	02	(0.9)		
IP	02	(0.9)	02	(0.9)		
INTR+INNTR	43	(20.3)	07	(3.3)		
INTR+ IP	48	(22.6)	06	(2.8)		
INTR+INNTR+IP	55	(25.9)	10	(4.7)		

INTR: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

INNTR: Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

IP: Inibidores de Protease

Fonte: Própria (200-?)

Quanto a variável idade, observou-se que o maior percentual de pacientes tem entre 25 e 34 anos (41,5%), são portadoras do subtipo B do HIV-1, sendo esta análise estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

O nível de escolaridade, analisado em anos de estudo, aponta que a maioria dos pacientes testados tem entre 1 e 11 anos de estudo (76,3%) e pertencem ao subtipo B; importante considerar que 5,8% são pacientes sem nenhum ano de estudo embora não se tenha significância estatística nesta análise.

Independentemente do subtipo do HIV-1 (B ou Não B), o maior percentual dos pacientes é de residentes na capital do estado (60,4% e 9,0%, respectivamente).

Na análise de desfecho (vivo ou morto) usando o ano de 2012 como corte, verificou-se que 11,8% dos pacientes estudados tinham evoluído para óbito; dentre a população submetida à genotipagem, 10,4% dos desfechos foi óbito e os pacientes eram do subtipo B; os do subtipo Não B foram 1,4%; a análise do desfecho não apresentou significância estatística.

A variável relacionada à resistência aos Antirretrovirais (ARV), apesar de não apresentar-se estatisticamente significativa na análise, demonstrou que 25,9% dos pacientes estudados eram resistentes às três classes de ARV, Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo (NRTI) + Inibidores de Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeo, (NNRTI) + Inibidores de Protease (PI) e eram portadores do subtipo B, enquanto que, em 4,7% pertenciam ao subtipo Não B e também apresentavam resistência tríplice. De forma geral, 31,0% dos pacientes estudados apresentaram resistência às três classes de ARV disponíveis no país e apenas 8,0% não apresentava resistência aos ARV.

DISCUSSÃO

Os dados de estudos epidemiológicos sobre a totalidade de pacientes de uma unidade

federada ao longo de 28 anos de epidemia, ainda são escassos e limitados. Os resultados do presente estudo, quanto à variabilidade genética do HIV-1, demonstram a predominância do subtipo B, nos dois períodos analisados; estes resultados estão de acordo com outros estudos no Brasil, que indicam o subtipo B como o mais prevalente na maioria das regiões geográficas, demonstrando inclusive que provavelmente este subtipo foi o primeiro a ser introduzido no país (BELLO; GUIMARÃES; MORGADO, 2006; BRINDERO et al., 2003).

A presença do subtipo C, que teve um incremento de 73,0% entre o primeiro e o segundo período, sugerindo que podemos estar presenciando o início de um quadro epidemiológico semelhante aquele presente no sul do país, região na qual o subtipo C é o mais prevalente e a Aids tem a mais alta prevalência do Brasil (BRINDERO et al., 2003; SANTOS et al., 2007). Este subtipo tem sido associado a uma maior taxa de replicação viral, carga viral aumentada, levando consequentemente à maior disseminação do vírus HIV, além de uma rápida progressão da doença (NUNES et al, 2014).

A análise estratificada dos fatores sociodemográficos por subtipo de HIV-1 (B e Não B) demonstrou que não houve diferença significativa entre os subtipos do HIV-1 no que se refere à sexo, anos de estudo, local de residência, desfecho e resistência aos ARV com $p < 0,05$. Estudos realizados em outras regiões geográficas do Brasil apresentaram resultados semelhantes no que se refere à significância (NUNES et al, 2014; LIBRELOTTO et al, 2015). A variável idade (faixa etária) apresentou significância estatística demonstrando diferença entre os subtipos B e Não B, sendo que pacientes com idade entre 25 e 34 anos representaram 41,5% do total ($\chi^2 13,170$; $p 0,004$). A preponderância desta faixa etária é semelhante à que predomina na epidemiologia do país, na qual 35,9% dos casos notificados estão nesta faixa etária (BRASIL, 2014).

Alguns achados epidemiológicos são dignos de nota, como a predominância masculina

encontrada neste estudo. Apesar da feminização da epidemia em muitas regiões do país (LIBRELOTTO et al, 2015) em Mato Grosso do Sul este processo parece ter ocorrido no primeiro período da epidemia, sendo ainda relevante na região a Aids no sexo masculino (PINTO et al, 2015).

No que se refere à resistência secundária aos ARV, neste estudo foi encontrada resistência a mais de três classes de droga (MDR) em 30,6% dos pacientes testados (INTRI+INNTR +IP). No Brasil, diferentes proporções de MDR tem sido observadas, como 36,8% no Sudeste e 18,9% no nordeste, e 33,0 % no Centro-Oeste (SUCUPIRA et al, 2001; CAVALCANTI et al, 2007; CARDOSO; STEFANI, 2009) levando em conta que a taxa de MDR depende do nível de exposição a medicamentos antirretrovirais, estas diferenças regionais provavelmente sejam ligadas ao tempo de introdução e a abrangência da terapia com ARV na região. Considerando que existem poucos estudos sobre a eficácia do tratamento e resistência aos ARV no contexto das infecções pelo subtipo, Não B, tem sido discutido se estes subtipos não seriam naturalmente menos suscetíveis aos IP, o que comprometeria a utilização de HAART contendo IP para este grupo (VERGNE et al, 2000).

CONCLUSÃO

Embora a prevalência do subtipo B tenha se mostrado estável e preponderante nos dois períodos estudados, o crescimento do subtipo C não pode ser subestimado, servindo como evento sentinela e apontando para o que pode ser o início de um novo padrão epidemiológico no centro-oeste do Brasil, com altas taxas de replicação viral, levando consequentemente à maior disseminação do vírus HIV.

O conhecimento da diversidade genética do HIV, juntamente com o estudo da resistência secundária aos ARV disponíveis no país, são essenciais para que o desenvolvimento de

estratégias de prevenção, controle e manejo do tratamento dos pacientes. A manutenção e o implemento da disponibilidade de exames de genotipagem na rede pública de saúde, se constituem em importante estratégia de enfrentamento da epidemia da Aids no país.

REFERÊNCIAS

- arien, k. k.; vanham, g.; arts, e. j. HIV-1 evolving to a less virulent form in humans? *Nature Reviews Microbiology*, London, v. 5, n. 2, p. 141-151, 2007.
- BELLO, G.; GUIMARÃES, M.; MORGADO, M. G. Evolutionary history of HIV-1 subtype B and F infections in Brazil. *AIDS*, London, v. 20, n. 5, p.763-768, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico – Aids e DST**, Brasília, ano 3, n. 1, 2014.
- BRIGIDO, L. F. et al. HIV type 1 subtype C and CRF01_AG recombinants prevail at the cities with the highest AIDS prevalence rate in Brazil. *Aids Research and Human Retroviruses*, New York, v. 23, n. 12, p. 1579-1586, 2007.
- BRINDEIRO, R. M. et al. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance: a survey of chronically infected individual. *AIDS*, London, v. 17, n. 7, p. 1063-1069, 2003.
- CARDOSO, L. P.; STEFANI, M. M. High level of multidrug resistance mutations in HIV type 1 pol gene and resistance associated mutations to enfuvirtide (T-20) among antiretroviral experienced patients from central Brazil. *Aids Research and Human Retroviruses*, New York, v. 25, n. 10, p. 943-950, 2009.
- CAVALCANTI, A. M. et. al. Antiviral resistance in individuals presenting therapeutic failure and subtypes of the human immunodeficiency virus type 1 in the Northeast Region Brazil. **Memórias Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 102, n. 7, p. 785-792, 2007.
- HEMELAAR, J. et al. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000–2007. *AIDS*, London, v. 25, n. 5, p. 679-689, 2011.
- INOCENCIO, L. A. et al. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance: a survey of individuals recently diagnosed with HIV. *Journal of the International AIDS Society*, London, v. 12, n. 20, p. 12-20, 2009.
- IORDANSKIY, S. et al. Subtype associated differences in HIV-1 reverse transcription affect the viral replication. *Retrovirology*, London, v. 12, n. 7, p. 85, 2010.
- LIBRELOTTO, C. S. et al. HIV-1 epidemiology and circulating subtypes in the countryside of South Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 48, n. 3, p. 249-257, Jun. 2015.
- Nunes, C. C. et al. The influence of HIV-1 subtypes C, CRF31_BC and B on disease progression and initial virologic response to HAART in a Southern Brazilian Cohort. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 56, n.3, p. 205–211, 2014.
- PINTO, C. S. et al. Transitioning through AIDS epidemics – gender and temporality. **Brazilian Journal Infectious Disease**, Salvador, v. 19, n. 6, p. 657-659, 2015.

SANTOS, A. F. et al. Epidemiologic and evolutionary trends of HIV-1 CRF31_BC- related strains in southern Brazil. **Journal Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Hagerstown, v. 45, n. 3, p. 28-33, Jul. 2007.

SHAFFER, R. W. Genotypic testing for human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 15, n. 2, p. 247- 277, 2002.

SUCUPIRA, M. C. et al. Antiretroviral treatment failure and HIV-1 genotypic resistance in São Paulo, Brazil. **Antiviral therapy**, London, v. 6, n. 4, p. 263-264, 2001.

UNAIDS. Global statistics. 2015. Disponível em: <http://www.unaids.org/sites/default/files/em/media/unaids/contentassets/documents/factsheet/2014/20140716_FactSheet_en.pdf>. Acesso em: 26 jun. 2015.

VERGNE, L. et al. Genetic diversity of proteases and reverse transcriptase sequences in non-subtype-B human immunodeficiency virus type 1 strains: evidence of many minor drug resistance mutations in treatment-naïve patients. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 38, n. 11, p. 3919-3925, 2000.

RECEBIDO: 29/09/2018

ACEITO: 07/11/2018

Conflito de Interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse.