

PAULO CESAR COSTA DOS SANTOS

**BANCO DE DADOS INTELIGENTE E FERRAMENTAS
ASSOCIADAS DE SEQUÊNCIAS, MUTAÇÕES E RESISTÊNCIAS
AOS ANTIRRETROVIRAIS DO VÍRUS HIV**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Interunidades em Biotecnologia USP/Instituto Butantã/IPT, para obtenção do Título de Doutor em Biotecnologia.

Área de concentração: Biotecnologia

Orientador: Prof. Dr. Luis Fernandez Lopez

São Paulo
2010

RESUMO

SANTOS, P. C. C. dos. **Banco de Dados Inteligente e Ferramentas Associadas de Sequências, Mutações e Resistências aos Antirretrovirais do Vírus HIV.** 2010. 183 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

A elevada variabilidade do HIV-1, bem como a ausência de mecanismos eficientes de reparo durante os estágios da replicação viral, contribui para a rápida emergência de cepas de HIV-1 resistentes aos antirretrovirais. A pressão seletiva exercida pelas drogas leva à fixação de mutações capazes de conferir graus variados de resistência. A presença dessas mutações constitui um dos fatores mais importantes na falha da resposta terapêutica aos antirretrovirais. Assim, torna-se de fundamental importância a compreensão dos padrões de resistência e dos mecanismos a eles associados, possibilitando a escolha de um esquema terapêutico apropriado que considere a frequência e outras características das mutações. O volume gerado e o registro dessas informações em diferentes formatos dificultam o acesso e a integração dos dados pelo clínico e pelo pesquisador. Ao mesmo tempo, o desenvolvimento de um banco de dados atualizado e coerente, constituído a partir de informações dos prontuários de pacientes HIV⁺, é uma importante fonte para a realização de pesquisas clínicas e epidemiológicas, de forma rápida e eficiente. Portanto, o objetivo deste trabalho é desenvolver e implementar um banco de dados inteligente, utilizando a Rede Neural Artificial Paraconsistente (RNAP), assentada na Lógica Paraconsistente Anotada $E\tau$, para auxiliar o mapeamento de informações contidas nos diversos formulários médicos, de modo a obter um sistema inteligente capaz de fornecer subsídios necessários para a tomada de decisão, e proporcionar melhor suporte à prática clínica e de pesquisa daqueles que lidam diretamente com pacientes. A Lógica Paraconsistente possui a capacidade de mensurar incerteza e inconsistência. Sequências de protease de 358 pacientes foram processadas pelo método proposto, e analisadas estatisticamente pelo índice Kappa, para determinação de concordância de sensibilidade e especificidade. Os resultados obtidos demonstram que a RNAP pode servir como ferramenta promissora.

Palavras-chave: AIDS. HIV. Banco de dados. Lógica Paraconsistente. Redes Neurais Artificiais Paraconsistentes. Reconhecimento de padrões.

ABSTRACT

SANTOS, P. C. C. dos. **Intelligent Database Tools and Associated Sequences, Mutations and Resistance to Antiretrovirals in HIV Virus.** 2010. 183 p. Ph. D. thesis (Biotechnology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

The high variability of HIV-1, as well as the absence of efficient repair mechanisms during the stages of viral replication, contributes to the rapid emergence of strains of HIV-1 resistant to antiretroviral drugs. The selective pressure exerted by drugs leads to the fixation of mutations that confer varying degrees of resistance. The presence of these mutations is a major factor in the failure of therapeutic response to antiretroviral. Thus, it is of fundamental importance to understanding of resistance patterns and mechanisms associated with them, enabling the choice of a regimen appropriate to consider the frequency of mutations and other characteristics. The volume generated and the records of this information in different formats hinder access and integration of data by the clinician and the researcher. At the same time, the development of an updated and consistent database, made from medical records of HIV patients, is an important source for performing clinical and epidemiological research, quickly and efficiently. Therefore, the objective is to develop and implement an intelligent database using the Paraconsistent Artificial Neural Network (PANN), based on Paraconsistent Annotated Logic E_{τ} to assist the mapping of information in various medical forms to obtain an intelligent system capable of providing necessary inputs for decision making, and provide better support to clinical practice and research of those who deal directly with patients. Paraconsistent Logic has the ability to measure uncertainty and inconsistency. Protease sequences from 358 patients were processed by the proposed method, and statistically analyzed by the Kappa index of agreement for determination of sensitivity and specificity. The results obtained demonstrate that PANN can serve as a promising tool.

Key Words: AIDS. HIV. Database. Paraconsistent Logic. Paraconsistent Artificial Neural Network. Pattern recognition.

1 INTRODUÇÃO

Os primeiros casos da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS – *Acquired Immune Deficiency Syndrome*) foram relatados em 1981 (GOTLIEB et al., 1981). A descrição inicial da imunodeficiência foi primeiramente descrita em jovens homossexuais do sexo masculino, sexualmente ativos, com um *déficit* imunológico que resultava numa significativa perda de células T-*helper*. A imunodeficiência associada à AIDS foi caracterizada por uma suscetibilidade à infecção por patógenos oportunistas que apresentavam redução dramática dos linfócitos T e diminuição da relação linfócitos T auxiliares e T supressores, com comprometimento da resposta imune, permitindo o surgimento de doenças raras, como sarcoma de Kaposi e infecções oportunistas como, por exemplo, a pneumonia causada por *Pneumocystis carinii* e *Candida albicans* (PRUSINER, 2002).

A pandemia da AIDS continua avançando e não demonstra sinais de estabilização, quando avaliamos a situação mundial. Como consequência, a incidência de infecção pelo HIV continua elevada. Segundo a Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization - WHO*) e UNAIDS (*Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*), em 2008, foram contabilizados em torno de 2,7 milhões de novos infectados e o número de pessoas vivendo com HIV estava em torno de 33,4 milhões (UNAIDS, 2009), sendo a maioria (mais de 31,3 milhões) composta por adultos. Ainda segundo a WHO, em 2008, a AIDS provocou 2 milhões de mortes.

Segundo dados do Ministério da Saúde, entre 1980 e junho de 2009, já foram registrados 544.846 casos de AIDS no Brasil. Nesse período, ocorreram 217.091 mortes em decorrência da doença. Como há subnotificação, já que há pessoas infectadas com o vírus e não cientes, estima-se que 630 mil pessoas são portadoras do vírus HIV no país, o que corresponde a mais de um terço do total de infectados em toda a América Latina. De acordo com o levantamento, são notificados anualmente entre 33 mil e 35 mil novos casos de AIDS no país. Dos casos de AIDS acumulados de 1980 até junho de 2009, a região Sudeste é a que tem o maior percentual (59%) do total de notificações, com 323.069 registros da doença. O Sul concentra 19% dos casos, com 104.671 notificações; o Nordeste, 12%, com 64.706; o Centro-Oeste, 6%, com 31.011; e a região Norte, 3,9%, com 21.389 casos. Dos 5.564 municípios brasileiros, 87,5% (4.867) registram, pelo menos, um caso da doença (Ministério da Saúde, 2009).

Segundo o Ministério da Saúde (2009), foram identificados 356.427 casos de AIDS no sexo masculino e 188.396 no sexo feminino. Observa-se que, do total de casos identificados em homens, 78% estão na faixa etária de 25 a 49 anos. Para as mulheres, essa proporção corresponde a 71%. Com relação às taxas de incidência, segundo o sexo e a faixa etária, em ambos os sexos, as maiores taxas estão na faixa etária de 30 a 49 anos. De forma geral, há predomínio da transmissão sexual na disseminação do HIV. Entre os indivíduos com 13 anos de idade ou mais, no sexo masculino, na categoria de exposição sexual, a transmissão entre os heterossexuais é responsável por 45% dos casos. Na categoria sanguínea, a transmissão é maior entre os usuários de drogas injetáveis (UDI): 7% dos casos. No sexo feminino a transmissão é predominantemente heterossexual, e representa 97% dos casos, seguida das UDI (3%).

Ao longo da série histórica, percebe-se um incremento das taxas de incidência de AIDS na faixa etária de maiores de 50 anos. Apesar da faixa etária de 25 a 49 anos constituir o grupo mais atingido pela AIDS, os casos entre pessoas acima dos 60 anos dobraram, entre 1997 e 2007, segundo dados do Boletim Epidemiológico de 2009, passando de 497 para 1.263 novos casos. Dos 13.655 casos de AIDS notificados em pessoas acima dos 60 anos, desde o início da epidemia, em 1980, 8.959 (65%) são homens e 4.696 (35%), mulheres.

O número alarmante impulsiona a comunidade científica a desenvolver estratégias de combate ao HIV, que visam a prevenir novas infecções e tratar indivíduos infectados.

Neste sentido, o advento do esquema triplo de terapia antirretroviral altamente potente, conhecido como HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*), resultou na redução da mortalidade e morbidade de pessoas infectadas pelo HIV. Entretanto, apesar de provocar a supressão da replicação viral por tempo prolongado e permitir a restauração parcial da resposta imune, observou-se que o HAART não é capaz de eliminar os reservatórios virais e garantir a reconstituição da resposta HIV-específica.

Pesquisas relatam que vários aspectos estão associados à perda da eficácia do HAART, tais como os efeitos adversos associados à exposição prolongada aos antirretrovirais (hepatotoxicidade, pancreatite, lipodistrofia, diabetes, dislipidemia e osteoporose); a emergência de mutações que conferem resistência às drogas; a dificuldade de aderência dos pacientes aos regimes de longo prazo; e os altos

custos do tratamento (KAUFMANN et al., 1998; LEDERGERBER et al., 1999; RICHMAN, 2001; SIMON; HO, 2003).

Para avaliar todos os aspectos da perda da eficácia do tratamento com antirretrovirais e as condições físicas do paciente, o clínico e o pesquisador precisam obter informações sobre o histórico clínico progressivo (prontuário com o relato das primeiras doenças oportunistas e a evolução para AIDS), exames laboratoriais de monitoramento do HIV/AIDS (Contagem de células CD4⁺ e CD8⁺, Carga viral, Genotipagem), exames de avaliação de lesões hepatocelulares (TGO/ALT, TGP/AST, DHL), exames de perfil lipídico (Colesterol total, HDL, LDL, Triglicerídeos), exames para diabetes e osteoporose, exames para detecção de coinfeções virais, bacterianas e/ou fúngicas (CDC, 2009).

O volume gerado e o registro dessas informações em diferentes formatos (documentos manuais e/ou eletrônicos) e em diferentes locais (expedição e websites) dificultam o acesso e a integração dos dados pelo clínico e pelo pesquisador. Desta maneira, o desenvolvimento de bases de dados contendo informações clínicas e laboratoriais é impactante na melhoria da eficácia, eficiência, segurança e qualidade no tratamento do paciente, além de fornecer dados importantes para a realização de pesquisas em HIV/AIDS.

A bioinformática — um campo de pesquisa que vem crescendo nos últimos anos, principalmente na composição de bancos de dados e ferramentas desenvolvidas especialmente para analisar os dados oriundos de sequenciamento genético — aparece como coadjuvante essencial no processo acima descrito. Com o auxílio da bioinformática é possível extrair informações relevantes a partir das sequências de DNA e de proteínas, obtidas pelo processo de sequenciamento automatizado de nucleotídeos e de aminoácidos, permitindo, com isso, um melhor esclarecimento sobre a estrutura e a função dos genes e das proteínas em estudo (PIOLLI, 2003).

A partir de sequência com bases definidas, é possível utilizar softwares especializados para analisar se a sequência possui qualidade, bem como, realizar a tarefa de identificar a sua estrutura, montar o mapa genético do organismo em estudo e analisar estas montagens. Outros softwares possuem tarefas de armazenar em banco de dados essas sequências, permitindo o acesso *on-line* às suas bases de dados, como é caso de *Stanford HIV Drug Resistance Database* (<http://hivdb.stanford.edu/>) e *Los Alamos National Laboratory* (<http://hiv->

web.lanl.gov/content/hiv-db/mainpage.html). Cada software só é ideal para trabalhar com a análise de um determinado organismo ou de um organismo muito semelhante. Uma pequena mudança no objeto analisado traz a necessidade de alterações na estrutura algorítmica desses programas, o que torna o desenvolvimento de softwares, para a bioinformática, uma atividade crescente no âmbito científico (PIOLLI, 2003).

Nos últimos anos, investigações e experiências ganharam grande impulso graças ao interesse do Ministério da Saúde, através do Departamento de Informática do SUS-DATASUS, em estabelecer, em nível nacional, um sistema computacional padronizado de coleta e processamento de dados clínicos e administrativos, originados em cada contato com o sistema de atendimento (<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>).

Especificamente, os sistemas computacionais desenvolvidos pelo DATASUS são usados pelo Programa Nacional de DST/AIDS, para sua gestão, utilizando a notificação de casos de AIDS gerados do registro universal e compulsório, no Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN), bem como do número de óbitos, registrados no Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), além do próprio Programa Nacional DST/AIDS gerenciar quatro sistemas específicos: o Sistema de Monitoramento de Insumos de Prevenção (PREVINI), o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede de Contagem de Linfócitos CD4⁺/CD8⁺ e Carga viral (SISCEL), e o Sistema de Informação para Rede de Genotipagem (SIGGENO), todos, com consulta via Web (<http://portal.saude.gov.br/portal/default.cfm>).

Esses sistemas constituem bases de dados relevantes para a assistência e a realização de pesquisas. No entanto, por não terem sido elaborados com a finalidade básica de promover a realização de estudos e pela necessidade de garantir o sigilo dos indivíduos, é praticamente impossível relacionar os registros desses sistemas, recuperando a história dos pacientes assistidos (CAMPOS et al., 2006).

Para suprir essa necessidade, iniciativas como a construção do banco de dados dos pacientes HIV/AIDS atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), no Rio de Janeiro, da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), foram bem sucedidas. Iniciada em 1998, contou com o financiamento parcial do Programa

Nacional DST/AIDS, que visava a manter uma base de dados dos indivíduos HIV⁺ completa, atualizada e consistente no que se refere às informações pessoais e aos atendimentos médicos, e que permitia a realização de pesquisas clínicas e epidemiológicas de forma rápida e eficiente (CAMPOS et al., 2006).

Seguindo esse exemplo, o Ambulatório ADEE-3002 e o Laboratório de Investigação Médica em Dermatologia e Imunodeficiência (LIM56), ambos ligados ao Departamento de Dermatologia do HC-FMUSP, pretendem construir uma base de dados estruturada, capaz de conter o maior número de informações disponíveis sobre cada paciente HIV/AIDS assistido no ambulatório, incluindo dados cadastrais (código de identificação do paciente, idade, gênero, procedência), dados clínicos (prontuário eletrônico contendo doenças oportunistas, regimes terapêuticos, tempo de duração de cada regime), dados laboratoriais (carga viral, contagem de linfócitos, genotipagem, mutações presentes antes e após a falha terapêutica), receituários e outros dados pertinentes ao acompanhamento do paciente.

Para que essas informações possam ser usadas por um processo inteligente de armazenamento de dados, em uma base de dados estruturada, será necessário mapear, em um formato apropriado, as informações contidas nos diversos formulários médicos relacionados aos pacientes tratados nos ambulatórios de Dermatologia (HC-FMUSP). Neste contexto, a área de informática médica do Departamento de Informática Médica (DIM-FMUSP) dispõe, hoje, de ferramentas e instrumentos que podem apoiar a organização administrativa da consulta médica, a captura, o armazenamento e o processamento das informações do paciente, a geração do diagnóstico, a orientação terapêutica e o acesso às informações.

Portanto, nossa proposta é desenvolver um banco de dados “inteligente” de sequências, mutações e resistências aos antirretrovirais empregados contra o HIV e ferramentas associadas, baseado na utilização da Rede Neural Artificial Paraconsistente (RNAP), assentada na Lógica Paraconsistente Anotada.

2 CONCLUSÕES

A Informática constitui-se em uma ciência imprescindível nos trabalhos que envolvem as áreas biológicas, especialmente a genética humana e médica, consolidando, cada vez mais, os recentes conceitos e objetivos propostos pela Bioinformática.

A metodologia de reconhecimento de padrões mutacionais envolvendo sequências de pacientes HIV⁺ tratados com drogas antirretrovirais, utilizando o algoritmo de análise baseada na Rede Neural Artificial Paraconsistente, assentada na Lógica Paraconsistente Anotada, apresentou-se como uma promissora ferramenta, conseguindo reconhecer e classificar padrões de sequências de subtipos de vírus, através da lógica, por similaridade com as sequências referências (consenso) armazenadas no banco de dados, e também nas tabelas de referências às drogas de *Protease* e *Transcriptase Reversa*, possibilitando a quantificação e a qualificação dos dados do exame de genotipagem, para que seja utilizada pela RNAP em seu processo de análise do exame.

O desempenho da rede RNAP demonstrou-se satisfatório, na distinção e classificação das sequências analisadas, apresentando um resultado satisfatório tanto para sensibilidade como para especificidade pelo método estatístico de Kappa.

As possibilidades de configuração do algoritmo RNAP permitem a realização de novos testes com maior quantidade de sequências de pacientes, onde poderemos utilizar os vetores obtidos como valores-base para realizar novas comparações, e com isso, a rede poderá aprender novas mutações que ainda não estejam classificadas.

A Rede Neural Artificial Paraconsistente baseada na Lógica Paraconsistente demonstrou-se promissora para o reconhecimento de padrões mutacionais e resistências às drogas antirretrovirais; os resultados *a priori* obtidos podem estender-se a outros conhecimentos clínicos.

Cada algoritmo tem a sua particularidade para interpretação de mutação no teste de genotipagem, sendo que, para uma mesma amostra de sequência, poderão obter-se resultados discordantes, e por não haver um consenso internacional na interpretação de mutação, motivamo-nos a desenvolver um algoritmo baseado na Rede Neural Artificial Paraconsistente, assentada na Lógica Paraconsistente Anotada.

A metodologia empregada neste trabalho, utilizando as Redes Neurais Artificiais Paraconsistentes, mostrou-se promissora no reconhecimento de padrões mutacionais. Dessa forma, a continuidade de implementações nesta metodologia, principalmente no algoritmo do software paraGENOHIV, permitirá:

- Aprimorar os estudos sobre os erros da análise, para determinar se é um erro, de fato, da metodologia ou discrepância entre os métodos empregados;
- Aprimorar a metodologia para sugerir uma nova medicação, de acordo com os subtipos mutados;
- Aprimorar a rede RNAP, para verificação de entrada das amostras e gerar novos consensos;
- Aprimorar a rede RNAP, para processar as sequências de Transcriptase Reversa;
- Criar outras camadas na RNAP, para que ela possa aprender e tentar identificar outras sequências referências de acordo com as amostras processadas.

REFERÊNCIAS*

ABE, J. M. Some Aspects of Paraconsistent Systems and Applications. **Logique et Analyse**, v. 157, p. 83-96, 1997.

ABE, J. M. **Fundamentos da lógica anotada**. 1992. 135 f. Tese (Doutorado em Filosofia) - Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1992.

ABE, J. M. Raciocinando Consistentemente sobre o Inconsistente e a Imprecisão: Redes Neurais Artificiais Paraconsistentes. In: RIBEIRO, T. D.; SILVEIRA, L. C. L. **Almanaque Reflexivo: uma visão cognitiva de mundo a partir do que sabemos sobre os neurônios e linfócitos**. Rio de Janeiro, 2008.

ABE, J. M. **Redes Neurais Artificiais Paraconsistentes e Análise de Distúrbio de Aprendizagem**. 2010. 177 f. Tese (Livre-Docência) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

ABE, J. M.; DA SILVA FILHO, J. I. **Implementação de circuitos eletrônicos de funções lógicas Paraconsistentes radix N**. São Paulo: IEA-USP, 1996. 32 p.

ABE, J. M.; DA SILVA FILHO, J. I. Manipulating Conflicts and Uncertainties in Robotics. **Multiple-Valued Logic and Soft Computing**, v. 9, p. 147-169, 2003.

ABE, J. M.; LOPES, H. F. S.; ANGHINAH, R. Paraconsistent Artificial Neural Network and Alzheimer Disease: A Preliminary Study, **Dementia & Neuropsychologia**, v. 3, p. 241-247, 2007.

ABE, J. M.; LOPES, H. F. S.; NAKAMATSU; K. Improving EEG Analysis by Using Paraconsistent Artificial Neural Networks, Knowledge-Based Intelligent Information and Engineering Systems Lecture Notes in Computer Science. **Springer**, v. 5178, p. 466-473, 2008.

AKAMA, S.; ABE, J. M. Fuzzy annotated logics. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON INFORMATION PROCESSING AND MANAGEMENT OF UNCERTAINTY IN KNOWLEDGE BASED SYSTEMS, IPMU'2000, 2000, Madrid. **Abstracts...** Espanha: Universidad Politécnica de Madrid , 2000. p. 20-27, v. 1.

* De acordo com: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

ÁVILA, B. C. **Uma Abordagem Paraconsistente Baseada em Lógica Evidencial para Tratar Exceções em Sistemas de Frames com Múltipla Herança**. 1996. Tese (Doutorado) – Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1996.

BARRE-SINOUSI, F.; CHERMANN, J. C.; REY, F.; NUGEYRE, M. T.; CHAMARET, S.; GRUEST, J.; DAUGUET, C.; AXLER-BLIN, C.; VEZINET-BRUN, F.; ROUZIOUX, C.; ROZENBAUN, W.; MONTAGNIER, L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, p. 868-871, 1983.

BARRETO, J. M. **Introdução às Redes Neurais Artificiais**. Florianópolis, SC: Laboratório de Conexão e Ciências Cognitivas - UFSC, 2002.

BAXTER, D. J.; MAYERS, D. L.; WENTWORTH, D. N.; NEATON, J. D.; HOOVER, M. L.; WINTERS, M. A.; MANNHEIMER, S. B.; THOMPSON, M. A.; ABRAMS, D. I.; BRIZZ, B. J.; IOANNIDIS, J. P. A.; MERIGAN, T. C.; and the CPRA 046. Study Team for the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral failing therapy. **AIDS**, v. 14, n. 9, p. 83-92, 2000.

BISWAS, P.; TAMBUSI, G.; LAZZARIN, A. The status of co-receptor inhibition to counter HIV entry. **Expert Opin. Pharmacother**, v. 8, n. 7, p. 923-933, 2007.

BRINDEIRO, M. R.; DIAZ, R. S.; SABINO, E. C.; MORGADO, M. G.; PIRES, L. I.; BRIGIDO, L.; DANTAS, M. C.; BARREIRA, D.; TEIXEIRA, P. R.; TANURI, A.; and the Brazilian Network For Drug Resistance Surveillance. Brazilian network for drug resistance surveillance (HIV-BResNet): a survey of chronically infected individuals. **AIDS**, v. 17, p. 1063-1069, 2003.

CAMPOS, D. P.; VELOSO, V. G.; GRINSZTEJN, B. et al. Banco de dados de indivíduos HIV positivos para fins de pesquisa clínica: elaboração e atualização. In: CONFERENCE ON INFORMATICS IN HEALTH, 10., 2006, Florianópolis. **Anais...** Florianópolis: SBI, 2006. p. 31.

CARIDE, E. et al. Drug-Resistance Reverse Transcriptase Genotyping and Phenotyping of B and Non-B Subtypes (F and A) of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Found IN Brazilian Patients Failing HAART. **Virology**, v. 275, p. 105-115, 2000.

CAVALCANTI, A. M. S.; LACERDA, H. R.; BRITO, A. M.; PEREIRA, S.; MEDEIROS, D.; OLIVEIRA, S. Antiretroviral resistance in individuals presenting

therapeutic failure and subtypes of the human immunodeficiency virus type 1 in the Northeast Region of Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 102, n.2, p. 785-792, 2007.

CDC. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, **M.M.W.R.**, v. 58, p. 1-198, 2009.

CERQUEIRA, D. M.; AMORIM, R. M. S.; SILVA, R. R.; CAMARA, G. N. L.; BRÍGIDO, M. M.; MARTINS, C. R. F. Antiretroviral resistance and genetic diversity of human immunodeficiency virus type 1 isolates from the Federal District, Central Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 8, p. 877-882, 2004.

CLAVEL, F.; GUÉTARD, D.; BRUN-VEZINET, F. et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. **Science**, v. 233; p. 343-346, 1986.

CLAVEL, F.; HANCE, A. Role of minority populations of HIV-1 in the evolution of viral resistance of memory genomes in a viral quasispecies. **J. Mol. Biol.**, v. 339, p. 405-412, 2004.

COCOHOBA, J., DONG, J. Raltegravir: The First Integrase Inhibitor. **New Drug**. v. 30, n. 10, p. 1747, 2008.

COFFIN, J. M. HIV population dynamics in vivo: implication form genetic variation, pathogenesis, and therapy. **Science**, v. 267, n. 5197, p. 583-589, 1996.

COFFIN, J. M. Structure and Classification of Retrovirus. In: Levy J. The Retroviridae. **Plenun Press, New York** 1993; 19-45.

CONDRI, J. H.; SCHLEIF, W. A.; BLAHY, O. M. et al. In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. **Nature**, v. 374, p. 569-571, 1995.

DA COSTA, N. C. A. et al. **Lógica Paraconsistente Aplicada**. São Paulo: Atlas, 1999.

DA COSTA, N. C. A.; SUBRAHMANIAN, V. S.; VAGO, C. The Paraconsistent Logic Pt. **Zeitschrift t f. math. Logik und Grundlagen der Methematik**, v. 37, p. 139-148, 1991.

DA SILVA FILHO, J. I. **Fundamentos Paraconsistentes**. São Paulo: Editora VillaPress, 2001.

DA SILVA FILHO, J. I. **Métodos de interpretação da Lógica Paraconsistente Anotada com anotação com dois valores E com construção de Algoritmo e implementação de Circuitos Eletrônicos**. 1999. Tese (Doutorado) – Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.

DA SILVA FILHO, J. I.; ABE, J. M. **Fundamentos das Redes Neurais Artificiais Paraconsistentes**. São Paulo: Editora VillaPress, 1999.

DA SILVA FILHO, J. I.; ABE, J. M. **Introdução à Lógica Paraconsistente Anotada com Ilustração**. São Paulo: Editora Emmy, 2000.

DA SILVA FILHO, J. I.; ABE, J. M.; TORRES, G. L. **Inteligência Artificial com as Redes de Análises Paraconsistentes**. São Paulo: LTC, 2008.

DIAZ, R. S. **Guia para o manuseio de testes de resistência anti-retroviral no paciente infectado pelo HIV-1**. São Paulo: ABBOTT Laboratórios do Brasil, 2004.

DOMINGO, E. et al. Quasispecies Structure and Persistence of RNA Viruses, **Emerg. Infect. Dis.**, v. 4, n. 4, p. 521-527, 1998.

ERICKSON, J. W.; GULNIK, S. V.; MARKOWITZ, M. Protease inhibitors resistance, cross resistance, fitness and the choice of initial and salvage therapies. **AIDS**, v. 13, p. S189-204, 1999. Supplement A.

FDA-US. **Food and Drug Administration**, Department of Health and Human Services. 2010. Acesso em: 14 out. 2010.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W.; WAGNER, E. H. **Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996.

FRANCIS, D. P.; CURRAN, J. W.; ESSEX, M. Epidemic acquired immunodeficiency syndrome: epidemiologic evidence for transmissible agent. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 71, n. 1, p. 1-4, 1983.

GADELHA, S. R.; SHINDO, N.; CRUZ, J. N. M.; MORGADO, M. G.; GALVÃO-CASTRO, B. Molecular epidemiology of human immunodeficiency virus-1 in the state of Ceará, Northeast, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 4, p. 461-464, 2003.

GOTLIEB, M. S.; SCHROFF, R.; SCHANKER, H. M.; WEISMAN, J. D.; FAN, P. T.; WOLF, R. A.; SAXON, A. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosa candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. **New Engl. J. Med.**, v. 305, p. 1425-1431, 1981.

GRANT, A. D.; COCK, K. M. D. ABC of AIDS – HIV infection and AIDS in the developing world. **BMJ**, v. 322, p. 1475-1478, 2001.

GUIMARÃES, M. L.; EVER-SILVA, W. A.; COUTO-FERNANDEZ, J. C.; MORGADO, M. G. Identification of two new CRF_BF in Rio de Janeiro State, Brazil. **AIDS**, v. 22, n. 3, p. 433-435, 2008.

HAHN, B. H.; SHAW, G. M.; DE COCK, K. M.; SHARP, P. M. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. **Science**, v. 287, p. 607-614, 2000.

HAMMER S. M., et al. Treatment for Adult HIV infection. **Recommendations of the International AIDS Society**, 2006.

HARVEY, R. L. **Neural Network Principles**. New Jersey: Prentice Hall, 1994.

HEBB, D. O. **The organization of behavior**. New York: Wiley, 1949.

HERTOGS, K. M.; DE BEHTUNE, M.; MILLER, V.; IVENS, T.; SCHEL, P.; VAN CAUWENBERGE, A. et al. A rapid method for simultaneous detection of phenotypic resistance to inhibitors of protease and reverse transcriptase in recombinant human immunodeficiency virus type 1 isolates from patients treated with antiretroviral drugs. **Antimicrob. Agents Chemother**, v. 42, p. 269-276, 1998.

HOLGUIN, A.; PENA, M. J.; TRONOCO, F.; SORIANO, V. Introduction of non-B subtypes among Spaniards newly diagnosed with HIV type 1 in the Canary Islands. **AIDS**, v. 4, p. 498-502, 2007.

JOHNSON, V. A.; BRUN-VÉZINET, F.; BOAVENTURA, C.; CONWAY, B.; D'AQUILA, R. T.; DEMETER, L. M.; KURITZKES, D. R.; PILLAY, D.; SCHAPIRO, J. M.; TELENTI, A.; RICHIMAN, D. D. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: 2004 (International AIDS Society-USA panel). **Topics in HIV Medicine**, v. 12, n. 4, p. 119-124, 2004.

JOLY, V.; YENI, P. Non nucleoside reverse transcriptase inhibitors. **AIDS**, v. 1, p. 3744, rev. 1999.

KANTOR, R.; KATZENSTEIN, D. A.; EFRON, E.; CARVALHO, A. P.; WYNHOVEN, B.; CANE, P. et al. Impact of HIV-1 subtype and antiretroviral therapy on Protease and reverse transcriptase genotype: results of a global collaborations. **PloS Med**, v. 2, n.4, p. 112, 2005.

KAUFMANN, D.; PANTALEO, G.; SUDRE, P.; TELENTI, A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with HAART. **Swiss HIV Cohort Study. Lancet**, v. 351, p. 723-724, 1998.

KEELE, B. F. et al. Chimpanzee Reservoirs of Pandemic and Nonpandemic HIV-1. **Science**, v. 313, n. 5786, p. 523-526, 2006.

KIM, B. R.; FROMM, M. F.; WANDEL, C. The drug transporter P-Glycogen limits oral absorption and entry of HIV-1 protease inhibitors. **J. Clin. Invest**, v. 101, p. 209-294, 1998.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, p. 159-174, 1977.

LEDERGERBER, B.; EGGER, M.; OPRAVIL, M. et al. Clinical progression and virological failure on HAART in HIV. **The Lancet**, v. 353, n. 9156, p. 863-868, 1999.

LEVY, J. A.; HOFFMAN, A. D.; KRAMER, S. M.; LANDIS, J. A.; SHIMABUKURO, J. M.; OSHIRO, L. S. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. **Science**, v. 225, p. 840-842, 1985.

LEVY, J. A. **HIV and the pathogenesis of AIDS**. EUA: American Society for Microbiology, 1994.

LEVY, R. M.; PONS, V. G.; ROSENBLUM, M. L. Central nervous system mass lesions in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **J. Neurosurg**, v. 61, n. 1, p. 9-16, 1984.

LOPES, H. F. S. **Aplicação de redes neurais artificiais como método de auxílio no diagnóstico da doença de Alzheimer**. 2008. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

LOPES, H. F. S.; ABE, J. M.; ANGHINAH, R. Application of Paraconsistent Artificial Neural Networks as a Method of Aid in the Diagnosis of Alzheimer Disease, **Journal of Medical Systems**, v.34, n. 6, p. 1-9, 2009.

MACHADO, L. F. A.; SOUZA, M. I. M.; FERNANDES, L. M.; VALLINOTO, A. C. R.; AZEVEDO, V. N.; LEMOS, J. A. R.; SOUZA, L. L. B.; MOREIRA, M. R. C.; ISHAK, M. O. G.; ISHAK, R. Molecular Epidemiology of Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1). In: XV NATIONAL MEETING OF VIROLOGY IN BELÉM (PARÁ) AND MACAPÁ (AMAPÁ), BRAZIL, 15., 2004, São Pedro, SP. **Abstract...** São Pedro, SP: Imprensa Express Ltda, 2004. v. 9, p. 97-97.

MAGA, G.; AMACKER, M.; RUEL, N. et al. Resistance to nevirapine of HIV-1 reserve transcriptase mutants: loss of stabilizing interactions and thermodynamic or steric barriers are induced by different single amino acid substitutions. **J. Mol. Biol.**, v. 19, n. 5, p. 738-747, 1997.

MANSKY, L. M. Retroviruses mutation rates and their role in genetic variation. **J. Gen. Virol.**, v. 9, p. 1337-1345, 1998.

MÁRIO, M. C. **Modelo de análise de variáveis crânio-métricas através das Redes Neurais Paraconsistentes**. 2006. 103 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

MCCULLOCH, W.; PITTS, W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. **Bulletin of Mathematical Biophysics**, v. 7, p. 115-133, 1943.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, PROGRAMA NACIONAL DST/AIDS. **Boletim Epidemiológico**, Brasília-DF, 2009. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/publicacao/boletim-epidemiologico-aids-2009>. Acesso em: 30 ago. 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, PROGRAMA NACIONAL DE DST E AIDS. **Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV**, Brasília-DF, 2008.

MOLLA, A.; KEMPF, D.; KORNEIVA, M.; GAO, Q.; SHIPPER, P.; MO, H.; MARKOWITZ, M.; VASAVANONDA, S.; CHERNYAVISKY, T.; NIU, P.; LYONS, N.; HSU, A.; GRANNEMAN, G.; HO, D.; BOUCHER, C.; LEONARD, J.; NORBECK, D. Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. **Nat. Med.**, v. 2, p. 760-766, 1996.

MORGADO, M. G.; GUIMARÃES, M. L.; GRIPP, C. B.; COSTA, C. I.; NEVES, I. JR.; VELOSO, V. G. et al. Molecular epidemiology of HIV-1 in Brazil: high prevalence of HIV-1 subtype B and identification of an HIV-1 subtype D infection in the city of Rio de Janeiro, Brazil. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, v. 18, p. 488-494, 1998.

NAKAMATSU, K.; ABE, J. M.; SUZUKI, A. Defeasible Reasoning Between Conflicting Agents Basead on VALPSN. In: AMERICAN ASSOCIATION FOR ARTIFICIAL INTELLIGENT, 1999, Menlo Park. **Abstracts...** California: American Association For Artificial Intelligent, 1999. p. 20-27, v. 99.

OLIVEROS, M. P. R. **Prevalência e covariação de mutações relacionadas à resistência aos inibidores de protease no subtipo F do HIV-1.** 2005. 111 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

OLIVEROS, M. P. R. **Revolução das mutações de resistência aos inibidores de protease em pacientes infectados pelo HIV-1 subtipo F.** 2009. 129 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

PASSAGLIA, L. M. P. Mutação, mecanismos de reparo do DNA e recombinação. In: ZAHA, A. (Coord.) **Biologia molecular básica.** Porto Alegre: Mercado Aberto. 1996. p. 116-155.

PERETTO, P. **An Introduction to the Modeling of Neural Network.** Cambridge: Cambridge University, 1992.

PETROPOULOS, C. J.; PARKIN, N. T.; LIMONI, K. L.; LIE, Y. S.; WRIN, T.; HUANG, W. et al. A novel phenotypic drug susceptibility assay for human immunodeficiency virus type 1. **Antimicrob. Agents Chemoter**, v. 44, p. 920-928, 2000.

PIENIAZEK, D.; RAYFIELD, M.; HU, D. J.; NKENGASONG, J.; WIKTOR, S. Z.; DOWING, R.; BIRYAHWAHO, B.; MASTRO, T.; TANURI, A.; SORIANO, V.; LAI, R.; DONDERO, T; AND THE VARIANT WORKING GROUP. Protease sequences from HIV-1 group M subtypes A-H reveal distinct amino acid mutation patterns associated with protease resistance in protease inhibitor-naive individuals worldwide. **AIDS**, v. 14, p. 1489-1495, 2000.

PIOLLI, A. **Software para bioinformática ganha o mercado.** Disponível em: <<http://www.comciencia.br/reportagens/bioinformatica/bio03.shtml>>. Acesso em: 10 set. 2010.

PRADO, J. C. A. **Uma Arquitetura em IA Baseada em Lógica Paraconsistente.** 1996. Tese (Doutorado) – Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1996.

PREPARATA, F. P.; UPFAL, E. Sequencing-by-hybridization at the information-theory bound: an optimal algorithm. **J. Comput. Biol.**, v. 7, n. 3-4, p. 621-630, 2000.

PRUSINER, S. R. Discovering the cause of AIDS. **Science**, v. 298, n. 5599, p. 1726-1727, 2002.

RICHMAN, D. D. HIV chemotherapy. **Nature**, v. 410, p. 995-1001, 2001.

RICHMAN, D. D.; WRIN, T.; LITTLE, S. J.; PETROPOULOS, C. J. Rapid evolution of the neutralizing antibody response to HIV type 1 infection. **PNAS**, v. 100, n. 7, p. 4144-4149, 2003.

ROBERTSON, D. L.; ANDERSON, J. P.; BRADAC, J. A.; CARR, J. K.; FOLEY, B.; FUNKHOUSER, R. K.; GAO, F.; HAHN, B. H.; KALISH, M. L.; KUIKEN, C.; LEARN, G. H.; LEITNER, T.; MCCUTCHAN, F.; OSMANOV, S.; PEETERS, M.; PIENIAZEK, D.; SALMINEN, M.; SHARP, P. M.; WOLINSKY, S.; KORBER, B. HIV-1 nomenclature proposal. **Science**, v. 288, p. 55-57, 2000.

ROSENBLATT, F. **Principles of Neurodynamics: Perceptron and the Theory of Brain mechanism**. New York: Spartan Books, 1962.

SAAG, M. S.; SCHOOLEY, R. T. Antiretroviral chemotherapy. **Curr. Clin. Top. Infect. Dis.**, v. 18, p. 154-179, 1998.

SABINO, E. C.; DIAZ, R. S.; BRIGIDO, L. F.; LEARN, G. H.; MULLINS, J. I.; REINGOLD, A. L.; DUARTE, A. J. S.; MAYEAR, A.; BUSH, M. P. Distribution of HIV-1 subtypes seen in an AIDS clinic in São Paulo City, Brazil. **AIDS**, v. 10, p.1579-1584, 1996.

SÁ-FILHO, D. J.; SOARES, M. S.; CANDIDO, V.; GAGLIANI, L. H.; CAVALIERE, E.; DIAZ, R. S.; CASEIRO, M. M. HIV Type 1 pol Gene Diversity and Antiretroviral Drug Resistance Mutations in Santos, Brazil. **AIDS Res Hum Retrovirus**, 2008, v.24, no.3, DOI: 10,1089/aid.2007.0203.

SALAHUDIN, S. Z.; MARKHAM P. D.; POPOVIC, M. et al. Isolation of infectious human T-cell leukemia/lymphotropic virus type III (HTLV-III) from patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS or AIDS-related complex (ARC) and from healthy carriers: a study of risk groups and tissue sources. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 82, p. 5530-5533, 1985.

SANGER, F.; NICKLEN, S.; COULSON, A. R. DNA sequencing with chain terminator inhibitors. **PNAS USA**, v. 74, p. 5463-5467, 1977.

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

SHAFER, R. W.; DUPNIK, K.; WINTERS, M. A.; ESHLEMANN, S. H. (2001). HIV-1 Reverse Transcriptase and Protease Sequencing for Drug Resistance Studies. p. 83-133 In: KUIKEN, C. et al. (Ed.) **HIV Sequence Compendium**. Los Alamos, NM: Theoretical Biology and Biophysics, 2001. Disponível em: <http://hiv-web.lanl.gov/content/hiv-db/COMPENDIUM/part1/Shafer.pdf>. Acesso em: 30 ago. 2010.

SHAFER, R. W.; RHEE, S. Y.; BENNETT, D. E. Consensus Drug Resistance Mutations for Epidemiological Surveillance: Basic Principles and Potential Controversies. **Antiviral Therap**, v.13, suppl. 2, p. 59-68, 2008.

SHAFER, R. W.; SCHAPIRO, J. M. HIV-1 Drug Resistance Mutations: an Update Framework for the Second Decade of HAART. **AIDS**, v.10, p. 67-84, rev. 2008.

SIMON, V.; HO, D. D. HIV-1 dynamics in vivo: implications for therapy. **Nat. Rev. Microbiol.**, v. 1, p. 181-190, 2003.

SOARES, E. A. J. M.; SANTOS, P. R.; PELLEGRINI, J. A.; SPRINZ, E.; TANURI, A.; SOARES, M. A. Epidemiologic and molecular characterization of Human Immunodeficiency virus type 1 in Southern Brazil. **J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.**, v. 34, n. 5, p. 520-526, 2003.

SPENCE, R. A.; KATI, W. M.; ANDERSON, K. S.; JOHNSON, K. A. Mechanisms of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by non nucleoside inhibitors. **Science**, v. 267, p. 988-993, 1995.

SUBRAHMANIAN, V. S. **On the semantics of quantitative Logic programs**. Proc. 4th ed. Washington D.C.: IEEE Symposium on Logic Programming, Computer Society Press, 1987.

TAGLIAMONTE, M.; VIDAL, N.; TORNESELLO, M. L.; PETERS, M.; BUONAGURO, L. Genetic and phylogenetic characterization of structural genes from non-B HIV-1 subtypes in Italy. **AIDS**, v. 22, n. 10, p. 1045-1051, 2006.

TANURI, A.; VICENTE, A. C.P.; OTSUKI, K.; RAMOS, C. A.; FERREIRA, JR. O. C.; SCHECHER, M. et al. Genetic variation and susceptibilities to protease inhibitors among subtype B and F isolates in Brazil. **J. Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 43, n. 2, p. 253-258, 1999.

THE NCBI HANDBOOK. **Glossary - mutações e resistência aos antirretrovirais.** Disponível em: <http://www.ncbi.nih.gov/entrez>. Acesso em: 10 out. 2010.

TURNER, B. G.; SUMMERS, M. F. Structural biology of HIV. **J. Mol. Biol.**, v. 285, p. 1-32, 1999.

UNAIDS-AIDS. **Epidemic update: December 2009.** Disponível em: http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700_Epi_Update_2009_en.pdf. Acesso em: 15 mai. 2010.

UZUNIAN, A.; BIRNER, E. Biologia. **Sistema Nervoso e Fisiologia dos Órgãos dos Sentidos.** São Paulo: HARBRA, 2008. p. 686-690.

VALENÇA, N. **Fundamentos das Redes Neurais: exemplo em Java.** Olinda-PE: Livro Rápido, 2007. 382 p.

VENUGOPAL, V.; BAETS, W. Neural Networks and Their Applications in Marketing Management. **Journal of Systems Management**, v. 45. n. 9, p. 16-21, 1994.

WIDROW, B.; HOFF, M. E. **Adaptive Switching Circuits:** IRE WESCON Convention Record. New York: IRE, 1960. p. 96-104.

WIGG, M. D. Virus da imunodeficiência humana. In: SANTOS, N. S. O.; ROMANOS M. T. V.; WIGG, M. D. **Introdução à virologia humana.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 410-447.

WIT, F. W.; VAN, L. R.; WEVERLING, G. J. Outcome and predictors of failure of highly active antiretroviral therapy: one-year follow-up of a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected persons. **J. Infect. Dis.**, v. 179, n. 4, p. 790-798, 1999.

ZHANG, J.; TEMIN, H. M. Rate and mechanism of nonhomologous recombination during a single cycle of retroviral replication. **Science**, v. 8, n. 5092, p. 234-238, 1993.