

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Instituto de Ciências Biológicas**  
**Programa de Pós-Graduação em Genética**

Juliane Vilela Ferreira Salomão

**Avaliação de fatores clínicos, epidemiológicos e genéticos na reconstituição  
imune em pessoas vivendo com HIV.**

Belo Horizonte

2021

Juliane Vilela Ferreira Salomão

**AVALIAÇÃO DE FATORES CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E GENÉTICOS NA  
RECONSTITUIÇÃO IMUNE EM PESSOAS VIVENDO COM HIV**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Genética do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Genética.

Orientador: Prof. Dr. Renan Pedra de Souza

Belo Horizonte

2021

043 Salomão, Juliane Vilela Ferreira.  
Avaliação de fatores clínicos, epidemiológicos e genéticos na reconstituição imune em pessoas vivendo com o HIV [manuscrito] / Juliane Vilela Ferreira Salomão. – 2021.

175 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. Renan Pedra de Souza.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Genética.

1. HIV. 2. Estudo de Associação Genômica Ampla. 3. Antígenos CD4. 4. Farmacogenética. 5. Polimorfismo Genético. 6. Sistema Imunitário. I. Souza, Renan Pedra de. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 575



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
*Instituto de Ciências Biológicas*  
*Programa de Pós-Graduação em Genética*

**ATA DE DEFESA DE TESE**

<b>ATA DA DEFESA DE TESE</b>	<b>138/2021</b>
<b>JULIANE VILELA FERREIRA SALOMÃO</b>	<b>Entrada - 1º/2017</b>
	<b>CPF: 312.480.798-76</b>

Às oito horas do dia **09 de fevereiro de 2021**, reuniu-se remotamente devido a pandemia do COVID-19, a Comissão Examinadora de Tese, indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "**avaliação de fatores clínicos, epidemiológicos e genéticos na reconstituição imune em pessoas vivendo com o HIV**", requisito para obtenção do grau de Doutora em **Genética**. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, **Renan Pedra de Souza**, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra à candidata, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos Examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu, sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição de resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

<b>Prof./Pesq.</b>	<b>Instituição</b>	<b>CPF</b>	<b>Indicação</b>
Renan Pedra de Souza	UFMG	064.488.066-01	<b>APROVADA</b>
Maria Auxiliadora Parreiras Martins	UFMG	001.227.816-51	<b>APROVADA</b>
Marcelo Rizzatti Luizon	UFMG	277.308.188-92	<b>APROVADA</b>
Luíza Mendonça Higa	UFRJ	095.353.507-06	<b>APROVADA</b>
Fernanda Rodrigues Soares	UFTM	072.919.436-12	<b>APROVADA</b>

Pelas indicações, a candidata foi considerada: **APROVADA**

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora.

Maria Auxiliadora Parreiras Martins (UFMG)

Marcelo Rizzatti Luizon (UFMG)

Luíza Mendonça Higa (UFRJ)

Fernanda Rodrigues Soares (UFTM)

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Maria Auxiliadora Parreiras Martins, Membro de comissão**, em 09/02/2021, às 11:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Renan Pedra de Souza, Professor do Magistério Superior**, em 09/02/2021, às 12:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Rizzatti Luizon, Professor do Magistério Superior**, em 09/02/2021, às 17:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Rodrigues Soares, Usuário Externo**, em 09/02/2021, às 18:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luíza Mendonça Higa, Usuário Externo**, em 10/02/2021, às 10:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0556346** e o código CRC **1448BBA7**.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Biológicas

Programa de Pós-Graduação em Genética

### FOLHA DE APROVAÇÃO

**"Avaliação de fatores clínicos, epidemiológicos e genéticos na reconstituição imune em pessoas vivendo com o HIV"**

**JULIANE VILELA FERREIRA SALOMÃO**

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Renan Pedra de Souza - Orientador  
UFMG

Maria Auxiliadora Parreiras Martins  
UFMG

Marcelo Rizzatti Luizon  
UFMG

Luiza Mendonça Higa  
UFRJ

Fernanda Rodrigues Soares  
UFTM

Belo Horizonte, 09 de fevereiro de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Renan Pedra de Souza, Professor do Magistério Superior**, em 09/02/2021, às 16:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Rodrigues Soares, Usuário Externo**, em 09/02/2021, às 18:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Auxiliadora Parreiras Martins, Membro de comissão**, em 09/02/2021, às 19:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luiza Mendonça Higa, Usuário Externo**, em 10/02/2021, às 10:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Rizzatti Luizon, Professor do Magistério Superior**, em 10/02/2021, às 16:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0562067** e o código CRC **C30C32E7**.

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, sem o qual jamais poderia ter alcançado meus objetivos.

Ao meu orientador, professor Renan Pedra de Souza, pelo acolhimento em um momento decisivo da minha trajetória acadêmica e pelas preciosas orientações que só um verdadeiro mestre pode oferecer. Levarei comigo todos os ensinamentos recebidos e serei eternamente grata.

Ao meu esposo, Lúcio, companheiro e parceiro de vida, que acompanhou de perto todo o desenvolvimento deste trabalho, partilhando comigo angústias e alegrias ao longo dessa caminhada. Obrigada pela compreensão e pelo apoio constante em minhas ausências, sem você, este percurso teria sido muito mais difícil.

À minha mãe, meu verdadeiro anjo da guarda, que tanto me ajudou com minhas filhas, oferecendo suporte, dedicação e amor incondicional em todos os momentos decisivos da minha vida.

Às minhas filhas, Alice e Marina, pelo amor e pela compreensão diante de minhas inúmeras ausências. Sou imensamente grata e feliz por ver florescer em seus corações a sementinha da ciência.

Aos amigos que estiveram ao meu lado nesta jornada:

- Aos que me ajudaram com minhas filhas em Barreiras, levando-as à escola, oferecendo carinho e conselhos nos momentos em que eu não pude estar presente, minha eterna gratidão.
- À Luciana Cândido, pela parceria de longa data, pelos conselhos, pelas risadas, pela fé compartilhada e pelo apoio nos momentos cruciais desta trajetória.
- Aos colegas de laboratório, João Locke e Diego Menezes, pela parceria, contribuição e amizade no cotidiano do laboratório.

Ao CTA, em especial à Rita, pelo auxílio indispensável no acesso aos pacientes.

Este trabalho contou com o apoio das seguintes instituições:

- Departamento de Genética, Ecologia e Evolução – ICB/UFMG
- Universidade Federal do Oeste da Bahia – UFOB
- Centro de Testagem e Aconselhamento – CTA/Barreiras-BA
- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES
- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq

## RESUMO

A infecção pelo HIV caracteriza-se principalmente pela destruição persistente de células T CD4, o que leva à progressão para AIDS e aumenta o risco de morbimortalidade. Fatores genéticos já foram apontados como moduladores do sistema imunológico, uma vez que a dopamina desempenha papel na imunorregulação; portanto, polimorfismos em receptores dopaminérgicos e no transportador de dopamina poderiam explicar, em parte, a falha ou a recuperação imune em indivíduos infectados pelo HIV. Por meio da análise de 417 prontuários, avaliou-se a influência de fatores clínicos, epidemiológicos e genéticos na contagem de células T CD4. No estudo de associação, o tempo de tratamento foi a única variável preditora de recuperação imunológica (15 céls/ $\mu$ L/ano). Indivíduos em uso do esquema AZT/3TC/EFZ apresentaram redução média de 72 céls/ $\mu$ L na contagem anual de células T CD4 em comparação a outros esquemas terapêuticos. Homens tiveram contagem média 62 céls/ $\mu$ L menor que mulheres ao longo do ano. A idade avançada ao diagnóstico impactou negativamente a recuperação imune, com redução média de 30 céls/ $\mu$ L ao ano. O início da terapia com contagem de T CD4 < 200 céls/ $\mu$ L comprometeu a recuperação para > 500 céls/ $\mu$ L em sete anos de tratamento. Cada aumento de log<sub>10</sub> na carga viral associou-se a redução média de 61 céls/ $\mu$ L de T CD4 ao ano, sendo que homens apresentaram maior dificuldade em alcançar supressão viral que mulheres (6,66 vs 6,34 cópias/ $\mu$ L/log<sub>10</sub>) no primeiro ano de terapia. Este estudo é pioneiro ao avaliar a associação entre polimorfismos do sistema dopaminérgico e a recuperação de células T CD4 em pessoas com HIV; não foi observada associação significativa dos polimorfismos DRD2: rs1800497, DRD3: rs6280, DRD4: rs1800955 e SLC6A3: rs27072 com a recuperação imunológica. Conclui-se que indivíduos com carga viral elevada, sexo masculino, idade avançada ao diagnóstico e tratamento com AZT/3TC/EFZ apresentam maior risco de falha na reconstituição de células T CD4.

Palavras-chave: Estudo de associação; linfócito T CD4; farmacogenética; polimorfismo genético; HIV/AIDS.

## ABSTRACT

HIV infection is primarily characterized by the persistent destruction of CD4 T cells, leading to AIDS progression and increased risk of morbidity and mortality. Genetic factors have been identified as modulators of the immune system, as dopamine plays a role in immunoregulation; thus, polymorphisms in dopamine receptors and the dopamine transporter may partly explain immune failure or recovery in individuals with HIV. Through the analysis of 417 medical records, the influence of clinical, epidemiological, and genetic factors on CD4 T cell counts was evaluated. In the association study, treatment duration was the only predictor of immune recovery (15 cells/ $\mu$ L/year). Individuals receiving the AZT/3TC/EFZ regimen showed an average annual reduction of 72 cells/ $\mu$ L in CD4 T cell counts compared to other regimens. Male participants had an average of 62 cells/ $\mu$ L fewer than females over the year. Advanced age at diagnosis negatively affected immune recovery, with an average reduction of 30 cells/ $\mu$ L per year. Initiating therapy with a CD4 T cell count < 200 cells/ $\mu$ L impaired recovery to > 500 cells/ $\mu$ L over seven years of treatment. Each log<sub>10</sub> increase in viral load was associated with an average reduction of 61 cells/ $\mu$ L of CD4 T cells per year, and males had more difficulty achieving viral suppression than females (6.66 vs 6.34 copies/ $\mu$ L/log<sub>10</sub>) in the first year of therapy. This study is the first to evaluate the association between dopaminergic system polymorphisms and CD4 T cell recovery in people living with HIV; no significant association was observed for the polymorphisms DRD2: rs1800497, DRD3: rs6280, DRD4: rs1800955, and SLC6A3: rs27072 with immune recovery. We conclude that individuals with high viral load, male sex, advanced age at diagnosis, and treatment with AZT/3TC/EFZ are more likely to experience failure in CD4 T cell reconstitution.

Keywords: Association study; CD4 T lymphocyte; pharmacogenetics; genetic polymorphism; HIV/AIDS.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Capítulo 1

- Figure 1. PRISMA Flow Diagram \_\_\_\_\_ 80
- Figure 2. Comparative Studies on CD4+ T Cell Recovery Across Methods \_\_\_\_\_ 81

### Capítulo 2

- Figura 1. Ciclo replicativo do HIV. \_\_\_\_\_ 24
- Figura 2. Progressão da infecção do HIV. \_\_\_\_\_ 28
- Figura 3. Ação da terapia antirretroviral no ciclo replicativo do HIV. \_\_\_\_\_ 32
- Figura 4. Média de recuperação de células T CD4 sob terapia antirretroviral. \_\_\_\_\_ 38
- Figura 5. Média de células T CD4 sob início imediato e tardio da terapia antirretroviral. \_\_\_\_\_ 39
- Figura 6. Síntese de dopamina e sinapse dopaminérgica. \_\_\_\_\_ 41
- Figura 7. Recuperação de células T CD4 sob diferentes valores basais. \_\_\_\_\_ 89
- Figura 8. Recuperação de células T CD4 sob terapia antirretroviral. \_\_\_\_\_ 90

## LISTA DE TABELAS

### Capítulo 1

Table 1. Phenotype definition according to studies for each genetic polymorphism_	82
Table 2. Definition of immune reconstitution according to several authors_____	83

### Capítulo 2

Tabela 1.História da terapia antirretroviral (1987-2019). _____	31
Tabela 2.Relação do sistema dopaminérgico e sistema imunológico. _____	45
Tabela 3.Representação de polimorfismos em genes do sistema dopaminérgicos. _____	50
Tabela 4.Representação das características epidemiológicas da população deste estudo. _____	85
Tabela 5.Caracterização clínica dos indivíduos com HIV sob TARV. _____	86
Tabela 6. Perfil imunológico e carga viral de indivíduos vivendo com HIV _____	88
Tabela 7. Contagem média de células T CD4 em indivíduos sob TARV: 6 meses, 2 anos e 7 anos _____	89
Tabela 8. Análise univariada das hipóteses clínicas e epidemiológicas na recuperação de células T CD4 em indivíduos sob TARV _____	91
Tabela 9.Frequência alélica e genotípica para os SNPs <i>DRD2</i> ; <i>DRD3</i> , <i>DRD4</i> e <i>SLC6A3</i> . _____	92
Tabela 10. Análise univariada da hipótese genética na recuperação de células T CD4 em indivíduos sob TARV _____	93
Tabela 11. Análise multivariada das variáveis clínicas e epidemiológicas na recuperação de células T CD4 sob TARV _____	94

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>3TC</b>	Lamivudina (antirretroviral)
<b>AADC</b>	L-aminoácido aromático descarboxilase
<b>AIDS</b>	Síndrome da imunodeficiência adquirida
<b>ANKK1</b>	ANKyrin repeat and kinase domain containing 1
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>AZT</b>	Zidovudina (antirretroviral)
<b>cAMP</b>	Monofosfato cíclico de adenosina
<b>CCR5</b>	Receptor de quimiocina tipo 5
<b>CD25</b>	Linfócito T regulatório
<b>COMT</b>	Catecol-O-metiltransferase
<b>CTLA-4</b>	Proteína T-linfócito-associada citotóxico 4
<b>CXCR4</b>	C-X-C Receptor de quimiocinas tipo 4
<b>D1</b>	Receptor dopamina do tipo 1
<b>D2</b>	Receptor dopamina do tipo 2
<b>DAG</b>	Diaglicerol
<b>DARPP-32</b>	Fosfoproteína neuronal regulada por dopamina e cAMP
<b>DAT</b>	Transportador de dopamina
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>DRD1</b>	Receptor dopaminérgico D1
<b>DRD2</b>	Receptor dopaminérgico D2
<b>DRD3</b>	Receptor dopaminérgico D3
<b>DRD4</b>	Receptor dopaminérgico D4
<b>DRD5</b>	Receptor dopaminérgico D5
<b>dsDNA</b>	DNA viral de fita dupla
<b>DTG</b>	Dolutegravir (antirretroviral)
<b>FOXP3</b>	Forkhead transcription factor 3
<b>GITR</b>	Receptor relacionado à família TNF induzida por glicocorticoide
<b>G<sub>αi/o</sub></b>	Subunidade alfa da proteína G
<b>G<sub>αs/olf</sub></b>	Subunidade alfa da proteína G
<b>HIV</b>	Vírus da imunodeficiência humana
<b>hs-PCR</b>	PCR ultra sensível
<b>IFN-γ</b>	Interferon

<b>IL10</b>	Interleucina 10
<b>IL13</b>	Interleucina 13
<b>IL17</b>	Interleucina 17
<b>IL35</b>	Interleucina 35
<b>IL4</b>	Interleucina 4
<b>IL5</b>	Interleucina 5
<b>INNTR</b>	Inibidor não nucleosídeo de transcriptase reversa
<b>INSTI</b>	Inibidor de integrase (antirretroviral)
<b>INTR</b>	inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa
<b>IP</b>	Inibidor de protease (antirretroviral)
<b>IP<sub>3</sub></b>	Inositol trifosfato
<b>L-DOPA</b>	Levodopa
<b>LTR</b>	Repetição terminal longa
<b>MAO</b>	Monoamino oxidase
<b>MHC</b>	Complexo principal de histocompatibilidade
<b>miRNAs</b>	Micro RNAs
<b>mRNA</b>	RNA mensageiro
<b>NK</b>	Células natural killers
<b>P17</b>	Proteína de matriz do HIV
<b>p24</b>	Proteína do capsídeo viral do HIV
<b>P6</b>	Proteína do HIV
<b>p7</b>	Proteína do nucleocapsídeo do HIV
<b>PCR</b>	Proteína C reativa
<b>PIP<sub>2</sub></b>	Bisfosfato fosfatidilinositol 4,5
<b>PKA</b>	Proteína quinase A
<b>PKC</b>	Proteína quinase C
<b>PP-1</b>	Proteína fosfatase tipo1
<b>RNA</b>	Ácido ribonucleico
<b>sCD14</b>	Receptor encontrado em macrófagos pertencentes ao sistema imune inato (cluster de diferenciação 14)
<b>SINAN</b>	Sistema de Informação de Agravos e Notificação
<b>SIV</b>	Vírus da imunodeficiência símia
<b>SNP</b>	Polimorfismo de nucleotídeo único

<b>TAF</b>	Tenofovir alafenamide (antirretroviral)
<b>TDAH</b>	Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade
<b>TDF</b>	Tenofovir (antirretroviral)
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Fator de transformação do crescimento beta
<b>TH</b>	Enzimas tirosina hidroxilase
<b>Th1</b>	Linfócito T helper 1
<b>Th17</b>	Linfócito T helper 17
<b>Th2</b>	Linfócito T helper 2
<b>Thr34</b>	Aminoácido - Treonina 34
<b>Thr75</b>	Aminoácido - Treonina 75
<b>TNF</b>	Fator de necrose tumoral
<b>VMAT2</b>	Transportador de monoamina vesicular

## SUMÁRIO

<b>DELINEAMENTO DA TESE</b>	18
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	19
Visão geral e relevância do trabalho	19
1.1 Vírus da Imunodeficiência Humana - HIV	22
1.2 Epidemiologia do HIV	24
1.3 História Natural do HIV	26
1.4 Terapia antirretroviral de Alta Eficácia	28
1.5 Sistema Imune	33
1.6 HIV e reconstituição imune	35
1.7 Dopamina	39
1.8 Sistema dopaminérgico e linfócitos T	42
1.9 Imunogenética e sistema dopaminérgico	45
1.9.1 Polimorfismo no gene <i>DRD2: rs1800497</i>	46
1.9.2 Polimorfismo no gene <i>DRD3: rs6280</i>	47
1.9.3 Polimorfismo no gene <i>DRD4: rs1800955</i>	48
1.9.4 Polimorfismo no gene <i>SLC6A3: rs27072</i>	48
1.10 Justificativa	52
<b>2. OBJETIVOS</b>	53
Geral	53
Específicos	53
<b>3. METODOLOGIA</b>	54
3.1 Descrição do estudo	54
3.2 Capítulo 1. Estudo de Associação Secundário derivado da Revisão Sistemática	54
3.2.1 Revisão Sistemática	54
3.3.1 Desenho do estudo e caracterização da amostra	55
3.3.2 Critérios para Inclusão no Estudo	56
3.3.3 Critérios para Exclusão no Estudo	56
3.3.4 Aspectos éticos da pesquisa	56
3.3.5 Procedimento de coleta do material biológico e dos dados secundários	56
3.3.6 Extração de DNA	57
3.3.7 Análise genético-molecular	58
3.3.8 Análise estatística	59
3.3.9 Classificação quanto a falha/sucesso imunológico	59
<b>4 RESULTADOS</b>	61
4.1 Capítulo 1: Revisão sistemática	61
4.2 Capítulo 2: Estudo de associação primário	85
4.2.1 Reconstituição imune da população em estudo	87
4.2.2 Inferência das hipóteses clínicas e epidemiológicas na recuperação de células T CD4	90
4.2.3 Genotipagem	91
4.2.4 Inferência das variáveis genéticas na recuperação de células T CD4	92
4.3 Análise estatística multivariada	94
<b>5. DISCUSSÃO</b>	95
<b>6. CONCLUSÃO</b>	109
<b>7.REFERENCIAS</b>	111
Anexo 1. Lista de antirretrovirais disponíveis atualmente.	134
Anexo 2. Manejo clínico recomendado pela Organização Mundial da Saúde e esquemas terapêuticos utilizados no Brasil e EUA.	135

Anexo 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) _____	136
Anexo 4. Aprovação inicial Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP/UFOB) _____	138
Anexo 5. Declaração de aprovação da Emenda (CEP/UFOB) _____	141
Anexo 6. TCLE biorrepositório _____	147
Anexo 7. Ficha de investigação e notificação para o HIV/AIDS – SINAN _____	149
Apêndice 1. Artigo do estudo primário _____	150

## **DELINEAMENTO DA TESE**

A tese está constituída por uma introdução geral, seguida por dois capítulos abordando a linha de pesquisa desenvolvida durante o doutorado. Está subdividida da seguinte maneira:

### **Capítulo 1:**

Corresponde a um artigo de revisão sistemática intitulado: Human genetic variance as predictor of CD4 cell recovery on HIV-infected individuals: a systematic review.

### **Capítulo 2:**

Corresponde ao estudo primário deste trabalho intitulado: Clinical and epidemiological factors may predict T CD4 count, but no dopaminergic genetic polymorphisms, in people living with HIV in Barreiras, Brazil.

## 1. INTRODUÇÃO

### Visão geral e relevância do trabalho

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) constitui um dos maiores desafios para a saúde pública global, tendo infectado mais de 75 milhões de pessoas em todo o mundo. Até o final de 2019, aproximadamente 38 milhões de indivíduos viviam com HIV (UNAIDS, 2020). A principal característica da infecção pelo HIV é a destruição persistente de células T CD4, mediada pelo seu eficiente ciclo replicativo, que se dissemina pelos órgãos linfóides, estabelecendo reservatórios virais latentes no hospedeiro (Yang et al., 2020). Desde a fase aguda da infecção (0 a 9 semanas), observa-se redução na contagem de células T CD4, o que culmina em imunodeficiência, predispõe ao desenvolvimento de infecções oportunistas e aumenta a morbimortalidade relacionada a AIDS e condições não-AIDS (Gómez-Mora et al., 2017a; Khazaei et al., 2017; Serrano-Villar et al., 2014).

Há mais de três décadas, o primeiro antirretroviral, zidovudina (AZT ou ZDV), um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (INTR), foi introduzido no manejo clínico de indivíduos infectados, com o objetivo de conter a replicação viral e impedir a progressão clínica da doença (Velooso Carvalho-Silva et al., 2020). Entretanto, a complexidade posológica, o número de comprimidos e a toxicidade favoreceram a não adesão ao tratamento, resultando em falha na supressão viral (Tseng; Seet; Phillips, 2015).

Além disso, erros na replicação viral decorrentes de falhas da transcriptase reversa ou da RNA polimerase II, bem como a edição mediada por enzimas APOBEC3G, podem gerar mutações de resistência múltipla (Adolph; Ara; Chelico, 2019; Tiwari, 2013).

Nos anos 1990, a introdução de inibidores de protease (IP) e de inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR) revolucionou o manejo clínico de pacientes com HIV (Tseng; Seet; Phillips, 2015). No Brasil, a terapia antirretroviral foi incorporada ao sistema de saúde em 1996, utilizando esquemas terapêuticos combinados para promover supressão viral satisfatória e recuperação de células T CD4 (Ministério Da Saúde, 2017). Em 2018, trinta antirretrovirais pertencentes a seis classes distintas estavam aprovados nos Estados Unidos (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2018a), ampliando as opções terapêuticas e permitindo esquemas menos tóxicos, favorecendo a adesão ao tratamento (Pau;

George, 2014). Apesar dessa disponibilidade, ainda ocorrem interrupções ou descontinuações do tratamento, levando à recuperação viral e progressão da doença devido à persistência do vírus em células reservatório (Churchill et al., 2015).

De modo geral, a maioria dos indivíduos em regime contínuo de terapia antirretroviral apresenta supressão viral satisfatória e recuperação gradual de células T CD4. Entretanto, entre 10% e 40% dos infectados não alcançam a normalização dessas células, mesmo sob supressão viral contínua (Kroeze et al., 2018; Yang et al., 2020). Esses indivíduos, denominados não-respondedores imunológicos, enfrentam maior risco de morbimortalidade, sendo diversos fatores, como sexo, contagem de T CD4 nadir, senescência celular e alta carga viral, potencialmente determinantes na recuperação imunológica (Kelly et al., 2016).

Atualmente, não há consenso mundial sobre a definição de falha imune, o que dificulta o manejo clínico e a elaboração de estratégias eficazes de reconstituição imunológica (Yang et al., 2020; Yong et al., 2016). A progressão do HIV/AIDS é altamente variável e influenciada por fatores genéticos, ambientais, virológico e imunológico (Haynes; Pantaleo; Fauci, 1996), demonstrando que características clínicas, epidemiológicas e genéticas individuais podem impactar a recuperação de células T CD4 (Dessie et al., 2020).

Estudos anteriores indicam que o neurotransmissor dopamina exerce influência considerável sobre o sistema imune, contribuindo para a produção de células imunes inatas e adaptativas e desempenhando papel central na homeostasia imunológica (Cosentino; Marino, 2013). Receptores dopaminérgicos e o transportador de dopamina (DAT) estão expressos em várias células imunes, incluindo linfócitos T CD4 helpers e naive, células T de memória, linfócitos T CD8 citotóxicos, células NK, dendríticas, monócitos, macrófagos, micróglia e neutrófilos (Cosentino et al., 2007). A dopamina pode modular funções de células T, promovendo ativação de linfócitos T efetores em baixas concentrações e induzindo apoptose linfocitária ao suprimir células T regulatórias (Levite; Marino; Cosentino, 2017).

Determinados polimorfismos genéticos têm sido associados à reconstituição imunológica em indivíduos com HIV. A variabilidade genética pode influenciar a cinética de células T CD4 e a resposta ao tratamento, justificando diferentes padrões de recuperação, mesmo sob terapia antirretroviral contínua, e representando fator preditivo de imunossupressão e coinfeções (Vidal et al., 2014). Diante disso, considerando que a dopamina interfere na homeostase imunológica e na produção de

linfócitos T, investigar polimorfismos em genes de receptores dopaminérgicos (DRD2: rs1800497; DRD3: rs6280; DRD4: rs1800955) e no transportador de dopamina (SLC6A3: rs27072) tornou-se relevante para compreender seu papel na reconstituição de células T CD4.

Além disso, analisar a variabilidade clínica, epidemiológica e genética de indivíduos vivendo com HIV/AIDS é essencial para o desenvolvimento de estratégias de tratamento individualizado, capazes de otimizar a supressão viral, melhorar a recuperação de células T CD4 e favorecer a adesão ao tratamento.

## 1.1 Vírus da Imunodeficiência Humana - HIV

Desde os anos 80 as formas de propagação do HIV foram delineadas por meio: da transmissão entre mãe-feto-criança seja no útero, parto e amamentação; sexo entre homens (MSM); injeções intravenosas entre usuários de fármacos; transfusões de sangue e derivados contaminados; contaminação acidental entre profissionais da saúde e transplante de órgãos (Halkitis; Kapadia; Ompad, 2015). Entretanto a rápida expansão do vírus em todo o globo neste período foi devido ao contato sexual sem proteção com múltiplos parceiros, contribuindo significativamente ao aumento no número de indivíduos infectados (Maartens; Celum; Lewin, 2014).

O HIV-1 pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* e gênero Lentivírus, é transmitido principalmente através da relação sexual desprotegida e vários fatores estão envolvidos no sucesso da transmissão e infecção. O HIV se apresenta em duas formas: o tipo I recorrente na maioria da população infectada e de maior virulência e o tipo II frequentemente encontrado no oeste da África e de menor patogenicidade (Pereira; Costa, 2016). O HIV é um vírus envelopado por uma dupla camada de fosfolípidios derivado da célula hospedeira, incluindo proteínas de membrana que tem por função a sintetização de DNA a partir de seu RNA viral (Freed, 2015).

O HIV tem por afinidade células que expressam o receptor T CD4 e os correceptores CCR5 e CXCR4, tais como: linfócitos T CD4, monócitos e macrófagos presentes no baço, fígado, cérebro, pulmão e medula óssea, assim como células dendríticas localizadas em centros germinais linfóides como vagina, amígdalas e reto. O ciclo replicativo é iniciado com a interação do vírus com os receptores de uma célula suscetível e permissiva, com conseqüente ataque a células do sistema imune de seu hospedeiro (Lucas; Nelson, 2015).

O ciclo replicativo do HIV (Figura 1) pode ser descrito em seis etapas: ligação e penetração na célula alvo, desnudamento, retrotranscrição, integração, síntese e montagem, e, por fim, brotamento e maturação (Gill; Hassan; Ahemad, 2019). O processo inicia-se com a ligação da proteína de superfície viral gp120 ao receptor CD4 presente em linfócitos T do hospedeiro, provocando uma alteração conformacional que expõe a proteína viral gp41, responsável pela fusão com os correceptores CCR5 e/ou CXCR4 da célula hospedeira, permitindo a entrada do vírus (Rodger et al., 2019; Van Zyl; Bale; Kearney, 2018).

A infecção celular primária apresenta predileção pelo correceptor CCR5, predominante em macrófagos e células dendríticas, enquanto a replicação viral subsequente ocorre preferencialmente via correceptor CXCR4, expresso em linfócitos T CD4 (Grande et al., 2019). No citoplasma, o capsídeo sofre o desnudamento liberando as duas fitas de RNA viral e suas proteínas, necessárias à replicação e integração. A transcriptase reversa executa a retrotranscrição, primeiro inicia a síntese de um DNA de fita simples e posteriormente utilizando-o como fita molde para sintetizar o DNA de fita dupla (dsDNA) (Gill; Hassan; Ahemad, 2019). O dsDNA viral é transportado para o núcleo celular na qual a integrase atua na inserção do dsDNA viral ao genoma do hospedeiro. No meio celular o provírus comanda a síntese do seu RNA e suas proteínas, necessários para a montagem de novas partículas virais. No meio extracelular, as partículas virais são imaturas e não infecciosas até que a ação da protease se inicie, ela atua na clivagem dos polipeptídeos gal-pol tornando-os maduros e infecciosos prontos para o ciclo replicativo (Pau; George, 2014).

No estágio inicial da infecção, o HIV progride rapidamente devido ao seu eficiente ciclo replicativo. Por sua afinidade por linfócitos T CD4, observa-se uma redução abrupta dessas células já nas primeiras semanas após a infecção. Os linfócitos T CD4 desempenham papel central na defesa imunológica contra antígenos patogênicos, e qualquer comprometimento dessa função aumenta o risco de infecções oportunistas (Pereira; Costa, 2016).

Em indivíduos não tratados, a infecção pelo HIV pode evoluir para AIDS, caracterizada por imunodeficiência grave, definida por contagem de células T CD4 inferior a 200 céls/ $\mu$ L ou pela presença de doença oportunista indicativa de AIDS. O período médio de progressão para AIDS em pacientes não tratados é de aproximadamente 10 anos (Capriotti, 2018).

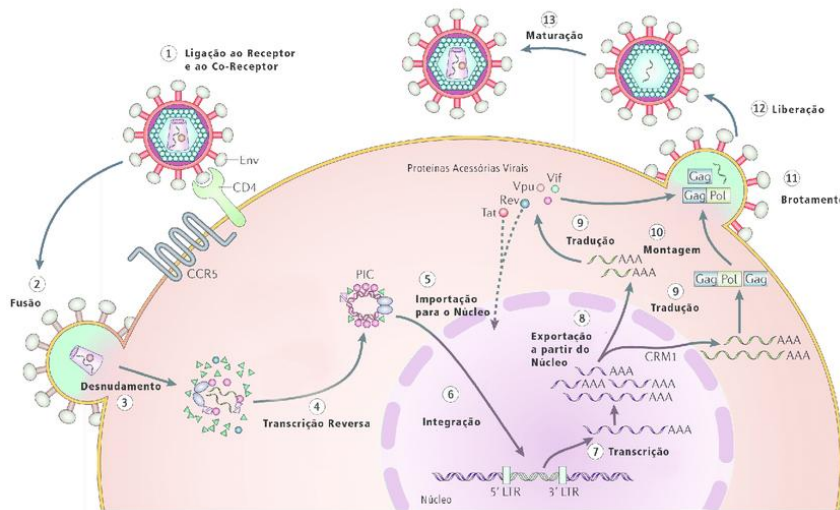


Figura 1. Ciclo replicativo do HIV. O vírus entra na célula hospedeira por meio das proteínas gp120 e gp41, utilizando os correceptores CCR5 ou CXCR4. Uma vez dentro da célula, o HIV converte seu RNA viral de fita simples em DNA viral de fita dupla através da transcriptase reversa, permitindo que o DNA viral seja integrado ao genoma do hospedeiro por meio da integrase no núcleo. Após a integração, o HIV utiliza a maquinaria da célula T CD4 para transcrever o mRNA viral, que é exportado para o citoplasma, onde ocorre a tradução e síntese das poliproteínas virais. O novo RNA viral e as poliproteínas migram para a superfície celular, formando partículas imaturas do HIV. A protease viral então cliva essas poliproteínas em proteínas estruturais e funcionais, conferindo maturidade ao vírus e possibilitando a infecção de novas células. Adaptado de (Rodrigues, 2017).

## 1.2 Epidemiologia do HIV

O HIV é considerado um dos maiores desafios da saúde pública, constituindo um fenômeno global, dinâmico e instável. Por muitos anos, a infecção apresentou um padrão epidemiológico restrito a grupos historicamente rotulados como de “maior risco”, como usuários de drogas injetáveis, indivíduos em cárcere, profissionais do sexo e homens que fazem sexo com homens (Deeks et al., 2015). Entretanto, ao longo das décadas, esse perfil sofreu significativa transformação epidemiológica e demográfica. A doença, antes concentrada em grandes centros urbanos e em populações específicas, passou pelo processo de heterossexualização, que resultou no aumento da infecção entre mulheres, na interiorização da epidemia e na maior ocorrência entre populações em situação de vulnerabilidade socioeconômica (Brito; Castilho; Szwarcwald, 2001; UNAIDS, 2020). Até o final de 2019, aproximadamente 25,4 milhões de pessoas tinham acesso à terapia antirretroviral (UNAIDS, 2020).

Mais de três décadas após o aparecimento dos primeiros casos, o HIV/AIDS continua sendo um desafio para a saúde pública mundial no que diz respeito ao controle de novas infecções e manutenção do quadro clínico do indivíduo no que diz respeito a adesão ao tratamento, supressão da carga viral e manutenção de células

do sistema imune (T CD4) (Rodrigues, 2017). O primeiro vírus associado a AIDS foi descoberto em 1981, conhecido atualmente como HIV. Foi introduzido na espécie humana como consequência de eventos que levou a transmissão entre a espécie humana e primatas (Vírus da Imunodeficiência em Símios (SIV). Estes eventos somados a fatores socioeconômicos, contaminação sanguínea através de injetáveis assim como a transmissão sexual favoreceram a disseminação do vírus em todo o globo (Pereira; Costa, 2016).

No Brasil, o sistema de saúde brasileiro foi visto por muitos anos como um modelo de combate ao HIV, e isso se deve a acessibilidade do usuário ao sistema de saúde público e disponibilidade/cobertura ampla de antirretrovirais à população infectada. Os números apontam que entre os anos de 1980 a junho de 2019 foram diagnosticados 966.058 casos de HIV/AIDS. Nos últimos cinco anos, o país registrou uma média anual de 39 mil novos casos, tem sido observada uma diminuição no número de infecções no país nos últimos anos, no qual em 2013 houve o diagnóstico de 42.934 casos comparados com 37.161 casos registrados em 2018. O público mais acometido pela infecção é do sexo masculino (65,5%) comparado ao sexo feminino (34,5) e faixa etária mais acometida foi entre 20 a 34 anos de ambos os sexos (Secretaria De Vigilância Em Saúde, 2019).

A taxa de detecção de AIDS no Brasil, conforme dados do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) e registros do SISCEL (Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4/CD8 e carga viral do HIV) e do SICLOM (Sistema de Controle Logístico de Medicamentos Antirretrovirais), apresentou redução, passando de 21,4/100.000 habitantes em 2012 para 17,8/100 mil habitantes em 2018, equivalente a um decréscimo de 16,8%. Essa diminuição tem se intensificado desde a implementação da estratégia de “tratamento para todos” pelo Ministério da Saúde em 2013. A distribuição dos casos de HIV de 1980 até junho de 2019 revela maior concentração nas regiões Sudeste (51,3%), Sul (19,9%) e Nordeste (16,1%)(Secretaria De Vigilância Em Saúde, 2019)

Desde o início da epidemia da HIV nos anos 80 foram notificados no Brasil 327.655 óbitos, média de 4,8 óbitos/100 mil habitantes de 2007 a 2017 (Ministério da Saúde, 2018). Houve uma diminuição nos índices de mortalidade em 42% desde o seu pico no ano de 2004 (UNAIDS, 2019). Entretanto, estes números apesar de alarmantes demonstram uma redução no número de infecções de 22,8% em 2014 e 2018. Em decorrência do número de novos infectados nos últimos anos, há o

compromisso global de minimizar ou mesmo interromper o número de casos registrados, assim como garantir o acesso ao tratamento de indivíduos infectados (UNAIDS, 2019). A chamada 90/90/90 foi estabelecida pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre o HIV/AIDS a fim de controlar a epidemia mundial, com o objetivo de que 90% das pessoas que vivem com o HIV estejam diagnosticadas, que haja a disponibilização do tratamento para 90% dos infectados e consequente supressão viral em 90% da população, até o ano de 2020. O alcance dessas metas permitirá que o mundo ponha fim a epidemia da AIDS até 2030, uma vez que a supressão viral em indivíduos com HIV (carga viral indetectável) se faz importante por reduzir drasticamente o risco de transmissão (UNAIDS, 2015).

Desde 1996, o sistema de saúde público brasileiro distribui gratuitamente todos os medicamentos antirretrovirais, e desde 2013, adotou estratégias para frear a epidemia, oferecendo acesso universal, gratuito e ampliou a disponibilidade da terapia antirretroviral para todos os portadores do HIV, independente da contagem de células T CD4. Um compromisso importante na redução de novas infecções e controle da transmissão. No país, mais da metade das pessoas com HIV/AIDS (64%) recebem tratamento antirretroviral, índice maior que a média global (53%) registrados no ano de 2016 (Secretaria De Vigilância Em Saúde, 2019).

### **1.3 História Natural do HIV**

Nos primeiros dias após o contato com o vírus, as células infectadas (maior parte macrófagos) migram para os tecidos linfóides no qual o contato com outras células do sistema imune favorece a disseminação. O HIV replica acentuadamente o que leva a fase aguda caracterizada por uma grande quantidade de vírus circulante. Na fase aguda ou primária (três a nove semanas) os sintomas comumente observados são febre, linfadenopatia, exantemas e mialgia (Deeks et al., 2015). Nesta fase, a resposta imune adaptativa ainda não está desenvolvida, favorecendo o ciclo replicativo e valores superiores a  $10^6$  cópias/mm<sup>3</sup> de RNA viral no plasma, e, como resultado, aumenta a severidade dos sintomas nesta fase de infecção (Figura 2) (Sabin; Lundgren, 2013).

A detecção viral na circulação periférica ocorre após as três primeiras semanas (fase aguda) de infecção, com contínua replicação por várias semanas até atingir seu ponto máximo no trigésimo dia. Indivíduos infectados geralmente apresentam maior chance de transmissão neste período. Após a fase aguda da infecção (nove

semanas), o sistema imune do hospedeiro controla parcialmente a infecção, e há uma estabilidade no nível de replicação viral por anos. Em decorrência da resposta do sistema imune do hospedeiro frente a infecção, a carga viral diminui numa proporção de 100 vezes para um nível estável (ponto de ajuste viral). Esta situação é importante, uma vez que indivíduos com um ponto de ajuste viral alto geralmente progride mais rápido ao desenvolvimento da AIDS e morte (Deeks et al., 2015). Devido aos vários mecanismos de escape viral, o mesmo entra em estado de latência, se abriga em reservatórios virais, impedindo a eliminação total do HIV e cura da doença (Pinkevych et al., 2015).

Sob a ótica de células T CD4 durante a infecção pelo HIV, há perda progressiva destas células, seguido de depleção abrupta do sistema imune do hospedeiro (Figura 2). Enquanto o timo do hospedeiro se esforça na reposição de linfócitos T CD4 perdidos durante o ataque viral, o HIV continua o processo de destruição celular e ainda, promove uma resposta imune citotóxica e inflamação, desencadeando a síndrome inflamatória de reconstituição imune, uma condição em que há uma exuberante resposta inflamatória frente a um antígeno (Doitsh et al., 2014; Sabin; Lundgren, 2013). A síndrome acomete preferencialmente indivíduos que apresentam uma queda na contagem de linfócitos T CD4 inferiores a 50 céls/ $\mu$ L, e assim ficam propensos a infecções oportunistas diversas (Sereti et al., 2020). A contagem de células T CD4 em um adulto não infectado pelo HIV é de 500 a 1200 céls/ $\mu$ L. Em indivíduos infectados com o HIV a depleção de células T CD4 a um valor menor que 350 céls/ $\mu$ L está associado ao aparecimento de várias doenças oportunistas e neoplasias, e, o aumento da taxa de morbimortalidade está diretamente relacionada a estas coinfeções (Shahani; Hamill, 2016). Em indivíduos não tratados, a última etapa da doença que compreende um período de 10 anos é caracterizada por perda contínua de células T CD4 a valores  $< 200$  céls/ $\mu$ L no sangue periférico, é a fase em que há a progressão da doença para a AIDS (Khazaei et al., 2017).

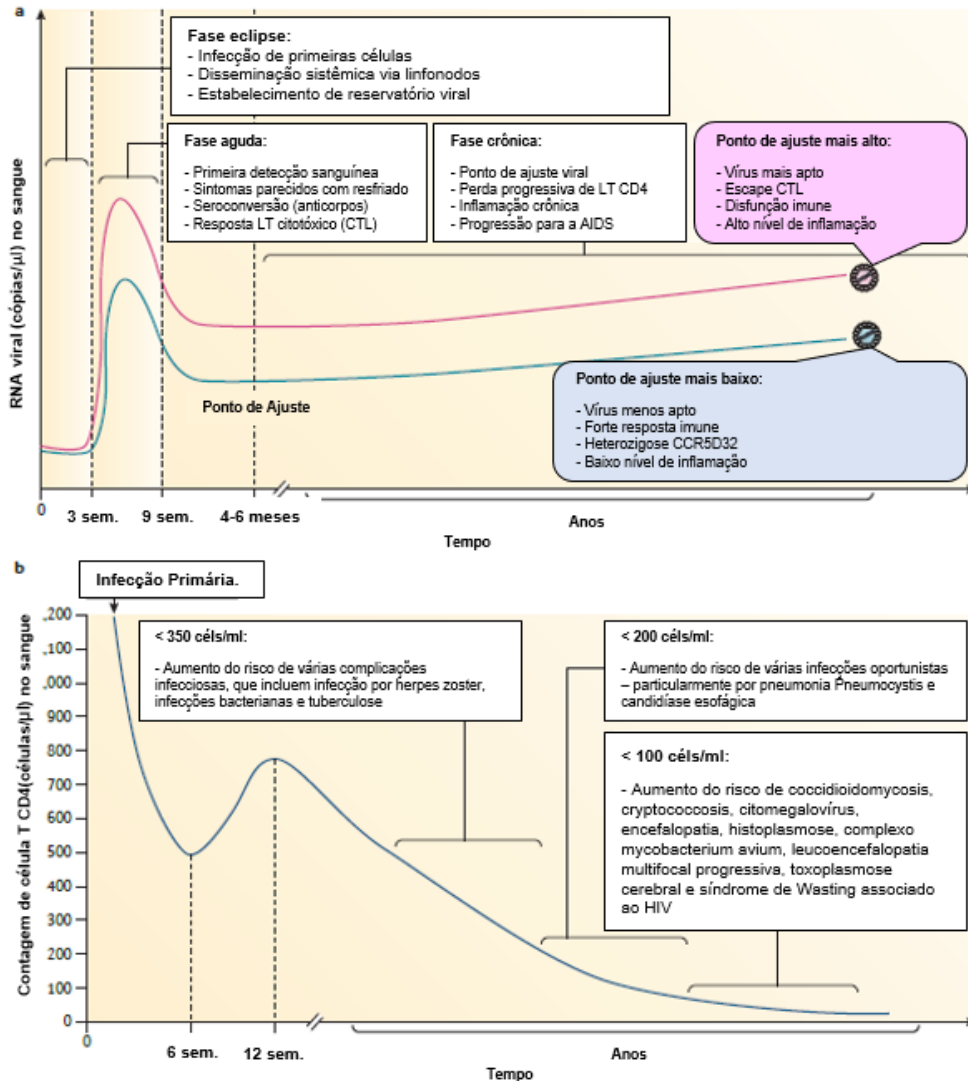


Figura 2. Progressão da infecção do HIV. Nas primeiras três semanas o vírus atinge células alvo na mucosa tecidual e alastra para os linfonodos (fase eclipse), neste momento o vírus é indetectável na circulação periférica. A fase aguda compreende de três a nove semanas neste momento o RNA do HIV se torna detectável e o sistema imune encontra-se em depleção. Entre seis a 12 semanas o sistema imune adaptativo começa a apresentar controle parcial da infecção com moderada recuperação de células T CD4. A inflamação crônica se estabelece a partir de seis semanas da infecção, mediada pelo HIV a destruição e diminuição na contagem de T CD4 leva a inflamação crônica e imunodeficiência. Adaptado de (Deeks et al., 2015).

#### 1.4 Terapia antirretroviral de Alta Eficácia

Frente ao rápido e efetivo processo de disseminação do HIV, a descoberta de fármacos que viessem a interromper ou retardar quaisquer etapas do processo de replicação viral foi de extrema necessidade. Esta descoberta resultou em grande progresso científico e clínico na vida de indivíduos infectados pelo HIV, transformou uma doença com alto risco de mortalidade e pouca chance de sobrevivência em uma condição crônica e com prolongamento da expectativa de vida (Pau; George, 2014). Inicialmente, a monoterapia (AZT) consistia na utilização de um inibidor nucleosídeo

da transcriptase reversa, que tinha por função interagir com o sítio catalítico da enzima inibindo-a, interrompendo todo o ciclo viral. Esta descoberta proporcionou redução da carga viral, atraso na progressão da doença para AIDS e aumento da sobrevivência de indivíduos vivendo com o HIV comparados com os que não faziam o uso da monoterapia (Fischl et al., 1987). Embora esta descoberta tenha sido revolucionária, a monoterapia não apresentou supressão viral significativa, e sem redução importante na taxa de mortalidade. No Brasil, a introdução da terapia antirretroviral altamente eficaz ocorreu no ano de 1996, e teve por objetivo a combinação de várias classes de antirretrovirais com fim de promover supressão e controle da carga viral e, como consequência a recuperação de células T CD4. Proporcionou significativa melhora da resposta e adesão ao tratamento, com supressão da carga viral a níveis indetectáveis, favorecendo a reconstituição do sistema imune e prolongamento da sobrevivência de 20 anos ou mais (Gill; Hassan; Ahemad, 2019; Sadowski; Hashemi, 2019; Yoshimura, 2017). A tabela 1 apresenta a evolução da terapia antirretroviral até os dias atuais.

A terapia antirretroviral atua em diferentes fases do ciclo replicativo e isso é atribuído a uma ampla disponibilidade de fármacos no mercado (anexo 1). De acordo com a *Food and Drug Administration* (FDA) seis classes de fármacos estão disponíveis atualmente: Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores de protease, inibidores de fusão, inibidores da entrada e inibidores da integrase, conforme ilustrado na figura 3 (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2018)..

Os Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTRs) interagem com o sítio catalítico da enzima impedindo a ligação do substrato. Os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTRs) têm o papel de bloquear o sítio alostérico celular e conseqüentemente alterar a conformação do sítio catalítico, impedindo a síntese do DNA viral. Ambos INTRs/INNTRs são uma classe de medicamentos que atuam sobre a enzima transcriptase reversa tornando defeituosa a cadeia de DNA viral (Pau; George, 2014). Uma estratégia recente no combate a replicação viral é a utilização de um inibidor da integrase (INSTI) no esquema terapêutico, que tem por função impedir a inserção do DNA viral ao DNA do hospedeiro, através do bloqueio da enzima integrase (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2018).

Os inibidores de protease (IP) são uma classe de antirretrovirais que atua na fase final da replicação viral, leva ao bloqueio de atividades proteolíticas da enzima

interrompendo a montagem e maturação, resultando na incapacidade de produzir novos viriões maduros. Os inibidores de fusão (IF) impedem a entrada do HIV na célula imune através de um peptídeo sintético da gp41, este peptídeo atua de forma competitiva e impede a fusão do vírus na célula do hospedeiro (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2018). Uma classe de medicamentos que impede a entrada do HIV nas células de defesa do organismo impedindo sua replicação, se deve ao antagonista de CCR5 (maraviroc). Sua atuação se baseia no bloqueio do receptor CCR5 do hospedeiro, impedindo a fusão de gp120 viral a célula hospedeira (Pau; George, 2014).

Desde 2017, a associação de um inibidor de integrase (INSTI) com dois inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (INTRs) é recomendada como tratamento de primeira linha para adultos e crianças que ainda não utilizaram outros antirretrovirais (Zamora et al., 2019). Esse esquema consiste na combinação de dolutegravir (DTG, INSTI) com dois NRTIs, geralmente tenofovir (TDF) e lamivudina (3TC). Tal associação tem sido a escolha preferencial no manejo clínico devido à sua maior eficácia na supressão da carga viral do HIV, aliada a melhor tolerância e menor toxicidade quando comparada à combinação “três em um” (TDF/3TC/EFZ) (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2018).

Com a ampla disponibilidade de antirretrovirais, o panorama dos esquemas terapêuticos recomendados pelo Brasil, pelos Estados Unidos e pela Organização Mundial da Saúde encontra-se apresentado no Anexo 2.

**Tabela 1.História da terapia antirretroviral (1987-2019).**

Período	Terapia	Avanços
1987-1993	• Monoterapia com INTR (zidovudina ou didanosina)	• Maior sobrevida em HIV+, sem estabilização de T CD4.
1993-1996	• Terapia dupla com INTR	• Intensificou a supressão viral, com alta toxicidade e reações adversas.
1994	• PMTCT: Zidovudina	• Uso de zidovudina na gestação, parto e no recém-nascido.
1996	• IP + 2 INTR: Início da terapia antirretroviral	• Supressão significativa da carga viral, com melhora da recuperação de T CD4.
1998	• INNTR + 2 INTR	• Efavirenz + 2 INTR definiram o novo direcionamento da terapia antirretroviral.
Final de 1998	• 3 INTR	• Abacavir/zidovudina/lamivudina reduziram o uso de IP, devido à maior toxicidade.
Final 1990- Início 2000	• Ritonavir	• Potencializador farmacocinético, aumenta a biodisponibilidade de outros IP, permitindo redução da dosagem.
2003-2008	• Aprovada a segunda geração de antirretrovirais: tenofovir, tipranavir, darunavir e etravirina	• Necessidade de novas classes de medicamentos devido à resistência terapêutica em alguns indivíduos.
2003	• Primeiro inibidor de fusão (enfuvirtide) para pacientes resistentes à terapia combinada	
2006	• Atripla: Dose única de efavirenz, tenofovir e emtricitabina	• Redução da dosagem e melhora da adesão ao tratamento.
2007	• Primeiro antagonista de CCR5 (maraviroc) para pacientes resistentes à terapia combinada • Primeiro INSTI (raltegravir) para pacientes resistentes à terapia combinada	• Uso limitado a indivíduos que não iniciaram o tratamento ou que apresentam resistência.
2010	• PEP Brasil	• Relação sexual desprotegida e exposição de profissionais de saúde.
2012	• Aprovada a profilaxia com tenofovir + emtricitabina (PrEP)	• Medida profilática para indivíduos com exposição contínua ao HIV
2013	• Introdução do dolutegravir	• Uso em gestantes e em indivíduos que não iniciaram tratamento com outros antirretrovirais
2016	• Introdução do tenofovir alafenamida	• Menor toxicidade renal e óssea.
2018	• Biktarvy (bictegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida) • PrEP Brasil	• Melhor adesão ao tratamento devido à menor toxicidade • Aprovação da PrEP no Brasil como profilaxia para parceiros não infectados, pessoas trans e profissionais do sexo.
2019	• Dovato (dolutegravir e lamivudina)	• Uso em gestantes e em indivíduos que ainda não iniciaram tratamento com outros medicamentos. • Minimização da toxicidade, recuperação adequada de T CD4 e supressão da carga viral.

**Legenda:** PMTCT: Prevenção maternofetal; PEP: Profilaxia pós-exposição; PrEP: Profilaxia pré-exposição. Adaptado de (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2018; Pau, George, 2014; Saag et al., 2018).

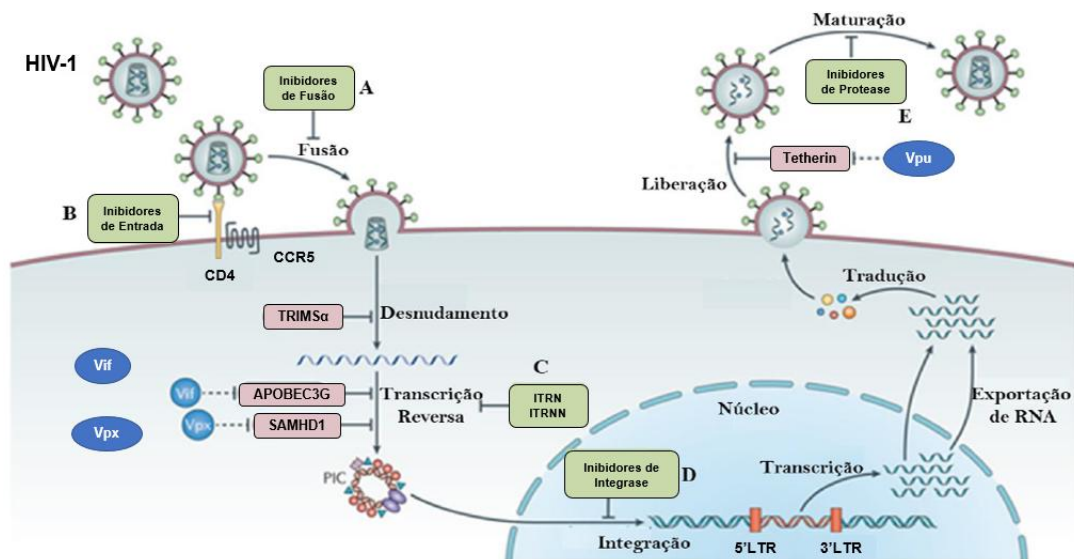


Figura 3. Ação da terapia antirretroviral no ciclo replicativo do HIV. Inibidores de fusão (A); inibidores de entrada (B); inibidores de transcriptase reversa, nucleosídeos e não nucleosídeos (C); inibidores de integrase (D); e inibidores de protease (E). Adaptado de (RODRIGUES, 2017).

Em 2019, o medicamento Bictarvy® (bictegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida), um novo regime de terapia antirretroviral indicado para adultos e crianças acima de 25 kg, foi aprovado pela ANVISA. Trata-se de uma combinação de um inibidor de integrase (INSTI, bictegravir) com dois inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTRs, emtricitabina e tenofovir alafenamida). Essa associação terapêutica favorece maior adesão ao tratamento, pois é administrada em apenas um comprimido diário, além de apresentar maior permeabilidade celular e menor toxicidade renal e óssea em comparação à combinação TDF/3TC/DTG (Deeks, 2018; Wohl et al., 2019).

A elevada eficácia da terapia antirretroviral decorre da combinação de fármacos com diferentes mecanismos de ação, visando bloquear a replicação viral (Van Zyl; Bale; Kearney, 2018). Indivíduos em terapia com supressão viral a níveis indetectáveis apresentam risco mínimo de transmissão do vírus a seus parceiros (Rodger et al., 2019). Contudo, a interrupção temporária do tratamento leva à reativação viral na maioria dos pacientes, devido à persistência do vírus em células reservatório (Bui et al., 2017). Estratégias experimentais para a cura do HIV, como o método “shock and kill”, têm como objetivo reativar a latência viral por meio de fármacos específicos e, assim, eliminar o reservatório viral no hospedeiro. Por essa razão, o início precoce da terapia antirretroviral é fundamental, a fim de minimizar o reservatório viral e prevenir a queda abrupta das células T CD4 (Chun; Moir; Fauci, 2015).

De acordo com o novo relatório da UNAIDS, a estratégia de iniciar a terapia antirretroviral em indivíduos HIV positivos assintomáticos, independentemente da contagem de células T CD4 ( $> 500$  céls/ $\mu$ L), permitiu que, em 2016, 18,2 milhões de pessoas tivessem acesso ao tratamento, o dobro do registrado em 2011 (UNAIDS, 2019) Essa abordagem reduziu o risco de desenvolvimento da AIDS e de morte, em comparação com indivíduos que iniciaram a terapia apenas após a contagem de T CD4 cair abaixo de 350 céls/ $\mu$ L (Molina et al., 2018).

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, estima-se que 87% das pessoas vivendo com HIV estejam diagnosticadas, das quais 55% estão em tratamento (Rodrigues, 2017). Uma das estratégias nacionais consiste na oferta de terapia antirretroviral no momento do diagnóstico, independentemente da contagem de células T CD4, bem como na disponibilização de medicações de profilaxia pré-exposição ao HIV (PrEP) para pessoas de alto risco desde 2018 (Ministério Da Saúde, 2017).

Entretanto, apesar da ampla disponibilidade de antirretrovirais e de sua eficácia na supressão viral, parte dos indivíduos em tratamento apresenta falha na supressão da carga viral e na recuperação das células T CD4. Nesses casos, a terapia pode se tornar mais complexa, sendo necessária uma intervenção baseada nas características fenotípicas e genotípicas para um direcionamento terapêutico mais adequado (Pau; George, 2014). Tais fatores tornam o manejo clínico desses pacientes desafiador, uma vez que a falha na reconstituição imunológica pode levar à progressão para AIDS (Lundgren; Antinori; Institutet, 2016).

## 1.5 Sistema Imune

O HIV apresenta afinidade por células que expressam receptores do tipo CD4 em sua superfície, assim como os correceptores CCR5 e CXCR4. Linfócitos T CD4, monócitos, macrófagos e células dendríticas apresentam estas características e, portanto, fazem parte do repertório de ataque do HIV (Maartens; Celum; Lewin, 2014). Linfócitos T se desenvolvem em órgãos linfóides primários (timo e medula óssea) e posteriormente migram para os órgãos linfóides secundários no qual ocorre o contato com o antígeno. Linfócitos T maduros que não tiveram contato com patógenos são denominados linfócitos T *naive* (Santamaria et al., 2018). O sistema imune é caracterizado por uma complexa rede de células, tecidos e órgãos especializados com a finalidade de reconhecer e defender o hospedeiro de microrganismos causadores

de doenças. Granulócitos, macrófagos e linfócitos T são exemplos de células especializadas e são transportados através dos vasos linfáticos aos linfonodos (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2018a). O sistema imune apresenta duas frentes de resposta: sistema imune inato e adaptativo. O sistema imune inato exerce a função de primeira linha de ataque, sem especificidade a qualquer patógeno é crucial na primeira fase de infecção, representado por células NK (natural killers) e células mieloides (Farber et al., 2016).

Células dendríticas fazem parte da resposta imune inata e são consideradas as principais apresentadoras de antígeno. Após a fagocitose, estas células sinalizam a invasão de patógenos através do complexo MHC (complexo principal de histocompatibilidade) aos linfócitos T *naive*. Havendo o reconhecimento antígenoespecífico de Linfócitos T *naive*, estes são ativados e se diferenciam em linfócitos T efetores desempenhando um papel citotóxico e contribuindo para a remoção do invasor (Santamaria et al., 2018). Peptídeos de patógenos que se multiplicam no citoplasma, são carregados por moléculas MHC classe I e apresentados a linfócitos T CD8 citotóxicos. Peptídeos de patógenos que se multiplicam em vesículas intracelulares são carregados até a superfície celular por moléculas MHC classe II e apresentados a linfócitos T CD4 (Rock; Reits; Neefjes, 2016).

Em decorrência do vasto repertório da resposta imune inata, há a chance de ocorrer um ataque inapropriado contra o próprio tecido, desencadeando uma reação autoimune e por consequência diversas patologias. Nesse sentido, a imunidade adaptativa dispõe de um sistema regulatório que proporciona a homeostasia (Kleinman et al., 2018). O sistema imune adaptativo é de extrema importância a sobrevivência do hospedeiro. Linfócitos T CD4 são determinantes para a homeostasia do sistema imune, seja na sinalização de linfócitos T efetores para a eliminação de patógenos ou mesmo no controle da homeostasia por meio de linfócitos T reguladores (Nolan et al., 2019). A resposta imune adaptativa é um sistema evoluído, no qual segmentos gênicos são continuamente rearranjados e agrupados de forma a criar um vasto repertório de receptores, possibilitando que qualquer potencial patógeno seja reconhecido (Netea et al., 2019). O estabelecimento da resposta imune adaptativa ocorre entre duas a três semanas após o contato com o antígeno, e é importante na resposta imediata, e no combate a infecções secundárias ou tardias (Farber et al., 2016). Linfócitos tem por função modular, regular e coordenar atividades de outros

leucócitos pela liberação de citocinas, hormônios e neurotransmissores (Moro-García et al., 2018; Santamaria et al., 2018).

Linfócitos T CD4 são subdivididos em 2 grupos e distinguem-se em linfócitos T efetores (Th1, Th2, Th17) e linfócitos T reguladores. Linfócitos T efetores (Th1) estão envolvidos na resposta da imunidade celular através da secreção de citocinas como interleucina1 (IL1), interferon (IFN $\gamma$ ) e fator de necrose tumoral (TNF). Estas células ativam macrófagos contra patógenos intracelulares, auxiliando o processo de fagocitose (Gaskill et al., 2013; Huang et al., 2016). O subtipo Th2 de linfócitos T efetores media a resposta imune humoral através da liberação de citocinas IL5 e IL13 e, apresenta efeito anti-inflamatório via secreção de IL4 e IL10. O subtipo Th17 são um subconjunto identificado recentemente que expressam altos níveis de IL17, participa da resposta imune extracelular e no desarranjo e progressão de várias doenças autoimunes (Gaskill et al., 2013; Huang et al., 2016).

Representando cerca de 5% de linfócitos T CD4, os linfócitos T reguladores são responsáveis por promover o controle e homeostasia do sistema imunológico. São caracterizados por expressarem moléculas em sua superfície que auxiliam na regulação do sistema imune inato e adaptativo, atenuando o excesso de inflamação causado por patógenos ou lesões (Gaskill et al., 2014). Os principais receptores expressos por estes linfócitos e que os caracterizam como linfócitos T reguladores são FOXP3, GITR, CTLA4 e CD25 (Santamaria et al., 2018; Yagi et al., 2004). Para a supressão do sistema imune, citocinas como IL10 e IL35 estão envolvidas no processo de ativação de linfócitos T reguladores (Gaskill et al., 2014). Linfócitos T reguladores produzem citocinas TGF $\beta$  e IL10 que mediam a atividade supressiva, são importantes mediadores no controle de inflamação e modulação de células Th17 (Kleinman et al., 2018; Konkel et al., 2017). Entretanto, o HIV não só destrói o sistema imune do hospedeiro atacando linfócitos T CD4, como também utiliza toda a maquinaria celular destas células em seu próprio benefício, se multiplicando e disseminando por todo o organismo através de seu eficiente processo de replicação viral (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2018b).

## **1.6 HIV e reconstituição imune**

Durante o primeiro estágio de infecção do HIV, a carga viral pode alcançar valor superior a um milhão de cópias/mm<sup>3</sup>, que leva a perda significativa de linfócitos T CD4, dificilmente recuperados às concentrações pré-infecção (De Paula et al., 2018). Em

decorrência do rápido processo replicativo e alta carga viral, um aumento na produção de citocinas pró inflamatórias no hospedeiro surgem em resposta à replicação viral. A resposta imune pró inflamatória inicial controlada é benéfica, no entanto, no contexto da infecção pelo HIV a contínua resposta inflamatória permanece elevada mesmo após o término da fase aguda da infecção, proporcionando desregulação imune progressiva, inflamação sistêmica, ativação persistente de células T, exaustão de células T, morte celular e desenvolvimento da AIDS (De Paula et al., 2018; Passos et al., 2020).

Disfunções no sistema imune inato e adaptativo agravam o quadro de coinfeções assim como pode levar a uma reação autoimune, um desafio no direcionamento clínico e sobrevida do indivíduo com o HIV (Serrano-Villar et al., 2014). A razão CD4/CD8 tem sido indicada como um marcador confiante na identificação da disfunção imune persistente decorrente do processo de apoptose linfocitária e piroptose de células imunes ativadas (Doitsh et al., 2014). A proporção CD4/CD8 prediz o tempo para o desenvolvimento da AIDS e está associado à contagem de linfócitos T CD4 e T CD8 antes mesmo do início da terapia antirretroviral (Serrano-Villar et al., 2014). Sendo assim, a relação CD4/CD8 é potencialmente de maior valor preditivo e avaliativo para a recuperação da função imunológica, especialmente pacientes que atingiram uma contagem de células T CD4 > 500 céls/ $\mu$ L após terapia antirretroviral (Yang et al., 2020b). Outros estudos direcionados na recuperação destas células identificou que a resposta inflamatória exacerbada favorece a falha na recuperação de células T CD4, mesmo em indivíduos sob terapia antirretroviral e supressão da carga viral (Shive et al., 2014). Linfócitos T reguladores são importantes no equilíbrio entre a resposta exagerada e a supressão do sistema imune. A supressão feita por linfócitos T reguladores para o controle da resposta exacerbada do sistema imune inato, é um desafio para a erradicação do vírus (Churchill et al., 2015). A imunossupressão impede a erradicação viral, favorece a criação de reservatórios e propicia a replicação viral após interrupção temporária da terapia antirretroviral (Pinkevych et al., 2015). Além disso, a infecção do HIV diminui a capacidade de produzir novas células T CD4 *naive*, em decorrência da falha de células progenitoras da medula óssea e ou da diferenciação de células T CD4 no timo infectado pelo vírus (Guihot et al., 2011).

Se por um lado o HIV causa um desequilíbrio na homeostasia do sistema imune, a terapia antirretroviral tem por objetivo propulsionar a contagem de células T

CD4 e reestabelecer o sistema imune do hospedeiro (Vidal et al., 2014). Até o ano de 2016, a recomendação pela Organização Mundial da Saúde quanto ao início da terapia antirretroviral se dava apenas quando os indivíduos apresentassem uma contagem de células T CD4 < 250 céls/ $\mu$ L. Após 2016, a Organização Mundial da Saúde mudou esta estratégia e passou a considerar o início imediato da terapia antirretroviral independentemente da contagem de células T CD4 (WHO, 2016). Esta medida foi considerada de extrema importância para o manejo da doença, estudos apontaram que o início tardio da terapia antirretroviral influencia na má recuperação de células T CD4 (Kelly et al., 2016; Lundgren et al., 2015). Sendo assim, o sucesso da terapia antirretroviral não pode ser definida apenas pela supressão viral, mas interpretado como uma combinação da supressão viral e de adequada normalização da resposta de células T CD4 (TAKUVA et al., 2014; WHO, 2017a). Desde o descobrimento do HIV, uma das grandes preocupações do acompanhamento clínico se deve a falha no alcance de uma contagem de T CD4 ideal (> 500 céls/ $\mu$ ) (Lundgren et al., 2015). Em decorrência disso, uma parcela de aproximadamente 10 a 40% da população infectada falha no alcance da normalização de células T CD4 apesar de persistente supressão viral (Yang et al., 2020b). Em contrapartida, a falta de consenso entre os autores em definir respondedores imunológicos e não respondedores imunológicos propicia falha tanto na prática clínica no manejo da terapia antirretroviral, quanto para o próprio meio científico na definição consensual entre os autores conforme explorado no anexo 8 e no capítulo 1 (Cenderello; De Maria, 2016).

A compreensão do papel de células T CD4 no controle do HIV é de interesse de vários pesquisadores em busca pela cura da doença, uma vez que estas células apresentam tanto a capacidade de favorecer melhor prognóstico assim como de promover a reativação da latência viral (Kleinman et al., 2018). Durante os primeiros seis meses de terapia antirretroviral, a reconstituição de células T CD4 em indivíduos com HIV é de 20 a 30 céls/ $\mu$ L (Corbeau; Reynes, 2011; Kufa et al., 2019). Esta cobertura é possivelmente uma consequência da redistribuição de células T CD4 de memória do tecido linfóide para a corrente sanguínea. A segunda fase, marcada dos sete meses até o final do segundo ano de tratamento é caracterizada pela recuperação de cinco a 10 céls/ $\mu$ L por mês. Na terceira fase que compreende do terceiro ano até pelo menos sete anos de tratamento, se deve a uma recuperação menor de T CD4 com dois a cinco céls/ $\mu$ L ao mês (Figura 4) (Corbeau; Reynes, 2011).

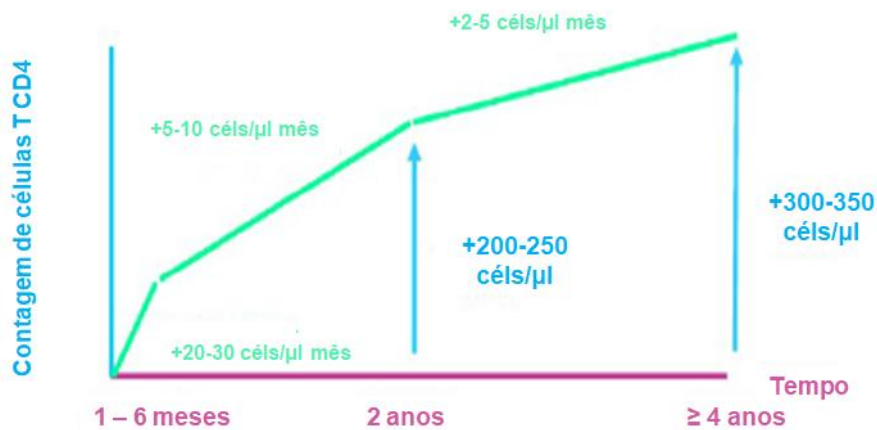


Figura 4. Média de recuperação de células T CD4 sob terapia antirretroviral. Representação do aumento das células T CD4 ao longo do tempo: entre 1 e 6 meses após o início da terapia, observa-se um ganho médio de 20–30 céls/μL por mês; entre 7 e 24 meses, o aumento médio é de 5–10 céls/μL por mês; após 24 meses, o acréscimo é de aproximadamente 2–5 céls/μL por mês. Adaptado de (Corbeau; Reynes, 2011).

Para alguns autores, indivíduos infectados pelo HIV que apresentam contagem de células T CD4 inferior a 500 céls/μL após quatro a sete anos de terapia antirretroviral são classificados como não-respondedores imunológicos (INRs) (Corbeau; Reynes, 2011). Embora a contagem de T CD4 seja considerada o principal preditor da recuperação imunológica, há necessidade de marcadores adicionais para complementar essa avaliação (Yang et al., 2020). Adiar o início da terapia antirretroviral até que a contagem de T CD4 caia abaixo de 350 céls/μL expõe os indivíduos a condições que favorecem o desenvolvimento da AIDS. A magnitude da recuperação de T CD4 está diretamente associada à contagem dessas células antes do início do tratamento: indivíduos que iniciam a terapia com T CD4 < 350 céls/μL raramente alcançam média superior a 500 céls/μL mesmo após 10 anos de tratamento (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2018).

Além disso, entre 10% a 40% dos indivíduos com HIV não recuperam células T CD4 a níveis mínimos desejados (> 350 céls/μL), mesmo sob terapia antirretroviral e sucessiva supressão da carga viral (Aldrete et al., 2020; Vidal et al., 2014). INRs são considerados um desafio para a clínica e a falha na reconstituição imune tem por característica multifatorial, ou seja, fatores como sexo, idade, comorbidades pré-existentes, resistência viral ao tratamento e fatores genéticos podem contribuir com a falha do alcance ideal de células T CD4. Embora haja algumas hipóteses para o entendimento desta falha, ainda não há um consenso da compreensão da reconstituição imune (Greenblatt et al., 2019). A figura 5 demonstra a cinética de

células T CD4 sob a perspectiva do início imediato da terapia antirretroviral após o diagnóstico e sob o início tardio da terapia antirretroviral (Lundgren et al., 2015).

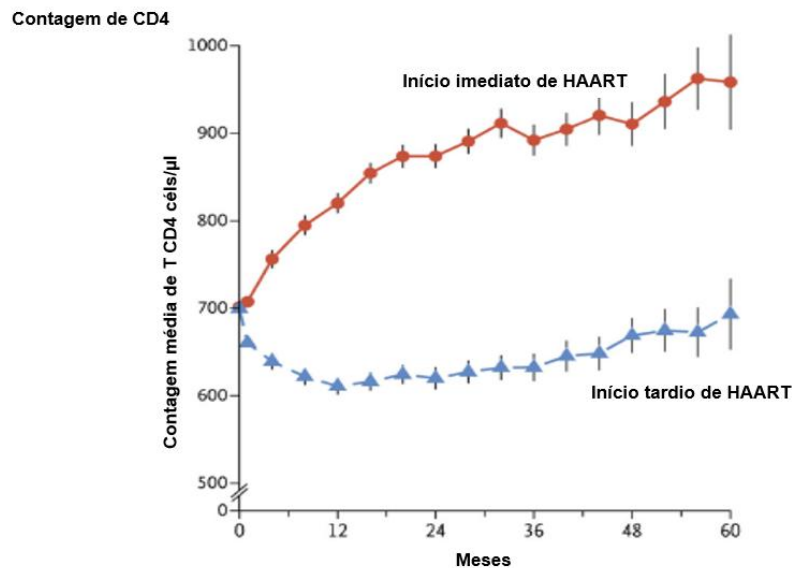


Figura 5. Média de células T CD4 sob início imediato e tardio da terapia antirretroviral. Em indivíduos que iniciaram a terapia imediatamente após o diagnóstico, observa-se manutenção crescente das células T CD4 (linha vermelha). Nos indivíduos em que a terapia foi introduzida posteriormente, há um declínio inicial seguido de um aumento discreto das células T CD4. Adaptado de (Lundgren et al., 2015).

## 1.7 Dopamina

Uma vez que a reconstituição imune em indivíduos vivendo com o HIV/AIDS é um desafio para o manejo clínico, possibilidades que pudessem elucidar e favorecer a recuperação de células T CD4 foram destacadas por este estudo. Nos últimos anos, houve um aumento de estudos demonstrando a atuação da dopamina (DA) como importante regulador do sistema imune. Além de ser uma catecolamina produzida e liberada pelas próprias células imunes (Pinoli; Marino; Cosentino, 2017), muitas células imunes expressam receptores dopaminérgicos permitindo responder ativamente a DA, estimulando a imunorregulação dopaminérgica na qual é de suma importância para o sistema imune (Levite; Marino; Cosentino, 2017; Matt; Gaskill, 2019).

A dopamina é um neurotransmissor catecolaminérgico que atua no sistema nervoso central e em diversos órgãos periféricos por meio de cinco receptores: D1, D2, D3, D4 e D5 (Levite; Marino; Cosentino, 2017). No cérebro, a dopamina é sintetizada a partir do precursor levodopa (LDOPA) e pode ser convertida em noradrenalina ou adrenalina. Além de sua síntese endógena, a dopamina também

está presente na dieta, em alimentos como frutas e vegetais (Nolan et al., 2019; Pinoli; Marino; Cosentino, 2017).

Diversos mecanismos regulam os efeitos da dopamina, incluindo o transportador de dopamina (DAT), o transportador de monoamina vesicular (VMAT2) e as enzimas tirosina hidroxilase (TH), L-aminoácido aromático descarboxilase (AADC), monoamina oxidase (MAO) e catecol-O-metiltransferase (COMT). O DAT e o VMAT2 são responsáveis por reciclar a dopamina do meio extracelular para as vesículas sinápticas, enquanto a MAO e a COMT catabolizam a dopamina no citoplasma após sua recaptção. Já a TH e a AADC são essenciais para a biossíntese das catecolaminas. Esses moduladores, em conjunto com os receptores dopaminérgicos, regulam a produção, a captação e a sinalização da dopamina no sistema nervoso central, conforme ilustrado na Figura 6 (Gaskill et al., 2014; Nolan; Gaskill, 2019).

O transportador de dopamina (DAT) é o principal regulador do tônus dopaminérgico. Trata-se de uma glicoproteína transmembrana com 620 aminoácidos, expressa em neurônios dopaminérgicos pré-sinápticos. Pertencente à família de transportadores dependentes de sódio e cloreto, o DAT medeia a recaptção de dopamina na fenda sináptica após sua liberação, transportando o neurotransmissor junto com íons de sódio e cloreto. Amplamente distribuído em regiões cerebrais de atividade dopaminérgica, o DAT desempenha papel crucial na neurotransmissão, proporcionando depuração rápida da dopamina no espaço extracelular e controlando a concentração desse neurotransmissor (Pinsonneault et al., 2011).

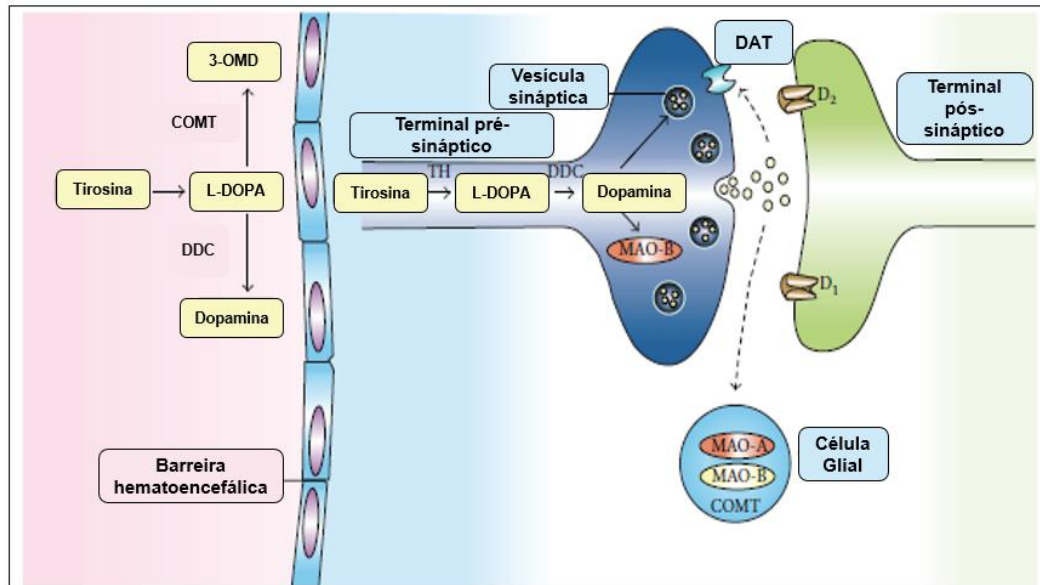


Figura 6. Síntese de dopamina e sinapse dopaminérgica. Representa a síntese, armazenamento, liberação e sinalização da dopamina. A tirosina, sob ação da tirosina hidroxilase (TH), é convertida em LDOPA, que por sua vez é transformada em dopamina pela L-aminoácido descarboxilase (AADC). A dopamina é armazenada em vesículas via VMAT, protegendo-a da degradação, e pode ser metabolizada em DOPAC pela MAO ou em outros metabólitos pela COMT. Após um impulso nervoso, a dopamina é liberada de forma dependente de  $Ca^{2+}$ , atuando em receptores pré e pós-sinápticos (famílias D1 e D2), cuja ativação modula os níveis de cAMP e a atividade de proteínas quinases, como a PKC. A concentração extracelular é regulada pelo DAT. Adaptado de (Juárez Olguín et al., 2016).

As diversas ações fisiológicas da dopamina são mediadas por sua interação com receptores acoplados à proteína G, divididos em dois tipos principais: D1 e D2, que estimulam e inibem, respectivamente, a enzima adenilato ciclase. Ao todo, cinco receptores distintos participam da transmissão dopaminérgica.

Os receptores da família D1, classificados como excitatórios, incluem D1 e D5, e estão presentes em regiões pré e pós-sinápticas (Beaulieu; Espinoza; Gainetdinov, 2015). Eles regulam o crescimento e desenvolvimento neuronal, mediam respostas comportamentais e modulam eventos mediados pelos receptores D2 (Opmeer; Kortekaas; Aleman, 2010). Esses receptores se associam à proteína  $G_{\alpha s/olf}$ , ativando a adenilato ciclase, que gera múltiplas moléculas de cAMP (monofosfato cíclico de adenosina), levando à ativação da proteína quinase A (PKA) e da DARPP32 (fosfoproteína neuronal regulada por dopamina e Camp). A PKA fosforila proteínas citoplasmáticas e nucleares, regulando a função de canais iônicos e a expressão gênica. Além disso, os receptores D1 aumentam a hidrólise de fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2), promovendo a mobilização de  $Ca^{2+}$  via IP3 e a ativação da PKC através do diacilglicerol (DAG) (Cosentino et al., 2018).

Já os receptores da família D2, considerados inibitórios, incluem D2, D3 e D4, e estão localizados predominantemente em regiões pós-sinápticas (Pinoli; Marino; Cosentino, 2017; Vidal; Pacheco, 2019). Eles modulam a produção de cAMP ao se associar à proteína Gai/o, inibindo a adenilato ciclase e, conseqüentemente, a ativação da PKA (Beaulieu; Espinoza; Gainetdinov, 2015). Os receptores D2 estão envolvidos em vias mesocorticolímbicas que mediam a sensação de recompensa (Rangel-Barajas; Coronel; Florán, 2015).

### **1.8 Sistema dopaminérgico e linfócitos T**

A compreensão dos mecanismos que envolvem a homeostasia do sistema imune em indivíduos com o HIV, permitiu identificar o papel do neurotransmissor dopamina como um importante regulador do sistema imune (Cosentino; Marino, 2013). Estudos foram realizados com o objetivo de identificar a influência do sistema dopaminérgico sobre o sistema imunológico, especificamente o sistema imune adaptativo. A descoberta de que linfócitos T expressam proteínas necessárias para a transmissão e sinalização dopaminérgica, incluindo todos os receptores dopaminérgicos e o transportador de dopamina, permitiu o entendimento da imunorregulação dopaminérgica, fundamental na função imune (Contreras et al., 2016; Mackie et al., 2018).

A atividade imunomoduladora da dopamina tem sido discutida desde os anos 80 e 90, após estudos sugerirem a presença de componentes do sistema dopaminérgico em células imunes (Cosentino et al., 1999). Atualmente, vários estudos apresentam a dopamina como um importante imunomodulador regulatório, essencial na comunicação neuroimune (Nolan et al., 2019). Assim como a descoberta da influência da dopamina em linfócitos, macrófagos, neutrófilos e monócitos, proporcionou o entendimento da interação dos efeitos dessa catecolamina em células imunes (Matt; Gaskill, 2019). A comunicação entre o Sistema Nervoso Central e o sistema hematopoiético é mediado por diversas moléculas, incluindo a dopamina que auxilia na produção de linfócitos B e T, células dendríticas, monócitos, macrófagos, neutrófilos e células natural killers (Arreola et al., 2016; Cosentino et al., 2018).

Além do sistema nervoso central, a dopamina pode ser encontrada no sistema nervoso entérico, desempenhando papel relevante na sinalização de linfócitos T (Arreola et al., 2016; Cosentino et al., 2007). Um estudo recente identificou que estoques de dopamina e proteínas dopaminérgicas foram detectadas no baço e timo

de ratos, sugerindo que o sistema nervoso simpático libera dopamina nestes locais de desenvolvimento de células imunes, levando à regulação potencial, mediada pela dopamina, dessas células imunológicas (Mackie et al., 2018).

Algumas células do sistema imune também produzem dopamina para seu próprio benefício (efeito autócrino). A produção de dopamina pelo sistema imune, em especial linfócitos T, se deve pela própria necessidade de proliferação e comunicação com outras células no combate a patógenos infecciosos (Levite; Marino; Cosentino, 2017). Além disso, a dopamina em altas concentrações afeta diretamente o sistema imune adaptativo. Entre as células imunes, células T CD4 são especificamente os mais afetados pela concentração de dopamina, preservando um ciclo inibitório de linfócitos T reguladores e consequente ativação de linfócitos T efetores (Cosentino et al., 2015, 2018). A consequente ativação de linfócitos T efetores aumenta a apoptose linfocitária, diminuindo progressivamente a contagem de células T CD4 (Castellano; Prevedel; Eugenin, 2017; Vidal; Pacheco, 2019).

A dopamina apresenta um complexo efeito regulatório na resposta imune, dependendo de sua concentração, tipo de exposição, subtipos de receptores envolvidos, tipo de célula imune e o estado de ativação de células imunes (Levite; Marino; Cosentino, 2017; Matt; Gaskill, 2019). A ativação de receptores de dopamina pode alterar a função de células T, células T CD4 diminuem na presença de altas concentrações de dopamina, com consequente aumento da atividade de T CD8 via redução de IL10 e TGF $\beta$  (Mackie et al., 2018). Linfócitos T CD4 regulatórios são especialmente sensíveis a dopamina e além de proporcionar a homeostasia do sistema imune, estariam envolvidos na persistência de reservatórios do HIV no hospedeiro (Li et al., 2017).

Receptores dopaminérgicos do tipo D2 estão expressos em linfócitos T CD4 *naive*, T CD4 memória e linfócitos T efetores (Kustrimovic et al., 2016). Esta família de receptores tem uma função inibitória da cAMP e a ativação deste receptor estaria associado ao estímulo do sistema imune inato e consequente aumento da fagocitose por macrófagos (Gaskill et al., 2014). Um estudo identificou a expressão de todos os receptores dopaminérgicos da família D2 em linfócitos T, e receptores do tipo D2 exercem um efeito modulador maior na função de células T quando comparados a receptores do tipo D1. Além disso, receptores do tipo D2 estão envolvidos na supressão de linfócitos T auxiliares1 (Th1) e aumento da função de linfócitos auxiliares2 (Th2) (Huang et al., 2016). Outro componente do sistema dopaminérgico

que apresenta influência no sistema imune se deve ao DAT, foi constatado que linfócitos humanos expressam DAT (Amenta et al., 2001).

Evidências sugerem que o DAT expresso em linfócitos periféricos é funcionalmente semelhante ao encontrado no sistema heterólogo e neurônios dopaminérgicos, sugerindo que este transportador nas células imunes desempenha um papel na modulação do tônus dopaminérgico periférico e também pode obedecer a mecanismos regulatórios (Mackie et al., 2018). Um estudo demonstrou que uma deleção do gene *SLC6A3* (codifica o transportador de dopamina) prejudicou as respostas imunes celulares e apresentou consequências substanciais na resposta imune inata e adaptativa (Kavelaars et al., 2005). Este dado sugere que existe uma interação dinâmica entre o DAT e o sistema imune (Mackie et al., 2018).

Importante destacar que o HIV entra no Sistema Nervoso Central, dentro de duas semanas após a infecção e essa entrada é mediada através de monócitos infectados que percorrem a circulação periférica em resposta à quimiocinas. Uma vez que estão instalados e iniciam seu processo de replicação viral, ativam outras células do sistema imune como micróglia e outras células do Sistema Nervoso Central. Um estudo de caso e controle sobre a influência da dopamina em células do sistema imune, identificou que a dopamina em concentração elevada, aumentou significativamente a replicação do HIV em macrófagos humanos primários, mediados por receptores do tipo D2 e isso em parte se deve a um aumento no número de macrófagos infectados com o HIV no cérebro. Apesar dos dados indicarem que a dopamina media a produção de citocinas e quimiocinas em macrófagos, ainda exerce efeitos pró inflamatórios e moduladores dependendo da sua concentração, cinética de sua liberação e do receptor que a ativa (Arce-Sillas et al., 2019). A tabela 2 apresenta o envolvimento dos genes de receptores dopaminérgicos e de *SLC6A3* no sistema imune (Gaskill et al., 2013).

**Tabela 2. Relação do sistema dopaminérgico e sistema imunológico.**

Gene	Efeitos no sistema imune
<b>DRD2</b>	Codifica o receptor dopaminérgico D2; sua ativação em células T induz a diferenciação em linfócitos Th2, inibe a proliferação celular mediada pelo TCR e reduz a secreção de IL e IFN, estando também associada à regulação da resposta imune.
<b>DRD3</b>	Codifica o receptor dopaminérgico D3; sua ativação estimula a diferenciação de células T CD8 naive em linfócitos T CD8 citotóxicos e contribui para a polarização de células T CD4 naive em linfócitos Th1.
<b>DRD4</b>	Codifica o receptor dopaminérgico D4; desempenha papel fundamental na manutenção da quiescência das células T.
<b>SLC6A3</b>	Codifica o transportador de dopamina (DAT); expresso em linfócitos e macrófagos do sangue periférico humano.

Adaptado de (Arce-Sillas et al., 2019; Huang et al., 2010; Marazziti et al., 2008).

Além disso, macrófagos estariam envolvidos concomitantemente na expressão do DAT, apresentando capacidade de liberação vesicular ou outro mecanismo alternativo de liberação de dopamina. Entretanto, não se sabe se nos macrófagos essa proteína tem capacidade e sensibilidade semelhante a sinalização da dopamina, bem como mecanismos reguladores de transmissão (Mackie et al., 2018). Sendo assim, a desregulação no sistema dopaminérgico afeta tanto o sistema imune inato quanto o adaptativo, contribuindo para o desenvolvimento de diversas patologias autoimunes e inflamatórias (Vidal; Pacheco, 2019).

### 1.9 Imunogenética e sistema dopaminérgico

Na patogenia causada pelo HIV, várias causas são apontadas na recuperação ou falha de células T CD4. Identificar fatores que contribuem na compreensão da recuperação imune, pode favorecer o prognóstico individual. Desde 2002, pesquisadores tiveram por objetivo a criação e desenvolvimento do HapMap (mapeamento haplótipo do genoma humano) com a finalidade de identificar polimorfismos em dois aspectos: entender como são organizados nos cromossomos e direcionamento para seleção de SNPs (polimorfismo de nucleotídeo único) a serem estudados; explorar a presença de SNPs ocultos através da análise de haplótipo relacionados à doença. SNPs são um tipo de polimorfismos que ocorrem quando um único nucleotídeo no genoma difere entre cromossomos emparelhados, considerados as variações mais comuns entre os indivíduos (90%) (Wong; Buckle; Van Tol, 2000).

Em 2007, houve a criação de um catálogo mais detalhado destas variações genéticas em populações de todo o mundo, conhecido como projeto 1000 genomas. Atualmente, é considerado uma avaliação mais abrangente da variação genética

humana entre as populações e isso se deve a colaborações do HapMap e do Projeto Genoma Humano, todos afim de estabelecer catálogos abertos de variações genéticas para a comunidade global (The 1000 Genomes Project Consortium, 2015). Projetos e ferramentas como Genomap, 100.000 genomes na Inglaterra e ABraOM no Brasil são também repositórios com variantes genômicas obtidas através de sequenciamento do genoma e exoma a fim de amplificar o conhecimento acerca das variações genéticas e suas associações com doenças.

A imunogenética tem sido amplamente discutida e associada na susceptibilidade a infecção do HIV assim como na recuperação imune (Naranbhai; Carrington, 2017). Desde que a dopamina aumenta a ativação linfocitária e produção de citocinas do tipo Th1 e Th2 (Torres et al., 2005), a presença de receptores de dopamina em leucócitos, assim como um específico sistema de transporte endógeno demonstra um significado funcional desta catecolamina no sistema imunológico (Gaskill et al., 2013; Nakano et al., 2009). Polimorfismos em genes que codificam diferentes moléculas imunorreguladoras envolvidas na homeostase de células T e no metabolismo celular foram associados à recuperação de células T CD4 durante a terapia antirretroviral (Freitas et al., 2015; Greenblatt et al., 2019; Queiroz et al., 2017; Restrepo et al., 2019). Em um estudo inédito acerca da expressão de receptores dopaminérgicos em linfócitos humanos em indivíduos saudáveis, identificou a associação de receptores de dopamina das famílias D1 e D2 na resposta celular do sistema imune, especificamente em linfócitos T CD4. Este trabalho foi o primeiro a identificar a associação de variantes genéticas em genes de receptores dopaminérgicos na contagem e resposta funcional de linfócitos T (Cosentino et al., 2015).

### **1.9.1 Polimorfismo no gene *DRD2*: *rs1800497***

O gene *DRD2* [MIM: 126450], localizado no cromossomo 11 (11q23.2), na posição Chr11:113,409,594–113,475,397 (GRCh38), codifica duas isoformas de receptores de dopamina molecular e funcionalmente distintas: D2L e D2S. A isoforma D2L difere de D2S pela presença adicional de 29 aminoácidos, atuando principalmente em locais pós-sinápticos, enquanto D2S exerce funções de autorreceptor pré-sináptico. A ausência de D2L resulta na inibição das funções mediadas pelo receptor D1 através de D2S (Radl et al., 2018). O gene apresenta ainda 10 transcritos alternativos (splices variáveis), dos quais sete variantes sinônimas

codificam proteínas. As funções fisiológicas associadas ao DRD2 incluem locomoção, distonia, regulação hormonal, dependência química e depressão [ENSG00000149295].

O polimorfismo rs1800497 (G>A), também conhecido como TaqIA, é uma mutação missense que, inicialmente, acreditava-se estar localizada na região promotora do DRD2, influenciando a expressão do receptor. Estudos posteriores demonstraram que sua posição real está a mais de 10.000 pb da região codificadora do gene ANKK1 (ANKyrin repeat and kinase domain containing 1), localizado próximo ao DRD2 e envolvido na regulação da síntese de dopamina no cérebro (Pohjalainen et al., 1998).

Esse polimorfismo, localizado no exon 8 do ANKK1, afeta uma repetição do domínio ANKyrin, ocasionando a substituição de aminoácidos (Neville; Johnstone; Walton, 2004). O alelo selvagem (A) está associado a um maior número de locais de ligação de dopamina no cérebro, enquanto o alelo mutante (G) está relacionado à redução da expressão desses receptores. Indivíduos portadores do alelo G apresentam desempenho inferior em tarefas de memória e habilidades cognitivas em comparação aos não portadores, além de maior propensão à dependência de substâncias químicas e álcool, possivelmente devido à estreita relação funcional com o gene DRD2 (Marinos et al., 2014; Ramsay et al., 2015).

Clinicamente, o polimorfismo rs1800497 tem sido associado ao alcoolismo, tabagismo, distúrbios neuropsiquiátricos, abuso de substâncias químicas, obesidade, risco de esquizofrenia, déficit de atenção e hiperatividade, transtornos de estresse e alterações em habilidades cognitivas (Neville; Johnstone; Walton, 2004; Ramsay et al., 2015)

### **1.9.2 Polimorfismo no gene *DRD3*: rs6280**

O gene DRD3 [MIM:126451] codifica o subtipo D3 dos receptores de dopamina e está localizado no cromossomo 3 (3q13.31), na posição chr3:114,127,797–114,199,407 (GRCh38). É composto por 12 exons e 5 íntrons (Morozova et al., 2019) e apresenta quatro transcritos, resultantes de splicing alternativo, que codificam diferentes isoformas [ENSG00000151577].

O polimorfismo rs6280, uma mutação missense, é um SNP localizado no cromossomo 3, na posição chr3:114,171,968 (GRCh38). Ele ocasiona a substituição de nucleotídeos C/T, resultando na troca de uma serina por uma glicina (Ser9Gly). O

alelo C codifica a glicina (Gly9), enquanto o alelo T codifica a serina (Ser9) (Morozova et al., 2019)

Clinicamente, o polimorfismo rs6280 tem sido associado à esquizofrenia e à suscetibilidade a tremores. O alelo Gly9 (C) está relacionado ao aumento da afinidade da dopamina pelo receptor, o que intensifica a resposta intracelular e a sinalização da proteína quinase, quando comparado ao alelo Ser9 (T) (Jeanneteau et al., 2006).

### **1.9.3 Polimorfismo no gene *DRD4*: *rs1800955***

O gene *DRD4* [MIM:126452] codifica o receptor dopaminérgico D4 e é expressado em regiões cognitivas e emocionais do sistema límbico (Abrahams et al., 2019). Localizado no cromossomo 11 (11p15.5), na posição chr11:637,269–640,706 (GRCh38), o gene apresenta dois transcritos e contém um número variável de repetições em série (VNTR) [ENSG00000069696]. Mutações nesse gene têm sido associadas a diferentes fenótipos comportamentais, incluindo disfunções do sistema nervoso autônomo e transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (Kereszturi et al., 2006).

O polimorfismo rs1800955, também denominado 521C/T ou C521T, é uma variante funcional localizada na região promotora do gene *DRD4*, dentro de uma ilha CpG, na posição chr11:636,784 (GRCh38). Este SNP influencia a atividade transcricional do gene, sendo que o alelo 521C apresenta aproximadamente 40% mais atividades do que o alelo T. Além disso, estudos identificaram uma maior frequência do genótipo CC em indivíduos com esquizofrenia (Abrahams; Geschwind, 2008). Clinicamente, esta variante genética tem sido associada a fatores de risco psicológicos, transtornos psiquiátricos e comportamentais, incluindo esquizofrenia, TDAH e comportamento exploratório (Kereszturi et al., 2006).

### **1.9.4 Polimorfismo no gene *SLC6A3*: *rs27072***

O transportador de dopamina é codificado pelo gene *SLC6A3* [MIM:126455], localizado no cromossomo 5 (5p15.3), na posição chr5:1,392,793–1,445,439 (GRCh38), e consiste em 15 exons com extensão aproximada de 60 kb. Este gene apresenta três transcritos, e mutações nele associadas estão implicadas no transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), doença de Parkinson, transtorno bipolar e abuso de substâncias químicas (Pinsonneault et al., 2011).

O polimorfismo rs27072 C/T, localizado na região 3'UTR do gene, embora não codificante, pode influenciar a regulação da transcrição, tradução e estabilidade do

mRNA, impactando a homeostase dopaminérgica (Kazantseva et al., 2011). Estudos indicam que o alelo minoritário (T) está associado a níveis mais elevados de mRNA, porém apresenta menor atividade de transporte em ensaios in vitro, sugerindo um transportador DAT menos funcional em comparação ao alelo majoritário (Pinsonneault et al., 2011).

A identificação de receptores dopaminérgicos das famílias D1 e D2 funcionalmente ativos em linfócitos T ampliou a compreensão sobre a influência da dopamina na resposta imune. Receptores do tipo D1 demonstraram maior efeito funcional sobre as células T, enquanto variantes genéticas em receptores dopaminérgicos podem modular a capacidade de resposta linfocitária (Cosentino et al., 2018). Evidências indicam que a dopamina participa da homeostase do sistema imune, e que variações genéticas nos genes dopaminérgicos podem contribuir para a heterogeneidade na recuperação imune em indivíduos infectados pelo HIV (Gaskill et al., 2013; Matt; Gaskill, 2019; Naranbhai; Carrington, 2017; Nolan; Gaskill, 2019).

Neste contexto, a associação de polimorfismos nos genes dopaminérgicos DRD2, DRD3, DRD4 e SLC6A3 com a recuperação de células T CD4 é destacada neste estudo. A Tabela 3 sintetiza os efeitos desses polimorfismos sobre a função imune.

**Tabela 3. Representação de polimorfismos em genes do sistema dopaminérgicos.**

Gene	Variante	Alelos	Alelo de menor frequência	Consequência Funcional	Frequência Global		Efeito
					Alelo Ref.	Alelo Alt.	
<b>DRD2</b>	<i>rs1800497</i>	2137G>A	A	Varição missense/ 3'UTR	G:0,67	A:0,32	O alelo menor (A) está associado a um número reduzido de receptores D2 da dopamina. O alelo G está associado a redução de expressão de locais de ligação de receptores de dopamina D2
<b>DRD3</b>	<i>rs6280</i>	25G>A	G	Varição missense	C:0,48	T:0,51	O alelo G apresenta maior afinidade de ligação à dopamina, estimulando a resposta intracelular e a sinalização da proteína quinase (PK) em comparação ao alelo A.
<b>DRD4</b>	<i>rs1800955</i>	4480T>C,	C	Região promotora	T:0,59	C:0,40	Variante localizada na região promotora, em que o alelo C apresenta atividade 40% superior ao alelo T.
<b>SLC6A3</b>	<i>rs27072</i>	328C>T	T	Variante na 3'UTR	C:0,79	T:0,20	O alelo minoritário (T) está associado a maior expressão e níveis elevados de mRNA, porém apresenta perda de função, resultando em redução da atividade do transportador de dopamina (DAT).

Adaptado de (Arce-Sillas et al., 2019; Cosentino et al., 2018; Pinsonneault et al., 2011).

Considerando que receptores dopaminérgicos do tipo D2 e o transportador de dopamina são expressos e funcionalmente ativos em linfócitos T CD4, as hipóteses deste estudo são:

***DRD2 rs1800497:***

Receptores do tipo D2 são inibitórios da Adenil Ciclase;

Estimulação de D2 apresentaria menos dopamina;

Menos dopamina, menor número na contagem de células T CD4;

Alelo menor (A) relacionado a um menor número de receptores do tipo D2, ou seja, alelo A contribuiria com maior número de células T CD4?

***DRD3 rs6280:***

Alelo G relacionado a maior afinidade à dopamina;

Maior concentração de dopamina intracelular levando a maior contagem de células T CD4;

Alelo G contribuiria com maior número de células T CD4?

***DRD4 rs1800955:***

Receptores do tipo D2 são inibitórios da Adenil Ciclase;

Estimulação de D2 apresentaria menos dopamina;

Uma vez que o alelo C é 40% mais ativo que o alelo T, este poderia colaborar com a redução na recuperação de células T CD4?

***SLC6A3 rs27072:***

Menos atividade da DAT, mais dopamina extracelular;

Mais dopamina, maior número de células T CD4;

O alelo T está relacionado com maior expressão do gene, contribuindo a menor concentração de dopamina e assim menor número de células T CD4?

### **1.10 Justificativa**

A presença de determinados polimorfismos em indivíduos com o HIV pode influenciar o padrão de resposta ao tratamento bem como a cinética de células T CD4 ao longo do tempo, o que poderia auxiliar na compreensão da dificuldade de recuperação destes linfócitos mesmo em indivíduos sob terapia antirretroviral. Considerando que o sistema dopaminérgico exerce efeitos moduladores sobre o sistema imune, variantes genéticas nesse sistema podem contribuir para entender a eficácia da reconstituição ou a falha imunológica em indivíduos infectados pelo HIV.

Embora fatores genéticos do hospedeiro influenciem a contagem de células T CD4, outras condições clínicas e terapêuticas também desempenham papel relevante, como idade, sexo, contagem basal de T CD4, resistência viral, tempo decorrido entre o diagnóstico e o início da terapia, bem como o regime terapêutico adotado. Diante da limitada investigação sobre a associação entre imunogenética e sistema dopaminérgico em indivíduos com HIV, a análise dessa variabilidade na reconstituição imunológica pode fornecer novas perspectivas para o tratamento individualizado, potencializar a resposta terapêutica e favorecer a adesão ao tratamento.

## 2. OBJETIVOS

### Geral

Avaliar se fatores clínicos, epidemiológicos e genéticos influenciam a reconstituição imune em indivíduos vivendo com HIV.

### Específicos

- Avaliar através de uma revisão sistemática a contribuição de polimorfismos na reconstituição imune.
- Avaliar se fatores clínicos e epidemiológicos influenciam a contagem de células T CD4 em uma população brasileira.
- Identificar se há associação dos polimorfismos genéticos: *DRD2* (*rs1800497*); *DRD3* (*rs6280*); *DRD4* (*rs1800955*) e *SLC6A3* (*rs27072*) com a reconstituição imune em uma população brasileira.

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1 Descrição do estudo**

A primeira etapa deste estudo contemplou uma revisão sistemática acerca dos polimorfismos genéticos associados a reconstituição imune, a fim de conhecer a recuperação de células T CD4 influenciada por variantes genéticas em indivíduos com HIV/AIDS.

A segunda etapa consistiu em um estudo primário que investigou a associação entre condições clínicas, epidemiológicas e genéticas na recuperação de células T CD4. Inicialmente, foi realizado o recrutamento de indivíduos vivendo com HIV, seguido da coleta do material biológico, da extração de dados clínicos e epidemiológicos a partir dos prontuários e, posteriormente, da genotipagem e análise dos dados. Em seguida, desenvolveu-se um estudo de associação entre fatores clínicos, epidemiológicos e polimorfismos genéticos em receptores dopaminérgicos, visando compreender a recuperação de células T CD4 em pessoas vivendo com HIV/AIDS em uso de terapia antirretroviral. A resposta imune foi caracterizada pela média da contagem de células T CD4 e pela carga viral ao longo do tempo nesses indivíduos.

#### **3.2 Capítulo 1. Estudo de Associação Secundário derivado da Revisão Sistemática**

##### **3.2.1 Revisão Sistemática**

A revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher et al., 2009). A seleção dos estudos ocorreu em três etapas sequenciais: identificação, triagem e elegibilidade (Figure 1).

Na fase de identificação, foram conduzidas buscas na base PubMed/MEDLINE, contemplando todos os artigos publicados até novembro de 2019 (argumento de busca disponível no Apêndice 1). Não foram aplicadas restrições quanto a idioma, data ou local de publicação. Artigos de revisão foram excluídos, mas trabalhos provenientes de outras fontes foram considerados.

A fase de triagem consistiu na leitura dos resumos dos artigos encontrados, enquanto a elegibilidade foi definida a partir da leitura integral dos textos por dois revisores independentes. Foram incluídos todos os estudos primários (prospectivos, retrospectivos, caso-controle, coorte e ensaios clínicos).

A extração de dados incluiu as seguintes variáveis: primeiro autor, ano de publicação, método de análise de células T CD4, país de realização do estudo, tempo de recuperação das células T CD4, definição de baseline, tipo de tratamento, gene e variante genética. Em seguida, os estudos foram estratificados segundo o fenótipo investigado; o detalhamento dessa estratificação, bem como a apresentação integral desta revisão, encontra-se em Resultados (capítulo 1).

### **3.3 Capítulo 2. Estudo de associação primário**

#### **3.3.1 Desenho do estudo e caracterização da amostra**

Este estudo retrospectivo, de caráter associativo, teve como objetivo identificar fatores relacionados à ocorrência de um determinado evento. A amostra foi composta por 437 indivíduos vivendo com HIV, dos quais 291 foram incluídos a partir do estudo prévio de Cândido et al., (2020), todos cadastrados no Centro de Testagem e Aconselhamento/Serviço de Assistência Especializada em HIV/AIDS Edgard Pita (CTA/SAE) do município de Barreiras/BA. O CTA Edgard Pita é uma unidade de referência para diagnóstico e tratamento do HIV/AIDS, em funcionamento no município de Barreiras/BA desde 2002. O serviço é responsável pelo atendimento e acompanhamento clínico de pessoas vivendo com HIV em 15 municípios da região.

Conforme protocolo clínico do Ministério da Saúde, o acompanhamento deve incluir carga viral e contagem de linfócitos T CD4 a cada seis meses. No entanto, a rotina adotada pelos profissionais do CTA/SAE difere parcialmente dessa recomendação: indivíduos com T CD4 > 350 céls/ $\mu$ L realizam a coleta anualmente, enquanto aqueles com T CD4 < 350 céls/ $\mu$ L seguem em monitoramento semestral (Ministério da Saúde, 2018).

A seleção dos pacientes ocorreu por conveniência, de acordo com a demanda do serviço, que realiza coletas de material biológico quinzenalmente para análise de carga viral e contagem de células T CD4. Neste estudo, os pacientes atendidos no CTA/SAE entre janeiro de 2018 e março de 2020 foram informados sobre a proposta da pesquisa, convidados à leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 3) e encaminhados para coleta do material biológico.

Dos 437 indivíduos inicialmente considerados, 20 foram excluídos por ausência de dados suficientes nos prontuários, resultando em um total de 417 participantes. Os dados clínicos e epidemiológicos foram obtidos por meio de consulta aos prontuários, abrangendo o período de 1997 a 2020.

### **3.3.2 Critérios para Inclusão no Estudo**

- Pacientes soropositivos para HIV;
- Idade  $\geq$  18 anos;
- Adesão ao tratamento antirretroviral;
- Consentimento informado para participação no estudo, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### **3.3.3 Critérios para Exclusão no Estudo**

- Pacientes com sorologia negativa ou não confirmada da infecção do HIV.

### **3.3.4 Aspectos éticos da pesquisa**

Inicialmente o presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Oeste da Bahia (CEP/UFOB) sob nº CAAE: 67848517.9.0000.8060 (Anexo 4) no ano de 2017. No ano de 2019 houve submissão de Emenda constando novos objetivos, assim como a inserção de novo pesquisador para a execução deste trabalho (Anexo 5).

### **3.3.5 Procedimento de coleta do material biológico e dos dados secundários**

Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os pacientes foram encaminhados à sala de coleta para obtenção de aproximadamente 3 mL de sangue, coletados em tubo Vacutainer contendo EDTA. O material biológico foi transportado em temperatura ambiente e armazenado no biorrepositório do Laboratório de Biologia Integrativa (LAB G360) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (Anexo 6).

Posteriormente, foi realizada a extração de dados dos prontuários referentes ao período de janeiro de 2018 a março de 2020, utilizando como referência o formulário de investigação e notificação para HIV/AIDS do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) (Anexo 7). A coleta e análise retrospectiva abrangeram informações desde a data do diagnóstico clínico até abril de 2020.

As variáveis de interesse incluíram: data de nascimento, sexo, etnia autodeclarada, local de nascimento, data do diagnóstico, esquema de terapia antirretroviral, carga viral e contagem de células T CD4. Destaca-se que os dados referentes à contagem média de linfócitos T CD4 e carga viral foram obtidos dos prontuários, cujas análises laboratoriais foram realizadas pelo LACEN/Salvador, em

parceria com o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4/CD8 e Carga Viral do HIV (SISCEL).

O método utilizado para contagem de células T CD4 foi imunofenotipagem por citometria de fluxo, enquanto a carga viral foi determinada por qPCR (carga viral). Com base nessas informações, foi criado um banco de dados para posterior análise.

### **3.3.6 Extração de DNA**

Inicialmente, o sangue foi coletado em tubos Vacutainer de 4 mL com EDTA e invertido manualmente três vezes para homogeneização. Em seguida, os tubos foram devidamente identificados, acondicionados em caixa térmica em temperatura ambiente e enviados via Sedex ao Laboratório de Biologia Integrativa (LAB G360) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), onde foram armazenados em freezer a - 20°C.

A extração de DNA foi realizada no LAB G360, seguindo o protocolo de (J. Sambrook e D. W. Russell, 2001). Para isso, os 4 mL de sangue foram transferidos para um tubo Falcon de 15 mL, aos quais foram adicionados 11 mL de tampão EryLyse. Os tubos foram homogeneizados por inversão, colocados em caixa de gelo e incubados por 20 minutos. Posteriormente, realizou-se centrifugação a 4.000 rpm por 10 minutos em temperatura ambiente (22°C). O sobrenadante foi descartado em frasco devidamente identificado e o pellet agitado em vórtex para desprendimento do fundo do tubo; esse procedimento foi repetido pelo menos três vezes até que os pellets apresentassem coloração clara, livre de hemácias.

Em seguida, foram adicionados 2 mL de solução tampão SE, 100 µL de SDS (dodecilsulfato de sódio) e 12 µL de Proteinase K, permanecendo em temperatura ambiente por 2 dias. Após esse período, foram adicionados 700 µL de solução salina a cada tubo e homogeneizados no vórtex três vezes. A centrifugação foi repetida a 4.000 rpm por 10 minutos; nos tubos em que não ocorreu formação de pellet, adicionou-se 60 µL de solução salina.

Para a precipitação do DNA, 3 mL de etanol absoluto gelado foram adicionados em um novo tubo Falcon de 15 mL contendo o sobrenadante. Os tubos foram agitados manualmente até a visualização da precipitação do DNA, que foi então transferido para microtubos de 1,5 mL. O pellet de DNA foi lavado duas vezes com 200 µL de etanol a 70% gelado, descartando-se o sobrenadante. Os microtubos permaneceram abertos em rack por 20 minutos para evaporação do etanol. Finalmente, o DNA foi

ressuspenso em 300 µL de solução TE, homogeneizado em vórtex e armazenado a -20°C.

### **3.3.7 Análise genético-molecular**

Os polimorfismos em genes candidatos foram selecionados por meio de revisão da literatura, considerando apenas aqueles com MAF (Minimum Allele Frequency) superior a 0,15. Foram escolhidos quatro polimorfismos em quatro genes relacionados ao sistema dopaminérgico: *DRD2* (rs1800497), *DRD3* (rs6280), *DRD4* (rs1800955) e *SLC6A3* (rs27072).

#### **3.3.7.1 Reação em cadeia de Polimerase (PCR).**

As reações foram realizadas no laboratório de Biologia Integrativa (LAB G360) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) através do aparelho Applied Biosystems com a utilização de sondas TaqMan™

O mix foi preparado utilizando o protocolo básico de PCR, sendo composto de água deionizada autoclavada, master mix (Taq DNA Polimerase recombinante, MgCl<sub>2</sub>, dNTPs e solução tampão) sonda (probe), e 1 µL de DNA (concentração de 50 ng/µL).

#### **3.3.7.2 Primers e Sondas TaqMan™ (Thermo Fisher Scientific Applied Biosystems™ TaqMan™)**

Foram utilizados primers e sondas TaqMan™ pré-projetadas e comercialmente disponíveis para as variantes genéticas *DRD2* rs1800497, *DRD3* rs6280, *DRD4* rs1800955 e *SLC6A3* rs27072, por meio do sistema de PCR em tempo real ABI 7500 (Applied Biosystems). O protocolo para o procedimento foi: desnaturação inicial a 95°C por 10 min., seguida por 40 ciclos de amplificação (desnaturação a 95°C por 15 seg. e anelamento / extensão a 60°C por 1 min.), conforme instruções do fabricante.

#### **3.3.7.3 Genotipagem pela PCR em tempo real**

A genotipagem foi realizada a partir de 50 ng/µL de DNA utilizando PCR em tempo real pelo método TaqMan™. A técnica baseia-se na amplificação do fragmento de DNA de interesse por meio de sondas específicas (probes). Após a hibridização das sondas à fita complementar de DNA, a DNA polimerase realiza a extensão do fragmento e, ao clivar a probe, há a liberação do fluoróforo, permitindo a detecção da fluorescência pelo equipamento. Como cada sonda apresenta fluorescência

específica para um alelo, o aparelho é capaz de realizar a discriminação alélica com base nesses sinais.

O material foi preparado em placas de 96 reações, sendo 92 amostras de DNA e quatro controles negativos. Cada reação continha 3 µL do kit TaqMan™ Genotyping PCR Master Mix, 3,9 µL de água deionizada, 1 µL de DNA (50 ng/µL) e 0,1 µL da sonda (Thermo Fisher Scientific, Applied Biosystems™), totalizando 8 µL por reação. A leitura da fluorescência foi realizada ao final de cada ciclo, e a análise dos produtos da reação foi feita utilizando o modo de discriminação alélica do software do equipamento.

A genotipagem foi conduzida de forma cega em relação às variáveis do estudo, e a replicação foi realizada em 10% das amostras como procedimento de controle de qualidade.

### **3.3.8 Análise estatística**

As análises estatísticas foram realizadas no programa R, versão 3.5. As frequências genótípicas e alélicas foram calculadas por contagem direta. Para verificar se as frequências estavam de acordo com o equilíbrio de HardyWeinberg foi utilizado o teste de distribuição quiquadrado através do pacote SNPAssoc, considerando um nível de significância de 5%. Os dados contínuos foram apresentados como média, mediana e desvio padrão. As contagens de células T CD4 correspondentes aos dois períodos foram tratadas de maneira longitudinal (contínua), utilizando o modelo linear de efeito aleatório (pacote nlme).

O modelo univariado foi utilizado para cada variável, clínica, epidemiológica e genética. A contribuição genética foi avaliada em cinco modelos genóticos (codominância, dominância, recessividade, aditividade e heterozigiosidade) para verificar qual deles melhor explicaria o fenótipo. O modelo para a carga viral foi ajustado na escala logarítmica (log10). Além disso foram avaliadas possíveis influências de covariáveis por modelos de regressão com efeito aleatório. Por fim, no objetivo de encontrar associação genética com o fenótipo deste estudo, em todas as inferências que apresentaram na análise univariada um valor  $p < 0,2$  foram incluídas na análise estatística multivariada. Posteriormente, com a finalidade de identificar possível interação gênica foi utilizado o modelo de associação poligênico por meio do programa R versão 3.5.0, considerando um nível de significância de 5%.

### **3.3.9 Classificação quanto a falha/sucesso imunológico**

Para a análise da reconstituição imune, foram utilizados valores médios das contagens de linfócitos T CD4 assim como a carga viral de cada indivíduo. Estas informações foram obtidas através do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL) registrados no prontuário de cada paciente. A carga viral mínima foi definida pela detecção de RNA viral em  $< 40$  cópias/mm<sup>3</sup> e carga viral máxima em  $> 1000.000$  cópias/mm<sup>3</sup>. Quanto ao acompanhamento da contagem de linfócitos T CD4 a *baseline* foi definida ao início da terapia antirretroviral (pré-tratamento).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Capítulo 1: Revisão sistemática

Este capítulo apresenta a elaboração de um artigo de revisão sistemática que avalia a associação entre polimorfismos genéticos e a cinética de células T CD4 em indivíduos vivendo com HIV.

#### **Human genetic variance as predictor of CD4 cell recovery on HIV infected individuals: a systematic review.**

**J.V.F. SALOMAO<sup>1,2,3\*</sup>, R.P. SOUZA<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Grupo de Pesquisa in Bioestatística e Epidemiologia Molecular, Laboratório de Biologia Integrativa, Departamento de Genética, Ecologia e Evolução, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, Brazil;

<sup>2</sup> Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Oeste da Bahia - UFOB, Barreiras, Brazil;

<sup>3</sup> Programa de Pós-graduação em Genética, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, Brazil;

\*Correspondence: Juliane Vilela Ferreira Salomão, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Oeste da Bahia – UFOB, Barreiras, Brazil; Rua José Seabra Lemos, Barreiras, Bahia, Brazil. Tel: +557736143500. Email: [juliane.salomao@ufob.edu.br](mailto:juliane.salomao@ufob.edu.br).

## Introduction

One of the most relevant characteristics of Human Immunodeficiency virus (HIV) infection is the destruction of CD4 cells (Yang et al., 2020).. Individuals infected with HIV have reduced cell count CD4 since the first infection stage (from 0 to 9 weeks), and may evolve to immunodeficiency, leading to the development of opportunistic infections and a significant morbidity and mortality rate for AIDS (Ellis; Martin; Dodd, 2017; Gómez-Mora et al., 2017a; Khazaei et al., 2017; Lucas; Nelson, 2015).

Initiation of antiretroviral therapy upon diagnosis is essential for the survival of individuals living with HIV as well as monitoring of CD4 cells and viral load. Most individuals under antiretroviral therapy show gradual immune recovery but up to 40% of the subjects may not reach satisfactory CD4 count, despite having continuous viral suppression (Khazaei et al., 2017; Yang et al., 2020).

Currently, there is no consensus on the definition of immune recovery presented in the literature (Kelly et al., 2016). Some studies provide guidance on reaching a prespecified CD4 cell average at a given point in time (e.g., 500 cells/ $\mu$ L), while others require a specific relative and/or absolute increase in CD4 from the baseline (Aldrete et al., 2020; Greenblatt et al., 2019). Another possibility is to dichotomize the cell count creating response groups, in which non responders (INR) are those who fail to comply with a CD4 count threshold (e.g., > 200 or > 250 or > 350 or > 400 or > 500 cells/ $\mu$ L) (Kroeze et al., 2018; Ministério da Saúde, 2018; U.S. Department of Health and Human Services, 2019). Although there are various forms of monitoring CD4 cells, a gain of 50150 cells/ $\mu$ L in the first year of treatment was shown to be clinically relevant (Greenblatt et al., 2019).

Several studies have investigated predictors to immune recovery in HIV infected patients. Early treatment (Le et al., 2013; Lundgren et al., 2015b; Okulicz et al., 2015; Stirrup et al., 2018), TCD4/TCD8 ratio (Handoko et al., 2020; Lee et al., 2017; Rosado-Sánchez et al., 2017), thymic output (Briceño et al., 2020), bone marrow hematopoiesis (Guihot et al., 2011), older age (Darraj et al., 2018; Farhadian et al., 2018; Viard et al., 2001), male sex (Greenblatt et al., 2019; Means et al., 2016; Novelli et al., 2020), lower nadir CD4 cell count (Darraj et al., 2018; Handoko et al., 2020; May et al., 2014) have been so far associated with immune response. Once immune reconstitution in HIV infected individuals involve a variety of mechanisms, is known that the contributions of all these amount of possibilities vary greatly among

individuals, becoming a complex process of CD4 cell recovery in those individuals (Yang et al., 2020).

Clinical interindividual variability may be explained by genetic architecture. It is well documented that subjects carrying a 32 base pair deletion on the chemokine receptor 5 (CCR5delta32 rs333) are less likely to be infected by HIV (Bogner et al., 2004; Fernandez et al., 2006; Laurichesse et al., 2010; Rigato et al., 2008; Yamashita et al., 2001). Furthermore, host genetic factors could also influence the recovery of CD4 cells (Vidal et al., 2014b). Previous studies have highlighted a possible role for genetic variants in the human leukocyte antigen (HLA) (Ahuja et al., 2009; El-Beeli et al., 2016; Soria et al., 2011) and CCR5 genes (Fernandez et al., 2006; Passam et al., 2005; Rigato et al., 2008; Yamashita et al., 2001) on these cells. Here, we aimed to evaluate whether genetic variants were associated with immune recovery in HIV infected individual under antiretroviral therapy using a systematic review of genetic association studies using CD4 cell count either as continuous or categorical variable.

## **Methods**

This systematic review was prepared in accordance with the tool Main Items for Reporting Systematic Reviews and Meta-analyzes (PRISMA) in Appendix 1 (Moher et al., 2009).

## **Search Strategy**

The search for articles was carried out through the PUBMED/MEDLINE database on 06/11/2019. The search was performed using the following:

((("Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome" [Mesh] OR "Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome "[Title/Abstract] OR "Immune reconstitution"[Title/Abstract] OR "Immune reconstitution"[Mesh] OR "Immune Recovery"[Title/Abstract] OR "immune failure"[Title/Abstract]) AND allele [Title/Abstract] OR genotype[Title/Abstract] OR "genes"[Mesh Terms] OR "polymorphism, genetic"[Mesh Terms] OR "genetic association studies"[Mesh Terms] OR "genotype"[Mesh Terms] OR "genetic predisposition to disease"[Mesh Terms] OR "genetic variation"[Mesh Terms] OR "alleles"[Mesh Terms]) OR "immunogenetics"[Title/Abstract] OR "Immunogenetics"[Mesh]) AND ("HIV"[Mesh] OR "HIV"[Title/Abstract] OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome"[Mesh] OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome"[Title/Abstract] OR "AIDS"[Title/Abstract]

OR "Antiretroviral Therapy, Highly Active"[Mesh] OR "ART"[Title/Abstract] OR "AntiRetroviral Agents"[Mesh] OR "AntiRetroviral Agents"[Title/Abstract] OR "AntiRetroviral"[Title/Abstract] OR "Antiretroviral "[Title/Abstract] OR "Antiretroviral "[Title/Abstract]).

No language or time of publication restriction was applied. The titles of the studies identified in the database search were independently reviewed by two authors (JS and RP) and studies not related to the object of this review were excluded. The other studies were submitted to the review of independent abstracts by the same two reviewers. Data extraction was applied and all studies that met the inclusion criteria were submitted to reading the entire text.

### **Eligibility criteria**

This review included all studies of the primary type (prospective, retrospective, case control, cohort, and clinical trials) that aimed to investigate the relationship of genetic variants (polymorphisms) in the recovery of CD4 in HIV patients. Included studies presented at least one measurement of the CD4 count after baseline.

### Data extraction and analysis

The form of data extraction was ordered by author, year of publication, description of the method of analysis of CD4, country of study, recovery time of CD4, definition of baseline, type of treatment, gene, and genetic variant. The studies were stratified according to the investigated phenotype. The investigated populations were divided into Africans (African countries), Europeans (European countries, Australia, Caucasians, and whites), Asians (Japan, Taiwan, Korean and China) and others (North America and Latin America).

### **Results**

215 publications were initially found, 28 articles were added through other sources, totaling 243 articles (Figure 1). After screening and material eligibility, 53 were included. Article exclusion occurred because they did not present which genetic variant was evaluated, studies presented only baseline of CD4 or were not genetic association studies. Detailed characteristics of the 53 studies included in this review are presented in Table S1. Publications took place between 2001 and 2019 and included subjects from African populations (11), European populations (24), Asian populations (4) and 14 were from North and Latin America populations. All studies analyzed included only adult individuals under ART.

Two studies used both, continuous and dichotomization, strategies to evaluate whether genetic variants may play a role in immune recovery (Naicker et al., 2012; Resino et al., 2019). Thirty one studies (Ahuja et al., 2009; Aklillu et al., 2013; An et al., 2003; Bogner et al., 2004; Brumme et al., 2007; Erikstrup et al., 2007; Fellay et al., 2002; Freitas et al., 2015; Guzmán-Fulgencio et al., 2013, 2015; Haas et al., 2006; Habtewold et al., 2011; Hartling et al., 2014; López Aspiroz et al., 2013; Masebe et al., 2012; Nasi et al., 2005; Ngaimisi et al., 2013; Ogola et al., 2014; Oluka et al., 2015; Oriol-Tordera et al., 2017; Parathyras et al., 2009; Price et al., 2001, 2004; Puissant et al., 2006; Queiroz et al., 2017; Rauch et al., 2008; Rigato et al., 2008; Said et al., 2016; Sarfo et al., 2014; Thørner et al., 2016; Yong et al., 2016) evaluated immune recovery using CD4 cell count as continuous variable.

Sixteen (51.6%) were longitudinal studies with following up times varying from one to three years. Fifteen (48.4%) were cross-sectional studies using different timepoints to obtain CD4 cell count. Eleven (35.4%) articles with baseline defined before starting antiretroviral therapy (Ahuja et al., 2009; Brumme et al., 2007; Habtewold et al., 2011; Nasi et al., 2005; Ogola et al., 2014; Oriol-Tordera et al., 2017; Price et al., 2001, 2004; Rigato et al., 2008; Thørner et al., 2016; Yong et al., 2016), 11 (35.4%) studies defining it at the start of therapy (Aklillu et al., 2013; Bogner et al., 2004; Erikstrup et al., 2007; Haas et al., 2006; Hartling et al., 2014; Masebe et al., 2012; Ngaimisi et al., 2013; Oluka et al., 2015; Puissant et al., 2006; Rauch et al., 2008; Said et al., 2016) while 9 (29%) defined it after antiretroviral therapy (An et al., 2003; Fellay et al., 2002; Freitas et al., 2015; Guzmán-Fulgencio et al., 2013, 2015; López Aspiroz et al., 2013; Parathyras et al., 2009; Queiroz et al., 2017; Sarfo et al., 2014).

Dichotomization stratifying subjects in two groups IR/INR using cutoffs on CD4 cell count was employed in 20 studies (Andrade-Santos et al., 2019; Chan et al., 2016; Coelho et al., 2018; El-Beeli et al., 2016; Fernandez et al., 2006; García et al., 2019; Kulkarni et al., 2008; Laurichesse et al., 2010, 2007; Li et al., 2005; Masson et al., 2018; Medrano et al., 2018; Nguyen et al., 2004; Passam et al., 2005; Rajasuriar et al., 2012, 2010; Restrepo et al., 2019; Shrestha et al., 2010; Soria et al., 2011; Yamashita et al., 2001). Seven (35%) were longitudinal studies with following up times varying from one to 11 years. Thirteen (65%) were cross-sectional studies using different timepoints to obtain CD4 cell count. Issues on baseline definition was

also observed with 8 (40%) articles setting baseline before antiretroviral (El-Beeli et al., 2016; Fernandez et al., 2006; Masson et al., 2018; Medrano et al., 2018; Passam et al., 2005; Rajasuriar et al., 2010; Shrestha et al., 2010; Yamashita et al., 2001), 6 (30%) studies defining it at the start of therapy (Chan et al., 2016; García et al., 2019; Kulkarni et al., 2008; Nguyen et al., 2004; Restrepo et al., 2019; Soria et al., 2011) while 6 (30%) defined it after antiretroviral therapy (Andrade-Santos et al., 2019; Coelho et al., 2018; Laurichesse et al., 2010, 2007; Li et al., 2005; Rajasuriar et al., 2012).

Another important divergence was found on the strategies to define IR/INR subjects. Studies have used (1) CD4 cell count relative change from a time point (e.g. IR subjects reached 30% or more in CD4 cell count in two consecutive measurements during follow-up (Coelho et al., 2018); (2) absolute change from time point (e.g. IR subjects gained 50 cells/ $\mu$ L of CD4 in the first 6 months and 100 cells/ $\mu$ L in the 12th month of follow-up (Laurichesse et al., 2007); (3) applied one cutoffs at specific time point (e.g. IR subjected presented CD4 count greater than 400 cells/ $\mu$ L (Fernandez et al., 2006; Gómez-Mora et al., 2017c). It is relevant to note that dissimilar time points were found across all strategies. Taken together all 20 studies that evaluated genetic association with immune recovery using CD4 cell count as a categorical variable have a nonreplicated outcome definition making impossible any objective comparison among them (e.g., metaanalysis).

Our results indicated 177 variants in 64 genes have been investigated being associated with immune recovery in HIV infected patients: ABCB1 (Coelho et al., 2018; Fellay et al., 2002; Masebe et al., 2012; Parathyras et al., 2009), ABCC1 (Coelho et al., 2018), ABCG2 (Coelho et al., 2018), AKT1 (Masson et al., 2018), APOA5 (Chan et al., 2016; López Aspiroz et al., 2013), APOC3 (Chan et al., 2016), APOE (Chan et al., 2016), BAT1 (Fernandez et al., 2006), BIM (Haas et al., 2006), CAR (Sarfo et al., 2014), CARD8 (Andrade-Santos et al., 2019), CASPASE8 (Haas et al., 2006), CCL3L1CCR5 (Ahuja et al., 2009; Aklillu et al., 2013; Kulkarni et al., 2008), CCL5 (Coelho et al., 2018; Restrepo et al., 2019), CCR2 (Bogner et al., 2004; Nguyen et al., 2004; Passam et al., 2005; Puissant et al., 2006; Restrepo et al., 2019; Rigato et al., 2008; Yamashita et al., 2001), CCR5 (Bogner et al., 2004; Fernandez et al., 2006; Laurichesse et al., 2010, 2007; Li et al., 2005; Nguyen et al., 2004; Passam

et al., 2005; Puissant et al., 2006; Rigato et al., 2008; Yamashita et al., 2001), CD14 (Yong et al., 2016), CDH13 (López Aspiroz et al., 2013), CX3CR1 (Puissant et al., 2006), CXCL12(SDF1) (Bogner et al., 2004; Fernandez et al., 2006; López Aspiroz et al., 2013; Passam et al., 2005; Puissant et al., 2006; Restrepo et al., 2019; Rigato et al., 2008), CYP1A2 (Coelho et al., 2018), CYP2A6 (Coelho et al., 2018; Sarfo et al., 2014), CYP2B6 (Coelho et al., 2018; Habtewold et al., 2011; Masebe et al., 2012; Ngaimisi et al., 2013; Oluka et al., 2015; Parathyras et al., 2009; Queiroz et al., 2017; Sarfo et al., 2014), CYP3A4 (Coelho et al., 2018; Parathyras et al., 2009), CYP3A5 (Habtewold et al., 2011; Ngaimisi et al., 2013), FAS (Coelho et al., 2018; Nasi et al., 2005), HCP5 (Thørner et al., 2016), HLA (Ahuja et al., 2009; Brumme et al., 2007; El-Beeli et al., 2016; Oriol-Tordera et al., 2017; Price et al., 2001; Rauch et al., 2008; Soria et al., 2011; Thørner et al., 2016), IFI16 (Andrade-Santos et al., 2019), IFN (An et al., 2003; Coelho et al., 2018; Freitas et al., 2015; García et al., 2019; Haas et al., 2006), IL10 (Coelho et al., 2018; Erikstrup et al., 2007; Fernandez et al., 2006; Naicker et al., 2012; Shrestha et al., 2010), IL10RA (Coelho et al., 2018; Fernandez et al., 2006; Shrestha et al., 2010), IL10RB (Shrestha et al., 2010), IL12B (Fernandez et al., 2006), IL15 (Coelho et al., 2018; García et al., 2019; Haas et al., 2006), IL18 (Andrade-Santos et al., 2019), IL19 (García et al., 2019; Shrestha et al., 2010), IL1A (Fernandez et al., 2006; Price et al., 2004), IL1B (Andrade-Santos et al., 2019; Coelho et al., 2018; Fernandez et al., 2006), IL2 (Coelho et al., 2018), IL20 (Shrestha et al., 2010), IL23R (Ogola et al., 2014), IL24 (Shrestha et al., 2010), IL2R (Haas et al., 2006), IL2Rb (Haas et al., 2006), IL4 (Coelho et al., 2018; Fernandez et al., 2006), IL6 (Fernandez et al., 2006; Freitas et al., 2015), IL7R (Coelho et al., 2018; Guzmán-Fulgencio et al., 2015; Haas et al., 2006; Hartling et al., 2014; Rajasuriar et al., 2010; Resino et al., 2019), IL7RA (Hartling et al., 2014), mtDNA Haplogroups (Guzmán-Fulgencio et al., 2013; Medrano et al., 2018), NLRP3 (Andrade-Santos et al., 2019), NR1I3 (Coelho et al., 2018), SLC22A6 (Coelho et al., 2018), SLC2A1 (Masson et al., 2018), SLC2A1AS1 (Masson et al., 2018), SLCO1B1 (Ngaimisi et al., 2013), TGF (Freitas et al., 2015), TLR4 (Said et al., 2016; Yong et al., 2016), TNF (Erikstrup et al., 2007; Fernandez et al., 2006; Freitas et al., 2015; Haas et al., 2006), TNFR1I (Haas et al., 2006), TNFRSF1A (Haas et al., 2006), TRAIL (Haas et al., 2006), UGT2B7 (Habtewold et al., 2011; Ngaimisi et al., 2013; Sarfo et al., 2014), ZNRD1ASP (Thørner et al., 2016). Although some variants

were evaluated in multiple studies, no meta-analysis was conducted due to extreme divergence on outcome definition. The single most studied variant was the CCR5delta32 (rs333) (8) (Bogner et al., 2004; Fernandez et al., 2006; Laurichesse et al., 2010, 2007; Passam et al., 2005; Puissant et al., 2006; Rigato et al., 2008; Yamashita et al., 2001). Studies used from 3 months up to 8,5 years of follow-up. We observed differences on definition of baseline with four studies using before the beginning of ART (Fernandez et al., 2006; Passam et al., 2005; Rigato et al., 2008; Yamashita et al., 2001), two studies after the beginning of ART (Laurichesse et al., 2010, 2007) or other two studies at the beginning of ART (Bogner et al., 2004; Puissant et al., 2006). Five studies (Fernandez et al., 2006; Laurichesse et al., 2010, 2007; Passam et al., 2005; Yamashita et al., 2001) stratified subjects in IR/INR each using different cutoff points while other four monitored mean CD4 over time (Bogner et al., 2004; Puissant et al., 2006; Rigato et al., 2008; Yamashita et al., 2001). The genetic variant rs1799864 in the CCR2 gene was the second most studied genetic variant identified in this review (Bogner et al., 2004; Nguyen et al., 2004; Passam et al., 2005; Puissant et al., 2006; Restrepo et al., 2019; Rigato et al., 2008; Yamashita et al., 2001). Here, studies used from three months up to seven years of follow up. While three studies monitored mean CD4 over time (Bogner et al., 2004; Puissant et al., 2006; Rigato et al., 2008), other four studies stratified samples in IR/INR using different criteria (Nguyen et al., 2004; Passam et al., 2005; Restrepo et al., 2019; Yamashita et al., 2001).

## **Discussion**

Our systematic review identified 64 genes involved in the recovery of CD4. The most frequent and associated polymorphisms in immune recovery in individuals with HIV were CCR5delta32 (rs333) and rs1799864 for the CCR2 gene. However, since some of the studies did not report the regularity of the measurement or did not even define the point in time when the mean CD4 was measured, the association of genetic data with immune recovery was impaired (Table 1). Another limitation of our analysis occurred by the method of observation of recovery of CD4. While part of the studies analyzed the mean CD4 over a given period, others stratified the sample in IR and INR (Figure 2).

However, the method chosen for the analysis of immune recovery was broad and differed between studies, making it impossible to group information. The

phenotype/genotype relationship when described by the studies, did not show any similarity as to defining phenotype method, turning it impossible to further research. No consensus was observed on the outcome definition throughout included genetic association studies (Figure 2, Table 1). Heterogeneity was found regarding how to analyze CD4 cell count (continuous and/or categorical variable), study design (longitudinal and/or cross sectional) and on baseline definition (set at the time of ART initiation before ART initiation or after ART initiation).

Another factor pointed out in this review was the identification of few studies in Latin American countries (6) reporting on the association of genetic polymorphisms with immune reconstitution in individuals with HIV, most studies covered samples with European and African ancestry. A point to be highlighted in this work is that the data included were based on the results of a systematic review, with a clearly defined research strategy that sought relevant articles on the topic. However, our research had limitations, because although MEDLINE was the search platform, it did not include another large database. Despite the deficiencies discussed above, this review is the first carried out to date that seeks to study the association of genetic polymorphisms in the recovery of CD4 cells in individuals living with HIV.

Confidence in our results increases the expectation that future studies will be carried out based on the limitations identified in this review and thus obtain concrete results regarding this phenotype/genotype relationship.

## **Conclusion**

The lack of a standardized method for monitoring immune recovery and the genotypic description identified in the studies prevented further analysis and an exponential result on the topic, e.g., meta-analysis. Considering the countless challenges pointed out and the limitations described, it is interesting that future studies use standardized methods regarding the way of observing immune recovery, so that there are evidences of an association with genetic polymorphisms.

## **Supporting Information**

Checklist. PRISMA Guidelines.

## Reference

- AGRATI, Chiara et al. Myeloid derived suppressor cells expansion persists after early art and may affect CD4 T cell recovery. *Frontiers in Immunology*, 2019.
- AHUJA, Sunil K. et al. *NIH Public Access*. v. 14, n. 4, p. 413–420, 2009.
- AKLILLU, Eleni et al. CCL3L1 copy number, HIV load, and immune reconstitution in sub-Saharan Africans. *BMC Infectious Diseases*, v. 13, n. 1, p. 1–10, 2013.
- ALDRETE, Sol et al. CD4 rate of increase is preferred to CD4 threshold for predicting outcomes among virologically suppressed HIV-infected adults on antiretroviral therapy. *PLoS ONE*, 2020.
- AN, Ping et al. A Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -Inducible Promoter Variant of Interferon Accelerates CD4 + T Cell Depletion in Human Immunodeficiency Virus-1-Infected Individuals . *The Journal of Infectious Diseases*, v. 188, n. 2, p. 228–231, 2003.
- ANDRADE-SANTOS, José Leandro et al. IL18 gene polymorphism and its influence on CD4+ T-cell recovery in HIV-positive patients receiving antiretroviral therapy. *Infection, Genetics and Evolution*, v. 75, n. May, p. 6–11, 2019.
- BADER, J. et al. Correlating HIV tropism with immunological response under combination antiretroviral therapy. *HIV Medicine*, 2016.
- BAKER, Jason V. et al. Poor initial CD4+ recovery with antiretroviral therapy prolongs immune depletion and increases risk for AIDS and non-AIDS diseases. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2008.
- BANDERA, Alessandra et al. The NLRP3 inflammasome is upregulated in HIV-infected antiretroviral therapy-treated individuals with defective immune recovery. *Frontiers in Immunology*, 2018.
- BOGNER, Johannes R. et al. Association of highly active antiretroviral therapy failure with chemokine receptor 5 wild type. *HIV Medicine*, v. 5, n. 4, p. 264–272, 2004.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Manejo da infecção pelo hiv em adultos. [S.l.: S.n.].
- BRICEÑO, Olivia et al. Associations between recent thymic emigrants and CD4+ Tcell recovery after short-term antiretroviral therapy initiation. *AIDS*, 2020.
- BRUMME, Zabrina L. et al. Effects of Human Leukocyte Antigen Class I Genetic Parameters on Clinical Outcomes and Survival after Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 195, n. 11, p. 1694–1704, 2007.

CHAN, Denise Pui Chung et al. BMJ Open association of immune recovery with hyperlipidaemia and apolipoprotein gene polymorphisms following highly active antiretroviral therapy in a cohort of Chinese HIV patients. *BMJ Open*, v. 6, n. 4, 2016.

COELHO, Antonio V. C. et al. Antiretroviral therapy immunologic non-response in a Brazilian population: association study using pharmaco- and immunogenetic markers. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 22, n. 5, p. 392–401, 2018.

DARRAJ, Majid et al. Rapid CD4 decline prior to antiretroviral therapy predicts subsequent failure to reconstitute despite HIV viral suppression. *Journal of Infection and Public Health*, v. 11, n. 2, p. 265–269, 2018.

DELOBEL, Pierre et al. Naïve T-Cell Depletion Related to Infection by X4 Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Poor Immunological Responders to Highly Active Antiretroviral Therapy. *Journal of Virology*, 2006.

EL-BEELI, Marah et al. HLA-A68 and HLA-B15 alleles correlate with poor immune response among AIDS patients on combined antiretroviral therapy. *Human Immunology*, v. 77, n. 6, p. 490–497, 2016.

ELLIS, Penelope K.; MARTIN, Willam J.; DODD, Peter J. CD4 count and tuberculosis risk in HIV-positive adults not on ART: A systematic review and meta-analysis. *PeerJ*, 2017.

ENGSIG, Frederik N. et al. Long-term mortality in hiv patients virally suppressed for more than three years with incomplete cd4 recovery: A cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 2010.

ERIKSTRUP, Christian et al. Reduced mortality and CD4 cell loss among carriers of the interleukin-10 -1082G allele in a Zimbabwean cohort of HIV-1-infected adults. *Aids*, v. 21, n. 17, p. 2283–2291, 2007.

FARHADIAN, Shelli et al. HIV and Age Do Not Synergistically Affect Age-Related T-Cell Markers. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 2018.

FELLAY, Jacques et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: A pharmacogenetics study. *Lancet*, v. 359, n. 9300, p. 30–36, 2002.

FERNANDEZ, Sonia et al. Recovery of CD4+ T cells in HIV patients with a stable virologic response to antiretroviral therapy is associated with polymorphisms of interleukin-6 and central major histocompatibility complex genes. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, v. 41, n. 1, p. 1–5, 2006.

FREITAS, Felipe B. onfim et al. Polymorphisms in the IFN $\gamma$ , IL-10, and TGF $\beta$  genes may be associated with HIV-1 infection. *Disease markers*, v. 2015, p. 248571, 2015.

GAARDBO, Julie C. et al. Regulatory T cells in HIV-infected immunological nonresponders are increased in blood but depleted in lymphoid tissue and predict immunological reconstitution. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2014.

GARCÍA, Marcial et al. CD4 recovery is associated with genetic variation in IFN $\gamma$  and IL19 genes. *Antiviral Research*, v. 170, n. February, 2019.

GIRARD, Alexandre et al. Brief Report: A High Rate of  $\beta 7$  + Gut-Homing Lymphocytes in HIV-Infected Immunological Nonresponders is Associated with Poor CD4 T-Cell Recovery during Suppressive HAART. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2016.

GOICOECHEA, Miguel et al. Determinants of CD4 + T Cell Recovery during Suppressive Antiretroviral Therapy: Association of Immune Activation, T Cell Maturation Markers, and Cellular HIV-1 DNA . *The Journal of Infectious Diseases*, 2006.

GÓMEZ-MORA, Elisabet et al. Elevated humoral response to cytomegalovirus in HIV-infected individuals with poor CD4+ T-cell immune recovery. *PLoS ONE*, 2017a.

GÓMEZ-MORA, Elisabet et al. Elevated humoral response to cytomegalovirus in HIV-infected individuals with poor CD4+ T-cell immune recovery. *PLoS ONE*, 2017b.

GÓMEZ-MORA, Elisabet et al. Impaired CD4 T-cell response to autophagy in treated HIV-1-infected individuals. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2017c.

GREENBLATT, Ruth et al. Genetic and clinical predictors of CD4 lymphocyte recovery during suppressive antiretroviral therapy: Whole exome sequencing and antiretroviral therapy response phenotypes. *PLoS ONE*, v. 14, n. 8, p. 1–25, 2019.

GUIHOT, Amélie et al. Immune reconstitution after a decade of combined antiretroviral therapies for human immunodeficiency virus. *Trends in Immunology*, v. 32, n. 3, p. 131–137, 2011.

GUZMÁN-FULGENCIO, María et al. European mitochondrial haplogroups are associated with CD41 T cell recovery in HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 68, n. 10, p. 2349–2357, 2013.

GUZMÁN-FULGENCIO, María et al. IL7RA polymorphisms predict the CD4+ recovery in HIV patients on cART. *European Journal of Clinical Investigation*, v. 45, n. 11, p. 1192–1199, 2015.

HAAS, David W. et al. Immunogenetics of CD4 Lymphocyte Count Recovery during Antiretroviral Therapy: An AIDS Clinical Trials Group Study. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 194, n. 8, p. 1098–1107, 2006.

HABTEWOLD, Abiy et al. Long-term effect of efavirenz autoinduction on plasma/peripheral blood mononuclear cell drug exposure and CD4 count is influenced by UGT2B7 and CYP2B6 genotypes among HIV patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 66, n. 10, p. 2350–2361, 2011.

HANDOKO, Ryan et al. Determinants of suboptimal CD4+ T cell recovery after antiretroviral therapy initiation in a prospective cohort of acute HIV-1 infection. *Journal of the International AIDS Society*, v. 23, n. 9, p. e25585, 2020.

HARTLING, Hans J. et al. Polymorphism in interleukin-7 receptor  $\alpha$  gene is associated with faster CD4+ T-cell recovery after initiation of combination antiretroviral therapy. *Aids*, v. 28, n. 12, p. 1739–1748, 2014.

ISGRÒ, Antonella et al. Altered Clonogenic Capability and Stromal Cell Function Characterize Bone Marrow of HIV-Infected Subjects with Low CD4 + T Cell Counts Despite Viral Suppression during HAART . *Clinical Infectious Diseases*, 2008.

JARRIN, Inma et al. Does rapid HIV disease progression prior to combination antiretroviral therapy hinder optimal CD4 + T-cell recovery once HIV-1 suppression is achieved? *AIDS*, 2015.

KAUFMANN, Gilbert R. et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2005.

KELLY, Christine et al. Discordant immune response with antiretroviral therapy in HIV-1: A systematic review of clinical outcomes. *PLoS ONE*, v. 11, n. 6, p. 1–21, 2016.

KHAZAEI, Bahareh et al. HIV-1-infected T-cells dynamics and prognosis: An evolutionary game model. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v. 152, p. 1–14, 2017a.

KHAZAEI, Bahareh et al. HIV-1-infected T-cells dynamics and prognosis: An evolutionary game model. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v. 152, p. 1–14, 2017b.

KIM, Kye Hyung; YI, Jongyoum; LEE, Sun Hee. The CD4 slope can be a predictor of immunologic recovery in advanced HIV patients: A case-control study. *Korean Journal of Internal Medicine*, 2015.

KROEZE, Stefanie et al. Suboptimal immune recovery during antiretroviral therapy with sustained HIV suppression in sub-Saharan Africa. *Aids*, v. 32, n. 8, p. 1043– 1051, 2018.

KULKARNI, Hemant et al. CCL3L1-CCR5 genotype improves the assessment of AIDS risk in HIV-1-infected individuals. *PLoS ONE*, v. 3, n. 9, 2008.

LAURICHESSE, J. J. et al. Is long-term virological response related to CCR5  $\Delta$ 32 deletion in HIV-1-infected patients started on highly active antiretroviral therapy? *HIV Medicine*, v. 11, n. 4, p. 239–244, 2010.

LAURICHESSE, Jacques J. et al. Improved virological response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients carrying the CCR5  $\Delta$ 32 deletion. *HIV Medicine*, v. 8, n. 4, p. 213–219, 2007.

LE, Tuan et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *New England Journal of Medicine*, 2013.

LEE, Shui Shan et al. Combining CD4 recovery and CD4: CD8 ratio restoration as an indicator for evaluating the outcome of continued antiretroviral therapy: An observational cohort study. *BMJ Open*, 2017.

LI, Ming et al. Association of CCR5 human haplogroup E with rapid HIV type 1 disease progression. *AIDS Research and Human Retroviruses*, v. 21, n. 2, p. 111–115, 2005.

LÓPEZ ASPIROZ, E. et al. Pharmacogenetic Analysis of SNPs in Genes Involved in the Pharmacokinetics and Response to Lopinavir/Ritonavir Therapy. *Current Drug Metabolism*, v. 14, n. 7, p. 729–737, 2013.

LUCAS, Sebastian; NELSON, Ann Marie. HIV and the spectrum of human disease. *Journal of Pathology*, v. 235, n. 2, p. 229–241, 2015.

LUNDGREN, Jens D. et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 2015.

LUO, Zhenwu et al. Pathological Role of Anti-CD4 Antibodies in HIV-Infected Immunologic Nonresponders Receiving Virus-Suppressive Antiretroviral Therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 2017.

MARCHETTI, Giulia et al. Skewed T-cell maturation and function in HIV-infected patients failing CD4+ recovery upon long-term virologically suppressive HAART. *AIDS*, 2010.

MARZIALI, Marco et al. T-cell homeostasis alteration in HIV-1 infected subjects with low CD4 T-cell count despite undetectable virus load during HAART. *AIDS*, 2006.

MASEBE, Tracy Madimabi et al. Prevalence of MDR1 C3435T and CYP2B6 G516T polymorphisms among HIV-1 infected South African patients. *Disease Markers*, v. 32, n. 1, p. 43–50, 2012.

MASSANELLA, Marta et al. CD4 T-cell hyperactivation and susceptibility to cell death determine poor CD4 T-cell recovery during suppressive HAART. *AIDS*, 2010.

MASSANELLA, Marta et al. Increased ex vivo cell death of central memory CD4 T cells in treated HIV infected individuals with unsatisfactory immune recovery. *Journal of Translational Medicine*, 2015.

MASSON, Jesse J. R. et al. Polymorphism rs1385129 within glut1 gene SLC2A1 is linked to poor CD4+ T cell recovery in antiretroviral-treated HIV+ individuals. *Frontiers in Immunology*, v. 9, n. MAY, 2018.

MAY, Margaret T. et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4R cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS*, 2014.

MEANS, Arianna R. et al. Impact of age and sex on CD4+ cell count trajectories following treatment initiation: An analysis of the Tanzanian HIV treatment database. *PLoS ONE*, 2016.

MEDRANO, Luz M. et al. Mitochondrial haplogroup H is related to CD4+ T cell recovery in HIV infected patients starting combination antiretroviral therapy. *Journal of Translational Medicine*, v. 16, n. 1, p. 1–8, 2018.

MENKOVA-GARNIER, Inna et al. P2X7 Receptor Inhibition Improves CD34 T-Cell Differentiation in HIV-Infected Immunological Nonresponders on c-ART. *PLoS Pathogens*, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS. BRASÍLIA: [S.n.].

MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 2009.

NAFTALIN, Claire M. et al. Three different patterns of CD4 recovery in a cohort of Chinese HIV patients following antiretroviral therapy – a five-year observational study. *International Journal of STD and AIDS*, 2015.

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

NASI, Milena et al. Genetic polymorphisms of Fas (CD95) and Fas ligand (CD178) influence the rise in CD4+ T cell count after antiretroviral therapy in drug-naïve HIVpositive patients. *Immunogenetics*, v. 57, n. 9, p. 628–635, 2005.

NEGREDO, Eugènia et al. Nadir CD4 T Cell Count as Predictor and High CD4 T Cell Intrinsic Apoptosis as Final Mechanism of Poor CD4 T Cell Recovery in Virologically Suppressed HIV-Infected Patients: Clinical Implications. *Clinical Infectious Diseases*, 2010.

NGAIMISI, Eliford et al. Importance of Ethnicity, CYP2B6 and ABCB1 Genotype for

Efavirenz Pharmacokinetics and Treatment Outcomes: A Parallel-Group Prospective Cohort Study in Two Sub-Saharan Africa Populations. *PLoS ONE*, v. 8, n. 7, 2013.

NGUYEN, Lily et al. CCR5 promoter human haplogroups associated with HIV-1 disease progression in Thai injection drug users. *Aids*, v. 18, n. 9, p. 1327–1333, 2004.

NGUYEN, Thao P. et al. Responsiveness to IL-7 but not to IFN- $\alpha$  is diminished in CD4+ T cells from treated HIV infected patients who experience poor CD4+ T-cell recovery. *AIDS*, 2016.

NORRIS, Philip J. et al. Systemic cytokine levels do not predict CD4+ T-cell recovery after suppressive combination antiretroviral therapy in chronic human immunodeficiency virus Infection. *Open Forum Infectious Diseases*, 2016.

NOVELLI, Sophie et al. Enhanced immunovirological response in women compared to men after antiretroviral therapy initiation during acute and early HIV-1 infection: results from a longitudinal study in the French ANRS Primo cohort. *Journal of the International AIDS Society*, 2020.

OGOLA, George O. et al. A non-synonymous polymorphism in IL-23R Gene (rs1884444) is associated with reduced risk to schistosomiasis-associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in a Kenyan population. *BMC Infectious Diseases*, v. 14, n. 1, p. 1–7, 2014.

OKULICZ, Jason F. et al. Influence of the timing of antiretroviral therapy on the potential for normalization of immune status in human immunodeficiency virus 1infected individuals. *JAMA Internal Medicine*, 2015.

OLUKA, Margaret Ngwono et al. Cytochrome P450 2B6 genetic variants are associated with plasma nevirapine levels and clinical response in HIV-1 infected Kenyan women: A prospective cohort study. *AIDS Research and Therapy*, v. 12, n. 1, p. 1–9, 2015.

ORIOLO-TORDERA, B. et al. Impact of HLA-DRB1 allele polymorphisms on control of HIV infection in a Peruvian MSM cohort. *Hla*, v. 90, n. 4, p. 234–237, 2017.

PARATHYRAS, John et al. A pharmacogenetic study of CD4 recovery in response to HIV antiretroviral therapy in two South African population groups. *Journal of Human Genetics*, v. 54, n. 5, p. 261–265, 2009.

PASSAM, Andrew M. et al. CCR2-64I and CXCL12 3'A alleles confer a favorable prognosis to AIDS patients undergoing HAART therapy. *Journal of Clinical Virology*, v. 34, n. 4, p. 302–309, 2005.

PRICE, Patricia et al. MHC haplotypes affect the expression of opportunistic infections in HIV patients. *Human Immunology*, v. 62, n. 2, p. 157–164, 2001.

- PRICE, Patricia et al. Alleles of the gene encoding IL-1 $\alpha$  may predict control of plasma viraemia in HIV-1 patients on highly active antiretroviral therapy. *Aids*, v. 18, n. 11, p. 1495–1501, 2004.
- PUISSANT, Bénédicte et al. Analysis of CCR5, CCR2, CX3CR1, and SDF1 polymorphisms in HIV-positive treated patients: Impact on response to HAART and on peripheral T lymphocyte counts. *AIDS Research and Human Retroviruses*, v. 22, n. 2, p. 153–162, 2006.
- QUEIROZ, Maria Alice Freitas et al. The CYP2B6 G516T polymorphism influences CD4+ T-cell counts in HIV-positive patients receiving antiretroviral therapy in an ethnically diverse region of the Amazon. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 55, p. 4–10, 2017a.
- QUEIROZ, Maria Alice Freitas et al. The CYP2B6 G516T polymorphism influences CD4+ T-cell counts in HIV-positive patients receiving antiretroviral therapy in an ethnically diverse region of the Amazon. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 55, p. 4–10, 2017b.
- RAJASURIAR, R. et al. The role of SNPs in the  $\alpha$ -chain of the IL-7R gene in CD4 Tcell recovery in HIV-infected African patients receiving suppressive cART. *Genes and Immunity*, v. 13, n. 1, p. 83–93, 2012.
- RAJASURIAR, Reena et al. Biological Determinants of Immune Reconstitution in HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy: The Role of Interleukin 7 and Interleukin 7 Receptor  $\alpha$  and Microbial Translocation. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 202, n. 8, p. 1254–1264, 2010.
- RAUCH, Andri et al. HLA-Bw4 Homozygosity Is Associated with an Impaired CD4 T Cell Recovery after Initiation of Antiretroviral Therapy . *Clinical Infectious Diseases*, v. 46, n. 12, p. 1921–1925, 2008.
- RESINO, Salvador et al. Il7ra rs6897932 polymorphism is associated with better cd4+ T-cell recovery in HIV infected patients starting combination antiretroviral therapy. *Biomolecules*, v. 9, n. 6, 2019.
- RESTREPO, Clara et al. Genetic variation in CCR2 and CXCL12 genes impacts on CD4 restoration in patients initiating cART with advanced immunosuppression. *PLoS ONE*, v. 14, n. 3, p. 1–13, 2019.
- RIGATO, Paula et al. Better CD4+ T Cell Recovery in Brazilian HIV-Infected Individuals Under HAART Due to Cumulative Carriage of SDF-1-3A, CCR2-V64I, CCR5- D32 and CCR5-Promoter 59029A/G Polymorphisms. *Current HIV Research*, v. 6, n. 5, p. 466–473, 2008.
- RODRÍGUEZ-GALLEGO, Esther et al. A baseline metabolomic signature is associated with immunological CD4 + T-cell recovery after 36 months of antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *AIDS*, 2018.

ROSADO-SÁNCHEZ, I. et al. A lower baseline CD4/CD8 T-cell ratio is independently associated with immunodiscordant response to antiretroviral therapy in HIV-infected subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2017.

ROSADO-SÁNCHEZ, Isaac et al. HIV-infected subjects with Poor CD4 T-cell recovery despite effective therapy express high levels of OX40 and  $\alpha 4\beta 7$  on CD4 Tcells prior therapy initiation. *Frontiers in Immunology*, 2018.

ROSADO-SÁNCHEZ, Isaac et al. Glutaminolysis and lipoproteins are key factors in late immune recovery in successfully treated HIV-infected patients. *Clinical Science*, 2019.

SAID, E. A. et al. Frequency of TLR4 (1063A/G and 1363C/T) polymorphisms in healthy and HIV-infected Omani individuals and their relationship to viral load and T cell count. *Genetics and Molecular Research*, v. 15, n. 2, p. 2–11, 2016.

SAISON, J. et al. Association between discordant immunological response to highly active anti-retroviral therapy, regulatory T cell percentage, immune cell activation and very low-level viraemia in HIV-infected patients. *Clinical and Experimental Immunology*, 2014.

SARFO, Fred S. et al. Pharmacogenetic associations with plasma efavirenz concentrations and clinical correlates in a retrospective cohort of Ghanaian HIV-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 69, n. 2, p. 491–499, 2014.

SHETE, Ashwini et al. Incomplete functional T-cell reconstitution in immunological non-responders at one year after initiation of antiretroviral therapy possibly predisposes them to infectious diseases. *International Journal of Infectious Diseases*, 2019.

SHRESTHA, Sadeep et al. Interleukin-10 (IL-10) pathway: Genetic variants and outcomes of HIV-1 infection in African American adolescents. *PLoS ONE*, v. 5, n. 10, p. 1–8, 2010.

SORIA, Alessandro et al. KIR-HLA genotypes in HIV-infected patients lacking immunological recovery despite effective antiretroviral therapy. *PLoS ONE*, v. 6, n. 11, p. 1–7, 2011.

STIKSRUD, Birgitte et al. Plasma IP-10 is increased in immunological nonresponders and associated with activated regulatory T cells and persisting low CD4 counts. In: 2016.

STIKSRUD, Birgitte et al. Activated dendritic cells and monocytes in HIV immunological nonresponders: HIV-induced interferon-inducible protein-10 correlates with low future CD4+ recovery. *AIDS*, 2019.

STIRRUP, O. T. et al. Predictors of CD4 cell recovery following initiation of antiretroviral therapy among HIV-1 positive patients with well-estimated dates of seroconversion. *HIV Medicine*, 2018.

TAN, Ruimin et al. Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naive patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2008.

THØRNER, Lise Wegner et al. Impact of polymorphisms in the HCP5 and HLA-C, and ZNRD1 genes on HIV viral load. *Infection, Genetics and Evolution*, v. 41, p. 185–190, 2016.

TINCATI, Camilla et al. Impaired gut junctional complexes feature late-treated individuals with suboptimal CD4 + T-cell recovery upon virologically suppressive combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 2016.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. The HIV Life Cycle | Understanding HIV/AIDS | AIDSinfo.

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

VIDAL, Francesc et al. Current situation of the pharmacogenetics of immune recovery in treated HIV-infected patients. *Pharmacogenomics*, 2014.

WHO. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. [S.l.: S.n.].

WHO. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. [S.l.: S.n.].

WOELK, Christopher H. et al. Gene expression before haart initiation predicts hivinfected individuals at risk of poor cd4+ t-cell recovery. *AIDS*, 2010.

YAMASHITA, Traci E. et al. Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Aids*, v. 15, n. 6, p. 735–746, 2001.

YANG, Xiaodong et al. Incomplete immune reconstitution in HIV / AIDS patients on antiretroviral therapy : Challenges of immunological non-responders. n. October 2019, p. 1–16, 2020.

YONG, Yean K. et al. Polymorphisms in the CD14 and TLR4 genes independently predict CD4+ T-cell recovery in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy. *AIDS*, 2016.

YOUNES, Souheil Antoine et al. Cycling CD4+ T cells in HIV-infected immune nonresponders have mitochondrial dysfunction. *Journal of Clinical Investigation*, 2018.

## Appendix 1. PRISMA Flow Diagram

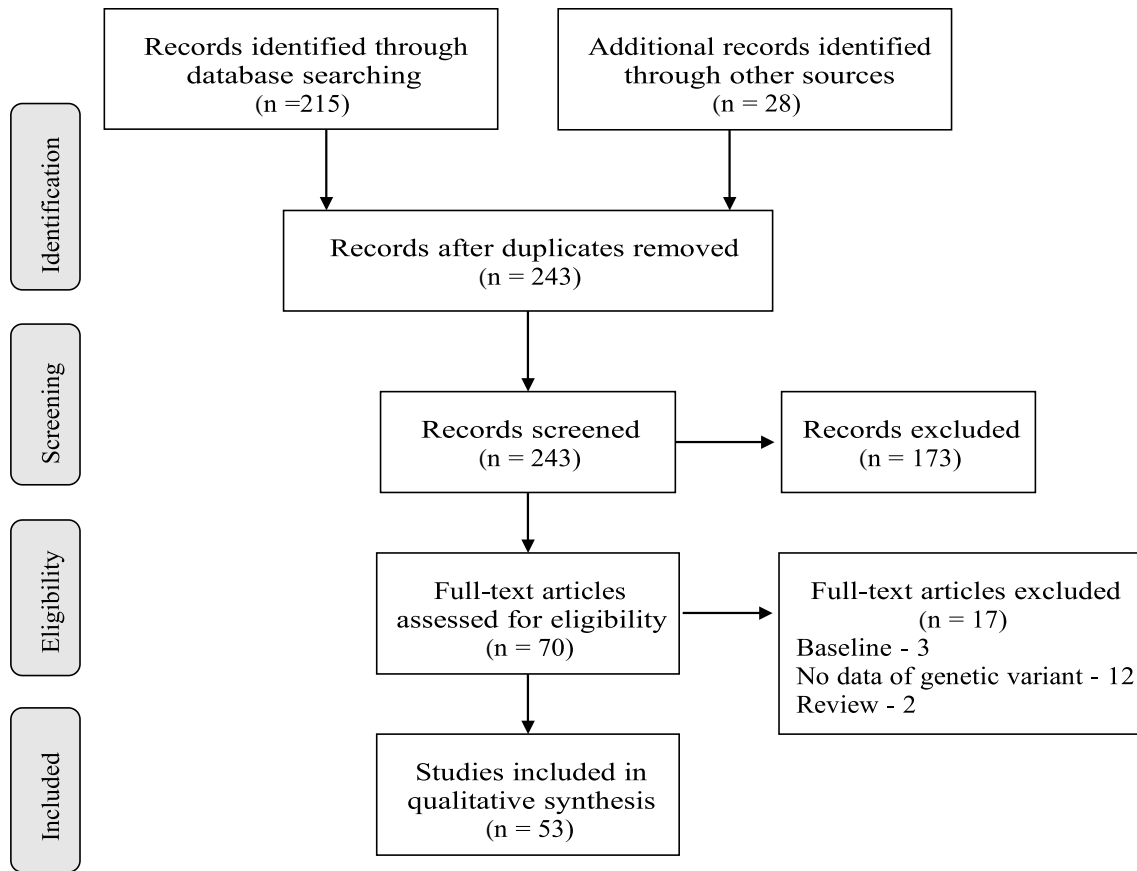


Figure 1. PRISMA flow diagram of review process.

## Appendix 2. Comparative Studies on CD4+ T Cell Recovery Across Methods

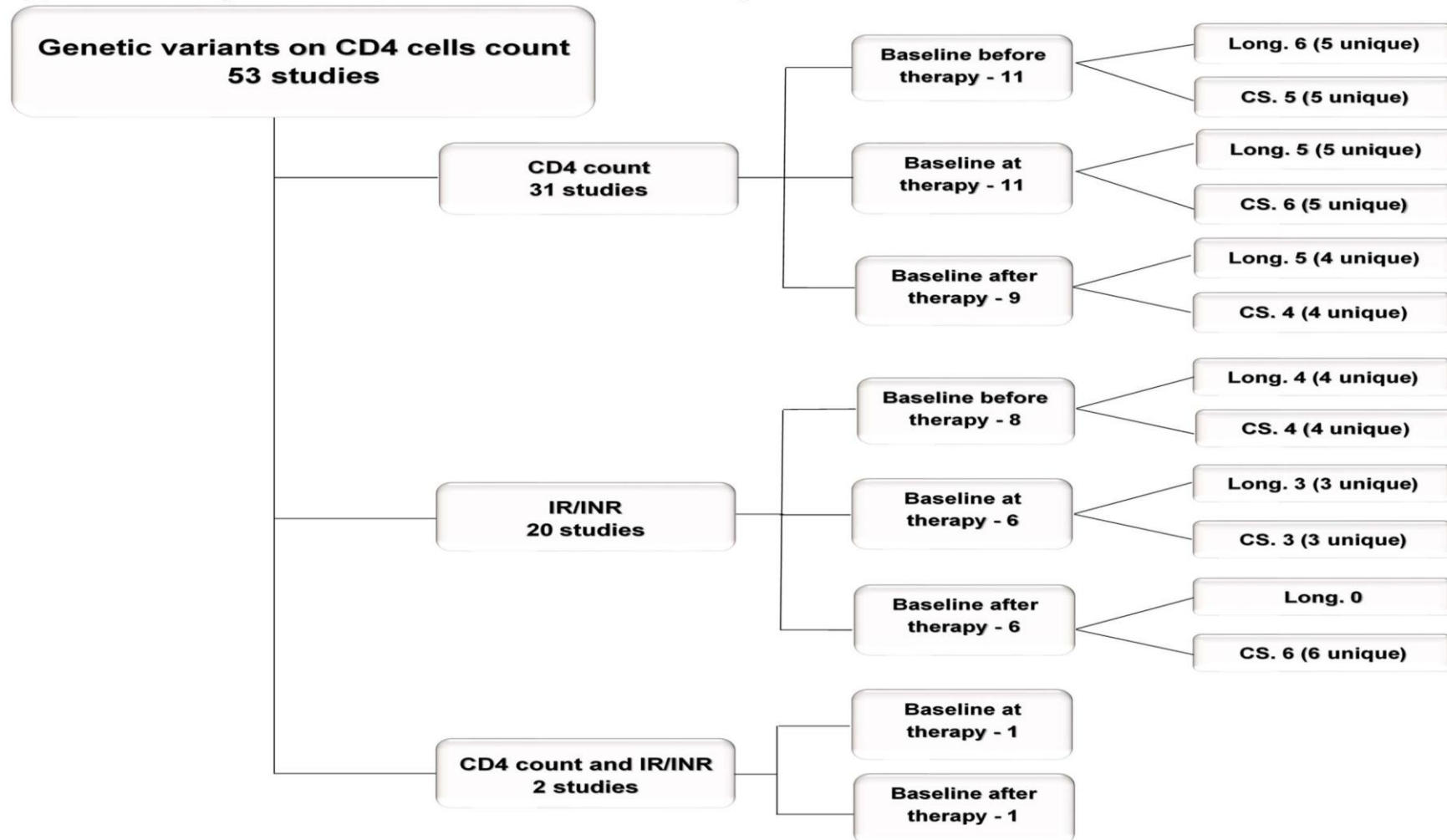


Figure 2. Comparative Studies on CD4+ T Cell Recovery Across Methods. Note: Parentheses indicate studies that reported the outcome method; all studies demonstrated differences in immune recovery assessment. Abbreviations: Long. Longitudinal studies; CS. Cross-sectional study

**Appendix 3. Table 1. Phenotype definition according to studies for each genetic polymorphism.**

Gene	Polymorphism	Studies	Publication date	Follow up time range	Monitored mean CD4 (different)	IR/INR (different)	CD4 and IR/INR (different)
ABCB1	rs1045642	3	2002-2009	3 – 12 months	3 (3)		
CCL3L1, CCR5	CCL3L1, CCR5	3	2007-2013	3 months – 9 years	2 (2)	1	
CCR2	rs1799864	7	2001-2019	3 months – 7 years	3 (2) - 1 not shown method	3 (3)	
CCR5	rs333 (CCR5 delta 32)	8	2001-2014	3 months – 8,5 years	3 (2) - 1 not shown method	5 (5)	
CCR5	rs1799987	4	2001-2014	3 months – 8,5 years	1	3 (3)	
CXCL12 (SDF1)	rs1801157	6	2004-2019	3 months – 8,5 years	3 (2) - 1 not shown method	3 (3)	
CYP2B6	rs3745274	6	2009-2017	3 months – 18 years	6 (5) - 1 not shown method		
IL10	rs1800872	3	2007-2011	3 months – 3 years	1	1	1
IL10	rs1800896	4	2007-2015	3 months – 8,5 years	2 (2)	1	1
IL7R	rs11567762	4	2010-2018	3 months – 11 years	1	3 (3)	
IL7R	rs1494555	3	2012-2018	3 months – 5 years	1	2 (2)	
IL7R	rs3194051	3	2012-2018	3 months – 5 years	1	2 (2)	
IL7R	rs6897932	6	2010-2019	3 months – 11 years	2 (2)	3 (3)	1
IL7R	rs987106	3	2012-2018	3 months – 5 years	1	2	
TNF	rs1800629	4	2006-2015	3 months – 8,5 years	3 (3)	1	

Note: Studies that presented less than three SNPs for each gene were not included in the table.

**Appendix 4. Table 2. Definition of immune reconstitution according to several authors.**

INR definition	IR definition	Reference
T CD4 $\leq$ 200 cells/ $\mu$ L – in 12 months. Viral failure defined in $\geq$ 200 copies/ $\text{mm}^3$ – two consecutive exams (4 weeks break)	T CD4 $\geq$ 200 cells/ $\mu$ L in 12 months	(BRASIL, 2018b)
T CD4 $\leq$ 250 cells/ $\mu$ L in 6 months. Viral failure defined in $\geq$ 1000 copies/ $\text{mm}^3$ two consecutive exams (3 months break)	T CD4 $\geq$ 250 cells/ $\mu$ L in 6 months	(WHO, 2017a)
Total T CD4 cell count < 500 cells/ $\mu$ L in 212 years after start of ART. Undetectable HIV viral load	Total T CD4 cell count > 500 cells/ $\mu$ L in 2 to 12 years after ART start. Undetectable HIV viral load	(Girard et al., 2016; Jarrin et al., 2015; Kaufmann et al., 2005; Kim; Yi; Lee, 2015; Norris et al., 2016; Saison et al., 2014)
Increase in T CD4 count < 200 cells/ $\mu$ L of baseline up to 7 years after onset of ART. HIV viral load < 200 copies/ $\text{mm}^3$	Increase in T CD4 count > 500 cells/ $\mu$ L of baseline in 7 years after ART start. HIV viral load < 200 copies/ $\text{mm}^3$	(Delobel et al., 2006)
Increase in T CD4 count < 20% of baseline and/or T CD4 count < 200 cells/ $\mu$ L in 13 years after onset of ART. HIV viral load < 50 copies/ $\text{mm}^3$	Increase in T CD4 count > 20% of baseline and/or T CD4 count > 200 cells/ $\mu$ L in 13 years after onset of ART. HIV viral load < 50 copies/ $\text{mm}^3$	(Engsig et al., 2010; Isgrò et al., 2008; Marziali et al., 2006)
Increase in T CD4 count < 100 cells/ $\mu$ L of baseline in 1 year after onset of ART. HIV viral load < 50 copies/ $\text{mm}^3$	Increase in T CD4 count > 100 cells/ $\mu$ L of baseline in 1 year after onset of ART. HIV viral load < 50 copies/ $\text{mm}^3$	(Goicoechea et al., 2006)
Increase in T CD4 count < 50 cells/ $\mu$ L of baseline in 39 months after ART start. Undetectable HIV viral load	Increase in T CD4 count > 50 cells/ $\mu$ L of baseline in 39 months ART start. Undetectable HIV viral load	(Baker et al., 2008; Tan et al., 2008)
Total T CD4 cell count < 200 cells/ $\mu$ L at 2 years after ART start. Undetectable HIV viral load	Total T CD4 cell count > 500 cells/ $\mu$ L at 2 years ART start. Undetectable HIV viral load	(Gaardbo et al., 2014; Marchetti et al., 2010)

Increase in T CD4 count < 200 cells/ $\mu$ L of baseline in 1 year after ART start. HIV viral load < 50 copies/ $\text{mm}^3$	Increase in T CD4 count > 200 cells/ $\mu$ L of baseline in 1 year after ART start. HIV viral load < 50 copies/ $\text{mm}^3$	(Woelk et al., 2010)
Total T CD4 cell count < 350 cells/ $\mu$ L at 2 years after ART start. HIV viral load < 50 copies/ $\text{mm}^3$	Total T CD4 cell count > 400 cells/ $\mu$ L at 2 years after ART start. HIV viral load < 50 copies/ $\text{mm}^3$	(Gómez-Mora et al., 2017a; Massanella et al., 2010, 2015; Negredo et al., 2010)
Total T CD4 cell count < 350 cells/ $\mu$ L and/or increase of T CD4 count < 30% of baseline at 110 years after ART start. Undetectable HIV viral load	Total T CD4 cell count > 350 cells/ $\mu$ L and/or increase of T CD4 count > 30% of baseline at 110 years after ART start. Undetectable HIV viral load	(Gómez-Mora et al., 2017a; Naftalin et al., 2015; Tincati et al., 2016; Younes et al., 2018)
Total T CD4 cell count < 500 cells/ $\mu$ L and T CD4/ TCD8 ratio < 1 in 8 years after ART start. HIV viral load < 50 copies/ $\text{mm}^3$	Total T CD4 cell count > 900 cells/ $\mu$ L and T CD4/ TCD8 ratio < 1 in 8 years after ART start. HIV viral load < 50 copies/ $\text{mm}^3$	(Menkova-Garnier et al., 2016)
Increase in T CD4 count < 400 cells/ $\mu$ L of baseline in 5 years after ART start. Undetectable HIV viral load	Increase in T CD4 count > 400 cells/ $\mu$ L of baseline in 5 years after ART start. Undetectable HIV viral load	(Bader et al., 2016)
Total T CD4 cell count < 350 cells/ $\mu$ L at 2 years after ART start. Undetectable HIV viral load	Total T CD4 cell count > 500 cells/ $\mu$ L at 2 years after ART start. Undetectable HIV viral load	(Bandera et al., 2018; GómezMora et al., 2017c; Luo et al., 2017; Nguyen et al., 2016)
Total T CD4 cell count < 400 cells/ $\mu$ L at 2 years after ART start. HIV viral load < 20 copies/ $\text{mm}^3$	Total T CD4 cell count > 600 cells/ $\mu$ L at 2 years after ART start. HIV viral load < 20 copies/ $\text{mm}^3$	(Stiksrud et al., 2016, 2019)
Total T CD4 cell count < 250 cells/ $\mu$ L at 23 years after ART start. Com Undetectable HIV viral load	Total T CD4 cell count > 250 cells/ $\mu$ L at 23 years after ART start. Undetectable HIV viral load	(Rodríguez-Gallego et al., 2018; Rosado-Sánchez et al., 2017, 2018, 2019)
Increase in T CD4 count < 50 cells/ $\mu$ L of baseline in 1 year after ART start. HIV viral load < 40 copies/ $\text{mm}^3$	Increase in T CD4 count > 100 cells/ $\mu$ L of baseline in 1 year after ART start. HIV viral load < 40 copies/ $\text{mm}^3$	(Shete et al., 2019)
Total T CD4 count < 270 cells/ $\mu$ L in 2 years after ART start. Undetectable HIV viral load	Total T CD4 count > 270 cells/ $\mu$ L in 2 years after ART start. Undetectable HIV viral load	(Agrati et al., 2019)

Adapted from: (Ministério da Saúde, 2018; WHO, 2017; Yang et al., 2020).

## 4.2 Capítulo 2: Estudo de associação primário

Este capítulo corresponde à elaboração de um estudo primário a fim de identificar a associação de fatores clínicos, epidemiológicos e genéticos na reconstituição imune em indivíduos vivendo com o HIV.

Foram recrutados para esse estudo 417 indivíduos entre os anos de 2018 e 2020. As características demográficas da amostra estão especificadas na tabela 4. O grupo com maior predominância de infectados foi o sexo masculino (57%). A etnia autodeclarada apresentou uma maioria parda, com frequência de 44%. O tempo entre o diagnóstico e o início da terapia variou entre 0 e nove meses, com mediana de 1,2 meses.

**Tabela 4. Representação das características epidemiológicas da população deste estudo.**

Caracterização epidemiológica da amostra	
<b>Sexo</b>	<b>n (%)</b>
Masculino	240 (57,5%)
Feminino	177(42,5%)
<b>Idade ao diagnóstico HIV (anos)</b>	<b>média/mediana/dp</b>
Geral	35/33/11
Homens	35/33/11
Mulheres	34/33/11
<b>Idade ao início tratamento (anos)</b>	<b>média/mediana/dp</b>
Geral	35/34/11
Homens	35/34/11
Mulheres	35/34/11
<b>Etnia autodeclarada</b>	<b>n (%)</b>
Pardo	184 (44%)
Branco	79 (19%)
Preto	44 (10,5%)
Amarelo	4 (1%)
Indígena	4 (1%)
Não informado	102 (24,5%)

O acompanhamento clínico caracterizado pela entrada do indivíduo no serviço estando ou não sob tratamento apresentou uma média de 5,7 anos conforme representado na tabela 5. Em relação a terapia antirretroviral foi observado que 28% da amostra estava em uso do esquema AZT/3TC/EFZ e menos da metade (33%) sob

o esquema TDF/3TC/DTG. A troca dos esquemas terapêuticos durante o período de acompanhamento clínico foi observado em 24 indivíduos a substituição do esquema AZT/3TC/EFZ para TDF/3TC/EFZ, e em seis indivíduos a substituição de TDF/3TC/EFZ por TDF/3TC/DTG.

**Tabela 5. Caracterização clínica dos indivíduos com HIV sob TARV.**

<b>Caracterização clínica da amostra</b>	
<b>Esquema terapêutico</b>	<b>n (%)</b>
AZT/3TC/EFZ	116 (28%)
TDF/3TC/EFZ	142 (34%)
TDF/3TC/DTG	139 (33%)
<b>Tempo de acompanhamento clínico (meses)</b>	<b>média/mediana/dp</b>
	70/52,5/59
<b>Tempo de acompanhamento clínico em meses:</b>	<b>n (%)</b>
< 12	57 (14%)
> 0 ou < 48	202 (48%)
> 48 ou < 84	78 (19%)
> 84	137 (33%)
<b>Tempo de tratamento (meses)</b>	<b>média/mediana/dp</b>
	62,4/43/56,4
<b>Tempo de tratamento em meses</b>	<b>n (%)</b>
< 12	71 (17%)
> 0 ou < 48	226 (54%)
> 48 ou < 84	77 (18%)
> 84	114 (27%)

Legenda: TARV -Terapia Antirretroviral.

Foi observado que 90% dos indivíduos (374) estavam iniciando o esquema terapêutico (terapia *naïve*) e a idade média geral ao início da terapia antirretroviral foi de 35 anos. Quanto ao tempo de tratamento foi observado que 54% dos pacientes estavam sob terapia antirretroviral há pelo menos quatro anos, 18% de quatro a sete anos e 27% há mais de sete anos. Um percentual de 9,5% de nossa amostra estava em tratamento há mais de 10 anos.

#### 4.2.1 Reconstituição imune da população em estudo

Selecionamos pacientes cronicamente infectados pelo HIV independente da contagem de células T CD4 e carga viral (Tabela 6). Para a reconstituição imune a amostra foi estratificada de acordo com a contagem de células T CD4. A média geral de células T CD4 basal na população em estudo foi de 322 céls/ $\mu$ L. O grupo representado pelo sexo masculino apresentou uma média geral de 504 céls/ $\mu$ L contra 571 céls/ $\mu$ L do sexo feminino. Indivíduos que iniciaram a terapia antirretroviral com uma média < 350 céls/ $\mu$ L de *baseline* (n=230) apresentaram uma média na contagem de T CD4 de 528,66 céls/ $\mu$ L ao último exame realizado. Já para os que iniciaram a terapia antirretroviral com média na contagem de T CD4 basal > 350 céls/ $\mu$  apresentaram ao último exame realizado uma média de 720,63 céls/ $\mu$ L (n=144).

Ao analisar a carga viral dos pacientes, observou-se que a média da primeira carga viral (antes do início da terapia antirretroviral) foi de 5,16  $\log_{10}$  cópias/ $\text{mm}^3$ . Aproximadamente 57% dos indivíduos (n = 237) ingressaram no serviço com carga viral superior a 10.000 cópias/ $\text{mm}^3$ , enquanto 346 pacientes (83%) apresentaram carga viral inferior a 40 cópias/ $\text{mm}^3$  no último exame realizado. O sucesso virológico, definido como carga viral  $\leq$  40 cópias/ $\mu$ L, foi alcançado por 53% da amostra no primeiro ano de terapia antirretroviral.

Além disso, os homens apresentaram cargas virais mais elevadas que as mulheres, tanto no primeiro ano de terapia antirretroviral (6,66 vs. 6,34  $\log_{10}$  cópias/ $\text{mm}^3$ ) quanto ao longo de todo o período observado (6,75 vs. 6,45  $\log_{10}$  cópias/ $\text{mm}^3$ ). Todos os valores de carga viral foram ajustados para escala  $\log_{10}$  (Tabela 6).

**Tabela 6. Perfil imunológico e carga viral de indivíduos vivendo com HIV**

Perfil imunológico e carga viral da amostra	
<b>Primeira contagem de linfócitos T CD4 (cél/s/μL)</b>	<b>média/mediana/dp</b> 387/ 343/ 298
<b>Contagem de linfócitos T CD4 (cél/s/μL):</b>	<b>n (%)</b>
< 200	130 (31%)
> 200 a < 350	80 (19%)
> 350 a < 500	94 (22%)
> 500	113 (27%)
<b>Baseline de linfócitos T CD4 (cél/s/μL) – (n 374)</b>	<b>média/mediana/dp</b> 322/ 293/ 249
<b>Contagem de linfócitos T CD4 em indivíduos com <i>baseline</i> de (cél/s/μL):</b>	<b>n (%)</b>
< 200	129 (34%)
> 200 a < 350	101 (27%)
> 350 a < 500	86 (23%)
> 500	58 (16%)
<b>Última contagem de linfócitos T CD4 (cél/s/μL)</b>	<b>média/mediana/dp</b> 614/ 580/ 303
<b>Última contagem de linfócitos T CD4 (cél/s/μL):</b>	<b>n (%)</b>
< 200	25 (6%)
> 200 a < 350	55 (13%)
> 350 a < 500	80 (19%)
> 500	257 (62%)
<b>Baseline carga viral (cópias/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>média/mediana/dp</b> 147.075/ 18.033/ 524.140
<b>Baseline viral – HIV (cópias/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>n (%)</b>
Baseline viral ≥ 10.000	237 (57%)
Baseline viral < 40	25 (6%)
<b>Última carga viral (cópias/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>média/mediana/dp</b> 7.519/ 40/ 69.088
<b>Última carga viral (cópias/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>n (%)</b>
Indivíduos com última carga viral ≥ 10.000	18 (4%)
Indivíduos com última carga viral < 40	346 (83%)

Ao comparar a cinética das células T CD4 em diferentes valores basais no início da terapia antirretroviral, observou-se que indivíduos que iniciaram o tratamento com contagem média de T CD4 inferior a 200 células/μL tiveram dificuldade em alcançar valores satisfatórios dessas células (≥ 500 células/μL), conforme demonstrado na Tabela 7. Dos 129 indivíduos (34%) que iniciaram a terapia com contagem média < 200 células/μL, apenas 57 (44%) conseguiram atingir contagem média de T CD4 superior a 500 células/μL.

Por outro lado, entre os 245 indivíduos (66%) que iniciaram a terapia antirretroviral com contagem média de T CD4 > 200 células/μL, 199 (81%) alcançaram

contagem média superior a 500 céls/ $\mu$ L até o 7<sup>o</sup> ano de tratamento, conforme ilustrado na Figura 7.

Além disso, nosso estudo identificou que, ao longo do tempo, ocorre uma redução no ganho de células T CD4 em indivíduos sob terapia antirretroviral. Nos primeiros seis meses de tratamento, observou-se o aumento mais significativo dessas células (20 céls/ $\mu$ L/mês), que diminuiu aos dois anos (10 céls/ $\mu$ L/mês) e alcançou apenas 3 céls/ $\mu$ L/mês aos sete anos. A Figura 8 ilustra a recuperação dos linfócitos T CD4 em diferentes períodos de acompanhamento desses pacientes.

**Tabela 7. Contagem média de células T CD4 em indivíduos sob TARV: 6 meses, 2 anos e 7 anos**

Cinética de células T CD4 ao longo do tempo				
Média de CD4+ sob TARV	< 200 (n=129)	> 200 e < 350 (n=101)	> 350 e <500 (n=86)	> 500 (n=58)
<b>Baseline</b>	94,42 (n=129)	281,69 (n=101)	422,05 (n=86)	749,86 (n=58)
<b>1-6 meses</b>	221,74 (n=102)	414,86 (n=68)	542,03 (n=60)	769,33 (n=42)
<b>7-24 meses</b>	340,86 (n=113)	504,49 (n=88)	639,62 (n=72)	921 (n=42)
<b>25-84 meses</b>	495,69 (n=93)	607,65 (n=80)	711,46 (n=55)	758,19 (n=31)

Legenda: TARV -Terapia Antirretroviral.

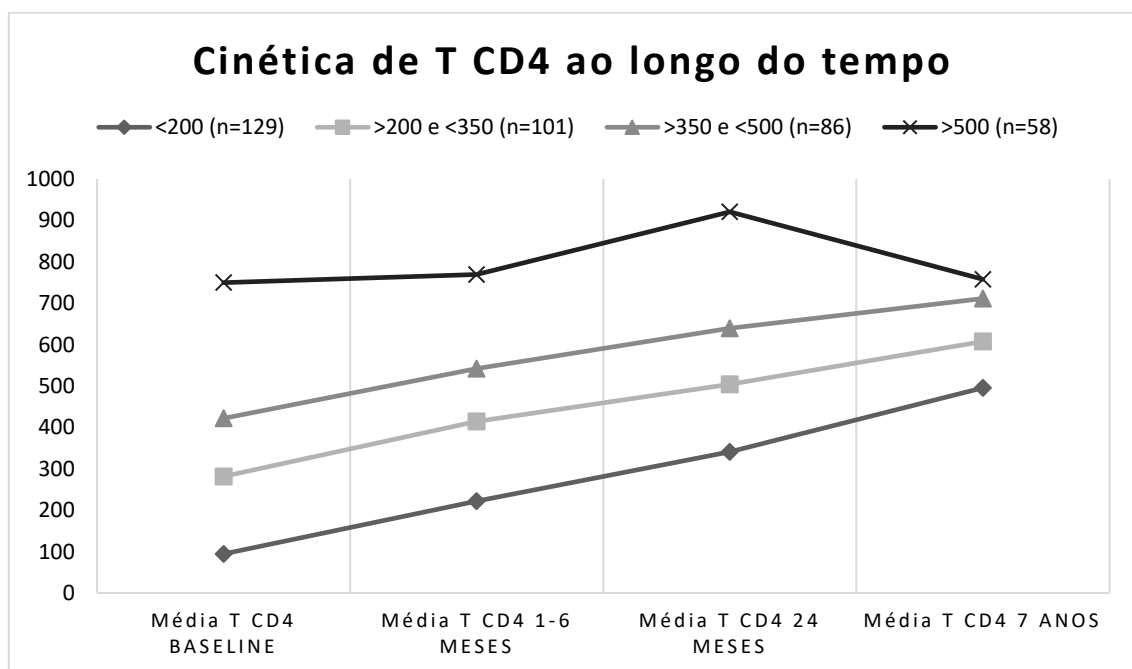


Figura 7. Recuperação de células T CD4 sob diferentes valores basais. Indivíduos que iniciaram a terapia antirretroviral com média basal < 200 céls/ $\mu$ L não atingiram média  $\geq$  500 céls/ $\mu$ L de células T CD4 em nenhum momento do acompanhamento clínico.

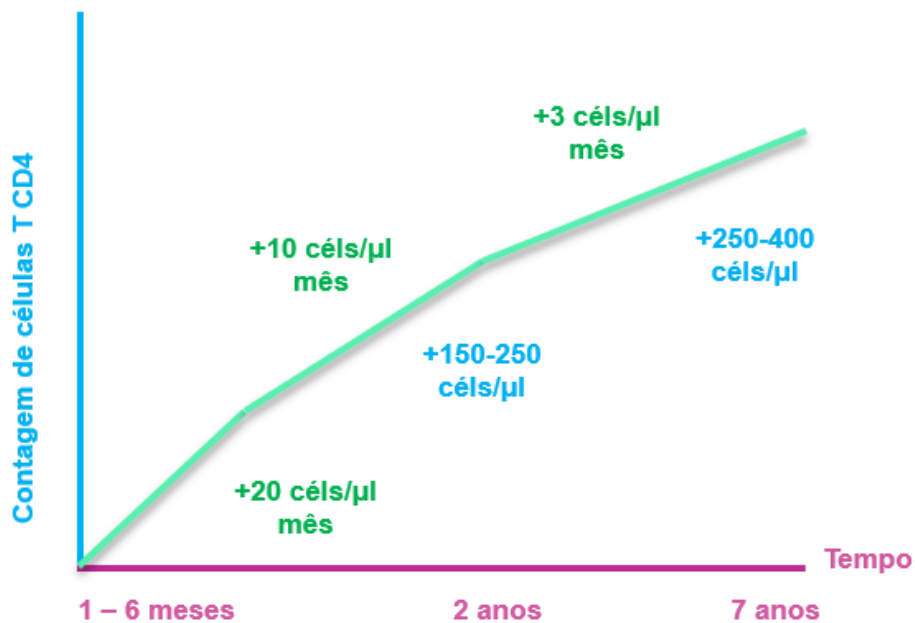


Figura 8. Recuperação de células T CD4 sob terapia antirretroviral. O aumento de células T CD4 é representado por diferentes recortes no tempo e observado a recuperação destas células diminui ao longo dos anos sob terapia.

#### 4.2.2 Inferência das hipóteses clínicas e epidemiológicas na recuperação de células T CD4.

Na inferência das hipóteses das características clínicas e epidemiológicas (tabela 8), identificamos que o sexo masculino apresentou menor recuperação de células T CD4 quando comparado ao sexo feminino ( $p < 0,01$ ). A idade ao diagnóstico e ao início do tratamento contribuíram significativamente com a cinética de T CD4, no qual em indivíduos sob terapia, o incremento de dez anos esteve associado à uma queda de aproximadamente 27 células/μL na média de T CD4. Quanto a influência da carga viral sobre a contagem de células T CD4, foi observado que para 10 cópias/mm<sup>3</sup> há uma diminuição em média de 79 células/μL. Importante destacar que o modelo para a carga viral foi ajustado na escala logarítmica ( $\log_{10}$ ) e, por isso, sua interpretação em número de cópias não é linear. O uso do esquema terapêutico AZT/3TC/EFZ foi associado a um menor número de células T CD4 quando comparados a indivíduos sob outros esquemas terapêuticos ( $p < 0,01$ ).

Em relação as hipóteses que favoreceram a recuperação de T CD4, identificamos que o tempo de tratamento apresentou um efeito positivo na contagem destas células, no qual para cada ano sob terapia há um acréscimo em média de 22 células/μL de T CD4 (tabela 8).

**Tabela 8. Análise univariada das hipóteses clínicas e epidemiológicas na recuperação de células T CD4 em indivíduos sob TARV**

Variável		n (%)	Coeficiente	Ep Coef	GL	t	p
<b>Sexo (n=417)</b>	Feminino	177 (42,5)	602,29	20,02	3328	30	0,017
	Masculino	240 (57,5)	63,6	26,56	398	2	
<b>Idade no diagnóstico (n=417)</b>	Intercepto	417 (100)	666,6	43,03	3328	15	0,014
	Idade (anos)		2,9	1,18	398	2,45	
<b>Idade no início do tratamento (n=417)</b>	Intercepto	417 (100)	662,8	44,51	3328	14	0,023
	Idade (anos)		2,7	1,2	398	2,27	
<b>Etnia autodeclarada (n=315)</b>	Amarelo	4 (1)	619,6	127,44	2560	4	0,988
	Branco	79 (25)	51,0	131,05	294	0,38	
	Indígena	4 (1)	61,4	182,52	294	0,33	
	Preto	44 (14)	30,0	133,28	294	0,22	
	Pardo	184 (58)	45,1	129,01	294	0,35	
<b>Carga viral em log<sub>10</sub> (n=417)</b>	Intercepto	417 (100)	717,0	15,52	3328	46	0,01
	Carga viral (cópias/mm <sup>3</sup> )		79	4,42	3328	17	
<b>Tempo de tratamento (n=417)</b>	Intercepto	417 (100)	499,0	13,63	3328	36	0,01
	Tempo (dias)		0,06	0	3328	21	
<b>Esquema TDF/3TC/EFZ</b>	Não	142 (34)	559,1	13,87	3328	40	0,095
	Sim		25,7	15,41	3328	1,66	
<b>Esquema TDF/3TC/DTG</b>	Não	139 (33)	569,7	14,75	3328	38	0,576
	Sim		14,4	25,83	3328	0,55	
<b>Esquema AZT/3TC/EFZ</b>	Não	116 (28)	594,5	13,72	3328	43	0,01
	Sim		147,6	13,29	3328	11,10	

Legenda: TARV -Terapia Antirretroviral. Limite de corte para inclusão na análise multivariada: valor de  $p < 0,2$ .

#### 4.2.3 Genotipagem

Foi realizado genotipagem em toda a amostra e as frequências observadas para os genes *DRD2*, *DRD3*, *DRD4* e *SLC6A3* estiveram em equilíbrio de HardyWeinberg. As frequências alélicas e genotípicas para todos os loci, bem como o equilíbrio de HardyWeinberg estão sumarizados na tabela 9.

Tabela 9. Frequência alélica e genotípica para os SNPs *DRD2*; *DRD3*, *DRD4* e *SLC6A3*.

Variante		Frequência n (%)	Equilíbrio de HardyWeinberg (p valor)	Dados faltantes (%)
<b><i>DRD2</i></b> <b><i>rs1800497</i></b>	A/A	44 (10)	0,58	0,2
	A/G	192 (46)		
	G/G	180 (43)		
	G	0,89		
<b><i>DRD3</i></b> <b><i>rs6280</i></b>	C/C	136 (33)	0,68	0,5
	C/T	199 (48)		
	T/T	80 (19)		
	C	0,81		
<b><i>DRD4</i></b> <b><i>rs1800955</i></b>	C/C	77 (18)	0,61	1,0
	C/T	196 (47)		
	T/T	140 (34)		
	T	0,81		
<b><i>SLC6A3</i></b> <b><i>rs27072</i></b>	C/C	274 (66)	1,00	0,5
	C/T	127 (30)		
	T/T	14 (3)		
	C	0,96		

#### 4.2.4 Inferência das variáveis genéticas na recuperação de células T CD4.

Com o objetivo de identificar qual estrutura genotípica melhor explicaria a dinâmica de células T CD4 ao longo do tempo, foram utilizados os modelos de dominância, recessividade, codominância, heterozigosidade e de efeito aditivo para cada polimorfismo deste estudo. Conforme observado na tabela 10, nenhum dos modelos criados para os quatro polimorfismos investigados exerceu influência significativa sobre o fenótipo. Após esta análise, tentamos identificar possível interação gênica entre os SNPs, entretanto, para todos os desfechos observados não foram significativos.

**Tabela 10. Análise univariada da hipótese genética na recuperação de células T CD4 em indivíduos sob TARV**

Variante	Modelo	Grupo	Coeficiente	Ep Coef	GL	T	p
<b>DRD2 rs1800497</b>	Dominância A	AA+AG	569,82	17,53	3309	32,49	0,01
		GG	7,71	26,83	397	0,28	0,77
	Recessividade A	AG+GG	561,40	13,98	3309	40,15	0,01
		AA	50,77	43,98	397	1,15	0,24
	Codominância	AA	612,17	41,75	3309	14,66	0,01
		AG	51,41	46,00	396	1,11	0,26
		GG	50,06	46,43	396	1,07	0,28
	Heterose	AA+GG	571,69	18,26	3309	31,29	0,01
		AG	10,92	26,58	397	0,41	0,68
	Modelo aditivo A	Intercepto		556,15	19,12	3309	29,08
			15,40	20,42	397	0,75	0,45
<b>DRD3 rs6280</b>	Dominância C	CC+CT	562,79	14,82	3306	37,95	0,01
		TT	18,72	33,58	396	0,55	0,57
	Recessividade C	CT+TT	560,84	16,14	3306	34,73	0,01
		CC	17,44	28,50	396	0,61	0,54
	Codominância	CC	578,29	23,50	3306	24,60	0,01
		CT	25,77	30,30	395	0,85	0,39
		TT	3,21	38,23	395	0,08	0,93
	Heterose	CC+CT	579,51	18,51	3306	31,30	0,01
		CT	26,98	26,60	396	1,01	0,31
	Modelo aditivo C	Intercepto		564,49	25,02	3306	22,55
			1,72	18,82	396	0,09	0,92
<b>DRD4 rs1800955</b>	Dominância C	CC+CT	576,57	16,30	3308	35,36	0,01
		TT	28,76	28,12	396	1,02	0,30
	Recessividade C	CT+TT	558,12	14,74	3308	37,84	0,01
		CC	46,15	33,77	396	1,36	0,17
	Codominância	CC	604,27	30,41	3308	19,86	0,01
		CT	38,83	36,02	395	1,07	0,28
		TT	56,45	38,08	395	1,48	0,13
	Heterose	CC+CT	568,24	18,32	3308	31	0,01
		CT	2,81	26,63	396	0,10	0,91
	Modelo aditivo C	Intercepto		544,03	20,74	3308	26,22
			26,78	18,66	396	1,43	0,15
<b>SLC6A3 rs27072</b>	Dominância C	CC+CT	568,82	13,54	3290	42	0,01
		TT	71,69	71,33	396	1	0,31
	Recessividade C	CT+TT	579,13	22,53	3290	25,69	0,01
		CC	19,79	27,92	396	0,70	0,47
	Codominância	CC	559,34	16,47	3290	33,95	0,01
		CT	29,26	28,93	395	1,01	0,31
		TT	62,21	71,95	395	0,86	0,38
	Heterose	CC+CT	556,07	16,02	3291	34,69	0,01
		CT	32,53	28,67	396	1,13	0,25
	Modelo aditivo C	Intercepto		576,72	40,92	3290	14,09
			6,49	23,95	396	0,27	0,78

Legenda: Legenda: TARV -Terapia Antirretroviral; Limite de corte para inclusão na análise multivariada: valor de  $p < 0,2$ .

### 4.3 Análise estatística multivariada

Após análise das inferências dos dados clínicos, epidemiológicos e das variáveis genéticas, adotamos o modelo multivariado no qual foram inseridos nesta proposição apenas as variáveis que apresentaram valor  $p < 0,2$ . Embora termos identificado na análise univariada a associação da variável idade ao tratamento ao fenótipo, optamos por excluir na análise multivariada devido a singularidade com a variável idade ao diagnóstico, o que poderia levar ao erro. A tabela 11 apresenta o resultado da análise multivariada apenas com as variáveis significativamente associadas ao fenótipo.

**Tabela 11. Análise multivariada das variáveis clínicas e epidemiológicas na recuperação de células T CD4 sob TARV**

Variante	Coeficiente	Ep Coef	GL	T	p
<b>Intercepto</b>	786,57	45	3326	17,47	0,01
<b>Esquema AZT/3TC/EFZ</b>	72,11	12,90	3326	5,58	0,01
<b>Sexo Masculino</b>	62,38	25,76	397	2,42	0,01
<b>Idade no diagnóstico (ano)</b>	3,05	1,14	397	2,5	0,01
<b>Tempo de tratamento (dias)</b>	0,04	0	3326	15,92	0,01
<b>Carga viral em log10</b>	61,27	4,32	3326	14,15	0,01

Legenda: TARV -Terapia Antirretroviral

Nosso modelo multivariado preditivo final apenas incluiu dados clínicos e epidemiológicos. Quatro variáveis foram associadas à diminuição da contagem média de células T CD4 (uso do esquema AZT/3TC/EFZ, ser do sexo masculino, idade avançada ao diagnóstico e elevada carga viral). Uma variável foi associada ao aumento da contagem média de células T CD4 (tempo de tratamento).

## 5. DISCUSSÃO

Em nosso estudo tivemos o interesse de identificar se a condição clínica, epidemiológica e genética de pacientes vivendo com o HIV sob terapia antirretroviral poderia influenciar a recuperação de células T CD4. Embora existam diversos estudos de associação genética realizados nesse contexto, este é o primeiro que analisa a influência de polimorfismos do sistema dopaminérgico na recuperação de células T CD4 em uma amostra brasileira.

Na análise dos dados clínicos, nosso estudo demonstrou que indivíduos do sexo masculino apresentam maior carga viral e menor número na contagem de células T CD4 em relação ao sexo oposto. Estudos em indivíduos sem tratamento diagnosticados com HIV mostraram que as mulheres apresentam cargas virais duas a seis vezes menores do que os homens, além disso representam mais da metade dos indivíduos vivendo com HIV em todo o globo (Greenblatt et al., 2019; Means et al., 2016; Novelli et al., 2020). Explicações quanto a esta diferença clínica é o objetivo de vários estudos e ainda não é totalmente compreendida, entretanto algumas inferências são destacadas, hormônios e variantes genéticas contribuem significativamente para diferenças relacionadas a resultados de infecção (Vom Steeg; Klein, 2016). Mulheres apresentam maior número de linfócitos T CD4 circulante do que os homens, atribuído a diferenças na regulação de citocinas e aceleração da apoptose de timócitos por andrógenos masculinos (Al-Mawali et al., 2013). Alguns estudos apontam que as diferenças sexuais nas contagens de células T CD4 ocorre especificamente entre mulheres em idade inferior a 50 anos e um biomarcador gonadal de envelhecimento (função folicular ovariana) estaria associado ao grupo de melhor recuperação imune (Greenblatt et al., 2019). Em nosso estudo identificamos uma diferença na média de células T CD4 entre homens e mulheres de 62 céls/ $\mu$ L, em concordância com outro estudo que observou que mulheres tendem a apresentar de 5176 céls/ $\mu$ L a mais que homens (Means et al., 2016). Além disso, evidências sugerem que homens experimentam maior falha virológica em relação as mulheres assim como menor ganho na contagem de células T CD4 nos primeiros três anos sob terapia antirretroviral (Blanco et al., 2017; Maskew et al., 2013). A interação entre idade e sexo apresentou diferenças na resposta imune e carga viral em outro estudo no qual homens apresentaram maiores níveis de DNA viral assim como menor número de células T CD4, enquanto no sexo oposto estes parâmetros permaneceram

menores (Novelli et al., 2020). Por outro lado, um estudo não identificou associação do sexo com a progressão do HIV, no que diz respeito a carga viral, mas, significativa diferença da cinética de células T CD4 ao sexo. A mudança nos níveis de carga viral foi uniforme para ambos os sexos (Shoko; Chikobvu, 2019). Já outro estudo destacou que o sexo feminino apresentou resultados piores que o masculino acerca do estabelecimento e tamanho da carga viral, mas como destacado pelos próprios autores fatores confundidores como condições socioeconômicas e geográficas podem ter interferido no desfecho do estudo (Meditz et al., 2011).

Outro fator influenciador na recuperação imune se deve a idade ao diagnóstico e tratamento. Neste estudo, homens e mulheres apresentaram média de 35 anos ao diagnóstico e início da terapia antirretroviral. Na análise univariada identificamos que quanto mais cedo o diagnóstico e início do tratamento melhor será o ganho de células de T CD4. Nossos achados corroboram com outros estudos que indicaram que quanto maior a idade do indivíduo ao diagnóstico, somado ao início tardio do tratamento, menor será a probabilidade de uma boa resposta na recuperação de T CD4, reflexo de perda de função imunológica em decorrência do envelhecimento (Greenblatt et al., 2019; Means et al., 2016). Entre indivíduos infectados pelo HIV e não infectados, o aumento da idade foi associado a uma diminuição da proporção de células T CD4 *naive* (Farhadian et al., 2018). A imunosenescência pode ser uma causa e uma consequência da ativação contínua do sistema imunológico o que leva à redução na produção do timo e diminuição de células T CD4, justificando a diminuição destas células na população em idade mais avançada (Corbeau; Reynes, 2011; Viard et al., 2001).

É indicação da Organização Mundial da Saúde o início imediato da terapia antirretroviral após o diagnóstico, e um dos fatores se deve a diminuição da recuperação de células T CD4 com o passar da idade. Indivíduos em idade mais avançada iniciando o tratamento com maior contagem de T CD4 ainda apresentam redução no número de células quando comparados a indivíduos mais jovens, isso pode ser justificado pela diminuição na atividade do sistema imunológico adaptativo de indivíduos mais velhos, implicando na velocidade de recuperação das células T CD4 (Means et al., 2016). A idade no início da terapia antirretroviral influencia tanto o declive de T CD4 quanto a razão de T CD4/ T CD8 . A idade mais jovem está associada a um maior ganho absoluto de células T CD4 e menor tempo para uma recuperação máxima, independente da *baseline* de T CD4, característica contínua a

longo prazo nestes indivíduos (Viard et al., 2001). A idade não só influencia a recuperação imune mas também os níveis plasmáticos de RNA viral (Viard et al., 2001a). Entretanto, um estudo de caso e controle envolvendo aproximadamente 5000 indivíduos no Sul da África identificou que a contagem de células T CD4 aumentou ligeiramente com a idade em indivíduos não infectados pelo HIV mas não apresentou um padrão consistente de ganho destas células em indivíduos infectados pelo HIV (Malaza et al., 2013). Embora este estudo não tenha identificado influência significativa, outros estudos reforçam não só a relação da idade com a recuperação imune mas também com o menor número de DNA viral alcançado após o início da terapia antirretroviral em indivíduos mais jovens (Means et al., 2016; Novelli et al., 2020). Reforçando a importância do diagnóstico precoce e do início imediato do tratamento, um estudo acerca do impacto do início do tratamento na condição clínica do indivíduo infectado pelo HIV, identificou que o início precoce da terapia em até três meses após a infecção, diminuiu o reservatório proviral em células mononucleares de sangue periférico (Laanani et al., 2015).

Há uma crescente opinião de que uma contagem de células T CD4 persistentemente baixa durante o tratamento de indivíduos com HIV é associado ao aumento do risco de eventos relacionados e não relacionados à AIDS (Kelly et al., 2016). A contagem de células T CD4 é um componente essencial no monitoramento do tratamento do HIV pois prevê a progressão clínica e a sobrevivência a curto prazo. No entanto, o monitoramento da contagem de células T CD4 por si só não prediz a falha virológica, que resulta em troca desnecessária de linhas de tratamento e resistência ao esquema terapêutico. A falha virológica é considerada por alguns pesquisadores como o melhor preditor da doença e condição clínica a longo prazo (Shoko; Chikobvu, 2019). Em nosso estudo identificamos que a carga viral média dos pacientes ao iniciar o tratamento foi de 147 mil cópias/mm<sup>3</sup>. Por outro lado o sucesso virológico ( $\leq 40$  cópias/mm<sup>3</sup>) foi alcançado ainda no primeiro ano de terapia antirretroviral em 53% da amostra. Uma recuperação significativa de células T CD4 e queda na viremia nos primeiros 12 meses de terapia antirretroviral foi registrado por outros estudos (Merci et al., 2017; Novelli et al., 2020; Twizerimana et al., 2014).

Embora a maioria dos participantes de nosso estudo tenha alcançado uma queda importante da carga viral aos primeiros 12 meses de terapia antirretroviral, vários pacientes não tiveram uma queda expressiva e isso pode sugerir uma falha no tratamento, associado a fatores como resistência viral ou não adesão ao tratamento

(Merci et al., 2017). Pacientes recebendo terapia antirretroviral que alcançam supressão durável da carga viral para 400 cópias/mm<sup>3</sup>, é observado um aumento e manutenção na contagem de células CD4 por seis anos após o início do tratamento (Moore; Keruly, 2007).

Por outro lado, a alta carga viral e baixo número de células T CD4 de *baseline* apresenta influência consistente na dificuldade de recuperação do sistema imune ao longo do tempo (Shoko; Chikobvu, 2019). Estudos mostram que o monitoramento da contagem de células T CD4 é o melhor preditivo para a progressão do HIV/AIDS (Brennan et al., 2013; Salazar-Vizcaya et al., 2014), já outros estudos apresentam o monitoramento da carga viral como melhor preditor (Shoko; Chikobvu, 2019; WHO, 2017b). Embora o monitoramento de células T CD4 e carga viral são utilizados rotineiramente para controle da progressão do HIV/AIDS, a carga viral é recomendada inclusive pela Organização Mundial da Saúde como forma mais efetiva no monitoramento do HIV em pacientes sob terapia antirretroviral. O monitoramento regular de T CD4 (a cada 36 meses) durante os primeiros dois anos de terapia antirretroviral e depois anualmente se a contagem de T CD4 permanecer acima de 500 céls/μL mesmo em pacientes começando com contagens de T CD4 alta (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2018).

Como já bem descrito na literatura a falha em restaurar e manter uma contagem de células T CD4 > 500 céls/μL considerado comumente como um bom marcador de recuperação imune, além de aumentar o risco de progressão para a AIDS, está associado a um aumento de morbimortalidade por doenças cardiovasculares, hepáticas e câncer (Kelley et al., 2009; Lee et al., 2017). Ou seja, o prognóstico de indivíduos infectados com o HIV se correlaciona com os níveis de células T CD4 durante todo o acompanhamento clínico (Bishop et al., 2016). Em nosso estudo foi acompanhado a cinética de células T CD4 desde antes do uso da terapia antirretroviral (*baseline*) até o último exame realizado no momento da coleta dos dados. Foi realizado vários recortes no tempo e em diferentes *baselines* para análise do acompanhamento de T CD4. Vários estudos apontam que quanto mais cedo o início da terapia antirretroviral melhor será a manutenção e recuperação de células T CD4 ao longo da vida do indivíduo com HIV. Um estudo destacou o fato de uma melhor recuperação destas células nos primeiros seis meses de terapia antirretroviral (2030 céls/μL por mês) e com uma diminuição importante aos dois anos de tratamento

(ganho mensal de 510 céls/ $\mu$ L) e após os quatro anos de tratamento um ganho mensal de 25 céls/ $\mu$ L (Corbeau; Reynes, 2011).

Realizamos uma replicação desta análise em nossa amostra e foi observado resultados bem próximos ao destacado por Corbeau e Reynes., 2011. Em nosso estudo identificamos que os primeiros seis meses de terapia antirretroviral foram responsáveis por um ganho exponencial de 20 céls/ $\mu$ L ao mês de células T CD4, com uma diminuição deste ganho aos dois anos para 10 céls/ $\mu$ L e aos sete anos de tratamento para três céls/ $\mu$ L. Um subconjunto de indivíduos que não atingem uma contagem ideal de células T CD4 até o ano quatro exibem evidências de um platô e podem não ser capazes de atingir uma contagem normal de células T CD4. Esses indivíduos provavelmente permanecem em risco de desenvolver eventos relacionados à AIDS (Kelley et al., 2009). Como destacado por outro estudo a recuperação de células T CD4 tem uma característica de ser rápida e eficaz nos primeiros três a seis meses de tratamento seguido por uma segunda fase gradual de aumento destas células, entretanto um platô nesta progressão ocorre por volta de quatro a seis anos após o início da terapia antirretroviral (Lee et al., 2017).

Um aumento significativo de células T CD4 é observado durante o primeiro ano de terapia antirretroviral, entretanto em *baselines* com resultados inferiores a 200 céls/ $\mu$ L há um platô na contagem destas células mais baixo e isso sugere que esperar para iniciar terapia antirretroviral com contagens de células T CD4 mais baixas resulta na não recuperação imune a níveis desejáveis (Shivakoti et al., 2019). A amostra de nosso estudo apresentou um ganho médio anual de 137 céls/ $\mu$ L de T CD4, uma pesquisa com dados semelhantes destacou que um ganho médio  $> 100$  céls/ $\mu$ L/ano de células T CD4 prediz melhores resultados clínicos. Vários mecanismos são responsáveis pelo aumento de T CD4 *naive*, primeiro o adequado funcionamento do timo que é responsável pela produção destas células e correção da meia vida de células T, segundo a proliferação homeostática das células T CD4 residuais e em terceiro a extensão da meia vida de T CD4, este último é um mecanismo responsável por sustentar o número de células T CD4 *naive* em indivíduos com idade avançada nos quais a produção é prejudicada (Corbeau; Reynes, 2011).

Sob outra perspectiva da análise da cinética de células T CD4, foi observado que pacientes que iniciaram a terapia antirretroviral com *baseline*  $< 200$  céls/ $\mu$ L, pois mesmo apresentando um aumento exponencial da *baseline* até o ano sete de tratamento (ganho de 400 céls/ $\mu$ L), estes indivíduos não foram capazes de alcançar

o valor mínimo ideal de 500 céls/ $\mu$ L de T CD4, valor comumente utilizado para definição de recuperação imune. Dados semelhantes encontrados em outros estudos destacam para pacientes que atrasam a terapia até que a contagem de células T CD4 diminua para  $< 200$  céls/ $\mu$ L, podem nunca atingir contagem  $> 350$  céls/ $\mu$ L, mesmo após cinco anos de eficácia terapia (Lundgren et al., 2015; Sempa et al., 2019). Em outro estudo, foi identificado que apenas os pacientes com *baseline* de T CD4  $> 350$  céls/ $\mu$ L retornaram a normalização destas células até oito anos sob terapia antirretroviral (Manaye et al., 2020).

O aumento na contagem de T CD4 nos primeiros anos pós tratamento está relacionado a algumas possibilidades tais como: número de T CD4 préinfecção, redistribuição destas células dos tecidos linfóides para o sangue periférico (Manaye et al., 2020). A recuperação subótima de T CD4 está associado a baixa contagem de T CD4 préterapia antirretroviral bem como desequilíbrio na razão de T CD4/CD8 durante o tratamento (Handoko et al., 2020). Dependendo do mecanismo para esses resultados imunológicos subótimos, novas abordagens terapêuticas podem ser necessárias para restaurar a imuno-competência nestes indivíduos (Kelly et al., 2016). Além disso, após os primeiros anos sob terapia antirretroviral ocorre uma redução natural na contagem de células T CD4 e os fatores que podem estar envolvidos são: envelhecimento leva a um declínio de longo prazo no sistema imune, involução do timo e a própria infecção a longo prazo do HIV (Briceño et al., 2020; Manaye et al., 2020).

A média geral da *baseline* de células T CD4 na população de nosso estudo foi de 322 céls/ $\mu$ L, uma média considerada adequada, entretanto 34,5% dos participantes apresentaram média de *baseline* de 94 céls/ $\mu$ L. Esta característica (*baseline*  $< 200$  céls/ $\mu$ L) enfrentada por alguns indivíduos levou ao não alcance de 500 céls/ $\mu$ L até o ano sete sob terapia antirretroviral. Como já demonstrado em outros estudos, a má recuperação de T CD4 ( $< 500$  céls/ $\mu$ L) está diretamente associado a contagem de T CD4 nadir e *baseline* (Handoko et al., 2020; Manaye et al., 2020). Outro ponto a ser destacado em nosso estudo foi o fato de indivíduos que iniciaram a terapia antirretroviral com *baseline*  $< 200$  céls/ $\mu$ L apresentaram maior ganho de células T CD4 ao longo do tempo que indivíduos que entraram com *baseline*  $> 500$  céls/ $\mu$ L (401 vs 8 céls/ $\mu$ L). Estudos prévios destacaram que indivíduos que iniciaram a terapia antirretroviral com T CD4 nadir mais baixo apresentaram uma maior recuperação de T CD4 pósterapia antirretroviral (Fatti et al., 2014; Kulkarni et al.,

2011). Já outros trabalhos apontaram que indivíduos que iniciam a terapia antirretroviral com T CD4 basal mais alta há uma contagem maior de células T CD4 pós-terapia antirretroviral, independente de outras variáveis (Handoko et al., 2020; Roul et al., 2018; SALVADOR, 2018).

A recomendação universal para o início precoce da terapia antirretroviral como estratégia em otimizar os resultados do tratamento representou avanços significativos (Darraj et al., 2018). A Organização Mundial da Saúde recomenda o início da terapia antirretroviral independente da contagem de células T CD4, entretanto um limite de tolerância de 350 céls/ $\mu$ L ou decisão baseada no estágio clínico da doença são comumente realizados na prática (Merci et al., 2017; WHO, 2017a). Corroborando com estes dados, observamos em nosso estudo que a indicação de iniciar a terapia antirretroviral antes de uma imunossupressão grave, favorece a recuperação imunológica. Foi observado uma diferença na recuperação de células T CD4 entre um grupo de pacientes com imunossupressão grave e outro grupo com contagem de T CD4 > 200 céls/ $\mu$ L sob terapia antirretroviral (Merci et al., 2017).

Em decorrência da depleção de células T CD4, o tempo entre o diagnóstico clínico e o início da terapia antirretroviral pode determinar o curso da doença. A partir desta particularidade, foi identificado que o período entre a descoberta da doença e o início do tratamento apresentou uma média de nove meses. Cuidados cruciais devem ser administrados a populações no qual tendem a iniciar o tratamento em contagem de células T CD4 mais baixas, devido a um processo induzido pelo próprio vírus, há a inibição de produção de novas células pelos órgãos linfóides primários e destruição periférica de células T CD4, fatores que levam a falha imunológica (Andrade-Santos et al., 2019; Means et al., 2016).

Uma restauração transitória e espontânea da contagem de células T CD4 ocorre após o início da terapia antirretroviral, o início do esquema terapêutico parece restaurar a taxa de produção normal de células T e meia vida dentro dos primeiros quatro meses de tratamento (Le et al., 2013). Outro estudo avaliou o impacto do diagnóstico e tratamento tardio sobre o prognóstico. Foi observado que indivíduos que iniciam o tratamento tardio apresentam menor número de células T CD4 (< 200 céls/ $\mu$ L) e apresentam uma perda de dez anos na expectativa de vida. Por outro lado, para indivíduos que iniciam a terapia antirretroviral com T CD4 > 350 céls/ $\mu$ L apresentam expectativa de vida similar à da população geral (May et al., 2014). O início de terapia antirretroviral durante um intervalo de declínio de T CD4 é associado

a falha imune, sugerindo que o momento estratégico do início da terapia antirretroviral deve considerar não apenas a *baseline*, mas também a dinâmica da recuperação destas células pré-terapia antirretroviral (Handoko et al., 2020).

A terapia antirretroviral é definida como um tratamento que inclui três medicamentos antiretrovirais, a depender do local geográfico, acessibilidade, profissional e estágio clínico da infecção pelo HIV, o esquema terapêutico pode se apresentar de diversas formas. Responsável por suprimir a função das células progenitoras na infecção pelo HIV, permitindo a produção de linfócitos T *naive* (Viard et al., 2001a). Devido a poucos dados existentes sobre a influência da terapia antirretroviral na recuperação de células T CD4, em nosso estudo hipotetizamos se os esquemas terapêuticos mais utilizados em nossa amostra influenciariam a reconstituição imune. O esquema AZT/3TC/EFZ nos chamou a atenção por ainda ser administrado em 28% de nossa amostra. Na análise multivariada identificamos que indivíduos que utilizam este esquema há uma perda em média de 72 céls/ $\mu$ L de T CD4 quando comparados aos que fazem uso de outro esquema terapêutico. Em um estudo com 1539 indivíduos apontou que regimes terapêuticos associados ao AZT apresentam maior falha imune e menor supressão viral quando comparado a regimes com o TDF (Labhardt et al., 2015). Alguns estudos têm demonstrado que o AZT é um inibidor de células progenitoras hematopoiéticas por ser tóxico às mesmas, dificultando a recuperação dos valores de células T CD4 (MacArthur et al., 2006). Índícios de tolerabilidade a curto prazo com o uso de AZT esta relacionado ao agravamento da anemia, que é associado a contagem de T CD4 e carga viral (Moyle et al., 2004; Zhou et al., 2012). Um estudo com 70 mil indivíduos na África do Sul identificou que indivíduos sob o regime AZT apresentaram menor recuperação de células T CD4 quando comparados a indivíduos que estavam sob outros regimes terapêuticos, em média uma diferença de 16 céls/ $\mu$ L ao primeiro ano de tratamento e 56 céls/ $\mu$ L ao quinto ano de terapia antirretroviral (Wandeler et al., 2013). Razões para a associação do AZT com o comprometimento da recuperação imune estaria relacionado à supressão da medula óssea causada pelo AZT, prejudicando a produção de novas células T CD4 (Alzate Angel; Duque Molina; García García, 2017).

Além do mais, regimes baseados em AZT foram associados a maiores reações adversas a medicamentos e maior abandono ao tratamento em comparação com outros esquemas terapêuticos (Liu et al., 2018; Velen et al., 2013). O efeito clínico do AZT é sistêmico prejudicando inclusive a mitocôndria dos músculos esqueléticos

que leva a miopatia, lipoatrofia, acidose láctica e efeitos como insônia, náuseas, dores de cabeça severa e em altas doses a convulsões (Lanman et al., 2019). Indivíduos sob esquemas terapêuticos que favorecem a evasão do tratamento são mais propensos ao efeito rebote da carga viral. A escolha por uma terapia eficaz reduz drasticamente o risco das complicações classicamente definidas pela AIDS, a principal limitação é a incapacidade de restaurar totalmente a imuno-competência (Kelly et al., 2016).

Em relação à carga viral vários estudos demonstraram que esquemas terapêuticos com a utilização de AZT podem ser menos eficazes na supressão do HIV quando comparados a outros esquemas com TDF e DTG (ARRIBAS et al., 2008; LABHARDT et al., 2015; SCARSI et al., 2015; SHET et al., 2015). Em contraste, um estudo com 5500 indivíduos ao comparar os esquemas TDF/NVP e AZT/NVP, o que estavam sob o regime TDF/NVP apresentaram maior falha imune e descontinuação do tratamento dos que os que estavam sob AZT/NVP (Scarsi et al., 2015).

A indicação do Ministério da Saúde pela substituição de regimes contendo TDF e AZT pelo uso de DTG em indivíduos sob tratamento *naïve* e/ou para aqueles em que há a indicação a depender da condição clínica e interesse do paciente, proporciona melhor adesão e resposta ao tratamento (Ministério da Saúde, 2018). Atualmente, é o tratamento de primeira escolha recomendado pela Organização Mundial da Saúde, devido ao seu poder efetivo na supressão viral e melhor adesão. Em nosso estudo não encontramos resultados consistentes quanto ao uso de DTG na resposta imune, colaborando com vários estudos (Blanco; Alejos; Moreno, 2018, 2020; Weber et al., 2018). Um estudo identificou que o Dolutegravir interfere na respiração e proliferação celular de linfócitos T CD4 (Korencak et al., 2019). Outros estudos com o intuito de identificar a relação do uso de DTG na reconstituição imune não tiveram resultados consistentes na recuperação imune além da semana 96 sob terapia antirretroviral, demonstraram que o uso de EFZ foi mais eficaz após esse período (Blanco; Alejos; Moreno, 2018, 2020). Embora os fatos apresentados acima vão contra ao que a Organização Mundial da Saúde recomenda, regimes contendo inibidores de integrase foram associados a taxas significativamente mais baixas de evasão e modificação do tratamento e mostraram ser superiores em comparação aos regimes baseados em inibidores de protease em termos de durabilidade na supressão viral (Stecher et al., 2020).

Estudos de associação genética com base na população são uma ferramenta poderosa na identificação de genes implicados em muitas doenças complexas e que têm grande impacto na saúde pública (Namipashaki; Razaghi-Moghadam; Ansari-Pour, 2015). O presente estudo realizou análise de quatro polimorfismos em quatro genes candidatos (*DRD2*, *DRD3*, *DRD4* e *SLC6A3*) selecionados de acordo com critérios funcionais e em conjunto com fatores clínicos.

Evidências provenientes de neuroimagem identificaram que o SNP *rs1800497* é um polimorfismo funcional, influenciando a expressão do gene *DRD2* (Cordeiro; Vallada, 2014). Em um estudo com indivíduos saudáveis e até o momento, o único acerca da influência de polimorfismos em genes de receptores dopaminérgicos identificou que o SNP *rs1800497* localizado em uma região codificadora do gene *DRD2* é funcionalmente ativo em linfócitos T (Cosentino et al., 2015). Neste trabalho, foram calculadas as frequências alélicas e genotípicas para o SNP *rs1800497* e, como esperado, as proporções encontradas para este polimorfismo concordaram com a literatura, com o alelo G (0,663%) do gene *DRD2*, o mais frequente (Cordeiro; Vallada, 2014; Michalczyk et al., 2020). Uma vez que a homeostase imune (equilíbrio entre linfócitos Th17 e linfócitos T reguladores) é regulada principalmente por fatores dependentes de cAMP e de PKA, sabe-se que os alelos do gene *DRD2* são associados a um menor número ou expressão de receptores D2, e este receptor tem o papel de inibir a adenilato ciclase de estimular a produção de cAMP, inativando a PKA e conseqüentemente causando um desequilíbrio na homeostase imune (Beaulieu; Espinoza; Gainetdinov, 2015; Cosentino et al., 2018; Gaskill et al., 2013). Em um estudo prévio realizado com indivíduos saudáveis, identificaram que receptores do tipo D2 não influenciaram na contagem de células T CD4 (Cosentino et al., 2018). O número de linfócitos circulantes pode ser afetado por duas situações distintas: primeiro na medula óssea durante o processo hematopoiético e segundo no sistema periférico pela sobrevivência celular e apoptose no qual o HIV está diretamente relacionado. Além disso evidências apontam que nervos adrenérgicos na liberação de noradrenalina e dopamina afetaria a sobrevivência de células hematopoiéticas assim como prejudicaria a capacidade de proliferação celular (Cosentino; Marino; Maestroni, 2015). Outro estudo realizado em duas populações distintas (alemã e sul africana) identificou que o SNP *rs1800497* não influenciou o aumento de dopamina no líquido cefalorraquidiano entre indivíduos

infectados e não infectados pelo HIV, assim como não houve diferenças na contagem de T CD4 e carga viral nestas duas populações (Horn et al., 2017).

Estudos indicaram que o gene *DRD3* favorece tanto a ativação de células T quanto o estímulo do fenótipo inflamatório Th1, auxiliando na diferenciação de células T CD4 (González et al., 2013; Kuo et al., 2018). Na análise da frequência alélica e genotípica para a variante genética *rs6280* no gene *DRD3*, o alelo C (Glicina) foi o de maior frequência (56,7%), discordando com o encontrado na literatura (Gupta et al., 2011). O alelo C do gene *DRD3* possui uma frequência relativamente menor na população geral se comparados com a frequência encontrada em nossa amostra (Belmont et al., 2005). Contudo, este alelo é encontrado em maior abundância em uma população africana (Belmont et al., 2005) e uma possível explicação seria de que nossa amostra provém de uma população miscigenada, localizada em uma região com o maior número de indivíduos negros auto declarados (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010). Outra possível justificativa seria o fato de que essas frequências sejam calculadas com uma população maior e mais representativas, ou por terem sido coletados ao acaso, diferente de nosso estudo no qual todos os indivíduos foram selecionados por apresentarem o diagnóstico de HIV. Estudos destacaram que o alelo C apresenta maior afinidade de ligação à dopamina que por sua vez estimula a resposta intracelular e a sinalização da PK comparado com indivíduos que apresentam o alelo T (Jeanneteau et al., 2006). Entretanto, em nossas análises não foi identificado associação desta variante genética com a contagem de células T CD4. Nossos resultados corroboram com os achados por Horn et al (2017), que também não encontraram associação entre estes parâmetros. Este mesmo estudo apontou que o polimorfismo *rs6280* não influenciou no aumento de dopamina no líquido cefalorraquidiano entre indivíduos infectados e não infectados pelo HIV, assim como não houve diferenças na contagem de carga viral (Horn et al., 2017). Um estudo inédito de associação de polimorfismos em receptores dopaminérgicos com a contagem de células T CD4 apontou que gene *DRD3* é funcionalmente ativo em linfócitos T, entretanto não influenciou significativamente a contagem de células T CD4 (Cosentino et al., 2015, 2018). Estudos apontaram que a expressão de *DRD3* em células T CD4 totais, de memória e efectoras estavam significativamente reduzidas, indicando regulação negativa da expressão de *DRD3* (Elgueta et al., 2019).

Na análise da frequência alélica e genotípica para a variante genética *rs1800955* do gene *DRD4*, foi identificado em nossa população uma predominância

do alelo T (57,9%), colaborando com a literatura (Abrahams et al., 2019). Na associação da variante genética com a recuperação de células T CD4 não encontramos influência significativa na contagem de células T CD4, colaborando com outros estudos que identificaram uma expressão reduzida do receptor do tipo D4 em todos as subpopulações de leucócitos, não apresentando impacto no número destas células (Boneberg et al., 2006).

Outro gene importante do sistema dopaminérgico é o *SLC6A3* do transportador de dopamina. Uma vez que a expressão deste gene tenha sido observada em leucócitos (Liu et al., 2013), quaisquer variâncias no gene poderiam alterar e ou contribuir com a contagem de células T CD4. Na frequência alélica e genotípica identificamos que o alelo C foi o mais predominante em nossa amostra com 81,3%, de acordo com a literatura (Tzeng et al., 2015). A função e expressão do gene *SLC6A3* foi previamente identificado em leucócitos (Marazziti et al., 2010). Outros estudos demonstraram que quaisquer desequilíbrio na concentração de dopamina ocorrido por falha na recaptção, pode aumentar ou inibir a apoptose linfocitária, no qual em baixas concentrações inibe a apoptose e em altas concentrações aumenta a apoptose, podendo favorecer a infecção pelo HIV (Cosentino et al., 2004).

Estudos recentes destacaram os efeitos do HIV no sistema nervoso central, sugerindo que o vírus danifica e/ou desregula o sistema dopaminérgico nesta região (Gaskill et al., 2017). Estudos prévios associaram o aumento da replicação do HIV com a desregulação da DAT, de modo que indivíduos com maiores níveis de dopamina podem apresentar risco elevado de infecção do HIV e progressão da doença devido a uma replicação inicial mais rápida do vírus. Este fator estaria relacionado a inibição da proteína Tat do HIV que media a ligação ao sítio alostérica em DAT e não por interação com o sítio de captação de dopamina (Yuan et al., 2015; Zhu; Ananthan; Zhan, 2018). Até o presente momento não há estudos que abordem a associação do polimorfismo *rs27072* no gene *SLC6A3* com a recuperação imune e ou influência na cinética de T CD4. Em nossas análises não foi identificado associação estatisticamente significativa entre o SNP *rs27072* com a contagem de células T CD4. Este trabalho realizou a análise de quatro polimorfismos cujos efeitos atuariam como fatores somatórios aos efeitos da terapia antirretroviral na recuperação de células T CD4. Entretanto, nossos resultados não apontaram associações estatisticamente significativas entre os polimorfismos em receptores tipo D2: *DRD2: rs1800497*, *DRD3:*

*rs6280*, *DRD4: rs1800955* e no gene *SLC6A3: rs27072* na influência da contagem de células T CD4.

Uma etapa essencial de controle de qualidade em estudos de associação é a realização da análise do equilíbrio de HardyWeinberg. Todos os polimorfismos neste estudo encontraram-se de acordo com o equilíbrio de HardyWeinberg. Segundo o equilíbrio de HardyWeinberg as proporções genótípicas permanecem inalteradas e em equilíbrio entre as gerações, quando não há fatores evolutivos envolvidos tais como mutações, migrações, deriva genética e seleção natural. Se não há mudança dos alelos e do genótipo da população ao longo do tempo entende-se que esta população se encontra em equilíbrio de HardyWeinberg. Desvios no equilíbrio também podem ocorrer devido a problemas na genotipagem, viés de seleção e estratificação populacional, quando há seleção da amostra em populações muito diferentes e tamanhos desiguais (Namipashaki; Razaghi-Moghadam; Ansari-Pour, 2015). Porém, realizamos a reanálise da genotipagem aleatoriamente em 10% da amostra e não identificamos resultados conflitantes.

Estudos de coorte em uma população não aparentada servem como base para a análise de associação genética com o objetivo de encontrar alelos predisponentes a doenças na população, possibilitando uma abordagem mais prática e de poder estatístico. Para a execução do estudo de associação primário, foi adotado o estudo de associação de coorte pois embora estudos de caso e controle e estudos de associação genética serem referência para a epidemiologia, estão propensos a estratificação da população, o que pode levar a resultados tendenciosos ou espúrios (Cardon; Palmer, 2003).

Alterações no fenótipo podem ser influenciados pela característica da população estudada, neste caso brasileira miscigenada de forma que o poder de detectar associação pode ser reduzido. Nossa amostra localizada no interior da Bahia apresenta uma característica miscigenada de pessoas advindas de outros estados (região nordeste e sul do país) e isso foi possível por meio de um processo de migração que vem ocorrendo na região desde a década de 80. Uma vez que Barreiras apresenta em sua predominância uma população parda seguida de branca, um possível viés acerca da estratificação populacional poderia ser abordado.

Com o objetivo de identificar possível associação genética com o fenótipo, foi ampliado a varredura de nossas análises com a noção de epistasia, na qual a interação de um marcador sobre o outro pode contribuir na constituição do fenótipo.

Múltiplos genes de pequeno efeito podem influenciar características complexas e distúrbios comuns. Na análise do fenótipo, o poder estatístico pode ser melhorado se compararmos os extremos de características quantitativas, estudando toda a distribuição. Em estudos de caso controle há dicotomização desta mesma distribuição, diminuindo o poder estatístico (Plomin; Haworth; Davis, 2009). A estratégia de análise de interação gênica foi por regressão linear, entretanto este método pode não incluir as diversas possibilidades de interação biológica, para isso outros modelos podem ser mais vantajosos quando se fala em epistasia (Motsinger; Ritchie, 2006).

## 6. CONCLUSÃO

Nosso estudo primário é, ao que sabemos, o primeiro conduzido a investigar a associação entre polimorfismos do sistema dopaminérgico e a recuperação de linfócitos T CD4 em pessoas vivendo com HIV. Os achados indicam que variáveis clínicas e epidemiológicas constituem preditores úteis da reconstituição imunológica; contudo, para elucidar o papel da variabilidade genética interindividual nesse processo, são necessários estudos farmacogenéticos adicionais, envolvendo um espectro mais amplo de polimorfismos, amostras maiores e validação em coortes independentes.

No estudo secundário, identificamos que, embora haja numerosos trabalhos sobre HIV e polimorfismos genéticos, a maioria concentra-se na supressão viral, e não na reconstituição imune. Entre aqueles que avaliam a recuperação de linfócitos T CD4, a heterogeneidade metodológica nas definições de desfechos, nos pontos de corte de T CD4, nos intervalos de seguimento e nas abordagens analíticas, dificulta a comparabilidade entre estudos e limita o aprofundamento das inferências.

Em conjunto, esses resultados sustentam a necessidade de agendas de pesquisa que integrem marcadores clínicos e epidemiológicos a painéis genômicos e farmacogenômicos, com padronização dos desfechos de reconstituição imune, a fim de orientar estratégias de medicina de precisão na terapia antiretroviral. Investigações longitudinais multicêntricas, com adequada representação das diferentes ancestralidades da população brasileira, bem como estudos funcionais que conectem variantes dopaminérgicas a vias neuroimune e avaliem interações gene/fármaco e gene/ambiente, serão cruciais para traduzir achados genéticos em benefício clínico

### **Limitações:**

Nossa análise foi retrospectiva utilizando dados observacionais clínicos, foram excluídos vários pacientes de nossa amostra por inconsistência dos dados nos prontuários, e dificuldade na leitura das informações. Este estudo é o primeiro trabalho que associa polimorfismos do sistema dopaminérgico com a reconstituição imune em uma população com HIV, evidentemente, mais estudos são necessários, principalmente para validar os resultados obtidos. Entretanto, nossos resultados podem ter sofrido com a insuficiência do tamanho amostral, uma vez que quanto maior a amostra menor é o risco de um resultado falso negativo. Nossa amostra é representada por uma população que utiliza o serviço de saúde público e que é

atendida em um local de referência para toda a região oeste da Bahia. Indivíduos que não se enquadram nestas características não participaram deste estudo. Por fim, outra limitação importante a ser destacada é a recomendação recente da Organização Mundial da Saúde do início imediato da terapia antirretroviral independente da contagem de células T CD4 em indivíduos diagnosticados com o HIV. Esta mudança de estratégia iniciada no ano de 2013 pode ter contribuído tanto com os diferentes métodos de recuperação imune encontrados nos estudos, quanto para a escassez de publicações acerca da relação de polimorfismos em receptores dopaminérgicos

## 7. REFERENCIAS

ABRAHAMS, Brett S.; GESCHWIND, Daniel H. **Advances in autism genetics: On the threshold of a new neurobiology.** *Nature Reviews Genetics*, 2008.

ABRAHAMS, Shameemah *et al.* Unravelling the interaction between the DRD2 and DRD4 genes, personality traits and concussion risk. **BMJ Open Sport and Exercise Medicine**, 2019.

ADOLPH, Madison B.; ARA, Anjuman; CHELICO, Linda. APOBEC3 Host Restriction Factors of HIV-1 Can Change the Template Switching Frequency of Reverse Transcriptase. **Journal of Molecular Biology**, 2019.

AGRATI, Chiara *et al.* Myeloid derived suppressor cells expansion persists after early art and may affect CD4 T cell recovery. **Frontiers in Immunology**, 2019.

AHUJA, Sunil K. *et al.* NIH Public Access. v. 14, n. 4, p. 413–420, 2009.

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. **Department of Health and Human Services**, p. 298, 2018.

AKLILLU, Eleni *et al.* CCL3L1 copy number, HIV load, and immune reconstitution in sub-Saharan Africans. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 1–10, 2013.

ALDRETE, Sol *et al.* CD4 rate of increase is preferred to CD4 threshold for predicting outcomes among virologically suppressed HIV-infected adults on antiretroviral therapy. **PLOS one**, v. 15, n. 1, p. 1–16, 2020.

AL-MAWALI, Adhra *et al.* Lymphocyte subsets: Reference ranges in an age- and gender-balanced population of Omani healthy adults. **Cytometry Part A**, 2013.

ALZATE ANGEL, Juan Carlos; DUQUE MOLINA, Marcela María; GARCÍA GARCÍA, Héctor Iván. **Zidovudine/Lamivudine vs. Abacavir/Lamivudine vs. Tenofovir/Emtricitabine in fixed-dose combinations as initial treatment for HIV patients: A systematic review and network meta-analysis.** *Colombia Medica*, 2017.

AMENTA, Francesco *et al.* Identification of dopamine plasma membrane and vesicular transporters in human peripheral blood lymphocytes. **Journal of Neuroimmunology**, 2001.

AN, Ping *et al.* A Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -Inducible Promoter Variant of Interferon- $\gamma$  Accelerates CD4 + T Cell Depletion in Human Immunodeficiency Virus-1-Infected Individuals . **The Journal of Infectious Diseases**, v. 188, n. 2, p. 228–231, 2003.

ANDRADE-SANTOS, José Leandro *et al.* IL18 gene polymorphism and its influence on CD4+ T-cell recovery in HIV-positive patients receiving antiretroviral therapy. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 75, n. May, p. 6–11, 2019.

ARCE-SILLAS, Asiel *et al.* Expression of Dopamine Receptors in Immune Regulatory Cells. **NeuroImmunoModulation**, v. 26, n. 3, p. 159–165, 2019.

ARREOLA, Rodrigo *et al.* Immunomodulatory Effects Mediated by Dopamine. **Journal of Immunology Research**, v. 2016, 2016.

ARRIBAS, Jose R. *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-Week analysis. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, 2008.

BADER, J. *et al.* Correlating HIV tropism with immunological response under combination antiretroviral therapy. **HIV Medicine**, 2016.

BAKER, Jason V. *et al.* Poor initial CD4+ recovery with antiretroviral therapy prolongs immune depletion and increases risk for AIDS and non-AIDS diseases. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, 2008.

BANDERA, Alessandra *et al.* The NLRP3 inflammasome is upregulated in HIV-infected antiretroviral therapy-treated individuals with defective immune recovery. **Frontiers in Immunology**, 2018.

BEAULIEU, Jean Martin; ESPINOZA, Stefano; GAINETDINOV, Raul R. Dopamine receptors - IUPHAR review 13. **British Journal of Pharmacology**, 2015.

BELMONT, John W. *et al.* A haplotype map of the human genome. **Nature**, 2005.

BISHOP, Johnathon Drake *et al.* CD4 Count Recovery After Initiation of Antiretroviral Therapy in Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus. **American Journal of the Medical Sciences**, v. 352, n. 3, p. 239–244, 2016.

BLANCO, J. R.; ALEJOS, B.; MORENO, S. Impact of dolutegravir and efavirenz on immune recovery markers: results from a randomized clinical trial. **Clinical Microbiology and Infection**, 2018.

BLANCO, Jose Ramón *et al.* Combined effect of sex and age in response to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. **Antiviral Therapy**, 2017.

BLANCO, Jose Ramon; ALEJOS, Belen; MORENO, Santiago. Immune recovery markers in a double blind clinical trial comparing dolutegravir and raltegravir based regimens as initial therapy (SPRING-2). **PLoS ONE**, 2020.

BOGNER, Johannes R. *et al.* Association of highly active antiretroviral therapy failure with chemokine receptor 5 wild type. **HIV Medicine**, v. 5, n. 4, p. 264–272, 2004.

BONEBERG, Eva Maria *et al.* D3 dopamine receptor mRNA is elevated in T cells of schizophrenic patients whereas D4 dopamine receptor mRNA is reduced in CD4+-T cells. **Journal of Neuroimmunology**, 2006.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manejo da infecção pelo hiv em adultos**. [S.l.: S.n.].

BRENNAN, Alana T. *et al.* The interplay between CD4 cell count, viral load suppression and duration of antiretroviral therapy on mortality in a resource-limited setting. **Tropical Medicine and International Health**, 2013.

BRICEÑO, Olivia *et al.* Associations between recent thymic emigrants and CD4+ T-cell recovery after short-term antiretroviral therapy initiation. **AIDS**, 2020.

BRITO, Ana Maria de; CASTILHO, Euclides Ayres de; SZWARCOWALD, Célia Landmann. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 2001.

BRUMME, Zabrina L. *et al.* Effects of Human Leukocyte Antigen Class I Genetic Parameters on Clinical Outcomes and Survival after Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 195, n. 11, p. 1694–1704, 2007.

BUI, John K. *et al.* Proviruses with identical sequences comprise a large fraction of the replication-competent HIV reservoir. **PLoS Pathogens**, 2017.

CAPRIOTTI, Teri. hiv\_aids\_\_an\_update\_for\_home\_healthcare\_clinicians.2. nov. 2018.

CARDON, Lon R.; PALMER, Lyle J. **Population stratification and spurious allelic association.** **Lancet**, 2003.

CASTELLANO, Paul; PREVEDEL, Lisa; EUGENIN, Eliseo A. HIV-infected macrophages and microglia that survive acute infection become viral reservoirs by a mechanism involving Bim. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–16, 2017.

CDC. Announcement : Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis after Sexual, Injection-Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV — United States, 2016. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, 2016.

CENDERELLO, Giovanni; DE MARIA, Andrea. **Discordant responses to cART in HIV-1 patients in the era of high potency antiretroviral drugs: Clinical evaluation, classification, management prospects.** **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, 2016.

CHAN, Denise Pui Chung *et al.* BMJ Open association of immune recovery with hyperlipidaemia and apolipoprotein gene polymorphisms following highly active antiretroviral therapy in a cohort of Chinese HIV patients. **BMJ Open**, v. 6, n. 4, 2016.

CHUN, Tae Wook; MOIR, Susan; FAUCI, Anthony S. **HIV reservoirs as obstacles and opportunities for an HIV cure.** **Nature Immunology**, 2015.

CHURCHILL, Melissa J. *et al.* HIV reservoirs: What, where and how to target them. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, n. 1, p. 55–60, 2015.

COELHO, Antonio V. C. *et al.* Antiretroviral therapy immunologic non-response in a Brazilian population: association study using pharmaco- and immunogenetic markers. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, n. 5, p. 392–401, 2018.

CONTRERAS, Francisco *et al.* Dopamine Receptor D3 Signaling on CD4 + T Cells Favors Th1- and Th17-Mediated Immunity . **The Journal of Immunology**, 2016.

CORBEAU, Pierre; REYNES, Jacques. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: The new challenge in HIV-1 infection. **Blood**, v. 117, n. 21, p. 5582–5590, 2011.

CORDEIRO, Quirino; VALLADA, Homero. Association study between the Taq1A (rs1800497) polymorphism and schizophrenia in a Brazilian sample. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, 2014.

COSENTINO, Marco *et al.* Endogenous catecholamine synthesis, metabolism, storage and uptake in human neutrophils. **Life Sciences**, 1999.

COSENTINO, Marco *et al.* Dopaminergic modulation of oxidative stress and apoptosis in human peripheral blood lymphocytes: Evidence for a D1-like receptor-dependent protective effect. **Free Radical Biology and Medicine**, 2004.

COSENTINO, Marco *et al.* Human CD4+CD25+ regulatory T cells selectively express tyrosine hydroxylase and contain endogenous catecholamines subserving an autocrine/paracrine inhibitory functional loop. **Blood**, v. 109, n. 2, p. 632–642, 2007.

COSENTINO, Marco *et al.* Influence of dopamine receptor gene polymorphisms on circulating T lymphocytes: A pilot study in healthy subjects. **Human Immunology**, v. 76, n. 10, p. 747–752, 2015.

COSENTINO, Marco *et al.* cAMP levels in lymphocytes and CD4+ regulatory T-cell functions are affected by dopamine receptor gene polymorphisms. **Immunology**, v. 153, n. 3, p. 337–341, 2018.

COSENTINO, Marco; MARINO, Franca. **Adrenergic and dopaminergic modulation of immunity in multiple sclerosis: Teaching old drugs new tricks?** **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, 2013.

COSENTINO, Marco; MARINO, Franca; MAESTRONI, Georges J. M. **Sympathoadrenergic modulation of hematopoiesis: A review of available evidence and of therapeutic perspectives.** **Frontiers in Cellular Neuroscience**, 2015.

DARRAJ, Majid *et al.* Rapid CD4 decline prior to antiretroviral therapy predicts subsequent failure to reconstitute despite HIV viral suppression. **Journal of Infection and Public Health**, v. 11, n. 2, p. 265–269, 2018.

DE PAULA, Hury Hellen Souza *et al.* Reduction of inflammation and T cell activation after 6 months of cART initiation during acute, but not in early chronic HIV-1 infection. **Retrovirology**, 2018.

DEEKS, Emma D. Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection. **Drugs**, 2018.

DEEKS, Steven G. *et al.* HIV infection - Disease primer article. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. October, p. 15035, 2015.

DELOBEL, Pierre *et al.* Naïve T-Cell Depletion Related to Infection by X4 Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Poor Immunological Responders to Highly Active Antiretroviral Therapy. **Journal of Virology**, 2006.

DESSIE, Zelalem G. *et al.* Modelling immune deterioration, immune recovery and state-specific duration of HIV-infected women with viral load adjustment: Using parametric multistate model. **BMC Public Health**, 2020.

DOITSH, Gilad *et al.* Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. **Nature**, 2014.

EL-BEELI, Marah *et al.* HLA-A68 and HLA-B15 alleles correlate with poor immune response among AIDS patients on combined antiretroviral therapy. **Human Immunology**, v. 77, n. 6, p. 490–497, 2016.

ELGUETA, Daniela *et al.* Dopamine receptor D3 expression is altered in CD4+ T-cells from Parkinson's disease patients and its pharmacologic inhibition attenuates the motor impairment in a mouse model. **Frontiers in Immunology**, 2019.

ELLIS, Penelope K.; MARTIN, Willam J.; DODD, Peter J. CD4 count and tuberculosis risk in HIV-positive adults not on ART: A systematic review and meta-analysis. **PeerJ**, 2017.

ENGSIG, Frederik N. *et al.* Long-term mortality in hiv patients virally suppressed for more than three years with incomplete cd4 recovery: A cohort study. **BMC Infectious Diseases**, 2010.

ERIKSTRUP, Christian *et al.* Reduced mortality and CD4 cell loss among carriers of the interleukin-10 -1082G allele in a Zimbabwean cohort of HIV-1-infected adults. **Aids**, v. 21, n. 17, p. 2283–2291, 2007.

FARBER, Donna L. *et al.* **Immunological memory: Lessons from the past and a look to the future.** **Nature Reviews Immunology**, 2016.

FARHADIAN, Shelli *et al.* HIV and Age Do Not Synergistically Affect Age-Related T-Cell Markers. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, 2018.

FATTI, Geoffrey *et al.* Antiretroviral treatment outcomes amongst older adults in a large multicentre cohort in South Africa. **PLoS ONE**, 2014.

FELLAY, Jacques *et al.* Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: A pharmacogenetics study. **Lancet**, v. 359, n. 9300, p. 30–36, 2002.

FERNANDEZ, Sonia *et al.* Recovery of CD4+ T cells in HIV patients with a stable virologic response to antiretroviral therapy is associated with polymorphisms of interleukin-6 and central major histocompatibility complex genes. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 41, n. 1, p. 1–5, 2006.

FISCHL, Margaret A. *et al.* The Efficacy of Azidothymidine (AZT) in the Treatment of Patients with AIDS and AIDS-Related Complex. **New England Journal of Medicine**, 1987.

FREED, Eric O. **HIV-1 assembly, release and maturation. Nature Reviews Microbiology**, 2015.

FREITAS, Felipe B. *et al.* Polymorphisms in the IFN $\gamma$ , IL-10, and TGF $\beta$  genes may be associated with HIV-1 infection. **Disease markers**, v. 2015, p. 248571, 2015.

GAARDBO, Julie C. *et al.* Regulatory T cells in HIV-infected immunological nonresponders are increased in blood but depleted in lymphoid tissue and predict immunological reconstitution. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, 2014.

GARCÍA, Marcial *et al.* CD4 recovery is associated with genetic variation in IFN $\gamma$  and IL19 genes. **Antiviral Research**, v. 170, n. February, 2019.

GASKILL, Peter J. *et al.* Drug induced increases in CNS dopamine alter monocyte, macrophage and T cell functions: Implications for HAND. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 8, n. 3, p. 621–642, 2013.

GASKILL, Peter J. *et al.* Dopamine receptor activation increases HIV entry into primary human macrophages. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, p. 1–14, 2014.

GASKILL, Peter J. *et al.* **HIV, Tat and dopamine transmission. Neurobiology of Disease**, 2017.

GILL, Muhammad Shoaib Ali; HASSAN, Sharifah Syed; AHMED, Nafees. Evolution of HIV-1 reverse transcriptase and integrase dual inhibitors: Recent advances and developments. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 179, p. 423–448, 2019.

GIRARD, Alexandre *et al.* Brief Report: A High Rate of  $\beta 7$  + Gut-Homing Lymphocytes in HIV-Infected Immunological Nonresponders is Associated with Poor CD4 T-Cell Recovery during Suppressive HAART. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, 2016.

GOICOECHEA, Miguel *et al.* Determinants of CD4 + T Cell Recovery during Suppressive Antiretroviral Therapy: Association of Immune Activation, T Cell Maturation Markers, and Cellular HIV-1 DNA. **The Journal of Infectious Diseases**, 2006.

GÓMEZ-MORA, Elisabet *et al.* Preserved immune functionality and high CMV-specific T-cell responses in HIV-infected individuals with poor CD4+ T-cell immune recovery. **Scientific Reports**, 2017a.

GÓMEZ-MORA, Elisabet *et al.* Elevated humoral response to cytomegalovirus in HIV-infected individuals with poor CD4+ T-cell immune recovery. **PLoS ONE**, 2017b.

GÓMEZ-MORA, Elisabet *et al.* Impaired CD4 T-cell response to autophagy in treated HIV-1-infected individuals. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, 2017d.

GONZÁLEZ, Hugo *et al.* Dopamine Receptor D3 Expressed on CD4 + T Cells Favors Neurodegeneration of Dopaminergic Neurons during Parkinson's Disease . **The Journal of Immunology**, 2013.

GRANDE, Fedora *et al.* **CCR5/CXCR4 dual antagonism for the improvement of HIV infection therapy.** **Molecules**, 2019.

GREENBLATT, Ruth *et al.* Genetic and clinical predictors of CD4 lymphocyte recovery during suppressive antiretroviral therapy: Whole exome sequencing and antiretroviral therapy response phenotypes. **PLoS ONE**, v. 14, n. 8, p. 1–25, 2019.

GUIHOT, Amélie *et al.* Immune reconstitution after a decade of combined antiretroviral therapies for human immunodeficiency virus. **Trends in Immunology**, v. 32, n. 3, p. 131–137, 2011.

GUPTA, Saurabh *et al.* Dopamine receptor D3 genetic polymorphism (rs6280TC) is associated with rates of cognitive impairment in methamphetamine-dependent men with HIV: Preliminary findings. **Journal of NeuroVirology**, 2011.

GUZMÁN-FULGENCIO, María *et al.* European mitochondrial haplogroups are associated with CD41 T cell recovery in HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 10, p. 2349–2357, 2013.

GUZMÁN-FULGENCIO, María *et al.* IL7RA polymorphisms predict the CD4+ recovery in HIV patients on cART. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 45, n. 11, p. 1192–1199, 2015.

HAAS, David W. *et al.* Immunogenetics of CD4 Lymphocyte Count Recovery during Antiretroviral Therapy: An AIDS Clinical Trials Group Study. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 194, n. 8, p. 1098–1107, 2006.

HABTEWOLD, Abiy *et al.* Long-term effect of efavirenz autoinduction on plasma/peripheral blood mononuclear cell drug exposure and CD4 count is influenced by UGT2B7 and CYP2B6 genotypes among HIV patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, n. 10, p. 2350–2361, 2011.

HALKITIS, Perry; KAPADIA, Farzana; OMPAD, Danielle. Incidence of HIV infection in young gay, bisexual, and other YMSM: The P18 cohort study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, 2015.

HANDOKO, Ryan *et al.* Determinants of suboptimal CD4+ T cell recovery after antiretroviral therapy initiation in a prospective cohort of acute HIV-1 infection. **Journal of the International AIDS Society**, v. 23, n. 9, p. e25585, 2020.

HARTLING, Hans J. *et al.* Polymorphism in interleukin-7 receptor  $\alpha$  gene is associated with faster CD4+ T-cell recovery after initiation of combination antiretroviral therapy. **Aids**, v. 28, n. 12, p. 1739–1748, 2014.

HAYNES, Barton F.; PANTALEO, Giuseppe; FAUCI, Anthony S. Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection. **Science**, 1996.

HORN, Anne *et al.* The dopamine-related polymorphisms BDNF, COMT, DRD2, DRD3, and DRD4 are not linked with changes in CSF dopamine levels and frequency of HIV infection. **Journal of Neural Transmission**, 2017.

HUANG, Yan *et al.* Roles of dopamine receptor subtypes in mediating modulation of T lymphocyte function. **Neuroendocrinology Letters**, 2010.

HUANG, Yan *et al.* Dopamine receptors modulate T lymphocytes via inhibition of cAMP-CREB signaling pathway. **Neuroendocrinology Letters**, 2016.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Tabelas de resultados Censo Demográfico 2010 Características gerais da população , religião e pessoas com deficiência. **Censo Demográfico 2010: Características gerais da população, religião e pessoas com deficiência**, 2010.

ISGRÒ, Antonella *et al.* Altered Clonogenic Capability and Stromal Cell Function Characterize Bone Marrow of HIV-Infected Subjects with Low CD4 + T Cell Counts Despite Viral Suppression during HAART . **Clinical Infectious Diseases**, 2008.

J. SAMBROOK I D. W. RUSSELL. **Molecular cloning : a laboratory manual, III.** [S.l.: S.n.].

JARRIN, Inma *et al.* Does rapid HIV disease progression prior to combination antiretroviral therapy hinder optimal CD4 + T-cell recovery once HIV-1 suppression is achieved? **AIDS**, 2015.

JEANNETEAU, Freddy *et al.* A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 2006.

JUÁREZ OLGUÍN, Hugo *et al.* **The role of dopamine and its dysfunction as a consequence of oxidative stress.** **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2016.

KAUFMANN, Gilbert R. *et al.* Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, 2005.

KAVELAARS, Annemieke *et al.* Changes in innate and acquired immune responses in mice with targeted deletion of the dopamine transporter gene. **Journal of Neuroimmunology**, 2005.

KAZANTSEVA, A. *et al.* The role of dopamine transporter (SLC6A3) and dopamine D2 receptor/ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (DRD2/ANKK1) gene polymorphisms in personality traits. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, 2011.

KELLEY, Colleen F. *et al.* Incomplete peripheral CD4 + cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. **Clinical Infectious Diseases**, 2009.

KELLY, Christine *et al.* Discordant immune response with antiretroviral therapy in HIV-1: A systematic review of clinical outcomes. **PLoS ONE**, v. 11, n. 6, p. 1–21, 2016.

KERESZTURI, Eva *et al.* No direct effect of the -521 C/T polymorphism in the human dopamine D4 receptor gene promoter on transcriptional activity. **BMC Molecular Biology**, v. 7, p. 1–9, 2006.

KHAZAEI, Bahareh *et al.* HIV-1-infected T-cells dynamics and prognosis: An evolutionary game model. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 152, p. 1–14, 2017a.

KHAZAEI, Bahareh *et al.* HIV-1-infected T-cells dynamics and prognosis: An evolutionary game model. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 152, p. 1–14, 2017b.

KIM, Kye Hyung; YI, Jongyoum; LEE, Sun Hee. The CD4 slope can be a predictor of immunologic recovery in advanced HIV patients: A case-control study. **Korean Journal of Internal Medicine**, 2015.

KLEINMAN, Adam J. *et al.* Regulatory T cells as potential targets for HIV cure research. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. APR, p. 1–16, 2018.

KONKEL, Joanne E. *et al.* Transforming Growth Factor- $\beta$  Signaling in Regulatory T Cells Controls T Helper-17 Cells and Tissue-Specific Immune Responses. **Immunity**, v. 46, n. 4, p. 660–674, 2017.

KORENCAK, Marek *et al.* Effect of HIV infection and antiretroviral therapy on immune cellular functions. **JCI Insight**, 2019.

KROEZE, Stefanie *et al.* Suboptimal immune recovery during antiretroviral therapy with sustained HIV suppression in sub-Saharan Africa. **Aids**, v. 32, n. 8, p. 1043–1051, 2018.

KUFA, Tendesayi *et al.* CD4 count recovery and associated factors among individuals enrolled in the South African antiretroviral therapy programme: An analysis of national laboratory based data. **PLoS ONE**, v. 14, n. 5, p. 1–15, 2019.

KULKARNI, Hemant *et al.* CCL3L1-CCR5 genotype improves the assessment of AIDS risk in HIV-1-infected individuals. **PLoS ONE**, v. 3, n. 9, 2008.

KULKARNI, Hemant *et al.* Early postseroconversion CD4 cell counts independently predict CD4 cell count recovery in HIV-1-positive subjects receiving antiretroviral therapy. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, 2011.

KUO, Shin Chang *et al.* Differential effect of the DRD3 genotype on inflammatory cytokine responses during abstinence in amphetamine-dependent women. **Psychoneuroendocrinology**, 2018.

KUSTRIMOVIC, Natasa *et al.* Dopaminergic Receptors on CD4+ T Naive and Memory Lymphocytes Correlate with Motor Impairment in Patients with Parkinson's Disease. **Scientific Reports**, v. 6, n. January, p. 1–17, 2016.

LAANANI, Moussa *et al.* Impact of the timing of initiation of antiretroviral therapy during primary HIV-1 infection on the decay of cell-associated HIV-DNA. **Clinical Infectious Diseases**, 2015.

LABHARDT, Niklaus D. *et al.* Is zidovudine first-line therapy virologically comparable to tenofovir in resource-limited settings? **Tropical Medicine and International Health**, 2015.

LANMAN, Tyler *et al.* **CNS Neurotoxicity of Antiretrovirals.** **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, 2019.

LAURICHESSE, J. J. *et al.* Is long-term virological response related to CCR5  $\Delta$ 32 deletion in HIV-1-infected patients started on highly active antiretroviral therapy? **HIV Medicine**, v. 11, n. 4, p. 239–244, 2010.

LAURICHESSE, Jacques J. *et al.* Improved virological response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients carrying the CCR5  $\Delta$ 32 deletion. **HIV Medicine**, v. 8, n. 4, p. 213–219, 2007.

LE, Tuan *et al.* Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. **New England Journal of Medicine**, 2013.

LEE, Shui Shan *et al.* Combining CD4 recovery and CD4: CD8 ratio restoration as an indicator for evaluating the outcome of continued antiretroviral therapy: An observational cohort study. **BMJ Open**, 2017.

LEVITE, Mia; MARINO, Franca; COSENTINO, Marco. Dopamine, T cells and multiple sclerosis (MS). **Journal of Neural Transmission**, v. 124, n. 5, p. 525–542, 2017.

LI, Guangming *et al.* Regulatory T Cells Contribute to HIV-1 Reservoir Persistence in CD4 + T Cells Through Cyclic Adenosine Monophosphate-Dependent Mechanisms in Humanized Mice in Vivo. **Journal of Infectious Diseases**, v. 216, n. 12, p. 1579–1591, 2017.

LI, Ming *et al.* Association of CCR5 human haplogroup E with rapid HIV type 1 disease progression. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 21, n. 2, p. 111–115, 2005.

LIU, Liang *et al.* Identification of the mRNA Expression Status of the Dopamine D2 Receptor and Dopamine Transporter in Peripheral Blood Lymphocytes of Schizophrenia Patients. **PLoS ONE**, 2013.

LIU, Pengtao *et al.* Adherence, virological outcome, and drug resistance in Chinese HIV patients receiving first-line antiretroviral therapy from 2011 to 2015. **Medicine (United States)**, 2018.

LÓPEZ ASPIROZ, E. *et al.* Pharmacogenetic Analysis of SNPs in Genes Involved in the Pharmacokinetics and Response to Lopinavir/Ritonavir Therapy. **Current Drug Metabolism**, v. 14, n. 7, p. 729–737, 2013.

LUCAS, Sebastian; NELSON, Ann Marie. HIV and the spectrum of human disease. **Journal of Pathology**, v. 235, n. 2, p. 229–241, 2015.

LUNDGREN, Jens D. *et al.* Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. **New England Journal of Medicine**, 2015.

LUNDGREN, Jens D.; ANTINORI, Andrea; INSTITUTET, Karolinska. Late presentation for HIV care across Europe : update from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe ( COHERE ) study , 2010 to 2013. n. November 2015, 2016.

LUO, Zhenwu *et al.* Pathological Role of Anti-CD4 Antibodies in HIV-Infected Immunologic Nonresponders Receiving Virus-Suppressive Antiretroviral Therapy. **Journal of Infectious Diseases**, 2017.

MAARTENS, Gary; CELUM, Connie; LEWIN, Sharon R. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *In*: 2014.

MACARTHUR, Rodger D. *et al.* A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 05). **Lancet**, 2006.

MACKIE, Phillip *et al.* **The dopamine transporter: An unrecognized nexus for dysfunctional peripheral immunity and signaling in Parkinson's Disease.** **Brain, Behavior, and Immunity**, 2018.

MAK, Annisa Shui Lam *et al.* Use of clinical chromosomal microarray in Chinese patients with autism spectrum disorder - Implications of a copy number variation involving DPP10. **Molecular Autism**, 2017.

MALAZA, Abraham *et al.* Population-Based CD4 Counts in a Rural Area in South Africa with High HIV Prevalence and High Antiretroviral Treatment Coverage. **PLoS ONE**, 2013.

MANAYE, Gizachew Ayele *et al.* Immunological response during haart and determinants of current cd4+ t-cell count among hiv/aids patients attending university of gondar referral hospital, Northwest Ethiopia. **HIV/AIDS - Research and Palliative Care**, 2020.

MARAZZITI, Donatella *et al.* Presence and characterization of the dopamine transporter in human resting lymphocytes. **Neurochemical Research**, 2008.

MARAZZITI, Donatella *et al.* Latest Advancements on Serotonin and Dopamine Transporters in Lymphocytes. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, 2010.

MARCHETTI, Giulia *et al.* Skewed T-cell maturation and function in HIV-infected patients failing CD4+ recovery upon long-term virologically suppressive HAART. **AIDS**, 2010.

MARINOS, Georgios *et al.* Genes and personality characteristics: Possible association of the genetic background with intelligence and decision making in 830 Caucasian Greek subjects. **Meta Gene**, 2014.

MARZIALI, Marco *et al.* T-cell homeostasis alteration in HIV-1 infected subjects with low CD4 T-cell count despite undetectable virus load during HAART. **AIDS**, 2006.

MASEBE, Tracy Madimabi *et al.* Prevalence of MDR1 C3435T and CYP2B6 G516T polymorphisms among HIV-1 infected South African patients. **Disease Markers**, v. 32, n. 1, p. 43–50, 2012.

MASKEW, Mhairi *et al.* Gender differences in mortality and CD4 count response among virally suppressed HIV-positive patients. **Journal of Women's Health**, 2013.

MASSANELLA, Marta *et al.* CD4 T-cell hyperactivation and susceptibility to cell death determine poor CD4 T-cell recovery during suppressive HAART. **AIDS**, 2010.

MASSANELLA, Marta *et al.* Increased ex vivo cell death of central memory CD4 T cells in treated HIV infected individuals with unsatisfactory immune recovery. **Journal of Translational Medicine**, 2015.

MASSON, Jesse J. R. *et al.* Polymorphism rs1385129 within glut1 gene SLC2A1 is linked to poor CD4+ T cell recovery in antiretroviral-treated HIV+ individuals. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. MAY, 2018.

MATT, S. M.; GASKILL, P. J. **Where Is Dopamine and how do Immune Cells See it?: Dopamine-Mediated Immune Cell Function in Health and Disease.** *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2019a.

MATT, Stephanie M.; GASKILL, Peter J. Dopaminergic impact of cART and anti-depressants on HIV neuropathogenesis in older adults. *Brain Research*, v. 1723, n. August, p. 146398, 2019b.

MAY, Margaret T. *et al.* **Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4R cell count and viral load response to antiretroviral therapy.** *AIDS*, 2014.

MEANS, Arianna R. *et al.* Impact of age and sex on CD4+ cell count trajectories following treatment initiation: An analysis of the Tanzanian HIV treatment database. *PLoS ONE*, 2016.

MEDITZ, Amie L. *et al.* Sex, race, and geographic region influence clinical outcomes following primary HIV-1 infection. *Journal of Infectious Diseases*, 2011.

MEDRANO, Luz M. *et al.* Mitochondrial haplogroup H is related to CD4+ T cell recovery in HIV infected patients starting combination antiretroviral therapy. *Journal of Translational Medicine*, v. 16, n. 1, p. 1–8, 2018.

MENKOVA-GARNIER, Inna *et al.* P2X7 Receptor Inhibition Improves CD34 T-Cell Differentiation in HIV-Infected Immunological Nonresponders on c-ART. *PLoS Pathogens*, 2016.

MERCI, Nyiramana Marie *et al.* CD4+ cells recovery in HIV positive patients with severe immunosuppression at HAART initiation at Centre Medico-Social Cor-Unum, Kigali. *The Pan African medical journal*, 2017.

MICHALCZYK, Anna *et al.* Association between DRD2 and ANKK1 polymorphisms with the deficit syndrome in schizophrenia. *Annals of General Psychiatry*, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV. *Ministério da Saúde*, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS.** BRASÍLIA: [S.n.].

MOHER, David *et al.* **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement.** *PLoS Medicine*, 2009.

MOLINA, Jean Michel *et al.* Which HIV-infected adults with high CD4 T-cell counts benefit most from immediate initiation of antiretroviral therapy? A post-hoc subgroup analysis of the START trial. *The Lancet HIV*, v. 5, n. 4, p. e172–e180, 2018.

MOORE, Richard D.; KERULY, Jeanne C. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clinical Infectious Diseases*, 2007.

MORO-GARCÍA, Marco A. *et al.* Influence of inflammation in the process of T lymphocyte differentiation: Proliferative, metabolic, and oxidative changes. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. MAR, 2018.

MOROZOVA, Anna *et al.* Association of rs4680 COMT, rs6280 DRD3, and rs7322347 5HT2A With Clinical Features of Youth-Onset Schizophrenia. **Frontiers in Psychiatry**, 2019.

MOTSINGER, Alison A.; RITCHIE, Marylyn D. **Multifactor dimensionality reduction: An analysis strategy for modelling and detecting gene-gene interactions in human genetics and pharmacogenomics studies.** **Human Genomics**, 2006.

MOYLE, Graeme *et al.* Changes in Hematologic Parameters and Efficacy of Thymidine Analogue - Based, Highly Active Antiretroviral Therapy: A Meta-Analysis of Six Prospective, Randomized, Comparative Studies. **Clinical Therapeutics**, 2004.

NAFTALIN, Claire M. *et al.* Three different patterns of CD4 recovery in a cohort of Chinese HIV patients following antiretroviral therapy – a five-year observational study. **International Journal of STD and AIDS**, 2015.

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

NAKANO, Kazuhisa *et al.* Dopamine released by dendritic cells polarizes Th2 differentiation. **International Immunology**, 2009.

NAMIPASHAKI, Atefeh; RAZAGHI-MOGHADAM, Zahra; ANSARI-POUR, Naser. **The essentiality of reporting Hardy-Weinberg equilibrium calculations in population-based genetic association studies.** **Cell Journal**, 2015.

NARANBHAI, Vivek; CARRINGTON, Mary. **Host genetic variation and HIV disease: from mapping to mechanism.** **Immunogenetics**, 2017.

NASI, Milena *et al.* Genetic polymorphisms of Fas (CD95) and Fas ligand (CD178) influence the rise in CD4+ T cell count after antiretroviral therapy in drug-naïve HIV-positive patients. **Immunogenetics**, v. 57, n. 9, p. 628–635, 2005.

NEGREDO, Eugènia *et al.* Nadir CD4 T Cell Count as Predictor and High CD4 T Cell Intrinsic Apoptosis as Final Mechanism of Poor CD4 T Cell Recovery in Virologically Suppressed HIV-Infected Patients: Clinical Implications. **Clinical Infectious Diseases**, 2010.

NETEA, Mihai G. *et al.* Innate and Adaptive Immune Memory: an Evolutionary Continuum in the Host's Response to Pathogens. **Cell Host and Microbe**, v. 25, n. 1, p. 13–26, 2019.

NEVILLE, Matt J.; JOHNSTONE, Elaine C.; WALTON, Robert T. Identification and characterization of ANKK1: A novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. **Human Mutation**, 2004.

NGAIMISI, Eliford *et al.* Importance of Ethnicity, CYP2B6 and ABCB1 Genotype for Efavirenz Pharmacokinetics and Treatment Outcomes: A Parallel-Group Prospective Cohort Study in Two Sub-Saharan Africa Populations. **PLoS ONE**, v. 8, n. 7, 2013.

NGUYEN, Lily *et al.* CCR5 promoter human haplogroups associated with HIV-1 disease progression in Thai injection drug users. **Aids**, v. 18, n. 9, p. 1327–1333, 2004.

NGUYEN, Thao P. *et al.* Responsiveness to IL-7 but not to IFN- $\alpha$  is diminished in CD4+ T cells from treated HIV infected patients who experience poor CD4+ T-cell recovery. **AIDS**, 2016.

NOLAN, R. A. *et al.* Role of Macrophage Dopamine Receptors in Mediating Cytokine Production: Implications for Neuroinflammation in the Context of HIV-Associated Neurocognitive Disorders. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, 2019.

NOLAN, R.; GASKILL, P. J. The role of catecholamines in HIV neuropathogenesis. **Brain Research**, v. 1702, p. 54–73, 2019.

NORRIS, Philip J. *et al.* Systemic cytokine levels do not predict CD4+ T-cell recovery after suppressive combination antiretroviral therapy in chronic human immunodeficiency virus Infection. **Open Forum Infectious Diseases**, 2016.

NOVELLI, Sophie *et al.* Enhanced immunovirological response in women compared to men after antiretroviral therapy initiation during acute and early HIV-1 infection: results from a longitudinal study in the French ANRS Primo cohort. **Journal of the International AIDS Society**, 2020.

OGOLA, George O. *et al.* A non-synonymous polymorphism in IL-23R Gene (rs1884444) is associated with reduced risk to schistosomiasis-associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in a Kenyan population. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 1–7, 2014.

OKULICZ, Jason F. *et al.* Influence of the timing of antiretroviral therapy on the potential for normalization of immune status in human immunodeficiency virus 1-infected individuals. **JAMA Internal Medicine**, 2015.

OLUKA, Margaret Ngwono *et al.* Cytochrome P450 2B6 genetic variants are associated with plasma nevirapine levels and clinical response in HIV-1 infected Kenyan women: A prospective cohort study. **AIDS Research and Therapy**, v. 12, n. 1, p. 1–9, 2015.

OPMEER, Esther M.; KORTEKAAS, Rudie; ALEMAN, André. **Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling. Progress in Neurobiology**, 2010.

ORIOLO-TORDERA, B. *et al.* Impact of HLA-DRB1 allele polymorphisms on control of HIV infection in a Peruvian MSM cohort. **Hla**, v. 90, n. 4, p. 234–237, 2017.

PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS. **Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV.**

PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS. **Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV How to Cite the Adult and Adolescent Antiretroviral Guidelines: Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents.** [S.l.: S.n.]. Disponível em: <<https://clinicalinfo.hiv.gov/>>.

PARATHYRAS, John *et al.* A pharmacogenetic study of CD4 recovery in response to HIV antiretroviral therapy in two South African population groups. **Journal of Human Genetics**, v. 54, n. 5, p. 261–265, 2009.

PASSAM, Andrew M. *et al.* CCR2-64I and CXCL12 3'A alleles confer a favorable prognosis to AIDS patients undergoing HAART therapy. **Journal of Clinical Virology**, v. 34, n. 4, p. 302–309, 2005.

PASSOS, Daniela Ferreira *et al.* CD4/CD8 ratio, comorbidities and aging in treated HIV infected individuals on viral suppression. **Journal of Medical Virology**, 2020.

PAU, Alice K.; GEORGE, Jomy M. Antiretroviral therapy: Current drugs. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 28, n. 3, p. 371–402, 2014.

PEREIRA, José Miguel Azevedo; COSTA, Quirina Santos. HIV Interaction With Human Host : HIV-2 As a Model of a Less Virulent Infection. **Aids Reviews**, v. 18, p. 44–53, 2016a.

PEREIRA, José Miguel Azevedo; COSTA, Quirina Santos. HIV Interaction With Human Host : HIV-2 As a Model of a Less Virulent Infection. **Aids Reviews**, v. 18, p. 44–53, 2016b.

PINKEVYCH, Mykola *et al.* HIV Reactivation from Latency after Treatment Interruption Occurs on Average Every 5-8 Days—Implications for HIV Remission. **PLoS Pathogens**, 2015.

PINOLI, Monica; MARINO, Franca; COSENTINO, Marco. Dopaminergic Regulation of Innate Immunity: a Review. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 12, n. 4, p. 602–623, 2017.

PINSONNEAULT, Julia K. *et al.* Dopamine transporter gene variant affecting expression in human brain is associated with bipolar disorder. **Neuropsychopharmacology**, 2011.

PLOMIN, Robert; HAWORTH, Claire M. A.; DAVIS, Oliver S. P. **Common disorders are quantitative traits.** **Nature Reviews Genetics**, 2009.

POHJALAINEN, T. *et al.* The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. **Molecular Psychiatry**, 1998.

PRICE, Patricia *et al.* MHC haplotypes affect the expression of opportunistic infections in HIV patients. **Human Immunology**, v. 62, n. 2, p. 157–164, 2001.

PRICE, Patricia *et al.* Alleles of the gene encoding IL-1 $\alpha$  may predict control of plasma viraemia in HIV-1 patients on highly active antiretroviral therapy. **Aids**, v. 18, n. 11, p. 1495–1501, 2004.

PUISSANT, Bénédicte *et al.* Analysis of CCR5, CCR2, CX3CR1, and SDF1 polymorphisms in HIV-positive treated patients: Impact on response to HAART and on peripheral T lymphocyte counts. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 22, n. 2, p. 153–162, 2006.

QUEIROZ, Maria Alice Freitas *et al.* The CYP2B6 G516T polymorphism influences CD4+ T-cell counts in HIV-positive patients receiving antiretroviral therapy in an ethnically diverse region of the Amazon. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 55, p. 4–10, 2017.

RADL, Daniela *et al.* Differential regulation of striatal motor behavior and related cellular responses by dopamine d2l and d2s isoforms. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 2018.

RAJASURIAR, R. *et al.* The role of SNPs in the  $\alpha$ -chain of the IL-7R gene in CD4 T-cell recovery in HIV-infected African patients receiving suppressive cART. **Genes and Immunity**, v. 13, n. 1, p. 83–93, 2012.

RAJASURIAR, Reena *et al.* Biological Determinants of Immune Reconstitution in HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy: The Role of Interleukin 7 and Interleukin 7 Receptor  $\alpha$  and Microbial Translocation. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 202, n. 8, p. 1254–1264, 2010.

RAMSAY, Hugh *et al.* Association between dopamine receptor D2 (DRD2) variations rs6277 and rs1800497 and cognitive performance according to risk type for psychosis: A nested case control study in a Finnish population sample. **PLoS ONE**, 2015.

RANGEL-BARAJAS, Claudia; CORONEL, Israel; FLORÁN, Benjamín. **Dopamine receptors and neurodegeneration. Aging and Disease**, 2015.

RAUCH, Andri *et al.* HLA-Bw4 Homozygosity Is Associated with an Impaired CD4 T Cell Recovery after Initiation of Antiretroviral Therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, n. 12, p. 1921–1925, 2008.

RESINO, Salvador *et al.* IL7ra rs6897932 polymorphism is associated with better cd4+ T-cell recovery in HIV infected patients starting combination antiretroviral therapy. **Biomolecules**, v. 9, n. 6, 2019.

RESTREPO, Clara *et al.* Genetic variation in CCR2 and CXCL12 genes impacts on CD4 restoration in patients initiating cART with advanced immunosuppression. **PLoS ONE**, v. 14, n. 3, p. 1–13, 2019.

RIGATO, Paula *et al.* Better CD4+ T Cell Recovery in Brazilian HIV-Infected Individuals Under HAART Due to Cumulative Carriage of SDF-1-3A, CCR2-V64I, CCR5- D32 and CCR5-Promoter 59029A/G Polymorphisms. **Current HIV Research**, v. 6, n. 5, p. 466–473, 2008.

ROCK, Kenneth L.; REITS, Eric; NEEFJES, Jacques. Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II Molecules. **Trends in Immunology**, v. 37, n. 11, p. 724–737, 2016.

RODGER, Alison J. *et al.* Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. **The Lancet**, v. 393, n. 10189, p. 2428–2438, 2019.

RODRIGUES, NATALIA FINTELMAN. Imunomodulação Da Replicação Do Hiv-1 Pela Hemaglutinina Do Vírus Influenza. p. 1–91, 2017.

RODRIGUES, NATALIA FINTELMAN. **IMUNOMODULAÇÃO DA REPLICAÇÃO DO HIV-1 PELA HEMAGLUTININA DO VÍRUS INFLUENZA**. [S.l.: S.n.].

RODRÍGUEZ-GALLEGO, Esther *et al.* A baseline metabolomic signature is associated with immunological CD4 + T-cell recovery after 36 months of antiretroviral therapy in HIV-infected patients. **AIDS**, 2018.

ROSADO-SÁNCHEZ, I. *et al.* A lower baseline CD4/CD8 T-cell ratio is independently associated with immunodiscordant response to antiretroviral therapy in HIV-infected subjects. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 2017.

ROSADO-SÁNCHEZ, Isaac *et al.* HIV-infected subjects with Poor CD4 T-cell recovery despite effective therapy express high levels of OX40 and  $\alpha 4\beta 7$  on CD4 T-cells prior therapy initiation. **Frontiers in Immunology**, 2018.

ROSADO-SÁNCHEZ, Isaac *et al.* Glutaminolysis and lipoproteins are key factors in late immune recovery in successfully treated HIV-infected patients. **Clinical Science**, 2019.

ROUL, Hélène *et al.* CD4+ cell count recovery after combined antiretroviral therapy in the modern combined antiretroviral therapy era. **AIDS (London, England)**, 2018.

SAAG, Michael S. *et al.* Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the international antiviral society-USA panel. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 320, n. 4, p. 379–396, 2018.

SABIN, Caroline A.; LUNDGREN, Jens D. The natural history of HIV infection. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 8, n. 4, p. 311–317, 2013.

SADOWSKI, Ivan; HASHEMI, Farhad B. Strategies to eradicate HIV from infected patients : elimination of latent provirus reservoirs. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 76, n. 18, p. 3583–3600, 2019.

SAID, E. A. *et al.* Frequency of TLR4 (1063A/G and 1363C/T) polymorphisms in healthy and HIV-infected Omani individuals and their relationship to viral load and T cell count. **Genetics and Molecular Research**, v. 15, n. 2, p. 2–11, 2016.

SAISON, J. *et al.* Association between discordant immunological response to highly active anti-retroviral therapy, regulatory T cell percentage, immune cell activation and very low-level viraemia in HIV-infected patients. **Clinical and Experimental Immunology**, 2014.

SALAZAR-VIZCAYA, Luisa *et al.* Viral load versus CD4+ monitoring and 5-year outcomes of antiretroviral therapy in HIV-positive children in Southern Africa: A cohort-based modelling study. **AIDS**, 2014.

SALVADOR, LARISSA BELOTI. PREDITORES DE RESPOSTA SUSTENTADA À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM PESSOAS VIVENDO COM HIV COM MAIS DE 50 ANOS DE IDADE ACOMPANHADAS NO AMBULATÓRIO DE HIV/AIDS DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS. **UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**, n. TESE DOUTORADO, p. 1–82, 2018.

SANTAMARIA, Jeremy *et al.* Antigen-presenting cells and T-lymphocytes homing to the thymus shape T cell development. **Immunology Letters**, v. 204, n. October, p. 9–15, 2018.

SARFO, Fred S. *et al.* Pharmacogenetic associations with plasma efavirenz concentrations and clinical correlates in a retrospective cohort of Ghanaian HIV-infected patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 2, p. 491–499, 2014.

SCARSI, Kimberly K. *et al.* Superior Effectiveness of Zidovudine Compared with Tenofovir When Combined with Nevirapine-based Antiretroviral Therapy in a Large Nigerian Cohort. **Clinical Infectious Diseases**, 2015.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Boletim Epidemiológico HIV / Aids | 2019. 2019.

SEMPA, Joseph B. *et al.* Cumulative viral load as a predictor of CD4+ T-cell response to antiretroviral therapy using Bayesian statistical models. **PLoS ONE**, 2019.

SERETI, Irini *et al.* Prospective international study of incidence and predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome and death in people living with human immunodeficiency virus and severe lymphopenia. **Clinical Infectious Diseases**, 2020.

SERRANO-VILLAR, Sergio *et al.* HIV-Infected Individuals with Low CD4/CD8 Ratio despite Effective Antiretroviral Therapy Exhibit Altered T Cell Subsets, Heightened CD8+ T Cell Activation, and Increased Risk of Non-AIDS Morbidity and Mortality. **PLoS Pathogens**, 2014.

SHAHANI, Lokesh; HAMILL, Richard J. **Therapeutics targeting inflammation in the immune reconstitution inflammatory syndrome. Translational Research**, 2016.

SHET, Anita *et al.* Virological efficacy with first-line antiretroviral treatment in India: predictors of viral failure and evidence of viral resuppression. **Tropical Medicine and International Health**, 2015.

SHETE, Ashwini *et al.* Incomplete functional T-cell reconstitution in immunological non-responders at one year after initiation of antiretroviral therapy possibly predisposes them to infectious diseases. **International Journal of Infectious Diseases**, 2019.

SHIVAKOTI, Rupak *et al.* Effect of baseline micronutrient and inflammation status on CD4 recovery post-cART initiation in the multinational PEARLS trial. **Clinical Nutrition**, 2019.

SHIVE, Carey L. *et al.* Inflammatory cytokines drive CD4+ t-cell cycling and impaired responsiveness to interleukin 7: Implications for immune failure in HIV disease. **Journal of Infectious Diseases**, v. 210, n. 4, p. 619–629, 2014.

SHOKO, Claris; CHIKOBVU, Delson. A superiority of viral load over CD4 cell count when predicting mortality in HIV patients on therapy. **BMC Infectious Diseases**, 2019.

SHRESTHA, Sadeep *et al.* Interleukin-10 (IL-10) pathway: Genetic variants and outcomes of HIV-1 infection in African American adolescents. **PLoS ONE**, v. 5, n. 10, p. 1–8, 2010.

SORIA, Alessandro *et al.* KIR-HLA genotypes in HIV-infected patients lacking immunological recovery despite effective antiretroviral therapy. **PLoS ONE**, v. 6, n. 11, p. 1–7, 2011.

STECHEER, Melanie *et al.* Treatment modification after starting cART in people living with HIV: retrospective analysis of the German ClinSurv HIV Cohort 2005–2017. **Infection**, 2020.

STIKSRUD, Birgitte *et al.* Plasma IP-10 is increased in immunological nonresponders and associated with activated regulatory T cells and persisting low CD4 counts. *In*: 2016.

STIKSRUD, Birgitte *et al.* Activated dendritic cells and monocytes in HIV immunological nonresponders: HIV-induced interferon-inducible protein-10 correlates with low future CD4+ recovery. **AIDS**, 2019.

STIRRUP, O. T. *et al.* Predictors of CD4 cell recovery following initiation of antiretroviral therapy among HIV-1 positive patients with well-estimated dates of seroconversion. **HIV Medicine**, 2018.

TAKUVA, Simbarashe *et al.* Poor CD4 recovery and risk of subsequent progression to AIDS or death despite viral suppression in a South African cohort. **Journal of the International AIDS Society**, 2014.

TAN, Ruimin *et al.* Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naive patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, 2008.

THE 1000 GENOMES PROJECT CONSORTIUM. A global reference for human genetic variation The 1000 Genomes Project Consortium\*. **Nature**, 2015.

THØRNER, Lise Wegner *et al.* Impact of polymorphisms in the HCP5 and HLA-C, and ZNRD1 genes on HIV viral load. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 41, p. 185–190, 2016.

TINCATI, Camilla *et al.* Impaired gut junctional complexes feature late-treated individuals with suboptimal CD4 + T-cell recovery upon virologically suppressive combination antiretroviral therapy. **AIDS**, 2016.

TIWARI, Archana. Role of Reverse Transcriptase and APOBEC3G in Survival of Human Immune Deficiency Virus -1 Genome. **Virology & Mycology**, 2013.

TORRES, Karen C. L. *et al.* Norepinephrine, dopamine and dexamethasone modulate discrete leukocyte subpopulations and cytokine profiles from human PBMC. **Journal of Neuroimmunology**, 2005.

TSENG, Alice; SEET, Jason; PHILLIPS, Elizabeth J. The evolution of three decades of antiretroviral therapy: Challenges, triumphs and the promise of the future. **British Journal of Clinical Pharmacology**, 2015.

TWIZERIMANA, A. P. *et al.* Immunological profiles in HIV positive patients following haart initiation in Kigali, Rwanda. **East African Medical Journal**, 2014.

TZENG, Nian Sheng *et al.* The dopamine transporter gene may not contribute to susceptibility and the specific personality traits of amphetamine dependence. **Drug and Alcohol Dependence**, 2015.

UD DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **Acute and Recent (Early) HIV Infection | Considerations for Antiretroviral Use in Special Patient Populations | Adult and Adolescent ARV | AIDSinfo.**

UNAIDS. 90-90-90 Uma meta ambiciosa de tratamento para contribuir para o fim da epidemia de AIDS. **Geneva**, p. 38, 2015.

UNAIDS. **Fact sheet - Global AIDS UPDATE 2019**Un aids. [S.l.: S.n.].

UNAIDS. ESTATÍSTICAS MUNDIAIS SOBRE O HIV. **Unaid**s, 2020.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **FDA-Approved HIV Medicines | Understanding HIV/AIDS | AIDSinfo.**

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **The HIV Life Cycle | Understanding HIV/AIDS | AIDSinfo.**

VAN ZYL, Gert; BALE, Michael J.; KEARNEY, Mary F. HIV evolution and diversity in ART-treated patients. **Retrovirology**, v. 15, n. 1, p. 1–12, 2018.

VELEN, Kavindhran *et al.* Comparison of Tenofovir, Zidovudine, or Stavudine as Part of First-Line Antiretroviral Therapy in a Resource-Limited-Setting: A Cohort Study. **PLoS ONE**, 2013.

VELOSO CARVALHO-SILVA, Wlisses Henrique *et al.* **Genetics and immunological recovery with antiretroviral treatment for HIV.** **Pharmacogenomics**, 2020.

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

VIDAL, Francesc *et al.* **Current situation of the pharmacogenetics of immune recovery in treated HIV-infected patients.** **Pharmacogenomics**, 2014.

VIDAL, Pia M.; PACHECO, Rodrigo. Targeting the Dopaminergic System in Autoimmunity. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, 2019.

VOM STEEG, Landon G.; KLEIN, Sabra L. **SeXX Matters in Infectious Disease Pathogenesis.** **PLoS Pathogens**, 2016.

WANDELER, Gilles *et al.* Zidovudine impairs immunological recovery on first-line antiretroviral therapy: Collaborative analysis of cohort studies in southern Africa. **AIDS**, 2013.

WEBER, Michael D. *et al.* Virological and immunological responses to raltegravir and dolutegravir in the gut-associated lymphoid tissue of HIV-infected men and women. **Antiviral Therapy**, 2018.

WHO. 4 Clinical Guidelines: Antiretroviral Therapy. **Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach.**, 2016.

WHO. **Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy.** [S.l.: S.n.].

WHO. What's new in treatment monitoring: viral load and CD4 testing. **HIV treatment and care**, 2017b.

WOELK, Christopher H. *et al.* Gene expression before haart initiation predicts hiv-infected individuals at risk of poor cd4+ t-cell recovery. **AIDS**, 2010.

WOHL, David A. *et al.* Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. **The Lancet HIV**, 2019.

WONG, Albert Hung Choy; BUCKLE, Chris Eric; VAN TOL, Hubert H. M. Polymorphisms in dopamine receptors: What do they tell us? **European Journal of Pharmacology**, 2000.

YAGI, Haruhiko *et al.* Crucial role of FOXP3 in the development and function of human CD25+CD4+ regulatory T cells. **International Immunology**, 2004.

YAMASHITA, Traci E. *et al.* Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. **Aids**, v. 15, n. 6, p. 735–746, 2001.

YANG, Xiaodong *et al.* Incomplete immune reconstitution in HIV / AIDS patients on antiretroviral therapy : Challenges of immunological non-responders. n. October 2019, p. 1–16, 2020.

YONG, Yean K. *et al.* Polymorphisms in the CD14 and TLR4 genes independently predict CD4+ T-cell recovery in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy. **AIDS**, 2016.

YOSHIMURA, Kazuhisa. **Current status of HIV/AIDS in the ART era. Journal of Infection and Chemotherapy**, 2017.

YOUNES, Souheil Antoine *et al.* Cycling CD4+ T cells in HIV-infected immune nonresponders have mitochondrial dysfunction. **Journal of Clinical Investigation**, 2018.

YUAN, Yaxia *et al.* Molecular Mechanism of HIV-1 Tat Interacting with Human Dopamine Transporter. **ACS Chemical Neuroscience**, 2015.

ZAMORA, Francis J. *et al.* **Dolutegravir and lamivudine combination for the treatment of HIV-1 infection. HIV/AIDS - Research and Palliative Care**, 2019.

ZHOU, Jialun *et al.* Short-term risk of anaemia following initiation of combination antiretroviral treatment in HIV-infected patients in countries in sub-Saharan Africa, Asia-Pacific, and central and South America. **Journal of the International AIDS Society**, 2012.

ZHU, Jun; ANANTHAN, Subramaniam; ZHAN, Chang Guo. **The role of human dopamine transporter in NeuroAIDS. Pharmacology and Therapeutics**, 2018.

## Anexo 1. Lista de antirretrovirais disponíveis atualmente.

Classe	Medicação/Sigla	Mecanismo de ação
<b>INTR</b> - Inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abacavir (ABC)</li> <li>• Didanosina (ddl)</li> <li>• Lamivudina (3TC)</li> <li>• Tenofovir fumarato (TDF)</li> <li>• Zidovudina (AZT)</li> <li>• Emtricitabine (FTC)</li> <li>• Tenofovir alafenamide (TAF) – menos tóxico</li> </ul>	Impede a produção da cópia de DNA viral através da inibição competitiva do Desoxinucleotídeo trifosfato fisiológico, formando sequencias de DNA viral disfuncionais
<b>INNTR</b> - Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efavirenz (EFZ)</li> <li>• Nevirapina (NVP)</li> <li>• Etravirine (ETR)</li> <li>• Doravirine (DOR)</li> <li>• Rilpivirina (RPV)</li> </ul>	Ligase de modo nãocompetitivo e reversível a transcriptase reversa, alterando assim sua função
<b>IP</b> - Inibidor de protease	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atazanavir (ATV)</li> <li>• Darunavir (DRV)</li> <li>• Fosamprenavir (FPV)</li> <li>• Lopinavir (LPV)</li> <li>• Nelfinavir (NFV)</li> <li>• Ritonavir (RTV)</li> <li>• Saquinavir (SQV)</li> <li>• Tipranavir (TPV)</li> </ul>	Bloqueia seletivamente a ação da protease viral, impedindo a maturação das poliproteínas virais
<b>IF</b> - Inibidor de fusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfuvirtide (T20)</li> </ul>	Inibe a fusão do vírus na célula do hospedeiro
<b>INSTI</b> - Inibidor da Integrase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolutegravir (DTG)</li> <li>• Raltegravir (RAL)</li> <li>• Bictegravir (BIC)</li> <li>• Raltegravir (RAL)</li> <li>• Elvitegravir (EVG)</li> <li>• Cobicistat (C)</li> </ul>	Bloqueia a ação da integrase, impedindo a fusão do provírus ao DNA celular

Adaptado de: (Ministério da Saúde, 2018a; Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2018).

## Anexo 2. Manejo clínico recomendado pela Organização Mundial da Saúde e esquemas terapêuticos utilizados no Brasil e EUA.

Recomendação	Esquema terapêutico	PrEP e PEP
<b>OMS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Adultos</b> 1ª escolha: TDF/3TC (ou FTC) /EFZ 2ª escolha: AZT/3TC (ou FTC) /EFZ 3ª escolha: TDF/3TC (ou FTC) /DTG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PrEP:</b> TDF/FTC</li> <li>• <b>PEP Adulto:</b> 1ª escolha: TDF/3TC ou FTC 2ª escolha: TDF/3TC/ LPV/r ou ATV/r</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gestante ou amamentação</b> 1ª escolha: TDF/3TC (ou FTC) /EFZ 2ª escolha: AZT/3TC (ou FTC) /EFZ 3ª escolha: TDF/3TC (ou FTC) /NVP</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Crianças &lt; 3 anos</b> 1ª escolha: ABC/3TC/LPV/r 2ª escolha: ABC/3TC/NVP</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Crianças 3 a 10 anos</b> 1ª escolha: ABC/3TC/NVP 2ª escolha: ABC/3TC/EFZ 3ª escolha: TDF/3TC (ou FTC) /EFZ</li> </ul>	
<b>BRASIL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Adultos</b> 1ª escolha: TDF/3TC/DTG 2ª escolha: TDF/3TC/EFZ 3ª escolha: TDF/3TC/RAL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PrEP:</b> TDF/FTC</li> <li>• <b>PEP Adulto:</b> 1ª escolha: TDF/3TC/DTG 2ª escolha: TDF/3TC/ATV/r</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gestante ou amamentação</b> 1ª escolha: TDF/3TC/RAL</li> </ul>	
<b>EUA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Adultos</b> 1ª escolha: TAF/FTC/BIC 2ª escolha: ABC/3TC/DTG 3ª escolha: TAF/FTC/DTG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PrEP:</b> TDF/FTC</li> <li>• <b>PEP Adulto:</b> 1ª escolha: TDF/FTC/DTG ou RAL 2ª escolha: TDF/FTC/DRV/RTV</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gestante ou amamentação</b> 1ª escolha: ABC/3TC (ou FTC) 2ª escolha: TDF/3TC (ou FTC)</li> </ul>	

Adaptado de: (CDC, 2016; Ministério da Saúde, 2018b, 2018a; Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2018)

### Anexo 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

**Título da pesquisa:** Avaliação da Associação de Polimorfismos Genéticos com a Resposta à Terapia antirretroviral em Pacientes com HIV/AIDS

**Pesquisador responsável**

Luciana Cristina de Oliveira Cândido  
 Juliane Vilela Ferreira Salomão  
 Local de trabalho: Universidade Federal do Oeste da Bahia  
 Tel. (77) 36143216  
[luciana.candido@ufob.edu.br](mailto:luciana.candido@ufob.edu.br)  
[juliane.salomao@ufob.edu.br](mailto:juliane.salomao@ufob.edu.br)

**Pesquisador**

Renan Pedra de Souza  
 Local de trabalho: Universidade Federal de Minas Gerais

**Colaborador**

Dr. Luciano Argôlo Reale  
 Local de trabalho: CTA SAE Edgard Pita  
 Tel. 55(77) 36139745

**Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal do Oeste Baiano**

Endereço: Rua Professor José Seabra de Lemos, 316 – Recanto dos Pássaros. CEP: 47.808021. Barreiras, Bahia.  
 Tel. 55(77) 36143508.  
 Email: cep@ufob.edu.br. Site:  
[ttp://www.ufob.edu.br/ufob/estrutura/comissoes/comitedeeticaempesquisa](http://www.ufob.edu.br/ufob/estrutura/comissoes/comitedeeticaempesquisa)

O senhor(a) é convidado(a) a participar do estudo sobre as diferenças genéticas envolvidas no resultado da terapia contra o HIV, cujo objetivo é identificar alterações genéticas (polimorfismos) que possam explicar por que em algumas pessoas o remédio contra o HIV não tem o efeito esperado e em outras pessoas causam efeitos adversos (colaterais). Tal pesquisa justifica-se pelo fato de estar comprovado que a presença de algumas alterações genéticas em pacientes com HIV/AIDS é responsável pela ocorrência de efeitos colaterais indesejáveis ou pela ineficácia dos remédios. Dessa forma, esta pesquisa terá como benefício a geração de conhecimento que poderá contribuir para que, no futuro, os médicos melhorem os tratamentos contra o HIV.

A sua participação no referido estudo será doar 4 mL do seu sangue colhido nos exames de rotina de acompanhamento do seu tratamento. Pedimos a sua autorização para o depósito, o armazenamento, a utilização e descarte do sangue coletado. Com a sua autorização, os seus prontuários serão analisados para coleta de dados como idade, sexo e resultados de exames. Sua privacidade será respeitada, ou seja, qualquer dado ou elemento que possa, de alguma forma, te identificar, será mantido em sigilo total e nenhuma pessoa fora da pesquisa terá acesso a essas informações. A utilização do seu material biológico (sangue) e informações está vinculada somente a este projeto de pesquisa ou se o Sr. (a) concordar em outros futuros.

Serão incluídos no estudo somente pacientes soropositivos para HIV, maiores de 18 anos, com histórico de tratamento antirretroviral, em tratamento corrente com antirretrovirais ou iniciando tratamento antirretroviral. Serão excluídos os pacientes com sorologia negativa ou não confirmada para o HIV e pacientes soropositivos para HIV sem histórico de tratamento de antirretrovirais e usuários de fármacos ilícitas. Quanto aos riscos da pesquisa, o Sr. (a) poderá sofrer apenas sintomas provocados pela coleta do sangue, como vermelhidão e dor no braço no local da coleta. Lhe será assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências.

A sua participação na pesquisa é voluntária. Não haverá pagamento pela sua participação, embora, se for necessário seu deslocamento em função do estudo, será garantido

o ressarcimento em dinheiro das suas despesas e de seu acompanhante (se necessário). Além disso, caso se sinta prejudicado devido a eventuais danos decorrentes da participação na pesquisa, terá o direito de solicitar indenização aos pesquisadores e, se necessário, será garantido o direito a assistência integral e gratuita pelo tempo que for necessário. O Sr. (a) poderá se recusar a participar do estudo ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar e sem prejudicar a assistência que já vem recebendo. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, na Universidade Federal do Oeste da Bahia, e a outra será fornecida ao Sr. (a). As duas vias deverão ser assinadas ao final pelo Sr. (a) ou por seu representante legal, bem como pelo pesquisador responsável, ou pela (s) pessoa (s) por ele delegada (s). Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos. OBS: Os resultados serão entregues ao médico infectologista responsável pelo paciente (Dr. Luciano Reale ou Dra. Isabele Lucena).

Eu declaro ter conhecimento das informações contidas neste documento e ter recebido respostas claras às minhas questões a respeito da minha participação na pesquisa e, adicionalmente, declaro ter compreendido o objetivo, a natureza, os riscos, benefícios, indenização relacionados a este estudo. Após reflexão, eu decidi, livre e voluntariamente, participar deste estudo. Declaro que recebi uma via deste documento.

#### **ESCLARECIMENTOS SOBRE O COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA:**

O Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (CEP) é constituído por uma equipe de profissionais com formação multidisciplinar que estão trabalhando para assegurar o respeito aos seus direitos como participante de pesquisa. Ele tem por objetivo avaliar se a pesquisa foi planejada e será executada de forma ética. Se você considerar que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você foi informado ou que você está sendo prejudicado de alguma forma, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal do Oeste Baiano.

Nome completo do paciente: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Eu declaro ter apresentado o estudo, explicado seus objetivos, natureza, riscos e benefícios e ter respondido da melhor forma possível às questões formuladas.

Assinatura pesquisador: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CÂNDIDO e/ou

JULIANE VILELA FERREIRA SALOMÃO

Para todas as questões relativas ao estudo ou para se retirar do mesmo, poderá se comunicar com Luciana Cristina de Oliveira Cândido e ou Juliane Vilela Ferreira Salomão, via email: [luciana.candido@ufob.edu.br](mailto:luciana.candido@ufob.edu.br) e [juliane.salomao@ufob.edu.br](mailto:juliane.salomao@ufob.edu.br) ou telefone: (77) 36143216.

## Anexo 4. Aprovação inicial Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP/UFOB)



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação da Associação de Polimorfismos Genéticos com a Resposta à Terapia Antirretroviral em Pacientes com HIV/AIDS

**Pesquisador:** LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** [07848517.0/0000/0060](https://www.caaebioetica.gov.br/consulta/consulta-caae)

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA

**Patrocinador Principal:** MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.318.825

#### Apresentação do Projeto:

O Projeto encontra-se cioso quando se refere aos objetivos propostos e metodologia utilizada. Atende a uma tendência contemporânea do trabalho científico, pois visa, a partir de estudos de polimorfismos nos pacientes portadores do vírus HIV, maximizar a eficácia do tratamento com antirretrovirais, visando uma terapia personalizada.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivos apresentados de forma clara e alcançáveis.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e Benefícios apresentados de maneira clara, pertinentes com a proposta e seguem os princípios éticos de resguardar a privacidade dos sujeitos.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta relevância quanto aos objetivos e resultados esperados, sendo a metodologia adequada. Todas as diligências feitas foram atendidas de maneira satisfatória.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos obrigatórios foram encaminhados e estão de acordo com o esperado.

#### Recomendações:

Inserir a quantidade total de páginas, como "1/X", visando garantir a integridade do documento.

**Endereço:** JOSE REABRA DE LEMOS

**Bairro:** RECANTO DOS PASSAROS

**UF:** BA

**Telefone:** (77)3014-3503

**Município:** BARREIRAS

**CEP:** 47.306-021

**E-mail:** cep@ufob.edu.br

Contribuição do Parecer: 2.319.026

conforme recomendação da CONEP.

Ainda, recomenda-se que a pesquisadora reveja o dimensionamento amostral, a fim de testar as associações propostas no estudo.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto apresentou todos os documentos obrigatórios, os quais estão elaborados de maneira satisfatória.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_902146.pdf	15/09/2017 14:01:05		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclebiorepositorio.docx	15/09/2017 13:58:14	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Folha de Rosto	folhadestoversao2p.pdf	15/09/2017 13:55:31	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhadobrochuraimvestigador.doc	17/06/2017 12:23:16	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Outros	tentativacadastralucianoreale.JPG	17/06/2017 12:07:44	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Outros	tentativacadastrorenanpedradasouza.JPG	17/06/2017 12:07:11	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Outros	curriculolucianoreale.pdf	17/06/2017 12:03:08	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Outros	curriculorenanpedrasouza.pdf	17/06/2017 12:02:22	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Outros	curriculolucianacandido.pdf	17/06/2017 12:01:42	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório /	termoconstitucaobiorepositorio2.pdf	17/06/2017 11:56:02	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito

Endereço: JOSÉ SEABRA DE LEMOS

Bairro: RECANTO DOS PASSAROS

CEP: 47.858-021

UF: BA

Município: BARREIRAS

Telefone: (77)3514-3008

E-mail: cep@ufob.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
OESTE DA BAHIA - UFOB



Continuação do Parecer 2.016.025

Biobanco	termoconstituicaoobionrepositorio2.pdf	17/06/2017 11:56:02	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	termoconstituicaoobionrepositorio1.pdf	17/06/2017 11:55:49	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaoanuencia.pdf	17/06/2017 11:53:33	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Outros	instrumentocoletadados.docx	02/05/2017 15:15:32	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termocompromissoconfidencialidadedados.pdf	02/05/2017 15:12:21	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	concordanciadainstituicaoocoparticipante cessadados.pdf	02/05/2017 15:11:55	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	concordanciadainstituicaoocoparticipante. pdf	02/05/2017 15:11:25	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	02/05/2017 15:10:54	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BARREIRAS, 06 de Outubro de 2017

Assinado por:  
Ana Maria Mapeli  
(Coordenador)

Endereço: JOSE SEABRA DE LEMOS

Bairro: RECANTO DOS PASSAROS

CEP: 47.808-021

UF: BA

Município: BARREIRAS

Telefone: (77)3614-3503

E-mail: cep@ufob.edu.br

## Anexo 5. Declaração de aprovação da Emenda (CEP/UFOB)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
OESTE DA BAHIA - UFOB



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Avaliação da Associação de Polimorfismos Genéticos com a Resposta à Terapia Antirretroviral em Pacientes com HIV/AIDS

**Pesquisador:** LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO

**Área Temática:** Genética Humana:

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

**Versão:** 4

**CAAE:** 67848517.9.0000.8060

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA

**Patrocinador Principal:** MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.719.374

#### Apresentação do Projeto:

Este presente projeto de pesquisa é um estudo do tipo caso-controle, cujas características são de estudo observacional e retrospectivo, que visa identificar

fatores que podem estar associados à possibilidade de ocorrência de um determinado evento, comparando-se dois grupos, sendo um formado pelos indivíduos que apresentaram o evento e outro formado pelos indivíduos que não apresentaram. Serão recrutados pacientes portadores de HIV-1 cadastrados no CTA SAE Edgard Pita que atendam aos critérios de elegibilidade descritos abaixo. A seleção dos pacientes será realizada por conveniência segundo a demanda do centro. Sendo assim, os indivíduos que comparecerem para consulta de rotina e que preencherem os critérios de inclusão/exclusão do estudo serão apresentados à pesquisa e, posteriormente, serão convidados a, voluntariamente, ler e assinar o TCLE (Apêndice A) e o TCLE Biomepositório (Apêndice B). Após analisar os prontuários e conhecer o perfil da nossa coorte, selecionaremos inicialmente, dois grupos de pacientes: 1. Grupo Caso: pacientes HIV-positivos, maiores de 18 anos, sob HAART, com manifestação de efeitos adversos; 2. Grupo Controle: pacientes HIV-positivos, maiores de 18 anos, sob HAART, que não apresentaram efeitos adversos. A amostra está estimada em 500 pacientes pois, de acordo com o Power association with error (PAWE) (<http://linkage.rockefeller.edu/pawe/>), terá acima de 80% de poder estatístico de detectar associações

**Endereço:** JOSE SEABRA DE LEMOS

**Bairro:** RECANTO DOS PASSAROS

**CEP:** 47.808-021

**UF:** BA

**Município:** BARREIRAS

**Telefone:** (77)3514-3508

**E-mail:** cep@ufob.edu.br

Continuação do Parecer: 3.719.374

genéticas em desenho caso-controle utilizando um nível de significância de 5% para polimorfismos com frequência de 20% na população e uma razão de chance de 3,0.

A análise dos dados será feita via verificação do equilíbrio de Hardy-Weinberg, por meio do teste de Fischer ou qui-quadrado. Resultados serão testados quanto normalidade (teste de Anderson-Darling e Shapiro-Wilk) e igualdade de variância (teste de Levene). Variáveis contínuas serão comparadas por teste t ou análise de variância (ANOVA) seguido por teste de Holm-Sidak (ou testes não-paramétricos equivalentes). Variáveis categóricas serão comparadas utilizando teste do qui-quadrado ou exato de Fischer observando o tamanho de amostra. Os testes aqui descritos serão realizados utilizando o R (testes de associação genética - alelos, genótipos e haplótipos, serão realizados por teste do qui-quadrado ou desequilíbrio de transmissão; análise de interação entre genes serão analisadas por modelos de regressão). Além disso serão avaliadas possíveis influências de covariáveis também por modelos de regressão.

#### Objetivo da Pesquisa:

Este presente projeto visa identificar polimorfismos em genes que codificam para proteínas envolvidas nas vias da farmacocinética de antiretrovirais e investigar a possível associação destes com o desenvolvimento de reações adversas da terapia com tais drogas, bem como sua eficácia.

Neste contexto, desdobram-se como objetivos específicos: Avaliar se há evidência de aumento de suscetibilidade para ocorrência de reações adversas durante a HAART devido à presença de polimorfismos nos genes CCR5, ABCB1, CYP2B6, CYP2A6, CYP3A5 e UGT2B7; Além disso pretende-se avaliar se variáveis clínicas e epidemiológicas podem influenciar no desenvolvimento de reações adversas à HAART e determinar a frequência dos pacientes que tiveram efeitos adversos à HAART.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora aponta que os riscos são as possibilidades do paciente sofrer os sintomas provocados pela coleta do sangue, como vermelhidão e dor no braço no local da coleta. Além disso, é possível que alguns pacientes se sintam constrangidos ou expostos, mas os mesmos terão a privacidade respeitada, ou seja, qualquer outro dado ou elemento que possa, de alguma forma, identifica-los, será mantido em sigilo total. Para tanto, os mesmos serão identificados pelo número do prontuário e não terão o nome registrado em nenhum documento ou planilha. Além disso, todas as informações pessoais estarão seguras e nenhuma pessoa fora da pesquisa terá acesso a elas.

Como benefício, a pesquisadora aponta a geração de conhecimento que poderá contribuir, no

Endereço: JOSE SEABRA DE LEMOS	CEP: 47.808-021
Bairro: RECANTO DOS PASSAROS	
UF: BA Município: BARREIRAS	
Telefone: (77)3614-3508	E-mail: cep@ufob.edu.br

Continuação do Parecer: 3.719.374

futuro, com a otimização e personalização da terapia antirretroviral.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Esta presente pesquisa tem grande relevância social por envolver dados coletados para caracterização clínica epidemiológica e de dados gerados com a genotipagem, provavelmente estes poderão ser utilizados em pesquisas futuras associadas ao HIV-1. Dessa maneira, esta pesquisa terá como benefício a geração de conhecimento que poderá contribuir para que, no futuro, a terapia antirretroviral seja otimizada e para que a escolha do esquema de terapia seja mais assertiva.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A pesquisadora apresentou todos os termos de apresentação obrigatória.

**Recomendações:**

Sem recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Caro pesquisador, ao final do desenvolvimento de seu projeto, anexar na plataforma brasil o relatório final ( modelo disponibilizado na página Cep-Ufob).

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMACOES_BASICAS_1454882_E1.pdf	24/10/2019 15:23:34		Aceito
Cronograma	Cronograma_Emenda.docx	24/10/2019 15:22:44	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Outros	LATTES_JULIANESALOMAO.pdf	24/10/2019 15:06:10	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_CTA_ASSINADA_EMENDA.docx	24/10/2019 15:01:22	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Outros	EMENDA.docx	24/10/2019 14:59:40	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
TCE / Termos de Assentimento /	tceblorrepositorio.docx	15/09/2017 13:58:14	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA	Aceito

Endereço: JOSE SEABRA DE LEMOS

Bairro: RECANTO DOS PASSAROS

CEP: 47.808-021

UF: BA

Município: BARREIRAS

Telefone: (77)3614-3508

E-mail: cep@ufob.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
OESTE DA BAHIA - UFOP



Continuação do Parecer: 3.719.374

Justificativa de Ausência	telebiorepositorio.docx	15/09/2017 13:58:14	CANDIDO	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosstoversao2p.pdf	15/09/2017 13:55:31	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto detalhado brochura investigador.doc	17/06/2017 12:23:16	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Outros	curriculoluclanoreale.pdf	17/06/2017 12:03:08	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Outros	curriculorenanpedrasouza.pdf	17/06/2017 12:02:22	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Outros	curriculoluclanacandido.pdf	17/06/2017 12:01:42	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	termoconstituicao biorepositorio2.pdf	17/06/2017 11:56:02	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	termoconstituicao biorepositorio1.pdf	17/06/2017 11:55:49	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao anuencia.pdf	17/06/2017 11:53:33	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Outros	instrumento coletadados.docx	02/05/2017 15:15:32	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo compromisso confidencialidade dados.pdf	02/05/2017 15:12:21	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	concordancia da instituicao participante cessadados.pdf	02/05/2017 15:11:55	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	concordancia da instituicao participante.pdf	02/05/2017 15:11:25	LUCIANA CRISTINA DE OLIVEIRA CANDIDO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Endereço: JOSE SEABRA DE LEMOS  
 Bairro: RECANTO DOS PASSAROS CEP: 47.808-021  
 UF: BA Município: BARREIRAS  
 Telefone: (77)3614-3508 E-mail: cep@ufob.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
OESTE DA BAHIA - UFOB



Continuação do Parecer: 3.719.374

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Sim

BARREIRAS, 22 de Novembro de 2019

---

Assinado por:  
Dayane Otero Rodrigues  
(Coordenador(a))

Endereço: JOSE SEABRA DE LEMOS

Bairro: RECANTO DOS PASSAROS

CEP: 47.808-021

UF: BA

Município: BARREIRAS

Telefone: (77)3614-3508

E-mail: cep@ufob.edu.br

## Declaração

Declaro para os devidos fins que a Emenda do projeto intitulado: “Avaliação da Associação de Polimorfismos Genéticos com a Resposta à Terapia antirretroviral em Pacientes com HIV/AIDS”, com número de CAAE:67848517.9.0000.8060, submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Oeste da Bahia foi aprovada.

A emenda foi justificada pela ampliação dos objetivos do projeto original, a saber: Avaliação da participação de polimorfismos genéticos na contagem de células T CD4 ao longo do tempo e por consequência a eficácia da terapêutica antirretroviral; Avaliar se há evidência de aumento de suscetibilidade para ocorrência de reações adversas durante a terapia antirretroviral devido à presença de polimorfismos nos genes TNFalfa, *DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4* e *DARPP32*; e ainda aumento no número amostral de 300 para 500 pacientes.

A proposta contou com a participação da Prof<sup>a</sup> Juliane Vilela Ferreira Salomão (UFOB) que executou a coleta do material biológico dos demais pacientes, genotipagem dos SNPs do sistema dopaminérgico e análise, além da parceria de todos os autores envolvidos: Luciana de Oliveira Cândido e Prof. Dr. Renan Pedra Souza.

Barreiras, 26 de maio de 2020.



Dayane Otero Rodrigues: CPF: 78901880130  
Coordenador  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
SIAPE: 1455187

## **Anexo 6. TCLE biorrepositório**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (biorrepositório)**

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “Avaliação da Associação de Polimorfismos Genéticos com a Resposta à Terapia antirretroviral em Pacientes com HIV/AIDS”. Pedimos a sua autorização para a coleta, o depósito, o armazenamento, a utilização e descarte do material biológico humano sangue periférico. A utilização do seu material biológico está vinculada somente a este projeto de pesquisa ou se Sr. (a) concordar em outros futuros. Nesta pesquisa pretendemos identificar alterações genéticas (polimorfismos) que possam explicar por que em algumas pessoas o remédio contra o HIV não tem o efeito esperado e em outras pessoas os remédios causam efeitos adversos (colaterais). Tal pesquisa justifica-se pelo fato de estar comprovado que a presença de algumas alterações genéticas em pacientes com HIV/AIDS é responsável pela ocorrência de efeitos colaterais indesejáveis ou pela ineficácia dos remédios.

Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: os pacientes serão abordados no momento que eles forem ao CTA para realização dos seus exames laboratoriais de rotina para acompanhamento do tratamento. Serão apresentados à pesquisa e convidados a assinar o TCLE e o TCLE biorrepositório. Após o consentimento, os pacientes serão encaminhados pela Técnica em Enfermagem Rita de Cássia dos Santos Silva (funcionária do CTA) para sala de coleta para realização da coleta do sangue e a doação de 4 mL de sangue. Em seguida, o sangue será estocado no freezer Frost Free Brastemp Eletrônico 280 a 22°C, que consta dentro do laboratório do CTA SAE Edgard Pita, até sua utilização ou podendo permanecer por até 5 anos. Após esse período, se não houver necessidade de utilização do material coletado para futuras pesquisas com consentimento dos participantes, todo este material será descartado conforme a Resolução da Diretoria Colegiada, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ANVISA – RDC N° 306, de 7 de dezembro de 2004, as sobras de amostras de laboratório contendo sangue ou líquidos corpóreos, podem ser descartadas diretamente no sistema de coleta de esgoto.

Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em sofrer apenas os sintomas provocados pela coleta do sangue, como vermelhidão e dor no braço no local da coleta; e esta pesquisa terá como benefício a geração de conhecimento que poderá contribuir para que, no futuro, os médicos melhorem os tratamentos contra o HIV. Para participar deste estudo o Sr. (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. A coleta do sangue será realizada nos exames de rotina de acompanhamento do seu tratamento. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito à indenização. O Sr. (a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar e a qualquer tempo e sem quaisquer prejuízos, pode retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado no Biorrepositório, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A sua participação é voluntária, e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a) pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados obtidos pela pesquisa, a partir de seu material biológico, estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua

participação não será liberado sem a sua permissão. O (A) Sr. (a) não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, na Universidade Federal do Oeste da Bahia, e a outra será fornecida ao Sr. (a). Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa “Avaliação da Associação de Polimorfismos Genéticos com a Resposta à Terapia antirretroviral em Pacientes com HIV/AIDS”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

( ) Concordo que o meu material biológico seja utilizado somente para esta pesquisa.

( ) Concordo que o meu material biológico possa ser utilizado em outras pesquisa, mas serei comunicado pelo pesquisador novamente e assinarei outro termo de consentimento livre e esclarecido que explique para que será utilizado o material.

*Rubrica do pesquisador:* \_\_\_\_\_

*Rubrica do participante:* \_\_\_\_\_

Declaro que concordo em participar desta pesquisa. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado por mim e pelo pesquisador, que me deu a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas.

\_\_\_\_\_  
Nome completo do participante

Data: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

**Nome completo do Pesquisador Responsável:**

Luciana Cristina de Oliveira Cândido

Juliane Vilela Ferreira Salomão

Endereço: Universidade Federal do Oeste da Bahia

Rua Professor José Seabra de lemos, 316. Recanto dos Pássaros.

CEP: 47808021 / Barreiras/BA.

Telefones: (77) 36143500

(77) 36143216

Email: [luciana.candido@ufob.edu.br](mailto:luciana.candido@ufob.edu.br) / [juliane.salomao@ufob.edu.br](mailto:juliane.salomao@ufob.edu.br)

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador responsável

Data: \_\_\_\_\_

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

**CEP/UFOB Comissão de Ética em Pesquisa da UFOB.**

Email: [cep@ufob.edu.br](mailto:cep@ufob.edu.br). Tel: (77) 36143508

## Anexo 7. Ficha de investigação e notificação para o HIV/AIDS – SINAN

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº		
FICHA DE NOTIFICAÇÃO/ INVESTIGAÇÃO AIDS (Pacientes com 13 anos ou mais)						
<b>Definição de caso:</b> Para fins de notificação entende-se por caso de aids o indivíduo que se enquadra nas definições adotadas pelo Ministério da Saúde. Os critérios para caracterização de casos de aids estão descritos em publicação específica do Ministério da Saúde ( <a href="http://www.aids.gov.br">www.aids.gov.br</a> ).						
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação		2 - Individual			
	2 Agravado/ença		AIDS		3 Data da Notificação	
	4 UF		5 Município de Notificação		6 Código (IBGE)	
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		7 Código		7 Data do Diagnóstico	
Notificação Individual	8 Nome do Paciente				9 Data de Nascimento	
	10 (ou) Idade		11 Sexo		12 Gestante	
	14 Escolaridade		15 Número do Cartão SUS		16 Nome da mãe	
	17 UF		18 Município de Residência		19 Distrito	
	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)		22 Código	
Dados de Residência	22 Número		23 Complemento (apto., casa, ...)		24 Geo campo 1	
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência		27 CEP	
	28 (DDD) Telefone		29 Zona		30 País (se residente fora do Brasil)	
	<b>Dados Complementares do Caso</b>					
	Antecedentes Epidemiológicos	31 Ocupação				
		<b>Provável modo de transmissão</b>				
32 Transmissão vertical		33 Sexual				
34 Sanguínea		35 Uso de drogas injetáveis		36 Transfusão sanguínea		
37 Informações sobre transfusão/acidente						
Dados do Laboratório	35 Data da transfusão/acidente		36 UF		37 Município onde ocorreu a transfusão/acidente	
	38 Instituição onde ocorreu a transfusão/acidente					
	39 Após investigação realizada conforme algoritmo do PN DST/AIDS, a transfusão/acidente com material biológico foi considerada causa da Infecção pelo HIV?					
40 Evidência laboratorial de infecção pelo HIV						
1 - Positivo/reagente 2 - Negativo/não reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado 5 - Indeterminado 9 - Ignorado						
Data da coleta		Data da coleta		Data da coleta		
Teste de triagem		Teste confirmatório		Teste rápido 3		
Teste rápido 1		Teste rápido 2				

## Apêndice 1. Artigo do estudo primário

1

### **Clinical and epidemiological factors may predict T CD4 count, but no dopaminergic genetic polymorphisms, in people living with HIV (PLHIV) in Barreiras, Brazil**

J.V. Salomão<sup>1,2,3</sup>, L.C.O. Cândido<sup>1,2,3</sup>, R.C.S. Silva<sup>4</sup>, L.A. Reale<sup>2,4</sup>, R.P. Souza<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup> *Research group in Bioestatística e Epidemiologia Molecular, Departamento de Genética, Ecologia e Evolução, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, Brazil;*

<sup>2</sup> *Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Oeste da Bahia – UFOB, Barreiras, Brazil;*

<sup>3</sup> *Programa de Pós graduação em Genética, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, Brazil;*

<sup>4</sup> *Centro de Testagem e Aconselhamento em HIV/AIDS, Serviço Ambulatorial Especializado Edgard Pita, Barreiras, Bahia, Brazil.*

\* *Corresponding author:*

*Email: [juliane.salomao@ufob.edu.br](mailto:juliane.salomao@ufob.edu.br) (JVS)*

**Abstract**

The main characteristic of HIV infection is the persistent destruction of T CD4 cells, leading to the progression of AIDS. Genetic variants have already been identified as influencing factors in immune system, since dopamine is involved in immunoregulation, genetic polymorphisms in dopaminergic receptors and dopamine transporter could partially explain immune failure or recovery in individuals with HIV. Through the analysis of 417 records of individuals with HIV, it was possible to assess the influence of clinical, epidemiological and genetic factors on the T CD4 cell count. In our association study, the only predictor of immune recovery was time of treatment (15 cells/ $\mu$ L/year). Individuals who use the AZT/3TC/EFZ therapeutic regimen showed an average reduction of 72 cells/ $\mu$ L in the T CD4 cell count per year, when compared to other schemes. Male individuals presented an average of 62 cells/ $\mu$ L unless women in T CD4 cell count per year. Advanced age at diagnosis negatively influenced immune recovery, with an average reduction of 30 cells/ $\mu$ L of T CD4 cell per year. Initiation of therapy with an average T CD4 cell count < 200 cells/ $\mu$ L, led to the failure to reach > 500 cells/ $\mu$ L in seven years of treatment. Regarding viral load, it was identified that at each log 10 increase, there is an average reduction of 61 cells/ $\mu$ L of T CD4 cell per year, in addition, male individuals had greater difficulty in achieving viral suppression than female (6.66 vs 6.34 copies/ $\mu$ L/log10) to the first year of therapy. Our work is the first trying to associate polymorphisms in the dopaminergic system with the recovery of T CD4 in individuals PLHIV. No association of polymorphisms in the *DRD2:rs1800497*, *DRD3:rs6280*, *DRD4:rs1800955* and *SLC6A3:rs27072* genes was observed with the recovery of T CD4 cells. We conclude that individuals with high viral load, male, advanced age at diagnosis, therapeutic regimen containing AZT/3TC/EFZ were more prone to failures in the immune recovery.

**Keywords:** Association study; T CD4 lymphocyte; pharmacogenetics; genetic polymorphism; HIV/AIDS.

## Introduction

Individuals infected with HIV show an important reduction in the T CD4 cell count since the first stage of infection. Severe immunodeficiency can lead to the development of opportunistic infections and significant morbimortality rate for AIDS (Khazaei et al., 2017b). After the introduction of combined antiretroviral therapy, individuals undergoing continuous treatment have satisfactory viral suppression and gradual recovery of T CD4 lymphocytes. On the other hand, a portion between 10% and 40% of those infected fail to reach a satisfactory T CD4 count (Yang et al., 2020b). Clinical, epidemiological, and genetic factors of the people living with HIV (PLHIV) can influence the recovery of T CD4 cells.

Previous studies have shown that the neurotransmitter dopamine has the ability to exert considerable influence on the immune system, helping to produce cells of the innate and adaptive immune system (Cosentino; Marino, 2013b). The influence of genetic variability in the recovery of T CD4 cells, contributes to all clinical management aimed at the individual. Certain polymorphisms were previously investigated and associated with immune reconstitution, which may justify the different possibilities of response regarding the treatment used (Vidal et al., 2014b). Therefore, since dopamine influences immune system homeostasis and assists in the production of T lymphocytes, understanding the involvement of polymorphisms in dopaminergic receptor genes *DRD2*, *DRD3*, *DRD4* and dopamine transporter *SLC6A3* in the reconstitution of T CD4 cells has become relevant. Clinical and epidemiological variability was also evaluated since it has been associated to treatment response and adherence.

## Material and Methods

From January 2018 to March 2020, 417 PLHIV under antiretroviral therapy were recruited (291 subjects have been included in a previous report of Cândido et al., 2020 personal communication). This study was approved by the Human Research Ethics Committee of the Federal University of Western Bahia (CEP/UFOB) under CAAE: 67848517.9.0000.8060 in 2017. All data used in this work were collected through Centro de Testagem e Aconselhamento em HIV/AIDS, Serviço Ambulatorial Especializado Edgard Pita, Barreiras, Bahia, Brazil. Consent form was signed by all participants. Clinical and epidemiological data was obtained through retrospective medical records dated 1997 - 2020. DNA was obtained from blood samples and

stored at 4°C. Genotyping of *DRD2* (*rs1800497*); *DRD3* (*rs6280*); *DRD4* (*rs1800955*) and *SLC6A3* (*rs27072*) was performed using TaqMan™ probe technology blinded from clinical data. Ten percent of random regenotyping was done as quality control. All polymorphisms were functional and located in candidate genes selected by literature search.

Statistical analyzes were performed using R program (version 3.5.0). Chi-square test was used to evaluate Hardy-Weinberg equilibrium (SNPassoc package). T CD4 cell counts were treated as dependent longitudinal continuous variable in linear mixed models (nlme package). T CD4 lymphocyte *baseline* count was defined at the beginning of antiretroviral therapy (pretreatment). Univariate models were adjusted with each genetic, clinical and epidemiological variable. Genetic contribution was assessed in five genotypic models (codominance, dominance, recessive, additive and heterosis). Gene interaction was also evaluated using polygenic association model. Viral load was adjusted on the logarithmic scale. Minimum viral load was defined by the detection of viral RNA at < 40 copies/mm<sup>3</sup> and maximum viral load at > 1,000,000 copies/mm<sup>3</sup>. One final multivariate model was adjusted using initially all variables presenting p value < 0.2 in the univariate analysis. Our final model only included significant variables. Significance level was set at 0.05.

## Results

Demographic characteristics of the 417 PLHIV are specified in Table 1. Male subjects were the majority (57%). Mean age at the beginning of antiretroviral therapy was 35 years. We obtained data from 90% of the individuals (n = 374) since they were therapy naïve. Out of the 374, 28% had AZT/3TC/EFZ as their first regimen, 34% had TDF/3TC/EFZ and 33% had TDF/3TC/DTG. Mean *baseline* T CD4 cells was 322 cells/μL. While males mean was 504 cells/μL, females mean was 571 cells/μL.

When comparing the T CD4 cell kinetics under different *baselines* at the start of antiretroviral therapy, we identified that individuals who started treatment with an average T CD4 count < 200 cells/μL will hardly reach the satisfactory value of these cells (≥ 500 cells/μL). Of the 129 individuals (34%) who started the therapeutic regimen with an average of < 200 cells/μL, 44% (n = 57) reached count > 500 cells/μL up to the 7th year under antiretroviral therapy. However, 81% (n = 199) reached an average > 500 cells/μL among those with average T CD4 *baseline* cell count > 200 cells/μL (66%, n = 245) (Fig1).

In addition, our study identified over time there is a reduction in the gain of T CD4 cells in individuals undergoing antiretroviral therapy. In the first six months of treatment there is a greater gain in these cells (20 cells/ $\mu$ L/month), with a reduction at two years (10 cells/ $\mu$ L/month), and at seven years a gain of only 3 cells/ $\mu$ L/month (Fig2).

Univariate analysis (Table 2) indicated less T CD4 cell recovery in males. Both age at diagnosis and at the start of treatment have also contributed significantly with an average loss of approximately 30 cells/ $\mu$ L per year. Patients under the AZT/3TC/EFZ regimen had a lower number of T CD4 cells when compared to individuals taking other regimens. An average decrease of 79 cells/ $\mu$ L of T CD4 was associated with an increase of 10 copies/ $\text{mm}^3$  of viral load in logarithmic scale. Regarding the hypotheses that favored with recovery of T CD4, we identified that the treatment time had a positive effect on count of these cells, in which for each year under therapy there is an average increase of 22 cells/ $\mu$ L of T CD4. Genotypic frequencies observed for the DRD2, DRD3, DRD4 and SLC6A3 polymorphisms were in Hardy-Weinberg equilibrium (Table 3). No genetic association with T CD4 count was observed under none of the evaluated models (Table 4).

Furthermore, no association was observed in the polygenic model (data not shown). Therefore, our final multivariate predictive model only included clinical and epidemiological data (male individuals, use of AZT/3TC/EFZ scheme, old age at diagnosis and high viral load). Male individuals showed approximately 62 cells/ $\mu$ L less on recovery of T CD4 cells when compared to the female sex. Age at diagnosis contributed to a reduction an average of T CD4 cell count of approximately 30 cells/ $\mu$ L per each ten years, also patients under the AZT/3TC/EFZ regimen had a decrease of number of T CD4 cells when compared to individuals taking other regimens (72 cells/ $\mu$ L less). An average decrease of 61 cells/ $\mu$ L of T CD4 was associated with an increase of 10 copies/ $\text{mm}^3$  of viral load in logarithmic scale. Treatment time was associated with an increase of 15 cells/ $\mu$ L in average of T CD4 cell count (Table 5).

### **Discussion**

Our study observed male individuals with higher viral load and lower T CD4 cell count. Previous studies have shown women having viral loads two to six times lower than men in addition to representing more than half of PLHIV across the globe (Novelli et al., 2020). Our T CD4 cell count difference among sex is also corroborated in another study that observed women with more T CD4 cells than men (Means et al., 2016). In

addition, evidence suggests that men experience greater virological failure compared to women as well as lower gain in T CD4 cell count in the first three years under antiretroviral therapy (Blanco et al., 2017). Earlier diagnosis and the start of treatment were predictors of higher T CD4 cell gain. Our findings corroborate other studies indicating an association of older age at diagnosis and later start of treatment with lower satisfactory response in the recovery of T CD4 may reflect the loss of immune function due to aging (Greenblatt et al., 2019). Immunosenescence can be a cause and a consequence of the continuous activation of the immune system which leads to reduction in the production of the thymus and decrease in T CD4 cells (Corbeau; Reynes, 2011a). Failure to restore and maintain T CD4 cell count > 500 cells/ $\mu$ L increase risk of progression to AIDS and is associated with increased morbidity and mortality from cardiovascular, liver disease and cancer (Mak et al., 2017). Several studies indicate that earlier start of antiretroviral therapy is a predictor of better maintenance and recovery of T CD4 cells throughout life. Studies highlighted a quicker immune recovery in the first six months of antiretroviral therapy followed by a slower recovery after two and an even slower recovery after four years of treatment (Corbeau; Reynes, 2011a). Our results have also identified similar recovery kinetics.

Individuals who use AZT/3TC/EFZ scheme have a reduction in the T CD4 count when compared to those who use different treatment regimens. Studies highlight that therapeutic regimens associated with AZT have greater immune failure and less viral suppression when compared to regimens with TDF (Labhardt et al., 2015). AZT is an inhibitor of hematopoietic progenitor cells because it is toxic to them, making it difficult to recover T CD4 cell values (MacArthur et al., 2006). A study of 70.000 individuals in South Africa found that individuals under the AZT regimen showed less recovery of T CD4 cells when compared to individuals who were under other therapeutic regimens (Wandeler et al., 2013).

Our analysis of polymorphisms in the dopaminergic system showed no statistically significant associations between polymorphisms in type D2 receptors: *DRD2: rs1800497*, *DRD3: rs6280*, *DRD4: rs1800955* and *SLC6A3: rs27072* gene influence of T CD4 cell count when evaluated by themselves or using polygenic score model. Our work is the first that attempts to associate polymorphisms in the dopaminergic system with the recovery of T CD4 in individuals with HIV and second study showing an influence of polymorphisms in dopaminergic receptors on lymphocyte count (Cosentino et al., 2018b). These authors assessed total lymphocytes in peripheral

blood of health subjects and their association with selected dopaminergic receptors gene variants in Italia and found that none of polymorphisms in dopaminergic receptor genes of D2 family was associated with lymphocyte count. Taken together, our results corroborate that clinical and epidemiological variables are useful predictors of immune recovery and further pharmacogenetic studies with different polymorphisms and replication studies are needed to better understand how interindividual genetic variability may contribute to T CD4 count reconstitution.

**Acknowledgements**

This work was supported in part by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ 310627/20184) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brazil (ABRAHAMS, Shameemah *et al.* Unravelling the interaction between the DRD2 and DRD4 genes, personality traits and concussion risk. *BMJ Open Sport and Exercise Medicine*, 2019.

**Author contributions**

JVS conceived the study, performed the analysis and wrote the first manuscript. LCOC revised the manuscript. RCSS and LAR assisted with access to patients. RSP oversaw the project. All authors read the manuscript and gave final approval for publication.

## Reference

- BLANCO, Jose Ramón *et al.* Combined effect of sex and age in response to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. **Antiviral Therapy**, 2017.
- CORBEAU, Pierre; REYNES, Jacques. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: The new challenge in HIV-1 infection. **Blood**, v. 117, n. 21, p. 5582–5590, 2011.
- COSENTINO, Marco *et al.* cAMP levels in lymphocytes and CD4+ regulatory T-cell functions are affected by dopamine receptor gene polymorphisms. **Immunology**, v. 153, n. 3, p. 337–341, 2018.
- COSENTINO, Marco; MARINO, Franca. **Adrenergic and dopaminergic modulation of immunity in multiple sclerosis: Teaching old drugs new tricks?** **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, 2013.
- GREENBLATT, Ruth *et al.* Genetic and clinical predictors of CD4 lymphocyte recovery during suppressive antiretroviral therapy: Whole exome sequencing and antiretroviral therapy response phenotypes. **PLoS ONE**, v. 14, n. 8, p. 1–25, 2019.
- KHAZAEI, Bahareh *et al.* HIV-1-infected T-cells dynamics and prognosis: An evolutionary game model. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 152, p. 1–14, 2017.
- LABHARDT, Niklaus D. *et al.* Is zidovudine first-line therapy virologically comparable to tenofovir in resource-limited settings? **Tropical Medicine and International Health**, 2015.
- MACARTHUR, Rodger D. *et al.* A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 05). **Lancet**, 2006.
- MAK, Annisa Shui Lam *et al.* Use of clinical chromosomal microarray in Chinese patients with autism spectrum disorder - Implications of a copy number variation involving DPP10. **Molecular Autism**, 2017.
- MEANS, Arianna R. *et al.* Impact of age and sex on CD4+ cell count trajectories following treatment initiation: An analysis of the Tanzanian HIV treatment database. **PLoS ONE**, 2016.
- NOVELLI, Sophie *et al.* Enhanced immunovirological response in women compared to men after antiretroviral therapy initiation during acute and early HIV-1 infection: results from a longitudinal study in the French ANRS Primo cohort. **Journal of the International AIDS Society**, 2020.
- VIDAL, Francesc *et al.* **Current situation of the pharmacogenetics of immune recovery in treated HIV-infected patients.** **Pharmacogenomics**, 2014.
- WANDELER, Gilles *et al.* Zidovudine impairs immunological recovery on first-line antiretroviral therapy: Collaborative analysis of cohort studies in southern Africa. **AIDS**, 2013.
- YANG, Xiaodong *et al.* Incomplete immune reconstitution in HIV / AIDS patients on antiretroviral therapy : Challenges of immunological non-responders. n. October 2019, p. 1–16, 2020.