



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DE IMPERATRIZ
CURSO DE MEDICINA

SAULO ALMEIDA SANTOS

**RESPOSTA TERAPÊUTICA E PRINCIPAIS MUTAÇÕES DE RESISTÊNCIA À
TARV DAS CRIANÇAS NASCIDAS DE MÃES COM O VÍRUS HIV EM HOSPITAL
DA CIDADE DE IMPERATRIZ- MA**

SAULO ALMEIDA SANTOS

**RESPOSTA TERAPÊUTICA E PRINCIPAIS MUTAÇÕES DE
RESISTÊNCIA À TARV DAS CRIANÇAS NASCIDAS DE MÃES
COM O VÍRUS HIV EM HOSPITAL DA CIDADE DE IMPERATRIZ-
MA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, Campus Imperatriz, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof Msc. Aldicléya Lima Luz

**IMPERATRIZ
2022**

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Almeida Santos, Saulo.

RESPOSTA TERAPÊUTICA E PRINCIPAIS MUTAÇÕES DE
RESISTÊNCIA À TARV DAS CRIANÇAS NASCIDAS DE MÃES COM O
VÍRUS HIV EM HOSPITAL DA CIDADE DE IMPERATRIZ- MA / Saulo
Almeida Santos. - 2022.

45 f.

Orientador(a): Aldicléya Lima Luz.

Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão,
Imperatriz, 2022.

1. Acúmulo de Mutações. 2. Adesão terapêutica. 3.
Genotipagem. 4. HIV. I. Lima Luz, Aldicléya. II. Título.

SAULO ALMEIDA SANTOS

RESPOSTA TERAPÊUTICA E PRINCIPAIS MUTAÇÕES DE RESISTÊNCIA À TARV
DAS CRIANÇAS NASCIDAS DE MÃES COM O VÍRUS HIV EM HOSPITAL DA CIDADE
DE IMPERATRIZ- MA

Orientador:

Prof(a) MSc. Aldicléya Lima Luz

Universidade Federal do Maranhão- Curso de Medicina/CCIm

A Banca Julgadora de trabalho de Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso, em sessão pública realizada a/...../ , considerou

Aprovado ()

Reprovado ()

Banca examinadora:

Prof. Msc. Aldicléya Lima Luz

Universidade Federal do Maranhão- Curso de Medicina/CCSST

Prof. Msc. Fabricio Silva Pessoa

Escola Latino America de Medicina - Curso de Medicina

Prof. Msc. Thamyres Cristhina Lima Costa

Universidade Federal do Maranhão- Curso de Biomedicina

Prof. Esp. Shaiane Cunha Nascimento Sabino

Universidade Estadual do Maranhão- Curso de Enfermagem

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, aos meus pais e Familiares por me presentear com o componente genético, modular meu caráter, por sempre incentivar a correr atrás dos meus sonhos e não parar diante de nenhum obstáculo. Em especial ao meu primo Davi, por ser uma das principais razões para eu entrar no curso e por ser um dos motivos que me fazem levantar os dias e buscar ser uma melhor pessoa e profissional.

A minha orientadora Aldicléya Lima Luz por todo o suporte, apoio e orientação nos últimos dois anos que foram importantes na construção deste trabalho. Aos demais colaboradores do trabalho o Dr. Fabrício Silva Pessoa, prof^ª. Cláudia Regina de Andrade Arrais Rosa, Dr. Kleodoaldo Lima, Dr. Elcio de Souza Leal, Dra. Heloisa Ramos Lacerda por ajudarem no aprimoramento do artigo.

Ao Ministério da saúde do Brasil por ter uma plataforma que disponibiliza os dados acerca dos pacientes com o vírus HIV, os quais foram base desse trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO	6
INTRODUÇÃO	7
MÉTODO.....	9
RESULTADOS	13
DISCUSSÃO	17
CONCLUSÃO.....	22
REFERÊNCIAS.....	23
ANEXOS	31

Título: RESPOSTA TERAPÊUTICA E PRINCIPAIS MUTAÇÕES DE RESISTÊNCIA À TARV DAS CRIANÇAS NASCIDAS DE MÃES COM O VÍRUS HIV EM HOSPITAL DA CIDADE DE IMPERATRIZ- MA

Autores: Saulo Almeida Santos a e Aldicléya Lima Luz

Status: Submetido

Revista: Cadernos de Saúde Pública

ISSN: 1678-4464

Fator de Impacto: Qualis A2

Resposta terapêutica e principais mutações de resistência à TARV das crianças nascidas de mães com o vírus HIV em hospital da cidade de Imperatriz- MA

Saulo Almeida Santos¹, Aldicléya Lima Luz²

¹Discente do curso de medicina da Universidade Federal do Maranhão

²Docente do curso de medicina da Universidade Federal do Maranhão

Resumo

As regiões brasileiras registraram queda na taxa de detecção de AIDS em menores de cinco anos de 2010 a 2020. Entretanto, as barreiras no tratamento das crianças infectadas pelo HIV em terapia antirretroviral permanecem e são inúmeras. O presente estudo teve como objetivo identificar a resposta terapêutica e das principais mutações de resistência relacionadas ao uso da Terapia antirretroviral das crianças nascidas de mães com vírus HIV em um centro de referência da cidade de Imperatriz- MA. Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo, transversal com abordagem quantitativa, realizado no período de 2006 a 2021, a partir dos dados dos prontuários dos pacientes foi possível acessar o banco de dados do Ministério da Saúde, por meio do endereço eletrônico <https://laudo.aids.gov.br>, para que pudesse colher o histórico terapêutico, carga viral e genotipagem. As 34 crianças selecionadas apresentaram uma média de idade de 8 anos, com o tempo médio de uso da TARV de 5,83 anos. 100% das crianças usaram Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo, 88,2% Inibidores de Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeo, 38,2% Inibidores da Protease e 47% inibidores da integrase. Foram categorizadas 47,1% em sucesso terapêutico, 26,4% em falha terapêutica e 20,6% com resposta incompleta. E como principais alterações temos: a M184V dentro dos (ITRN) 83,3%, nos (ITRNN), a K103N se apresentou 36,4% das vezes. Conclusão: O sucesso terapêutico das crianças deste foi baixo. A quantidade de crianças em sucesso terapêutico e o número de mutações, direcionam uma melhor adoção de estratégias para a adesão desses pacientes e otimizam a utilização dos esquemas antirretrovirais.

Palavras-chave: Adesão terapêutica; Acúmulo de Mutações; HIV; Genotipagem.

Introdução

No mundo, no ano de 2019, conforme estimativas, 150 mil crianças foram infectadas com HIV. Esses números demonstram uma redução de 52% ao se comparar com o ano de 2010, entretanto, é quatro vezes mais do que o parâmetro estabelecido pela UNAIDS para 2018, que era de reduzir novas infecções infantis para menos de 40 mil. Além disso, a comunidade internacional tinha como meta para 2020, distribuir a terapia antirretroviral para 1,4 milhão de crianças, mas somente 950 mil receberam ¹.

Em um outro cenário, as regiões brasileiras registraram queda na taxa de detecção de AIDS em menores de cinco anos ao se comparar 2010 e 2020. A maior redução foi apresentada pela região Centro-Oeste, a região nordeste também teve uma redução expressiva de 68,5%. Além disso, essa taxa serve como indicador proxy (indicador indireto) para o monitoramento da transmissão vertical do HIV ².

Conquanto, as barreiras no tratamento das crianças infectadas pelo HIV em terapia antirretroviral (TARV) permanecem e são inúmeras. Geralmente, a carga viral (CV) do HIV é mais altas nas crianças, elas possuem uma baixa tolerância aos antirretrovirais, maior complexidade na adesão e a exposição anterior à TARV por meio do tratamento das mães, potencializam o desenvolvimento mais acelerado de resistências a medicação em relação ao adulto ³.

O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza 21 medicamentos. Eles são categorizados em seis classes diferentes, tendo como principais representantes e mais utilizados quatro dessas classes: Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), que age sobre o processo de replicação do RNA viral dentro do linfócito CD4; inibidores da protease (IP), que agem se ligando a enzima que quebra as proteínas virais sintetizadas na célula hospedeira e os inibidores da integrase (INI), que agem bloqueando a enzima que integraria o RNA viral no DNA da célula hospedeira ⁴.

A distribuição do tratamento é realizada pelos programas de saúde pública tendo como critério a inquietação com relação a seleção de cepas virais mutantes ligadas à resistência aos medicamentos, os quais podem levar ao insucesso virológico, resistência secundária e até mesmo a transmissão de cepas resistentes ⁵.

Quanto a adesão dos adultos a esses medicamentos, existem fatores que afetam negativamente esse processo. A visão discriminatória e estigmatizada da sociedade perante as pessoas com HIV levam a alterações negativas no seu estado de humor. Em diversas conjunturas que envolvem pessoas que não sabem o diagnóstico dos indivíduos que vivem com HIV, dificultam a tomada dos ARV não somente pelo medo de ser visto, mas também pela possibilidade de ser alvo de discriminação ou de exclusão social ⁶. Além disso, modificações na rotina de uma pessoa que vive com HIV leva a alterações no horário de ingestão dos medicamentos o que aumenta a chance de irregularidade no tratamento ⁷.

Nas crianças a adesão a terapia antirretroviral oral enfrenta algumas particularidades, nem toda criança consegue deglutir os comprimidos e capsulas, principalmente, nas idades iniciais. Aliado a isso o sabor desagradável dos xaropes e desconhecimento da criança do seu diagnóstico também exercer influência na adesão ^{8,9}.

Diante dos pacientes em tratamento com Antirretrovirais (ARVs), a genotipagem se faz imprescindível, pois tem a função de verificar possíveis mutações genômicas do HIV-1. Nas

crianças com HIV adquirido via transmissão vertical e nas gestantes é preconizado solicitar genotipagem antes mesmo de se iniciar a TARV ¹⁰.

Com o aparecimento de mutações de resistência ao HIV, os medicamentos das primeiras gerações podem se tornar ineficazes e promoverem o aumento acentuado da carga viral ¹¹. Posteriormente, com a fragilidade do sistema imunológico proveniente da diminuição acentuada de linfócitos TCD4, os pacientes ficam mais suscetíveis a infecções ¹².

Além disso, diversos estudos têm demonstrado que as mutações de resistências à TARV foram causadas por pressão seletiva de medicamentos, alta variabilidade do vírus, baixa adesão ao medicamento, interação entre medicamentos e fatores farmacocinéticos ¹³.

Objetivando traçar a distribuição das respostas terapêuticas e as principais mutações de resistência à TARV das crianças nascidas de mães com o vírus HIV, o presente estudo apresenta seu problema em forma de pergunta: Quais as principais mutações de resistência à TARV que acometem as crianças nascidas de mães com o vírus HIV no Hospital Regional Materno Infantil da cidade de Imperatriz- MA? Desse modo, para que esse questionamento seja respondido de maneira satisfatória, alguns objetivos específicos do estudo precisam ser elucidados. Com isso, além da identificação das mutações, conhecer o perfil sociodemográfico das mães e das crianças acompanhadas no centro de referência e quantificar o tipo de resposta terapêuticas das crianças à TARV por meio da carga viral, se faz necessário.

Método

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e transversal, realizado no Hospital Regional Materno Infantil com abordagem quantitativa. Os dados foram obtidos através de um estudo mais abrangente, já em andamento, intitulado: "Filogenia molecular, filodinâmica, filogeografia e análise de resistência dos subtipos B, F e C do HIV-1 em pares mães-filhos no

Nordeste do Brasileiro”. Com coleta de dados realizada de janeiro a março de 2022 no município de Imperatriz.

Quanto a busca dos dados dos paciente foi seguido os seguintes passos; 1º) Consulta aos dados secundários, de prontuários dos serviços hospitalares e ambulatoriais, onde os pacientes são acompanhados; 2º) Definir o período de seleção dos dados 2006-2021; 3º) Realizar o levantamento dos pares mães-filhos, com diagnóstico de HIV, com filhos infectados por transmissão vertical; 4º) Selecionar a quantidade de pares mães-filhos infectados que realizaram acompanhamento; 5º) Extrair os dados epidemiológicos e clínicos contido nos prontuários 6º) Acessar ao banco de dados do Ministério da Saúde, por meio do endereço eletrônico <https://laudo.aids.gov.br>, através de um profissional autorizado, com o fito de colher a genotipagem, exame de carga viral e histórico terapêutico, tanto da mãe como do filho; 7º) Realização da impressão dos exames das crianças e das mães selecionados para posterior análise. 8º) Definiu-se a análise da resposta terapêutica tomando como base as duas últimas cargas virais dos pacientes.

Os critérios de inclusão dos participantes na pesquisa foram ter simultaneamente: diagnóstico de HIV como preconizado pelo Ministério da Saúde; estar em acompanhamento especializado na unidade de referência selecionada para o estudo; compor o binômio mãe e filho, cujo filho tenha sido infectado por transmissão vertical.

Quanto aos critérios de exclusão os seguintes critérios foram impostos: 1) pacientes que iniciaram o acompanhamento e não deram seguimento; 2) pacientes que foram transferidos para outras localidades; 3) Crianças que foram a óbito.

Foram identificados 126 pacientes, sendo que 14 foram excluídos por terem sido transferidos para outras localidades e 21 pares devido ao óbito da criança, restando apenas 34 pares mães e filhos selecionados. A amostragem é considerada não probabilística e não possui análise estatística devido ao tamanho reduzido da amostra. Após isso, foi feita a análise quantitativa de alguns aspectos: (1) Dados sociodemográficos das mães: raça, faixa etária, grau

de escolaridade e cidade de origem; (2) Dados epidemiológico e clínico das crianças, como: faixa etária, tempo de uso da TARV, sexo, classes de ARVs utilizadas e cidade de origem; (3) Carga viral das mães e das crianças; (3) frequência das diferentes classes de terapia antirretroviral; (4) As mutações encontradas nas genotipagem; (5) O histórico terapêutico do binômio mãe e filho.

Aspectos éticos

O estudo obteve parecer (nº 5.1801.229) favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco. Foram respeitados os aspectos éticos sobre pesquisas realizadas com seres humanos contemplando a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil ¹⁴.

Definições do estudo

Para este estudo, foram consideradas as seguintes definições com relação a carga viral nas crianças e adolescentes:

Sucesso terapêutico: o sucesso terapêutico é definido como a não detecção da carga viral em exames consecutivos ¹⁰.

Falha virológica: que consiste em um tipo de falha terapêutica, é a não supressão viral (CV > 50 cópias/mL). A falha deve ser confirmada por dois testes de CV consecutivos, com intervalo mínimo de quatro semanas de coleta entre eles ¹⁰.

Resposta incompleta: existem duas situações que pode se considerar resposta incompleta à TARV: a primeira é diminuição < 1 log 10 no número de cópias/mL de RNA-HIV após oito a 12 semanas de TARV ou na segunda situação, que é CV-HIV > 50 cópias/mL após seis meses de tratamento ¹⁰.

Nos adultos:

Sucesso terapêutico é definido como a não detecção da carga viral sustentada, em pelo menos 2 exames consecutivos ¹⁰.

Falha terapêutica: é definida como o principal parâmetro para caracterizar a falha da TARV é a falha virológica, isto é, CV-HIV detectável após seis meses do início ou da modificação do tratamento, ou rebote da CV-HIV em indivíduos que haviam atingido supressão viral ¹⁵.

Tempo de uso da TARV: foi calculado por meio da subtração da última medicação usada conforme o histórico terapêutico (em meses) do participante e a idade (em meses) de início do tratamento, sendo esses dados transformados posteriormente em anos.

Genotipagem:

Interpretação de mutações de Resistência: O parecer das mutações detectadas nas genotipagens foram avaliadas com base nas regras definidas pelo algoritmo brasileiro de genotipagem da RENAGENO, atualmente na versão 14, de dezembro de 2014. As mutações constantes neste algoritmo são:

Mutações de resistência para Inibidores da TR análogos de nucleosídeos: Possuíam alterações associadas com resistência à classe nos códons: 40, 41, 44, 50, 65, 67, 69, 70, 74, 75, 115, 116, 118, 151, 157, 179, 184, 208, 210, 211, 214, 215, 219.

Mutações induzidas pelos ITRN timidínicos AZT e d4T (thymidine associated mutations, TAM): emergem em 2 padrões principais de combinações: as TAM do tipo 1, as mais comuns são: M41L, L210W e a T215Y e a do tipo 2: D67N, K70R, T215F e a K219Q/E ¹⁶.

Mutações de resistência para Inibidores da TR não análogos de nucleosídeos: tem mutações com resistência à classe: códons 90, 98, 100, 101, 103, 106, 108, 138, 179, 181, 188, 190, 225, 227, 230.

Mutações de resistência para inibidores da protease: resistência a esta classe de drogas em 32 posições: 10, 11, 13, 15, 16, 20, 24, 32, 33, 35, 36, 37, 41, 43, 45, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 55, 58, 60, 62, 63, 69, 70, 71, 73, 74, 76, 77, 82, 83, 84, 85, 88, 89, 90, 91 e 93.

Resultados

Foram identificadas 34 mulheres com 34 gestações. As gestantes examinadas eram adultas jovens, faixa etária entre 14 e 36 anos no momento do parto, com média de 26,5 anos e desvio padrão de 5,96. Destas, 5 gestantes tinham menos de 20 anos, 18 entre a faixa etária de 20-29 anos e 11 entre a faixa etária 30-39. No que tange a escolaridade, 47,1% das mulheres afirmaram no momento do preenchimento do prontuário que possuíam mais de 8 anos de formação, 38,2% menos de 8 anos, e 14,7% analfabetas. Averiguou-se também a cor de pele, na qual houve uma predominância da cor parda com uma representação de 67,6%, preta logo em seguida com 23,6% e a por último a cor branca com 8,9%. Outro fator analisado foi a cidade de origem dessas gestantes, 79,4% eram de outro município e apenas 20,6% eram de Imperatriz. A distribuição das características sociodemográficas se encontra na tabela 1.

Tabela 1. Variáveis sociodemográficas das mães, relacionadas com transmissão vertical, atendidas nos serviços de referência em IST/Aids da cidade de Imperatriz

Variáveis sociodemográficas	N:34	%	\bar{X}	S
Faixa etária (anos) no momento do parto				
Menos de 20	5	14,7		
20-29	18	52,9		
30-39	11	32,4		
40-49	0	0		
Média de idade			26,5	
Desvio padrão				5,96

Cor de pele		
Branca	3	8,9
Preta	8	23,5
Parda	23	67,6
Escolaridade		
Não Alfabetizado	5	14,7
≤ 8 anos	13	38,2
>8 anos	16	47,1
Ignorado		
Cidade de origem		
Imperatriz	7	20,6
Outros municípios	27	79,4

Fonte: Autor.

No que concerne as crianças, 55,9% são do sexo masculino e 44,1% são do sexo feminino. Apresentaram uma média de idade de 8 anos, com uma amplitude [1,16], desvio padrão de 3,747, com 4 crianças possuindo menos do que 6 anos, 19 na faixa de 6-10 anos e 11 com mais de 10 anos. O tempo médio de uso da TARV foi de 5,83 anos conforme se destaca na tabela 2. Tendo como destaque nas classes que 100% das crianças usaram ITRN, 88,2% ITRNN, 38,2% IP e 47% INI.

Tabela 2. Características sociodemográficas, tempo de uso da TARV e a frequência das classes antirretrovirais utilizadas pelas crianças em acompanhamento no centro de referência de Imperatriz- MA.

Características das crianças	N:34	%	\bar{X}	S
Faixa etária(anos) atual				
0-5	6	17,6		
6-10	17	50		

11-18	11	32,4		
Média de idade			8	
Desvio padrão				3,747
Sexo				
Masculino	19	55,9		
Feminino	15	44,1		
Cidade de origem				
Imperatriz	7	20,6		
Outros municípios	27	79,4		
Tempo de uso(anos) da TARV				
0-4	12	35,3		
5-9	20	58,8		
10-15	2	5,9		
Média do tempo			5,83	
Desvio padrão				2,455
Classes de ARVs utilizados				
ITRN	34	100		
ITRNN	30	88,2		
IP	13	38,2		
INI	16	47		

Fonte: Autor.

Na amostra dos filhos, foram identificados 47,1% em sucesso terapêutico, 26,4% em falha terapêutica e 20,6% com resposta incompleta. Quanto as mães, 44,1% apresentavam sucesso e falha, 11,8% não possuíam carga viral na base de dados para que se pudesse avaliar a resposta terapêutica.

Tabela 3. Frequência da resposta terapêutica das mães e das crianças em tratamento.

Resposta terapêutico: filhos	N:34	%
Falha terapêutica	7	20,6
Sucesso terapêutica	16	47,1
Resposta incompleta	11	26,4

Resposta terapêutico: mães

Falha terapêutica	15	44,1
Sucesso terapêutica	15	44,1
Dados ausentes	4	11,8

Fonte: Autor.

Dos 34 pares, 25 pacientes (20 crianças e 5 mães) realizaram a genotipagem, das 20 crianças, 20% (n=4) dos exames não demonstram nenhum tipo de mutação e 1 deles apresentou resultado indeterminado, devido à ausência da amplificação do RNA viral ou DNA proviral decorrente da insuficiência de material genético na amostra ou inespecificidade no anelamento de primers pela diversidade genética do vírus. Foram encontradas mutações em 3 genotipagens das mães, porém nenhuma delas promoveu resistência.

As classes nas quais se identificaram mutação de resistência foram nas associadas ao Inibidor Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo, Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos, Inibidores de Protease e Inibidores da Integrase. Sendo destas, no grupo das crianças, 80% identificadas em ITRN, 73,3% para ITRNN, 46,7% para IP e 6,7% para INI. Já quanto ao grupo das gestantes, apenas foram identificadas mutações na classe ITRN e IP, com uma frequência de 20% e 40% respectivamente, mas sem afetar a resistência das pacientes quanto ao uso da ARV.

Dentro das classes tiveram modificações que apresentaram um destaque maior, nas relacionadas com ITRN, a mutação M184V foi encontrada em 83,3%, nos ITRNN, a K103N se apresentou 36,4% das vezes, nos IP, o polimorfismo I93L se apresentou em 71,5%, conforme a tabela 4.

Tabela 4. As principais mutações de resistência à terapia antirretroviral identificada nas crianças separada por classe de medicamento.

	Mutação ITRN 80(%)	Mutação ITRNN 73,3 (%)	Mutação IP 46,7(%)	Mutação INI 6,7(%)
Principais mutações	M184V 83,3%	K103N 36,4%	I93L 71,5%	G140S 50%

K70R 25%	V108I 18,2%	V3I 42,9%	Q148H 50%
K219Q 8,3%	A98G 18,2%	L10I 14,3%	G16E 50%
T69N 16,7%	Y181C 27,3%	R41K 71,5%	E35D 50%
V118I 8,3%	G190A 18,2%		I62V 50%
T215F 8,3%	Y188L 9,1%		H69R 50%
K219E 8,3%	M46L 9,1%		

Fonte: Autor.

Discussão

No presente estudo, houve um predomínio da baixa escolaridade materna, uma vez que o grupo das mães analfabetas ou com até 8 anos de ensino, representaram 52,9%. Consoante a isto, um estudo realizado na cidade de Niterói, constatou que a maior parte das gestantes com HIV atendidas no hospital municipal, tinham interrompido sua formação antes de completar o primeiro grau ¹⁷.

Entretanto, em outro trabalho, apesar de a escolaridade das gestantes possuir uma concentração maior entre as que cursaram da 4ª a 7ª série incompleta (49,6%), a escolaridade segue a inclinação nacional com a prevalência de mulheres com ensino fundamental incompleto ¹⁸.

Conhecimento da infecção, maior nível de escolaridade, maior número de consultas de pré-natal e a chance de realização dos exames sorológicos para HIV e outras ISTs são diretamente proporcionais ^{19,20}. Isso sugere que a qualidade do tratamento da criança também é afetada por este cenário, uma vez que a criança depende da mãe para a ingestão do medicamento em horários corretos e para comparecer as consultas.

Diante desta perspectiva, sabe-se que é recomendado, nas crianças de 0 a 1 ano de idade, o cuidado exclusivo dos pais com auxílio das orientações do farmacêutico. Entre 1 a 3 anos são capazes de compreender explicações simples e de forma. entre 3 a 5 anos de idade possuem categoria dita como dinâmica e estão inseridas em “pensamentos mágicos” o que as torna parte importantes do processo. Entre 6 a 12 anos, possuem capacidade cognitivas e lógicas, tornando aptas a entender conceito e já podem auxiliar no tratamento de forma mais direta ⁸.

Já no quesito idade materna, os dados que se destacaram foram a média de idade 26,5 anos e a faixa de 20-29 com 52,9%. Outrossim, 3 gestantes possuíam menos de 18 anos no momento do parto. Esses valores se assemelham ao encontrado na literatura, 52,2% das gestantes atendidas em uma maternidade no Macapá estavam na faixa etária de 20-29 anos ²¹. Outro estudo em gestantes com HIV acompanhadas no pré-natal encontrou média de idades de aproximadamente 27 anos ²².

Diante deste contexto, é importante destacar os principais fatores relacionados a má adesão das adultas jovens. Tal processo envolve aspectos como o medo de adoecer, da morte física e social, da rejeição de pessoas amadas, bem como o medo da discriminação e do estigma ²³. Como isso, sugere-se que o tratamento das crianças também seja afetado, haja vista que a mãe é a principal responsável por cuidar dos filhos.

A cor parda e preta foram as que obtiveram a maior representação entre as gestantes contaminadas. Em um estudo a nível nacional, no período de 2010 a 2015, a maior parte das gestantes com HIV eram consideradas não brancas (Negros, pardas, amarelas e indígenas) ²⁴. No estado de Santa Catarina, a cor das gestantes expostas ao HIV na sua maioria foi preta (78,8%) seguido de amarela (10,3%), indígena (9,1%) branca (7%) ²⁵. Fica evidente, portanto, que mesmo em uma região com a predominância da cor branca e com características sociodemográficas bastante distintas da região sul maranhense, as gestantes contaminadas possuíam na sua maior parte a cor preta., evidenciando a relevância deste dado.

Uma possível explicação para regiões tão distintas, com predominância diferente da cor branca na população em geral, e mesmo assim a cor negra ser a mais prevalente é devido ao fato de que a maior parte dos negros têm condições socioeconômicas mais baixas. Conforme os dados nacionais negros são 78% entre os mais pobres e somente 25% entre os mais ricos. No ano de 2016, foi demonstrado que entre os 10% mais pobres da população brasileira, 78,5% são negros (pretos ou pardos) ²⁶.

Desse modo, o fator econômico pode se tornar um empecilho a realização das consultas periódicas, em adquirir alimentação e na obtenção de medicamentos ARVs ²⁷. Todos esses fatores junto com o fato de boa parte das mães e das crianças serem de outros municípios (79,4%), o que aumenta o custo de deslocamento, contribuem para possibilidade de má adesão e consequentemente de falha terapêutica.

Quanto ao grupo das crianças, em um hospital municipal de Florianópolis, os pacientes Infanto-juvenil com idade entre 8 e 15 anos que vivem com HIV possuem uma média de tempo de tratamento de 8,76 anos ²⁸. Segundo Nunes ²⁹, ‘O tempo de uso de TARV apresentou média de 4,81 anos \pm 3,65, com mínimo de 1 e máximo de 13 anos’. Apesar dessas duas literaturas possuírem médias relativamente diferentes, elas são maiores que 4, assim como a do presente estudo (5,83). Existe uma grande probabilidade de incidência acumulada de resistência e falência virológica aumentada, quando há um tempo de uso de TARV maior do que 4 anos ³⁰.

Em adolescentes com HIV, em termos de sucesso terapêutico com supressão sustentada da carga viral, a taxa foi de 75,7% e em falha 24,3% ³². Informações obtidas no prontuário de crianças e adolescentes com HIV, indicaram que 85,0% não possuíam falha terapêutica e 15% possuíam ²⁹.

Em nosso estudo, 47,1% das crianças apresentaram sucesso terapêutico e 26,4% em falha. O sucesso terapêutico das crianças teve números bem próximos dos das mães, indicando que de fato tem uma relação entre a adesão das mães e das crianças. Na literatura foi encontrado

números mais expressivos em relação ao sucesso terapêutico, possivelmente, isso se deve as diferenças metodológicas no que tange a classificação da resposta terapêutica em apenas falha e sucesso, enquanto que no presente estudo, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde, a resposta incompleta foi incluída e a baixa adesão ao tratamento da amostra.

Além dos elementos já descritos no presente estudo, os fatores que interferem na adesão das crianças são: sabor desagradável dos xaropes, esquecimento da administração dos medicamentos no horário correto, falta às consultas periódicas no serviço e desconhecimento da criança do seu diagnóstico ⁹.

Com relação as alterações genotípicas a presença da valina no códon 184 está relacionada a variação na suscetibilidade a outros ITRN ³³. A mutação M184V é adquirida por paciente que utilizam Lamivudina (3TC) e Entricitabina (FTC) com um alto grau de resistência fenotípica, reduzindo de forma acentuada suas atividades. Além disso, promove uma pequena resistência cruzada ao Abacavir ³⁴.

Neste estudo 83,3% das crianças com mutação nos ITRN possuíam alteração no códon 184. Analisando a ocorrência da mutação sobre o número total de crianças foi de 67%. Como a classe dos ITRN era a TARV mais utilizada é esperado que ela seja a que possui mais mutações.

A mutação de resistência mais frequentemente encontrada para os ITRN em crianças na costa do marfim foi a M184V presente em 88% ³⁵. Em outro estudo com crianças, adolescentes e gestantes, 76,6% das crianças tinham mutação no M184V ³⁶.

Mutações a Análogos Timidínicos (TAM) - M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F e K219Q/E – reduzem a sensibilidade a todos ITRN, com maior impacto à medida que há acúmulo destas mutações ³⁷. Principalmente em relação Zidovudina (AZT), Tenofovir (TDF) e Estavudina (D4T) ³⁸.

Neste artigo foi encontrado no grupo das TAMs a K70R foi a mais comum (25%), logo após veio a T69N com 16,7% e com 8,3% a K219Q, T215F e K219E. Na literatura, foram

encontrados dados semelhantes, K70R foi a mutação mais comum (37.2%), seguida da D67N, T215F e T69N (27.9%, 27.9% e 25.6%, respectivamente) ³⁹.

Este artigo demonstrou que as mutações mais frequentes em relação aos ITRNN foi a K103N e Y181C, dados consoantes com a literatura. No Amazonas, 63,4% dos pacientes com resistência aos ITRNN possuíam a mutação K103N ⁴⁰.

Como protagonistas em reduzir a suscetibilidade do vírus aos fármacos como Efavirenz e Nevirapina, aparecem as mutações, K103N e G190A. E em relação a mutação Y181C, ela reduz a suscetibilidade viral aos fármacos de segunda geração, a ETV e RPV ^{40,41}.

No presente estudo, os inibidores de protease tiveram uma mutação mais recorrente, que foi a I93L. Esta alteração é considerada um polimorfismo, pois possui uma maior facilidade em surgir, porém não possui nem um significativo impacto clínico ⁴².

Segundo Tanikawa ⁴³, “mutações associadas com resistência in vitro e/ou in vivo aos inibidores de integrase foram relatadas, como K156N (14,3%), V151I (10,7%), T206S (10,7%), V165I (7,1%), S119G (7,1%), S230N (7,1%), M154L (7,1%), V54I (3,6%) S119R (3,6%), G163K (3,6%), R20K (3,6%) e T112I (3,6%)”. Entretanto no presente estudo não foi encontrado nenhuma mutação de resistência nas crianças.

Conforme visto na literatura, os Inibidores de integrase são as drogas que possuem uma maior eficácia. Três fatores são elencados como responsáveis: alta potência, alta barreira genética e a sua grande tolerabilidade. O principal exemplo é o Dolutegravir (DTG) primeira escolha em diversos guidelines, não é diferente no Brasil ⁴⁴.

O Dolutegravir (DTG) não somente possui alta potência antiviral para os vírus do tipo selvagem, mas também tem uma inibição mais rápida da replicação viral, superando os inibidores de integrase de primeira geração ^{45,46}. Dessa maneira, sugere-se que o presente estudo não apresentou mutações em relação aos inibidores de integrase, devido a todos esses fatores elencados pela literatura.

Conclusão

No presente estudo se consegue observar que as mães das crianças com HIV, possui um perfil sociodemográfico consoante com a literatura ao apresentarem uma predominância de baixa escolaridade, etnia negra e com faixa etária no grupo dos adultos jovens.

Quanto as crianças apresentaram uma média de idade de 8 anos, um tempo de uso médio da TARV de 5,83 anos e predomínio do sexo masculino. Residindo majoritariamente fora do município de imperatriz, juntamente às suas mães.

O sucesso terapêutico das crianças apresentado no estudo foi expressivamente menor do que o encontrado na literatura, demonstrando uma possível falta de adesão ao tratamento, pois esta é a principal causa para uma falha no tratamento.

As mães apresentaram uma porcentagem de falha terapêutica semelhante aos dos filhos, demonstrando a semelhança na conduta quanto a utilização TARV.

Nesse contexto, as principais mutações encontradas nas crianças foram a M184V, K70R, T69N, K103N e a Y181C.

Dessa maneira, a compreensão da quantidade de crianças em sucesso terapêutico e o número de mutações, são guias, não somente para uma melhor adoção de estratégias que busquem desenvolver a adesão para esses pacientes, mas também para uma melhor utilização dos esquemas antirretrovirais.

Referências

1. UNAIDS. Progress towards the start free, stay free, AIDS free targets. 2020.
Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/start-free-stay-free-aids-free-2020-progress-report> (acessado em 03/Jun/2022).
2. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de HIV/Aids 2021. Brasília, DF. 2021.
Disponível em: <http://www.aids.gov.br/ptbr/pub/2021/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2021> (acessado em 01/Jun/2022).
3. Rossouw TM, Feucht UD, Melikian G, Van Dyk G, Thomas W, du Plessis NM, Avenant T. Factors associated with the development of drug resistance mutations in HIV-1 infected children failing protease inhibitor-based antiretroviral therapy in South Africa. PLoS One. 2015 Jul 21;10(7):e0133452.
4. Brojan LE, Marca LM, Dias FA, Rattmann YD. Uso de antirretrovirais por pessoas vivendo com HIV/AIDS e sua conformidade com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Einstein (São Paulo). 2020 Feb 17;18.
5. Moura ME, da Guarda Reis MN, Lima YA, Eulalio KD, Vaz Cardoso LP, Stefani MM. HIV-1 transmitted drug resistance and genetic diversity among patients from Piauí State, Northeast Brazil. Journal of medical virology. 2015 May;87(5):798-806.
6. Rintamaki L, Kosenko K, Hogan T, Scott AM, Dobmeier C, Tingue E, Peek D. The role of stigma management in HIV treatment adherence. International journal of environmental research and public health. 2019 Dec;16(24):5003.

7. Zuge SS, Paula CC, Padoin SM. Effectiveness of interventions for adherence to antiretroviral therapy in adults with HIV: a systematic review. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2020 Oct 26;54.
8. El-Rachidi S, Larochele JM, Morgan JA. Pharmacists and pediatric medication adherence: Bridging the gap. *Hospital pharmacy*. 2017 Feb;52(2):124-31.
9. de Oliveira Braga DA, da Silva Prado RM, de Oliveira Vasconcelos LM, dos Santos CR, Braga JD, Barros KB. Adesão de crianças com HIV/AIDS à terapia antirretroviral: perfil do cuidado, fatores interferentes e implantação de estratégias. *Revista Expressão Católica Saúde*. 2019 May 28;4(1):15-25.
10. Ministério da Saúde Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes. Brasília, DF. 2019 Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-criancas-e> (acessado em 20/Apr/2022)
11. Azam M, Malik A, Rizvi M, Rai A. Trends of drug-resistance-associated mutations in the reverse transcriptase gene of HIV type 1 isolates from North India. *Archives of virology*. 2014 Apr;159(4):719-25.
12. Bhargava M, Cajas JM, Wainberg MA, Klein MB, Pai NP. Do HIV-1 non-B subtypes differentially impact resistance mutations and clinical disease progression in treated populations? Evidence from a systematic review. *Journal of the International AIDS Society*. 2014 Jan;17(1):18944.

13. Hou LJ, Wang HW, Duan SP, Zhuo Y, Zhou YC, Wu HJ, Shen BS. The prevalence and determinants of drug-resistance-associated mutations in the HIV-1-infected MSM population of Henan Province in China. Archives of virology. 2015 Aug;160(8):2051-61.
14. Ministério da Saúde. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa em seres humanos. Resolução 466. Brasília, DF. 2013. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html (acessado em 29/Apr/2022).
15. Ministério da Saúde. Algoritmo brasileiro RENAGENO. Brasília, DF. 2014. Disponível em: <http://algoritmo.aids.gov.br/> (acessado em 03/jun/2022)
16. Ministério da Saúde. Manual quebrando a resistência (2021). Brasília, DF. 2021. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_quebrando_a_resistencia.pdf (acessado em 08/jun/2022)
17. Campos DP. Perfil epidemiológico de gestantes com HIV positivo e a transmissão vertical em um hospital municipal de Niterói. [Dissertação de Mestrado]. Niterói: Universidade Federal Fluminense – UFF; 2019.
18. Ribeiro RH. Vigilância da criança exposta ao HIV no município de Porto Alegre: análise de gestantes com HIV e crianças expostas à transmissão vertical nas diferentes gerências distritais de Porto Alegre. Saúde em Redes. 2021 Dec 21;7(3):231-41.

19. Veloso VG, Portela MC, Vasconcellos MT, Matzenbacher LA, de Vasconcelos AL, Grinsztejn B, Bastos FI. HIV testing among pregnant women in Brazil: rates and predictors. *Revista de Saúde Pública*. 2008;42:859-67.
20. Costa MC, Santos BC, de Souza KE, de Almeida Cruz NL, Santana MC, do Nascimento OC. HIV/AIDS e sífilis entre gestantes adolescentes e adultas jovens: fatores de exposição e risco dos atendimentos de um programa de DST/HIV/AIDS na rede pública de saúde/SUS, Bahia, Brasil. *Revista Baiana de Saúde Pública*. 2011;35:179-.
21. Teixeira SP, de Aguiar DS, Nemer CR, de Oliveira Menezes RA. Perfil epidemiológico de gestantes com HIV admitidas em uma maternidade de referência no Amapá. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2020 Feb 15;12(2):e2543-.
22. da Silva Carvalho CF, Silva RA. Perfil sociodemográfico e de saúde de mulheres soropositivas em um pré-natal de alto risco. *Cogitare Enfermagem*. 2014 Jun 29;19(2).
23. Costa VT, Meirelles BH. Adesão ao tratamento dos adultos jovens vivendo com HIV/aids sob a ótica do pensamento complexo. *Texto & Contexto-Enfermagem*. 2019 Nov 11;28.
24. Bernardes JP. Perfil epidemiológico de gestantes com HIV no período de 2010 a 2015 no Brasil [Trabalho de Conclusão de Curso]. BRASÍLIA: Centro Universitário de Brasília – UNICEUB; 2018.

25. Menezes CA, Correia MC. Prevalência da transmissão vertical de HIV no estado de Santa Catarina nos anos de 2007 a 2017 [Trabalho de Conclusão de Curso]. Santa Catarina: Universidade do Sul de Santa Catarina – Unisul; 2019.
26. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <https://ibge.gov.br> (acessado em 01/Jun/2022).
27. Van Wyk B, Moomba K. Social and economic barriers to adherence among patients at Livingstone General Hospital in Zambia. *African Journal of Primary Health Care and Family Medicine*. 2019 Jan 1;11(1):1-6.
28. Jacinto RS. Fatores associados com os parâmetros da impedância bioelétrica (BIA) em crianças e adolescentes que vivem com HIV: estudo "Saúde Positiva". [Dissertação de Mestrado]. Santa Catarina - Universidade Federal de Santa Catarina: UFSC; 2018.
29. Nunes SD. Perfil de resistência genotípica aos antirretrovirais em crianças e adolescentes que vivem com HIV em um hospital de referência da Região Sul do Brasil [Trabalho de Conclusão de Curso]. Santa Catarina - Universidade do Sul de Santa Catarina: Unisul: 2019
30. Rojas Sanchez P, Domínguez S, Jimenez De Ory S, Prieto L, Rojo P, Mellado P, Navarro M, Delgado R, Ramos JT, Holguín Á. Trends in drug resistance prevalence, HIV-1 variants and clinical status in HIV-1-infected pediatric population in Madrid: 1993 to 2015 analysis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2018 Mar 1;37(3):e48-57.

31. Judd A, Lodwick R, Noguera-Julian A, Gibb DM, Butler K, Costagliola D, Sabin C, Van Sighem A, Ledergerber B, Torti C, Mocroft A. Higher rates of triple-class virological failure in perinatally HIV-infected teenagers compared with heterosexually infected young adults in Europe. *HIV medicine*. 2017 Mar;18(3):171-80.
32. Volcan BL. Perfil dos adolescentes com HIV/AIDS atendidos no ambulatório de infectologia pediátrica do Hospital Universitário de Santa Maria-RS. [Dissertação de Mestrado]. Santa Maria - Universidade Federal de Santa Maria: UFSM; 2018.
33. Miller V, Stürmer M, Staszewski S, Gröschel B, Hertogs K, de Béthune MP, Pauwels R, Harrigan PR, Bloor S, Kemp SD, Larder BA. The M184 V mutation in HIV-1 reverse transcriptase (RT) conferring lamivudine resistance does not result in broad cross-resistance to nucleoside analogue RT inhibitors. *Aids*. 1998 May 7;12(7):705-12.
34. Wensing AM, Calvez V, Günthard HF, Johnson VA, Paredes R, Pillay D, Shafer RW, Richman DD. 2017 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Topics in antiviral medicine*. 2016 Dec;24(4):132.
35. Camara-Cisse M, Djohan YF, Toni TD, Dechi JJ, N'din JL, Lohoues EE, Monde AA, Gogbe LO, Brou E, Fieni F, Mansour FA. Determination of reverse transcriptase inhibitor resistance mutations in HIV-1 infected children in Côte d'Ivoire. *Genome*. 2021;64(4):347-54.

36. Yendewa GA, Lakoh S, Yendewa SA, Bangura K, Tabernilla A, Patiño L, Jiba DF, Vandy AO, Massaquoi SP, Osório NS, Deen GF. Characterizing HIV-1 genetic subtypes and drug resistance mutations among children, adolescents and pregnant women in Sierra Leone. *Genes*. 2021 Aug 26;12(9):1314.
37. Hallal RC. Associação da mutação K65R com Subtipo C do HIV-1 em pacientes com falha virológica no Brasil: um estudo transversal do Sistema Nacional de Genotipagem (SISGENO). [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do Sul: UFRGS; 2019.
38. Tien TV, Pho DC, Ba HP, Hung PN. Antiretroviral drug resistance mutations among patients failing first-line treatment in Hanoi, Vietnam. *Infection and Drug Resistance*. 2019; 12:1237.
39. Chaves YO. Diversidade genética do HIV-1 e mutações de resistência adquiridas em pessoas vivendo com HIV. [Tese de Doutorado]. Manaus - Instituto Oswaldo Cruz: IOC/Fiocruz; 2021.
40. Johnson VA, Calvez V, Günthard HF, Paredes R, Pillay D, Shafer R, Wensing AM, Richman DD. 2011 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Topics in antiviral medicine*. 2011 Nov;19(4):156.
41. Wang Y, Xing H, Liao L, Wang Z, Su B, Zhao Q, Feng Y, Ma P, Liu J, Wu J, Ruan Y. The development of drug resistance mutations K103N Y181C and G190A in long

- term Nevirapine-containing antiviral therapy. *AIDS Research and Therapy*. 2014 Dec;11(1):1-9.
42. Vidal JE, Freitas AC, Song AT, Campos SV, Dalben M, Hernandez AV. Prevalence and factors associated with darunavir resistance mutations in multi-experienced HIV-1-infected patients failing other protease inhibitors in a referral teaching center in Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2011 May 1;15(3):245-8.
43. Tanikawa AA. Avaliação da resistência primária aos inibidores de integrase em pacientes soropositivos para o HIV-1. [Dissertação de Mestrado]. Botucatu - Universidade Estadual Paulista: UNESP; 2011.
44. Guimarães TF, Cabral CX, de Albuquerque M, Guilarde AO, Camargo DG, Coutinho JV, Rosa PW, Batista VB. Perfil de resistência aos inibidores de integrase em adultos expostos ao Raltegravir em um serviço de referência do estado de Goiás. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2022 Jan 1;26:102141.
45. Kandel CE, Walmsley SL. Dolutegravir—a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. *Drug design, development and therapy*. 2015;9:3547.

ANEXOS

ANEXO A: NORMAS DA REVISTA

1. PROCESSO DE SUBMISSÃO ONLINE

1.1 – Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em:
<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/>.

1.2 – Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo e-mail: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

1.3 – Inicialmente, o autor deve entrar no sistema SAGAS. Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em “Cadastre-se” na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em “Esqueceu sua senha?”.

1.4 – Para os novos usuários, após clicar em “Cadastre-se” você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

2. ENVIO DO ARTIGO

2.1 – A submissão online é feita na área restrita de gerenciamento de artigos. O autor deve acessar a seção “Submeta seu texto”.

2.2 – A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP. O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas essas normas.

2.3 – Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título resumido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumo e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.

2.4 – Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es), respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um e o respectivo número de registro no ORCID (<https://orcid.org/>). Não serão aceitos autores sem registro. O autor que cadastrar o artigo, automaticamente

24

será incluído como autor do artigo e designado autor de correspondência. A ordem dos nomes dos autores deverá ser estabelecida no momento da submissão.

2.5 – Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.

2.6 – O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1MB.

2.7 – O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.

2.8 – O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumos; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

2.9 – Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em “Transferir”.

2.10 – Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

2.11 – Finalização da submissão. Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em “Finalizar Submissão”.

2.12 – Confirmação da submissão. Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a Secretaria Editorial de CSP no endereço: cadernos@ensp.fiocruz.br ou cadernos@fiocruz.br.

3. ACOMPANHAMENTO DO PROCESSO DE AVALIAÇÃO DO ARTIGO

3.1 – O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

3.2 – O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito pelo sistema SAGAS.

4. ENVIO DE NOVAS VERSÕES DO ARTIGO

25

4.1 – Novas versões do artigo devem ser encaminhadas usando-se a área restrita de gerenciamento de artigos <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/> do sistema SAGAS, acessando o artigo e utilizando o link “Submeter nova versão”.

5. PROVA DE PRELO

5.1 – A prova de prelo será acessada pelo(a) autor(a) de correspondência via sistema (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/acesso/login>). Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader ou similar. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>.

5.2 - Para acessar a prova de prelo e as declarações, o(a) autor(a) de correspondência deverá acessar o link do sistema: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/acesso/login>, utilizando login e senha já cadastrados em nosso site. Os arquivos estarão disponíveis na aba "Documentos". Seguindo o passo a passo

5.2.1 – Na aba “Documentos”, baixar o arquivo PDF com o texto e as declarações (Aprovação da Prova de Prelo, Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica) e Termos e Condições).

5.2.2 – Encaminhar para cada um dos autores a prova de prelo e a declaração de Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica).

5.2.3 – Cada autor(a) deverá verificar a prova de prelo e assinar a declaração de Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica), o autor de correspondência também deverá assinar o documento de Aprovação da Prova de Prelo e indicar eventuais correções a serem feitas na prova.

5.2.4 – As declarações assinadas pelos autores deverão ser escaneadas e encaminhadas via sistema, na aba “Autores”, pelo autor de correspondência. O upload de cada documento deverá ser feito selecionando o autor e a declaração correspondente.

5.2.5 – Informações importantes para o envio de correções na prova:

5.2.5.1 – A prova de prelo apresenta numeração de linhas para facilitar a indicação de eventuais correções.

5.2.5.2 – Não serão aceitas correções feitas diretamente no arquivo PDF.

5.2.5.3 – As correções deverão ser listadas na aba “Conversas”, indicando o número da linha e a correção a ser feita.

5.3 – Após inserir a documentação assinada e as correções, deve-se clicar em “Finalizar” e assim concluir a etapa.

26

5.4 – As declarações assinadas pelos autores e as correções a serem feitas deverão ser encaminhadas via sistema (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>) no prazo de 72 horas.

6. PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

Para a preparação do manuscrito, os autores deverão atentar para as seguintes orientações:

6.1 – O título completo (no idioma original do artigo) deve ser conciso e informativo, e conter, no máximo, 150 caracteres com espaços.

6.2 – O título corrido poderá ter o máximo de 70 caracteres com espaços.

6.3 – As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) da Biblioteca Virtual em Saúde BVS.

6.4 – Resumo. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenhas, Cartas, Comentários ou Perspectivas, todos os artigos submetidos deverão ter resumo no idioma original do artigo, podendo ter no máximo 1.700 caracteres com espaços. Visando a ampliar o alcance dos artigos publicados, CSP publica os resumos nos idiomas português, inglês e espanhol. No intuito de garantir um padrão de qualidade do trabalho oferecemos

gratuitamente a tradução do Resumo para os idiomas a serem publicados. Não são aceitos equações e caracteres especiais (por exemplo: letras gregas, símbolos) no Resumo.

6.4.1 – Como o Resumo do artigo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, indicamos a leitura atenta da recomendação específica para sua elaboração (Leia mais).

6.5 – Equações e Fórmulas: as equações e fórmulas matemáticas devem ser desenvolvidas diretamente nos editores (Math, Equation, Mathtype ou outros que sejam equivalentes). Não serão aceitas equações e fórmulas em forma de imagem.

6.6 – Agradecimentos. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaços.

6.7 – Quadros. Destina-se a apresentar as informações de conteúdo qualitativo, textual do artigo, dispostas em linhas e/ou colunas. Os quadros podem ter até 17cm de largura, com fonte de tamanho 9. Devem ser submetidos em arquivo text: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document TEXT). Cada dado do quadro deve ser inserido em uma célula separadamente, ou seja, não incluir mais de uma informação dentro da mesma célula.

27

6.8 – Tabelas. Destina-se a apresentar as informações quantitativas do artigo. As tabelas podem ter até 17cm de largura, com fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e citadas no corpo do mesmo. Cada dado na tabela deve ser inserido em uma célula separadamente, e dividida em linhas e colunas. Ou seja, não incluir mais de uma informação dentro da mesma célula.

6.9 – Figuras. Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: mapas, gráficos, imagens de satélite, fotografias, organogramas e fluxogramas. As Figuras podem ter até 17cm de largura. O arquivo de cada figura deve ter o tamanho máximo de 10Mb para ser submetido, devem ser desenvolvidas e salvas/exportadas em formato vetorial/editável. As figuras devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo.

6.9.1 – Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

6.9.2 – Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

6.9.3 – As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser

de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura. O tamanho limite do arquivo deve ser de 10Mb.

6.9.4 – Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

6.9.5 – Formato vetorial. O desenho vetorial é originado com base em descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

6.10 – Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

28

6.11 – CSP permite a publicação de até cinco ilustrações (Figuras e/ou Quadros e/ou Tabelas) por artigo. Ultrapassando esse limite os autores deverão arcar com os custos extras. Figuras compostas são contabilizadas separadamente; cada ilustração é considerada uma figura.

ANEXO B: PARECER CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Filogenia molecular, filodinâmica, filogeografia e análise de resistência dos subtipos B,F e C do HIV-1 em pares mães-filhos no Nordeste do Brasil

Pesquisador: ALDICLEYA LIMA LUZ

Área Temática: Genética Humana:

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

Versão: 2

CAAE: 51758621.7.1001.8807

Instituição Proponente: Pós-Graduação em Medicina Tropical

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.180.229

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos riscos e benefícios" foram retiradas do arquivo de informações básicas da pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1761039. pdf, datada de 23/10/2021).

O presente projeto de pesquisa intitulado "Filogenia molecular, filodinâmica, filogeografia e análise de resistência dos subtipos B, F e C do HIV-1 em pares mães-filhos no Nordeste do Brasil" refere-se a um projeto de doutorado do programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco da pesquisadora Aldicléya Lima Luz e esquisadores colaboradores Cláudia Regina de AndradeArrais Rosa, Fabrício Silva Pessoa Járison Lopes da Silva, Kleodoaldo Oliveira de Lima, Marta Oliveira Barreiros, Orientadora Heloisa Ramos Lacerda de Melo e Co-orientador Élcio de Souza Leal.

A epidemia pelo HIV-1 na América do Sul caracteriza-se pela elevada diversidade de cepas, onde prevalecem os subtipos B, F1 e C. Adicionalmente, várias Formas Recombinantes Circulantes (CRFs) deste vírus foram identificadas no Brasil, como o CRF31_BC na região Sul, CRF28_BF e CRF29_BF em Santos, no estado de São Paulo, CRF39_BF e CRF40_BF no Rio de Janeiro, CRF_46BF em São Paulo (SANABANI et al., 2010), CRF70 e 71BF em Pernambuco e a CRF72_BF em Minas Gerais. Em várias regiões brasileiras do continente sul-americano têm se observado um aumento da circulação de subtipos não-B, principalmente subtipo F e recombinantes BF, proporcionando uma maior chance de aparecimento e dispersão de CRFs e Formas Únicas Recombinantes (URFs).

Assim, a caracterização temporal, espacial, molecular e clínica da dispersão do HIV-1 em crianças e mães permitirá, de forma inédita, fornecer dados sobre a dinâmica da epidemia do HIV-1 na região Nordeste, sua influência na prevalência do vírus em diversas populações, seu papel na origem de recombinantes e resistência antirretroviral. Além disso, como a evolução viral é diferente entre subtipos diversos do HIV-1 em crianças e adultos, o estudo permitirá prover dados a respeito de melhores estratégias antirretrovirais para a prevenção de transmissão vertical e conseqüente contenção da epidemia.

Objetivo da Pesquisa:

Geral: Realizar a caracterização genética e clínica, bem como perfil de resistência do HIV-1 de pares mães -filhos, acompanhados nos serviços de referência dos Estados do Maranhão e Pernambuco, nos últimos 15 anos.

Específicos: Determinar a frequência de subtipos do HIV-1 em mães e crianças infectadas, em acompanhamento nos serviços de referência dos Estados de Maranhão e Pernambuco;

Analisar as sequências oriundas do banco de dados do Laboratório Central de Saúde Pública do Estado

de Pernambuco e do Maranhão, quanto à diversidade genética, taxa de evolução molecular, recombinação, pressão seletiva e dados epidemiológicos; Realizar acompanhamento da evolução clínica desse grupo de pacientes, através da análise de dados de prontuários, dos serviços ambulatoriais e hospitalares, onde são atendidos; Conhecer a relação do status de mutação de resistência das crianças infectadas pelo HIV; Verificar se há diferenças quanto às respostas a diferentes esquemas da terapia antirretroviral; Identificar se há acúmulo de mutação de resistência e na existência deste, relacionar esse acúmulo, com a progressão clínica dos pacientes; Avaliar os padrões espaço - temporais (filogeografia) de

disseminação do HIV-1 B, F e C, na população de crianças e mães, do MA e PE; Avaliar as taxas de adaptação molecular (mutações sinônimas x não - sinônimas) e características filogenéticas entre diferentes cepas dos subtipos B, F, C e recombinantes BF do

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco: É a possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, Moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente. Dessa forma, os dados utilizados nesta pesquisa, serão obtidos a partir do estudo de materiais já coletados dos pacientes e/ ou de investigação de prontuários com as informações referentes a cada um deles. Por esse motivo, houve solicitação da dispensa da utilização do termo de consentimento livre e esclarecido TCLE, já que a pesquisa não será realizada diretamente com os pacientes outro risco desta pesquisa relaciona-se à quebra da confidencialidade. Sendo assim, os pesquisadores se comprometem a manter sigilo das informações, às quais, somente eles terão acesso e guardarão a mesmas em local seguro.

Benefícios: Espera-se que a caracterização temporal, espacial, molecular e clínica da dispersão do HIV-1 em crianças e mães permita o fornecimento dados sobre a dinâmica da epidemia do HIV-1 na região Nordeste, sua influência na prevalência do vírus em diversas populações, seu papel na origem de recombinantes e resistência antirretroviral. Além disso, como a evolução viral é diferente entre subtipos diversos do HIV-1 em crianças e adultos e prover dados a respeito de melhores estratégias antirretrovirais para a prevenção de transmissão vertical e conseqüente contenção da epidemia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este estudo tem como universo de pesquisa, pares mães - filhos, cujos filhos tenham sido infectados por transmissão vertical, acompanhados nos serviços de referência dos Estados do Maranhão e Pernambuco, nos últimos 15 anos. Como esse número de pacientes é limitado, a população do estudo corresponderá ao universo da pesquisa.

Os critérios de inclusão dos participantes na pesquisa serão simultaneamente: ter diagnóstico de HIV; estar em acompanhamento especializada nas unidades de referência, selecionadas para o estudo; compor par mãe e filho, cujo filho tenha sido infectado por transmissão vertical.

Será utilizado como critério de exclusão, mesmo em pares mães filhos, com diagnóstico de HIV, aqueles cuja transmissão não tenha sido vertical.

Como critério de não inclusão, será utilizado, a não aceitação em participar do estudo.

A pesquisa será desenvolvida nos Estados do Maranhão e Pernambuco, mais precisamente nas cidades de Imperatriz-MA, São Luís-MA e Recife-PE, nas seguintes instituições: Hospital Materno Infantil de Imperatriz, Hospital Municipal de Imperatriz, Hospital Municipal Infantil de Imperatriz, Ambulatório de infectologia pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão -

HUUFMA, Hospital Materno Infantil de São Luís-Ma, Ambulatório do Serviço de Assistência Especializada – SAE do Programa Municipal de IST/AIDS e Hepatites virais de Imperatriz-Ma, Hospital Universitário da Universidade Federal de Pernambuco Oswaldo Cruz – HUOC/ UFPE e Ambulatório de Infectologia pediátrica do HOUC/UFPE.

Esta pesquisa será desenvolvida entre os meses de Outubro de 2021 a Dezembro de 2022.

A pesquisa será realizada através de dados de fontes, porém complementares:

- a) Consulta aos dados secundários, de prontuários dos serviços hospitalares e ambulatoriais, onde os pacientes, objeto da pesquisa, são acompanhados;
- b) Análise de partir de sequências de genotipagem e carga viral, desses pacientes, obtidas do LACEN-PE e LACEN-MA e banco de dados do Ministério da Saúde.

Inicialmente, será feito um levantamento dos pares mães-filhos, com diagnóstico de HIV, com filhos infectados por transmissão vertical, e em acompanhamento das unidades de referência selecionadas para a pesquisa, dos estados do Maranhão e Pernambuco. A partir daí, se buscará dados de genotipagem e carga viral nos prontuários e independentes

As variáveis do estudo serão divididas em dependentes

Variável dependente: O subtipo viral do HIV-1 foi determinado como dependente e categorizado como subtipo B, F, C e recombinante BF.

Variáveis independentes: Os participantes serão avaliados em relação às características sociodemográficas, epidemiológicas, laboratoriais, terapêuticas e clínicas, além de

avaliação evolutiva, a partir de sequências de genotipagem, desses pacientes, obtidas do LACEN-PE e LACEN-MA.

Variável dependente: O subtipo viral do HIV-1 foi determinado como dependente e categorizado como subtipo B, F, C e recombinante BF.

Variáveis independentes: Os participantes serão avaliados em relação às características sociodemográficas, epidemiológicas, laboratoriais, terapêuticas e clínicas, além de

avaliação evolutiva, a partir de sequências de genotipagem, desses pacientes, obtidas do

LACEN-PE e LACEN-MA.

Os dados coletados serão tabulados e distribuídos em tabelas de frequência, e correlacionados com os dados sociodemográficos, laboratoriais, terapêuticos, epidemiológicos e genéticos.

Todas estas sequências serão analisadas em termos de: diversidade genética, taxa de evolução molecular, recombinação, pressão seletiva (dN e dS), dados epidemiológicos, resposta aos diferentes esquemas de antirretrovirais, através da detecção de resistência secundária, bem como e progressão à doença (contagem de células T CD4+ e quantificação da carga viral).

Subtipagem e análise filogenética do HIV-1: As sequências pol da pesquisa serão primariamente analisadas pelo REGA HIV-1 & 2 Automated Subtyping Tool (Version 2.0) (<http://www.bioafrica.net/regagenotype/html/subtypinghiv.html>), para determinação preliminar da classificação do subtipo viral. Sequências de referências serão obtidas pelo HIV sequence database do Los Alamos. Os alinhamentos compostos pelas sequências do estudo, seguidos de edição manual através do BioEdit software. Para a seleção dos modelos de substituição nucleotídica será utilizado o programa jMode. Para as inferências filogenéticas utilizar-se-á o método de máxima verossimilhança implementado no PhyML. As árvores filogenéticas geradas poderão ser visualizadas no FigTree.

Análise de Recombinação intersubtipo: Para determinar a extensão de recombinação das sequências, será utilizado o RDP4 software. Com o RDP será aplicado uma variedade de métodos para detecção de recombinação, incluindo 3Seq, maximum 2 (MaxChi) e Geneconv, e adicionalmente, o método baseado em Monte Carlo Markov Chains (MCMC).

Análises de diversidade genética, adaptação molecular e filogeografia: A diversidade genética () dos subtipos do HIV-1 e de seus recombinantes BF será inferida com o ARLEQUIN e a taxa de evolução molecular (incluindo a presença/ ausência de relógio molecular) será identificada com BEAST. Adaptação molecular será estimada através da razão entre as taxas de substituições sinônimas (dS) e não sinônimas (dN) (dN/dS ou) com PAML e com HYPHY. Análises filodinâmicas realizar-se-ão utilizando métodos de inferência bayesianos implementados no BEAST software. Para as análises filogeográficas será utilizado o SPREAD software.

Análise estatística: O teste de qui-quadrado de Person e o teste exato de Fisher serão utilizados para análise das variáveis categóricas. Para a comparação de medianas, em variáveis contínuas, aplicar-se-á Kruskal-Wallis. Para selecionar as variáveis mais significantes será empregada uma regressão logística

stepwise. Os dados serão analisados com o software STATA V.13.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O presente projeto de pesquisa apresenta todos os termos de apresentação obrigatório.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

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_BASICAS_DO_PROJETO_1761039.pdf	23/10/2021 15:28:28		Aceito
Outros	Termo_Dr_Mauricio.pdf	23/10/2021 15:21:59	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	Lattes_SAULO.pdf	23/10/2021 15:19:48	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	Lattes_Dr_Mauricio.pdf	23/10/2021 15:12:58	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	Termo_Saulo.pdf	23/10/2021 15:02:40	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado_CEP_Versao_definitiva.pdf	23/10/2021 14:58:18	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Recurso_CEP_2023.pdf	23/10/2021 14:57:23	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	DrFabricio_termo.pdf	14/09/2021 12:21:38	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	Carta_anuencia_EBSERH_Dutra.pdf	14/09/2021 12:16:46	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	Termo_anuencia_Ministerio_da_Saude1.pdf	14/09/2021 12:13:47	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	Termo_Kledoaldo.pdf	25/08/2021 11:15:21	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	Termo_Aldicleya.pdf	25/08/2021 11:13:28	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	Termo_Claudia.pdf	25/08/2021 11:12:24	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	Termo_DraHeloisa.pdf	25/08/2021 11:08:52	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	Lattes_marta.pdf	25/08/2021	ALDICLEYA LIMA	Aceito

		10:47:53	LUZ	
Outros	Termo_DrElcio_ASSINADO.pdf	25/08/2021 10:41:51	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	Termo_JarisonLopes.pdf	25/08/2021 10:38:36	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	Termo_Marta.pdf	25/08/2021 10:27:32	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	TCLE.pdf	25/08/2021 10:25:12	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	declaracao_plataforma.pdf	25/08/2021 10:22:35	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	Lattes_Heloisa.pdf	25/08/2021 10:20:59	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	Lattes_Jarisson.pdf	25/08/2021	ALDICLEYA LIMA	Aceito

Outros	Lattes_Jarisson.pdf	10:20:08	LUZ	Aceito
Outros	Lattes_Fabricio_Silva_Pessoa.pdf	25/08/2021 10:19:37	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	Lattes_Elcio_de_Souza_Leal.pdf	25/08/2021 10:19:18	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	Lattes_Kledoaldo_Oliveira_de_Lima.pdf	25/08/2021 10:18:42	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	Lattes_Claudia.pdf	25/08/2021 10:17:55	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	Lattes_Aldicleya.pdf	25/08/2021 10:17:31	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	anuencia_SES.pdf	25/08/2021 10:16:44	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	Anuencia_socorrinho.pdf	25/08/2021 10:15:29	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	Anuencia_DST.pdf	25/08/2021 10:14:50	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	Anuencia_nep.pdf	25/08/2021 10:13:31	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Outros	anuencia_HUOC.pdf	25/08/2021 10:12:26	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	25/08/2021 10:09:08	ALDICLEYA LIMA LUZ	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP

Não

RECIFE, 20 de Dezembro de 2021

Assinado por: Ana Caetano (Coordenador(a))