

Perfil epidemiológico, comportamental e molecular de indivíduos recém-diagnosticados com VIH-1 em Cabo Verde

Epidemiological, behavioural and molecular profile of individuals newly diagnosed with HIV-1 in Cabo Verde

Profil épidémiologique, comportemental et moléculaire des personnes nouvellement diagnostiquées avec le VIH-1 au Cabo Verde

Silvânia da Veiga Leal

Instituto Nacional de Saúde Pública de Cabo Verde

Victor Pimentel

Global Health and Tropical Medicine (GHTM), Instituto de Higiene e Medicina Tropical/ Universidade Nova de Lisboa (IHMT/UNL), Lisboa, Portugal

Paloma Gonçalves

Research Institute for Medicines (iMed.Ulisboa), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Nuno Taveira

Research Institute for Medicines (iMed.Ulisboa), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
Egas Moniz School of Health & Science, Monte da Caparica, Portugal

Isabel Inês de Pina Araújo

Universidade de Cabo Verde

Ricardo Parreira

Global Health and Tropical Medicine (GHTM), Instituto de Higiene e Medicina Tropical/ Universidade Nova de Lisboa (IHMT/UNL), Lisboa, Portugal

Marta Pingarilho

Global Health and Tropical Medicine (GHTM), Instituto de Higiene e Medicina Tropical/ Universidade Nova de Lisboa (IHMT/UNL), Lisboa, Portugal

Ana Barroso Abecasis

Global Health and Tropical Medicine (GHTM), Instituto de Higiene e Medicina Tropical/ Universidade Nova de Lisboa (IHMT/UNL), Lisboa, Portugal

Resumo

Introdução: O diagnóstico de VIH com Mutações de Resistência Transmitida (TDR) limita a opção terapêuticas e consequentemente dificulta a gestão de casos VIH-1.

Objetivo: Este artigo tem como objetivo descrever o perfil epidemiológico molecular e de TDR em indivíduos com diagnóstico recente de VIH-1, no período de 2018 a 2020.

Materiais e métodos: O gene *pol* VIH-1 foi amplificado e sequenciado pelo método Sanger. A análise da sequência genómica foi realizada utilizando a ferramenta de *Stanford Calibrated Population Resistance* para detetar mutações de resistência transmitida, e os níveis de resistência aos diferentes fármacos foram analisados com base no algoritmo *Stanford HIVdb Program*. Os dados epidemiológicos e comportamentais foram obtidos através de questionários.

Resultados: Dos 176 participantes com VIH-1 diagnosticados de novo, 52,3% eram do sexo masculino e 47,2% feminino, e a maioria pertencia à faixa etária dos 35 a 64 anos. O contacto heterossexual foi o modo de transmissão reportado na maioria dos casos (92,6 %). 73 sequências foram genotipadas com sucesso. O CRF02_AG (41%) foi o subtipo mais prevalente seguido por subtipo G (37%) e B (10%). TDR foi de 9,6% (n=7). A prevalência de mutações de resistência aos Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa foi de 2.75% e as associadas aos Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa foi de 9.6% (n=7). K103N (5.5%) e M184V (2.7%) foram as mutações mais

prevalentes. A maioria das mutações foram detetadas em estirpes do CRF02_AG (57.1%).

Conclusão: A elevada resistência aos Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (NNRTIs) pode comprometer a eficácia dos regimes terapêuticos atuais no país, destacando a necessidade de considerar o uso de um inibidor da integrase, como o Dolutegravir, como opção de primeira linha de tratamento, além de uma vigilância contínua para garantir sua eficácia e durabilidade.

Palavras-chave: Terapia antirretroviral, VIH-1, mutações, resistência transmitida aos medicamentos, epidemiologia molecular.

Abstract

Introduction: The diagnosis of HIV with Transmitted Drug Resistance Mutations (TDR) limits therapeutic options and consequently complicates the management of HIV-1 cases.

Objective: The aim of this study was to describe the molecular epidemiological profile and TDR in individuals newly diagnosed with HIV-1 from 2018 to 2020.

Materials and methods: The HIV-1 *pol* gene was amplified and sequenced using the Sanger method. The analysis

of the genomic sequence was performed using the Stanford Calibrated Population Resistance tool to detect transmitted drug resistance mutations, and resistance levels to different drugs were analyzed based on the Stanford HIVdb Program algorithm. Epidemiological and behavioral data were obtained through questionnaires.

Results: Out of 176 participants newly diagnosed with HIV-1, 52.3% were male and 47.2% were female, with the majority falling within the age group of 35 to 64 years. Heterosexual contact was the reported mode of transmission in most cases (92.6%). 73 sequences were successfully genotyped. CRF02_AG (41%) was the most prevalent subtype, followed by subtype G (37%) and B (10%). TDR was present in 9.6% (n=7) of cases. The prevalence of mutations associated with Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors was 2.75%, and for Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, it was 9.6% (n=7). K103N (5.5%) and M184V (2.7%) were the most prevalent mutations. The majority of mutations were detected in CRF02_AG strains (57.1%).

Conclusion: The high resistance to NNRTIs may compromise the effectiveness of therapeutic regimens, highlighting the need to consider the use of an integrase inhibitor, such as Dolutegravir, as a first-line treatment option, in addition to continuous monitoring to ensure its effectiveness and durability.

Keywords: antiretroviral therapy, HIV-1, mutations, transmitted drug resistance, molecular epidemiology.

Résumé

Introduction: Le diagnostic du VIH avec des mutations de résistance aux médicaments transmisés (TDR) limite les options thérapeutiques et complique ainsi la gestion des cas de VIH-1.

Objectif: L'objectif de cette étude était de décrire le profil épidémiologique moléculaire et les TDR chez les individus nouvellement diagnostiqués avec le VIH-1 de 2018 à 2020.

Matériel et méthodes: Le gène pol du VIH-1 a été amplifié et séquencé en utilisant la méthode de Sanger. L'analyse de la séquence génomique a été réalisée en utilisant l'outil Stanford Calibrated Population Resistance pour détecter les mutations de résistance aux médicaments transmisés, et les niveaux de résistance aux différents médicaments ont été analysés en fonction de l'algorithme du programme Stanford HIVdb. Les données épidémiologiques et comportementales ont été obtenues à l'aide de questionnaires.

Résultats: Sur les 176 participants nouvellement diagnostiqués avec le VIH-1, 52,3% étaient des hommes et 47,2% étaient des femmes, la majorité étant âgée de 35 à 64 ans. Le contact hétérosexuel était le mode de transmission le plus fréquemment signalé (92,6%). 73 séquences ont été géno-

typées avec succès. CRF02_AG (41%) était le sous-type le plus prévalent, suivi par le sous-type G (37%) et B (10%). Les TDR étaient présentes dans 9,6% (n=7) des cas. La prévalence des mutations associées aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse était de 2,75%, et pour les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, elle était de 9,6% (n=7). K103N (5,5%) et M184V (2,7%) étaient les mutations les plus prévalentes. La majorité des mutations ont été détectées dans les souches CRF02_AG (57,1%).

Conclusion: La forte résistance aux NNRTIs peut compromettre l'efficacité des schémas thérapeutiques, soulignant la nécessité de considérer l'utilisation d'un inhibiteur de l'intégrase, tel que le Dolutégravir, comme option de traitement de première intention, en plus d'une surveillance continue pour garantir son efficacité et sa durabilité.

Mots-clés: Traitement antirétroviral, VIH-1, mutations, résistance aux médicaments transmisés, épidémiologie moléculaire.

Introdução

O Vírus da imunodeficiência Humana (VIH) continua a representar um problema de saúde pública ao nível mundial, particularmente na região da África subsaariana, que representa dois terços das pessoas que vivem com VIH a nível mundial. Em 2021, esse número atingiu 25,6 milhões nesta região [1, 2].

Cabo Verde é um país insular situado no Oceano Atlântico, composto por um arquipélago de dez ilhas, das quais nove são habitadas. A sua localização geográfica está aproximadamente a 500 km da Costa Oeste Africana [3]. De acordo com os dados do Censo de 2021, a população cabo-verdiana é estimada em cerca de 491.233 habitantes [4].

Em 2021, estimou-se que Cabo Verde tinha um total de 3600 indivíduos infetados com VIH, com menos de 100 novas infeções registadas nesse ano. Além disso, cerca de 3134 pessoas tiveram acesso à terapia antirretroviral, e o número de óbitos relacionados ao VIH foi inferior a 100 [1]. A prevalência da infeção pelo VIH no país tem vindo a decrescer, estimada em cerca de 0,8% em 2005 passou para 0,4% em 2018 [5, 6].

Apesar da baixa prevalência, a epidemia de VIH/SIDA

em Cabo Verde é um motivo de preocupação, devido a elevada diversidade genética do VIH-1 [7, 8]. A diversidade genética do VIH, pode ter impacto no sucesso da terapêutica, na progressão da doença, na transmissão do VIH [9] e na emergência de variantes resistentes aos antirretrovirais [10, 11].

O acesso à terapêutica antirretroviral (TARV) reduziu substancialmente a morbidade e mortalidade associadas à SIDA em muitas regiões [12]. Nas últimas décadas o acesso à TARV expandiu-se a nível global, atingindo 29,8 milhões de indivíduos em 2021 [13].

Em Cabo Verde, a TARV foi introduzida em 2004, é gratuita e é fornecido de forma descentralizada em todas as estruturas de saúde [14]. O país segue o regime padronizado recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), no qual o esquema de tratamento de primeira linha inclui Inibidores Nucleósidos da Transcriptase Reversa (NRTIs) e Inibidores Não Nucleósidos da Transcriptase Reversa (NNRTIs) [1]. A cobertura do tratamento para casos de infeção pelo VIH é superior a 98%, e com uma taxa de supressão viral de 57% [15].

Com a expansão da terapia antirretroviral, existe risco de aumento de resistência aos antirretrovirais, particularmente em contexto de baixa adesão à terapêutica. A resistência do VIH aos antirretrovirais pode comprometer a eficácia dos tratamentos, levando a um possível aumento da incidência do VIH e da morbidade e mortalidade [16, 17].

A Resistência aos Antirretrovirais (ART) no VIH é causado por mutações ou combinações de mutações de resistência que afetam a capacidade de um determinado medicamento ou combinação de medicamentos bloquear a replicação do vírus. As resistências a ARV podem ser transmitidas (*TDR-Transmitted Drug Resistance*) quando estão presentes em indivíduos não expostos anteriormente a tratamento (mutações transmitidas ao doente no momento da infeção) ou adquiridas (*ADR-Acquired HIV drug resistance*), quando se desenvolvem por pressão seletiva, na presença de ARVs nesse mesmo hospedeiro [18]. Em estudos realizados previamente em Cabo Verde, foi observada a presença tanto de resistências transmitidas como de resistências adquiridas aos antirretrovirais [7, 8].

Materiais e métodos

População de estudo e recolha de dados

Fizeram parte deste estudo indivíduos diagnosticados recentemente com VIH-1 e sem exposição prévia a tratamento antirretroviral (*drug-naive*), no período de 2018 a 2020, atendidos nas estruturas de saúde das ilhas de Cabo Verde. Para recolha de dados, foi utilizado um questionário estruturado, composto por uma serie de perguntas previamente formuladas e padronizadas, abrangendo variáveis sociodemográficas, comportamentais e clínicas e realizada a colheita de amostras de sangue total para genotipagem. Todos os indivíduos que participaram do nosso estudo o fizeram de forma voluntária, consentida e esclarecida por escrito, assinando o Termo de Consentimento Livre e Informado. No caso dos participantes com menos de 16 anos, obtivemos o consentimento informado dos pais ou responsáveis legais. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comité Nacional de Ética e Pesquisa em Saúde (nº4/2019) e pela Comissão Nacional de Proteção de Dados de Cabo Verde (nº192/2018).

Amplificação e sequenciação do gene *pol* do VIH-1

O ARN viral foi extraído de 140 µL de cada amostra de plasma VIH-1 positivo, com o kit QIAamp® Viral RNA Mini KIT (QIAGEN), seguindo o protocolo do fabricante. As regiões codificantes do gene *pol*, correspondentes à transcriptase reversa e protease, foram amplificadas por RT-PCR utilizando o kit SuperScript III One-Step RT-PCR System with Platinum™ Taq DNA Polymerase da Invitrogen™, seguindo o protocolo do fabricante e usando combinações de primers [19]. Os produtos amplificados foram analisados por eletroforese em gel de agarose (1%), e purificados com o kit NucleoSpin® Gel and PCR Clean-Up (Macherey-Nagel, Alemanha) seguindo as instruções do fabricante. A sequenciação nucleotídica dos fragmentos ADN purificado foi realizado pela empresa STAB VIDA (Portugal) pelo sistema You Tube It, com recurso ao método de terminação de cadeia, descrito por Sanger *et al.* (1977) [20].

Análise de resistência aos antirretrovirais

A presença de mutações associadas a resistência do VIH-1 aos antiretrovirais foi determinada submetendo as sequências à plataforma on-line *Calibrated Popu-*

lation Resistance - CPR (<https://hivdb.stanford.edu/cpr/>) da HIV Drug Resistance Database da Universidade de Stanford.

Diversidade genética dos subtipos de VIH-1

Para a subtipagem do VIH -1, as sequências *pol* do VIH-1, foram alinhadas e editadas no software Geneious Prime e analisadas nos softwares REGA v.3.0, Comet e Stanford HIV.

Análise estatística

Os dados foram compilados em uma planilha do Microsoft Excel (versão 16.77.1) e as análises de frequência simples foram realizadas no software IBM SPSS Statistics 27 (International Business Machines Corporation, New York City, NY, EUA).

Resultados

Características da população de estudo

As características sociodemográficas, comportamentais e clínicas dos participantes estão descritas na Tabela 1. Um total de 176 indivíduos recém diagnosticados com VIH-1, fizeram parte deste estudo, dos quais 83 (47,2%) eram do sexo masculino e 93(52,8%) do sexo feminino. A idade média dos participantes foi de 41,51 anos, sendo a faixa etária mais afetada indivíduos com idade igual ou superior a 30. As vias de transmissão foram principalmente o contato sexual (96,8%), seguido por sangue e produtos sanguíneos (1,7%), e transmissão vertical (1,1%). Em termos de orientação sexual, a maioria de participantes era heterossexual (96,6%), seguido de homossexual masculino (2,9%). Em relação às práticas sexuais, foi observado que 61,5% dos mesmos relataram ter um parceiro estável, com 81,7% das mulheres tendo parceiros estáveis em comparação com 38,3% dos homens. Em contraste, 27,6% dos participantes relataram ter múltiplos parceiros, sendo mais frequente entre os homens (48,1%) em comparação com as mulheres (9,7%).

Quanto ao conhecimento do estado serológico para VIH-1 do parceiro, verificou-se que 11,9% dos participantes relataram ter um parceiro VIH-1 positivo e 49,4% desconhecia o estado serológico do seu parceiro.

Em relação ao número de parceiros nos 12 meses anteriores ao preenchimento do questionário, observou-se que 55,2% dos participantes relataram ter tido de 1 a 3 parceiros. As mulheres apresentaram uma maior proporção nessa categoria (63,0%) em comparação com os homens (46,3%). Houve também 7.3% de homens que reportaram ter tido mais de 3 parceiros/as.

Dos participantes do estudo, 29,6% apresentaram contagem de linfócitos T CD4+ ≥ 500 células/mm³, 37,8% apresentaram contagem entre 200-499 células/mm³ e 32,6% apresentaram contagem de 0-200 células/mm³. Ao analisar por sexo, observou-se que 17,0% das mulheres apresentaram contagem de linfócitos T CD4+ ≥ 500 células/mm³, enquanto 12,6% dos homens apresentaram o mesmo resultado; 22,2% das mulheres e 15,6% dos homens tinham uma contagem entre 200-499 células/mm³; 13,3% das mulheres e 19,3% dos homens tinham uma contagem de 0-200 células/mm³.

Os participantes reportaram ter tido as seguintes infecções oportunistas com mais frequência: Tuberculose Pulmonar (8,6%), e Herpes vírus (8,5%). Ao analisar por sexo, observou-se que os homens foram mais afetados pelas infecções oportunistas dos que as mulheres.

Em relação à diversidade genética do subtipo VIH-1, foi observado que o subtipo recombinante CRF02_AG foi o mais prevalente, representando 41,1% dos casos, seguido pelo subtipo G, presente em 37,0% dos casos. Ao analisar os dados por sexo, foi constatado que as mulheres apresentaram taxas mais elevadas do subtipo G (48,8%) em comparação com os homens (21,9%). Por outro lado, as mulheres mostraram uma taxa menor do subtipo CRF02_AG (36,6%) em relação aos homens (46,9%).

A análise de resistências aos antirretroviral foi efetuada para Inibidores de Protease (IP), Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (NRTIs) e Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (NNRTIs). Das 73 sequências analisadas, 7 (9,6%) apresentaram mutações de resistência transmitida (TDR), enquanto 66 (90,4%) não apresentaram TDR. Ao analisar por gênero, observou-se que 3 (8,6%) das mulheres apresentavam TDR, enquanto 4 (10,5%) dos homens apresentavam TDR.

Tabela 1: Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas dos participantes por sexo

Variáveis	Total n (%)	Feminino	Masculino
Sexo	176(100)	93(52,8)	83(47,2)
Idade por faixa etária			
<=30	44(25,1)	29(31,5)	15(18,1)
31-40	43(24,6)	20(21,7)	23(27,7)
41-50	42(24,0)	22(23,9)	20(24,1)
51-60	31(17,7)	14(15,2)	17(20,5)
>60	15(8,6)	7(7,6)	8(9,6)
Via de transmissão			
Sexual	169(96,8)	90(96,8)	79(95,2)
Sangue/produtos sanguíneos	3(1,7)	3 (3,2)	0(0,0)
Transmissão Vertical	2(1,1)	0(0,0)	2 (2,4)
Droga endovenosa	1(0,6)	0(0,0)	1(1,2)
Desconhece	1 (0,6)	0(0,0)	1(1,2)
Orientação sexual			
Heterossexual	166(96,6)	93(100,0)	73(91,3)
Homossexual feminino	1 (1,3)	1 (1,3)	0(0,0)
Homossexual masculino	5(2,9)	0 (0,0)	5(6,3)
Bissexual	1 (1,3)	0(0,0)	1 (1,3)
Prática sexual			
Parceiro estável	107 (61.5%)	76 (81.7%)	31 (38.3%)
Múltiplos parceiros	48 (27.6%)	9 (9.7%)	39 (48.1%)
Parceiro esporádico	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)
Nenhum	3 (1.7%)	1(1.1%)	2 (2.5%)
Outro	15 (8.6%)	7(7.5%)	8 (9.9%)
Parceiro VIH			
Positivo	21 (11.9%)	13 (14.0%)	8 (9.6%)
Negativo	68(38.6%)	34(36.6%)	34 (41.0%)
Desconhece	87(49.4%)	46 (49.5%)	41(49.4%)
Parceiros nos últimos 12 meses			
Nenhum	58 (33.3%)	31 (33.7%)	27 (32.9%)
1 a 3	96 (55.2%)	58 (63.0%)	38 (46.3%)
mais 3	6 (3.4%)	0 (0.0%)	6 (7.3%)
Não quer comentar	14 (8.0%)	3 (3.3%)	11 (13.4%)
Contagem dos linfócitos CD4+(células/mm³)			
≥500 células/mm ³	40(29,6)	23(17,0)	17 (12,6)
200-499 células/mm ³	51(37,8)	30(22,2)	21(15,6)
0-200 células/mm ³	44(32,6)	18(13,3)	26(19,3)
Infeção oportunistas			
Tuberculose Pulmonar	15 (8,6%)	4(2,3%)	11 (6,3%)
Toxoplasmose	2 (1,1%)	0 (0,0%)	2 (1,1%)
Sarcoma Kaposi	5 (2,8%)	2 (1,1%)	3(1,7%)
Herpes vírus	15 (8,5%)	5 (2,8%)	10(5,7%)
Subtipo VIH -1			
Subtipo G	27(37,0)	20(48,8)	7(21,9)
Subtipo CRF02_AG	30(41,1)	15(36,6)	15(46,9)
Outros	16(21,9)	6(37,5)	10(31,3)
Presença de TDR			
Sim	7(9,6)	3(8,6)	4(10,5)
Não	66(90,4)	32(91,4)	34(89,5)

Prevalência de mutações resistência transmitida

A Figura 1 apresenta os resultados de uma análise de Resistência Transmitida a três classes de antirretrovirais: Inibidores Não Nucleósidos da Transcriptase Reversa (NNRTIs), Inibidores Nucleósidos da Transcriptase Reversa (NRTIs) e Inibidores da Protease (PIs). Das sequências analisados, 9,6% (7/73) apresentaram resistência à TDR, sendo que o mesmo percentual, 9,6% (7/73) também mostrou resistência à categoria NNRTIs. Em relação aos NRTIs, foi observada resistência em

2,7% (2/73) dos indivíduos, e nenhum dos participantes apresentou resistência ao PIs.

Na análise da prevalência de mutações de resistência transmitida (TDR) 4 mutações associadas aos NNRTIs e 2 para NRTIs. A mutação mais frequentemente associada a resistência aos NNRTIs foi a K103N (5,5%, n=4), seguida por K101E (4,1% n=3), G190A (4,1% n=3) e Y181C (1,4% n=1). Em relação às mutações associadas aos NRTIs, a M184V (2,7% n=2) foi a mais prevalente, seguida pela T215Y (1,4% n=1) (Figura 2).

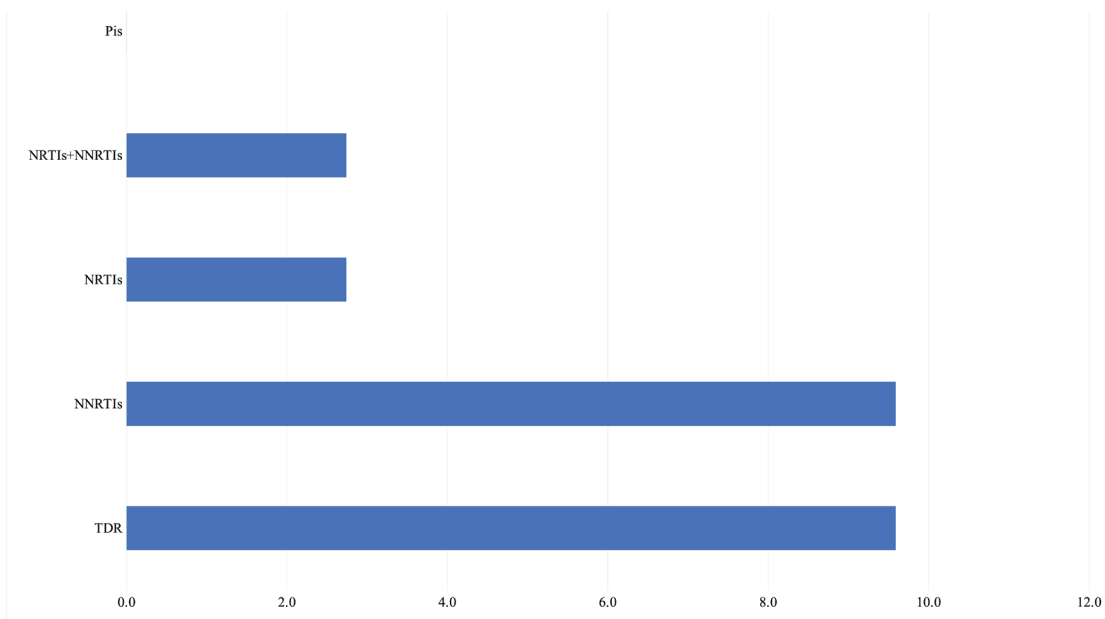


Figura 1: Resistência transmitida a diferentes classes de antirretrovirais

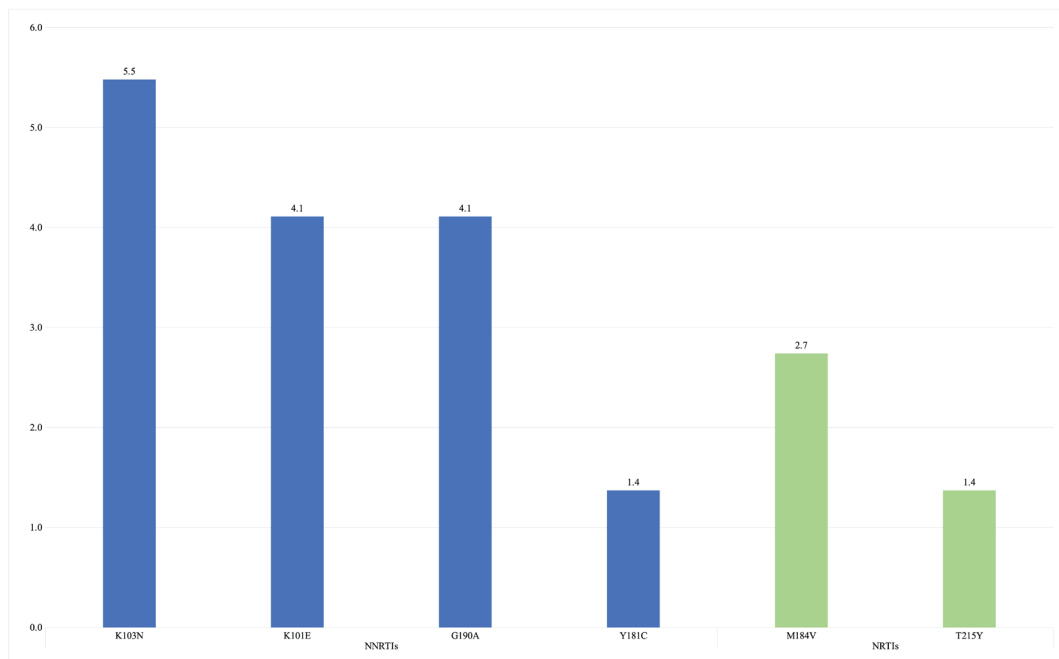


Figura 2: Prevalência de mutações de resistência aos Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase (NNRTI) Reversa e Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (NRTI)

Discussão

A maioria dos participantes deste estudo foi constituída por indivíduos do sexo feminino, representando 52,8% do total. Este facto pode estar associado ao facto de as mulheres terem uma maior procura por cuidados de saúde em comparação aos homens, além da vigilância ativa durante a gravidez, o que pode levar a uma maior deteção de casos de infeção por VIH entre as mulheres [18]. Outra explicação possível está relacionada a fatores comportamentais, como a prática da poligamia, que pode tornar as mulheres mais vulneráveis à infeção pelo VIH [19]. Estes dados evidenciam que a epidemia de VIH/SIDA afeta mais as mulheres do que os homens, corroborando os resultados do inquérito III, no qual foi constatado que a prevalência do VIH é maior entre as mulheres (0,7%) em comparação com os homens (0,3%) em Cabo Verde [5].

No que diz respeito às práticas sexuais, a maioria das mulheres (81,7%) relatou ter um parceiro estável, enquanto entre os homens esse número foi de apenas 38,3%. Em relação aos múltiplos parceiros sexuais, essa prática foi mais prevalente entre os homens (48,1%) do que entre as mulheres (9,7%). É importante destacar que os indivíduos que se envolvem com múltiplos parceiros têm um risco significativamente maior de transmissão do VIH em comparação com aqueles que não fazem parte de uma rede sexual mais ampla. A exposição a um maior número de parceiros sexuais aumenta as chances de contato com o vírus [21, 22], enfatizando a importância de medidas preventivas e do acesso a informações sobre saúde sexual para a redução da transmissão do VIH.

Quanto ao conhecimento do estatuto serológico do parceiro, constatou-se que a maioria dos participantes desconhece o estatuto serológico para VIH do seu parceiro. O desconhecimento do estatuto serológico do parceiro é uma preocupação, pois pode levar a relações sexuais desprotegidas e aumentar o risco de transmissão do vírus. Alguns estudos indicam que as pessoas que estão cientes do seu estatuto serológico para VIH têm maior probabilidade de praticar sexo seguro [23] e, se infetados pelo VIH, a conscientização sobre o estatuto do VIH contribui para o início mais precoce do tratamento antirretroviral o que protege outras pessoas do risco de infeção pelo VIH. Em Cabo Verde, a realização dos testes para o VIH é gratuita e está descentralizada em todas as estruturas de saúde. Com base nesses da-

dos, torna-se necessário reforçar a promoção da conscientização e incentivar a realização regular dos testes de VIH.

Em relação ao número de parceiros nos últimos 12 meses, 55,2% dos participantes relataram ter de 1 a 3 parceiros. As mulheres apresentaram uma proporção maior nessa categoria (63,0%) em comparação com os homens (46,3%). Além disso, 33,3% dos participantes não tiveram nenhum parceiro durante esse período. O número de parceiros sexuais ao longo da vida, aumentam as chances de risco de infeção pelo VIH [22]. Esses resultados ressaltam a importância da promoção de comportamentos sexuais saudáveis, como a redução do número de parceiros e o uso de preservativo.

A quantificação dos linfócitos T CD4⁺ dá informação sobre a progressão da doença VIH/SIDA. Nestes estudos, 29,6% dos participantes apresentaram uma contagem igual ou superior a 500 células/mm³, 37,8% apresentaram contagem entre 200-499 células/mm³ e 32,6% apresentaram contagem de 0-200 células/mm³. Isso indica que 70,4% dos indivíduos tinham valores de linfócitos T CD4⁺ abaixo do valor de referência (< 500 células/mm³) quando fizeram a primeira quantificação, após o diagnóstico. A diminuição dos linfócitos CD4⁺ resultará na incapacidade de ter uma resposta imune adequada, aumentando o risco de ocorrência de infeções oportunistas, complicações da infeção e mortalidade associada ao VIH /SIDA [24,25]. Além disso, esses resultados evidenciam um diagnóstico tardio da infeção pelo VIH, o que resulta em um acesso tardio aos cuidados de saúde.

As infeções oportunistas, mais frequentemente reportadas pelos participantes foram tuberculose pulmonar e herpes vírus. Essas infeções estão frequentemente associadas à imunossupressão causada pela infeção pelo VIH-1 e acredita-se que sejam responsáveis pelo aumento de morbilidade e mortalidade relacionadas ao VIH [26, 27].

Quanto aos subtipos do VIH-1, os mais frequentes neste estudo foram o CRF02_AG (41,1%) e o subtipo G (37,0%). Estes dados são consistentes com os encontrados em estudos anteriores [7, 8], assim como com relatos na região da África Ocidental [28]. Verificou-se um aumento da prevalência de CRF02_AG, em relação aos estudos anteriores. O recombinante

CRF02_AG é a forma recombinante mais comum a nível mundial e com elevada prevalência na África Ocidental [28, 29]. Esse aumento pode estar associado ao fluxo migratório de pessoas da região para Cabo Verde.

A prevalência de resistência transmitida aos antirretrovirais (TDR) encontrada neste estudo foi de 9,6%, o que representa um aumento em comparação com a prevalência observada em estudos anteriores com amostras de 2010 a 2011 (3%) e uma diminuição em relação ao estudo realizado com amostras de 2005 a 2007 (12%) [7, 8]. Estes resultados sugerem uma possível variação na resistência transmitida ao longo do tempo, destacando a importância contínua da vigilância das resistências aos antirretrovirais para garantir o sucesso dos regimes de tratamento e a prevenção da disseminação de variantes resistentes. Além disso, estes resultados seguem as tendências observadas na região da África Subsaariana [16], onde tem sido observado um aumento na prevalência de TDR para a classe de medicamentos Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (NNRTIs). Estas informações ressaltam a necessidade de estratégias contínuas de vigilância, monitorização e prevenção da resistência aos antirretrovirais para garantir a eficácia do tratamento e o controlo da disseminação de variantes de VIH resistentes aos antirretrovirais.

No estudo, as mutações K103N e M184V foram as mutações de resistência transmitida aos antirretrovirais mais frequentes. Essas mutações conferem altos níveis de resistência aos Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (NNRTIs) Efavirenz (EFV) e Nevirapina (NVP) [30, 31], e aos Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa medicamentos (NRTIs) Lamivudina (3TC) e Emtricitabina (FTC) [32, 33], respetivamente, que são utilizados no esquema terapêutico de primeira linha em Cabo Verde, de acordo com o protocolo estabelecido [15]. É relevante destacar que a mutação K103N é a mutação de resistência mais comum, tal como encontrado em outros estudos na região. Estas informações são importantes para a escolha adequada dos antirretrovirais de primeira linha no tratamento do VIH-1, visando a eficácia do tratamento e a supressão viral em pacientes recém-diagnosticados com VIH-1.

Conclusões

Este estudo revelou uma alta prevalência de resistência transmitida aos Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (NNRTIs) em indivíduos sem histórico de uso de antirretrovirais (*drug naïve*), indicando a transmissão do VIH-1 resistente a esses fármacos em Cabo Verde. Esta situação pode comprometer a eficácia dos regimes terapêuticos utilizados, tornando necessário considerar o uso de um inibidor da Integrase, como o Dolutegravir, como opção de primeira linha de tratamento, e manter vigilância contínua para garantir sua eficácia e durabilidade.

Portanto, é crucial fortalecer as medidas preventivas, como a vigilância e monitorização da resistência aos antirretrovirais, além de promover a conscientização sobre o estatuto serológico e incentivar comportamentos sexuais saudáveis. A implementação efetiva dessas medidas é essencial para garantir o sucesso dos programas de tratamento e controlo da disseminação do VIH em Cabo Verde.

Agradecimentos

Gostaria de expressar meus mais sinceros agradecimentos à Fundação Millennium BCP e ao Instituto Camões de Portugal, pela oportunidade, apoio e bolsa de estudo concedida. E ao Dr. Jorge Noel Barreto, cujo valioso apoio tornou possível o financiamento da Fundação Aga Khan.

Financiadores

Este estudo teve o financiamento da Fundação Millennium BCP, Instituto Camões, MARVEL – FCT PTDC/SAU-PUB/4018/2021, Integriv - PTDC/SAU-INF/31990/2017, GHTM – FCT GHTM-UID/04413/2020, da Fundação Aga Khan.

Aprovação por comité de ética

Este estudo teve aprovação do Comité de Ética pesquisa em Saúde de Cabo Verde, sob a deliberação N°4/2019.

Conflitos de interesse

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse relacionados com o presente artigo.

Bibliografia

- [1] UNAIDS. Country factsheets Cape Verde. In: UNAIDS patients living with HIV in Cape Verde 2021. Geneva: UNAIDS; 2022. Available from: <https://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/capeverde>.
- [2] World Health Organisation (WHO). Estimated number of people (all ages) living with HIV [Internet]. WHO: Geneva. 2023. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/estimated-number-of-people-living-with-hiv>
- [3] Instituto Nacional de Estatística (INE). Anuário Estatístico de Cabo Verde – 2020 [Internet]. Praia: INE. Available from: <https://ine.cv/publicacoes/anuario-estatistico-de-cabo-verde-2020/>
- [4] Instituto Nacional de Estatística (INE). CENSO 2021 (Corrigido). [Internet]. Praia: INE. Available from: https://ine.cv/censo_quadros/cabo-verde-corrigido/
- [5] Instituto Nacional de Estatística (INE), Ministério da Saúde e da Segurança Social, e Utica International. Inquérito Demográfico e de Saúde Reprodutiva, IDSR-III, Cabo Verde 2018 [Internet]. Praia: INE. 2020. Available from: <https://ine.cv/publicacoes/inquerito-demografico-saude-reprodutiva-isdr-iii-2018/>
- [6] Instituto Nacional de Estatística (INE), Ministério da Saúde, e Macro International. Segundo Inquérito Demográfico e de Saúde Reprodutiva, Cabo Verde, IDSR-II, 2005. Paia: INE. 2008. Available from: <https://www.ine.cv/dircv/index.php/catalog/20>
- [7] Oliveira V, Bártolo I, Borrego P, Rocha C, Valadas E, Barreto J, et al. Genetic Diversity and Drug Resistance Profiles in HIV Type 1- and HIV Type 2-Infected Patients from Cape Verde Islands. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2012;28(5):510–22. DOI: <https://doi.org/10.1089/aid.2011.0174>
- [8] de Pina-Araujo IIM, Guimarães ML, Bello G, Vicente ACP, Morgado MG. Profile of the HIV Epidemic in Cape Verde: Molecular Epidemiology and Drug Resistance Mutations among HIV-1 and HIV-2 Infected Patients from Distinct Islands of the Archipelago. Menéndez-Arias L, editor. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e96201. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096201>
- [9] Castro-Nallar E, Crandall KA, Pérez-Losada M. Genetic diversity and molecular epidemiology of HIV transmission. *Future Virology*. 2012;7(3):239–52. DOI: <https://doi.org/10.2217/fvl.12.4>
- [10] Sui H, Gui T, Jia L, Guo W, Han J, Liu Y, et al. Different Frequencies of Drug Resistance Mutations among HIV-1 Subtypes Circulating in China: A Comprehensive Study. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e91803–3. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091803>
- [11] Arimide DA, Abebe A, Kebede Y, Adugna F, Tilahun T, Kassa D, et al. HIV-genetic diversity and drug resistance transmission clusters in Gondar, Northern Ethiopia, 2003-2013. Blackard J, editor. *PLoS ONE*. 2018;13(10):e0205446. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205446>
- [12] Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, Deeks S, Amin J, Gilson R, et al. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS*. 2013;27(6):973–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/qad.0b013e32835cae9c>
- [13] UNAIDS. Global HIV & AIDS Statistics — 2020 Fact Sheet [Internet]. UNAIDS. UNAIDS; 2021. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
- [14] UNAIDS. UNAIDS DATA 2022. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 2022. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/data-book-2022_en.pdf
- [15] Ministério da Saúde e Segurança Social. Protocolo de terapêutica antirretroviral. Serviço de luta contra as doenças prioritárias programa de prevenção das doenças de transmissão sexual incluindo vih/sida. Praia: Ministério da Saúde de Cabo Verde. 2019
- [16] Phillips AN, Stover J, Cambiano V, Nakagawa F, Jordan MR, Pillay D, et al. Impact of HIV Drug Resistance on HIV/AIDS-Associated Mortality, New Infections, and Antiretroviral Therapy Program Costs in Sub-Saharan Africa. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017;215(9):1362–5. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix089>
- [17] World Health Organization (WHO). Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance: July 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255880>
- [18] World Health Organization (WHO). HIV drug resistance report 2021. Geneva: World Health Organization. 2021
- [19] Paloma CB Gonçalves. Análise genética e funcional dos genes pol e env e caracterização da resposta em anticorpos neutralizantes em adultos infetados por VIH-1 de Moçambique [Tese de Mestrado]. Lisboa: Universidade NOVA de Lisboa. 2021.
- [20] Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]*. 1977 Dec 1;74(12):5463–7. Available from: <https://www.pnas.org/doi/epdf/10.1073/pnas.74.12.5463>
- [21] Morris M, Kretzschmar M. Concurrent partnerships and the spread of HIV. *AIDS*. 1997;11:641–8
- [22] N WC, A S. Associated Risk Factors of STIs and Multiple Sexual Relationships among Youths in Malawi. Dalal K, editor. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0134286. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134286>
- [23] Lagarde E, Auvert B, Caraël M, Laourou M, Ferry B, Akam E, et al. Concurrent sexual partnerships and HIV prevalence in five urban communities of sub-Saharan Africa. *AIDS*. 2001;877–84. DOI: <https://doi.org/10.1097/00002030-200105040-00008>
- [24] Dunkle KL, Stephenson R, Karita E, Chomba E, Kayitenkore K, Vwalika C, et al. New heterosexually transmitted HIV infections in married or cohabiting couples in urban Zambia and Rwanda: an analysis of survey and clinical data. *The Lancet*. 2008 Jun;371(9631):2183–91. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60953-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60953-8)
- [25] Dropulic LK, Lederman HM. Overview of Infections in the Immunocompromised Host. *Microbiology Spectrum [Internet]*. 2016;4(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8428766/>
- [26] Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerging Microbes & Infections*. 2016 Jan;5(1):1–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/em.2016.10>
- [27] Framasari DA, Flora R, Sitorus RJ. Infeksi Oportunistik Pada ODHA (Orang Dengan HIV/AIDS) Terhadap Kepatuhan Minum ARV (Antiretroviral) Di Kota Palembang. *Jambi Medical Journal [Internet]*. 2020;8(1):67–74. Available from: <https://repository.unsri.ac.id/46745/>
- [28] Mitiku H, Teklemariam zelealem, Weldegebreal F. Magnitude of opportunistic infections and associated factors in HIV-infected adults on antiretroviral therapy in eastern Ethiopia. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*. 2015;7;137-44. DOI: <https://doi.org/10.2147/hiv.s79545>
- [29] Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000–2007. *AIDS*. 2011;25(5):679–89. DOI: <https://doi.org/10.1097/qad.0b013e328342ff93>
- [30] Elangovan R, Jenks M, Yun J, Dickson-Tetteh L, Kirtley S, Hemelaar J. Global and Regional Estimates for Subtype-Specific Therapeutic and Prophylactic HIV-1 Vaccines: A Modeling Study. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.690647>
- [31] Bachelier LT, Anton ED, Kudish P, Baker D, Bunville J, Krakowski K, et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Mutations Selected in Patients Failing Efavirenz Combination Therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000;44(9):2475–84. DOI: <https://doi.org/10.1128/aac.44.9.2475-2484.2000>
- [32] Bachelier L, Jeffrey S, Hanna G, D'Aquila R, Wallace L, Logue K, et al. Genotypic Correlates of Phenotypic Resistance to Efavirenz in Virus Isolates from Patients Failing Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Therapy. *Journal of Virology [Internet]*. 2001;75(11):4999–5008. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC114903/>
- [33] Boucher CA, Cammack N, Schipper P, Schuurman R, Rouse P, Wainberg MA, et al. High-level resistance to (-) enantiomeric 2'-deoxy-3'-thiacytidine in vitro is due to one amino acid substitution in the catalytic site of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1993;37(10):2231–4. DOI: <https://doi.org/10.1128/aac.37.10.2231>