



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
E SAÚDE PÚBLICA**

Priscila Ribeiro Guimarães Pacheco

**ANÁLISE DO PERFIL DE RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA TIPO 1 (HIV-1) AOS
INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO
ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS (ITRNN) EM GOIÁS.**

Goiânia

2010



**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES
NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: ☒ **Dissertação** ☐ **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Nome completo do autor: **Priscila Ribeiro Guimarães Pacheco**

Título do trabalho: **Análise do perfil de resistência do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) aos inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs) em Goiás.**

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento ☒ SIM ☐ NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.

Priscila Ribeiro Guimarães Pacheco

Assinatura do(a) autor(a)²

Maurício Turchetti

Ciente e de acordo:

Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 15 /01/2019

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

² A assinatura deve ser escaneada.

PRISCILA RIBEIRO GUIMARÃES PACHECO

**ANÁLISE DO PERFIL DE RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA TIPO 1 (HIV-1) AOS
INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO
ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS (ITRNN) EM GOIÁS.**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Doutora em Medicina Tropical e Saúde Pública.

Orientadora: Prof^a. Dra. Marília Dalva Turchi

**Goiânia
2010**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
GPT/BC/UFG

Pacheco, Priscila Ribeiro Guimarães.

Análise do perfil de resistência do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (hIV-1) aos inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs) em goiás. [manuscrito] / Priscila Ribeiro Guimarães Pacheco. - 2010.

103 f. : il., figs, tabs.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marília Dalva Turchi.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, 2010.

Bibliografia.

Inclui lista de figuras, abreviaturas, siglas e tabelas.

1. HIV-1 2. HAART 3. Resistência 4. Genotipagem I.
Título.

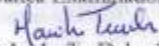
CDU: 578.828

Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública
da Universidade Federal de Goiás



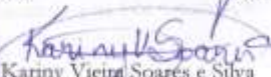
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
 INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
 Rua 235, S/N- Setor Universitário - Goiânia-GO CEP 74605-050
 Fone (62) 3209.6362 – 3209.6102 – FAX (62)3209.6363
email: ppgmt@iptsp.ufg.br

ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE PRISCILA RIBEIRO GUIMARÃES PACHECO - Aos vinte dias do mês de julho do ano de dois mil e dez (20/07/2010), às 13:30 horas, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora: Drs. MARILIA DALVA TURCHI, GISNER ALVES DE SOUZA PEREIRA e JOÃO ALVES DE ARAÚJO FILHO, para, sob a presidência da primeira, e em sessão pública realizada no INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, procederem à avaliação da defesa de dissertação intitulada: **ANÁLISE DO PERFIL DE RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA TIPO 1 (HIV-1) AOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS (ITRNS) EM GOIÁS**, em nível de **Mestrado**, área de concentração em **DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**, de autoria de **PRISCILA RIBEIRO GUIMARÃES PACHECO**, discente do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pela orientadora da Mestranda, Profª. Drª. MARILIA DALVA TURCHI, que fez a apresentação formal dos membros da Banca e orientou a Mestranda sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho. A palavra a seguir, foi concedida ao autor da dissertação que, em 30 minutos procedeu à apresentação de seu trabalho. Terminada a apresentação, cada membro da Banca arguiu o examinando, tendo-se adotado o sistema de diálogo sequencial. Terminada a fase de arguição, procedeu-se à avaliação da defesa. Tendo-se em vista o que consta na Resolução nº. 622/2004 do Conselho de Ensino, Pesquisa, Extensão e Cultura (CEPEC), que regulamenta o Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, e procedidas às correções recomendadas, a dissertação foi **APROVADA** por unanimidade, considerando-se integralmente cumprido este requisito para fins de obtenção do título de **MESTRE EM MEDICINA TROPICAL**, na área de concentração em **DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS** pela Universidade Federal de Goiás. A conclusão do curso dar-se-á quando da entrega na secretaria do programa da versão definitiva da dissertação, com as devidas correções. A Banca Examinadora recomenda a publicação de artigo científico, oriundo dessa dissertação em periódicos de circulação nacional e, ou, internacional, depois de procedidas às modificações sugeridas. Cumpridas as formalidades de pauta, às 15 h 30 min a presidência da mesa encerrou esta sessão de defesa de dissertação e para constar eu, KARINY VIEIRA SOARES E SILVA, secretária do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública lavrei a presente Ata que depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da Banca Examinadora e por mim em duas vias de igual teor.


 Prof. Dr. Marília Dalva Turchi
 Presidente – IPTSP/UFG


 Prof. Dr. Gisner Alves de Souza Pereira
 Membro – UniEvangélica/Anápolis/Go


 Prof. Dr. João Alves de Araújo Filho
 Membro – IPTSP/UFG


 Kariny Vieira Soares e Silva
 Secretária da Pós-Graduação

DEDICATÓRIA

*Ofereço com carinho
Aos meus pais Genésio Borges de
Andrade (in memoriam) e Maria
Abadia Ribeiro Andrade, com
grande amor e gratidão, pelos
exemplos e educação com sabedoria e
disciplina que proporcionaram em
minha existência.*

*Dedico com amor
ao meu esposo,
Abílio Rodrigues Pacheco
e aos meus filhos
Genésio, Isabela e Samara,
Pela paciência e compreensão nos
momentos mais difíceis.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me amparar sempre e permitir que este ideal se concretizasse em realidade.

Aos meus familiares, em especial ao meu marido e filhos pelo apoio incondicional e compreensão, sem os quais este trabalho não teria sido realizado. Agradeço à minha mãe Milica, aos meus irmãos Moabe, Murilo e Meimei, à minha sogra D. Mariazinha por compreenderem minha ausência mais direta no convívio familiar e apoio.

À professora Dra. Marília Dalva Turchi, pela valiosa orientação, pelos ensinamentos, pelo exemplo de disciplina, seriedade e competência, pela compreensão e sabedoria diante de minhas limitações e, sobretudo, pela paciência e disposição em me alavancar e apoiar na execução deste trabalho.

Ao Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás (UFG), pela oportunidade de realizar este curso de mestrado em Doenças Infecto-Parasitárias.

A todos os professores das matérias realizadas no IPTSP pelos ensinamentos, experiências e contribuição à minha formação profissional em constante evolução.

Aos colegas do curso de mestrado, pelo companheirismo e partilha de ricas experiências.

Aos membros da Banca Examinadora, pelas valiosas contribuições dadas a este trabalho.

Ao Hospital de Doenças Tropicais (HDT), por meio dos funcionários e profissionais que contribuíram e apoiaram para o desempenho desta pesquisa.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico (SAME) do HDT pela enorme contribuição na separação dos prontuários solicitados e pela paciência com minha presença em horários mesmo fora do expediente convencional.

Ao pessoal de apoio e digitação, Fabrícia, Marly, Valdecirene, La Marck , Sebastião, Marcos, Elionádia e Regiane

Aos amigos, colegas e chefes de trabalho pela compreensão e apoio nos momentos mais difíceis: Maria Júlia, Luciana Rassi, Plínio, Cirene, Cleide, Vânia, Laura, Alexandre Bravin, Débora, Flávio, Gisele, Passos, Rosa Maria, Tenente Coronel Mattioda, Tenente Miquelante e aqueles ainda que não citados os nomes me apoiaram para que este trabalho pudesse ser realizado.

Aos pacientes que, contribuíram, através de seus exames, para que este estudo fosse efetuado servindo não só em benefício próprio, mas a todos os demais.

Enfim, com o sentimento do mais profundo reconhecimento, a todos que participaram comigo nesta caminhada, minha eterna gratidão.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	01
1.1 Breve histórico da aids e da origem do HIV	01
1.2 Estrutura do HIV-1	02
1.3 Ciclo de Vida do HIV-1	04
1.4 Classificação do HIV	05
1.4.1 Variabilidade genética do HIV-1 no Brasil	08
1.5 Vias de transmissão do vírus HIV-1	10
1.6 Aspectos Epidemiológicos	13
1.6.1 Aspectos da epidemiologia da aids no mundo	13
1.6.2 Aspectos do perfil epidemiológico da aids no Brasil	14
1.7 Aspectos Clínicos	16
1.8 Diagnóstico da infecção pelo HIV	19
1.9 Tratamento da Infecção pelo HIV	20
1.10 Resistência do HIV-1 aos antirretrovirais	25
1.10.1 Definição de resistência	25
1.10.2 Tipos de resistência aos antirretrovirais	25
1.10.3 Importância do estudo das mutações de resistência do HIV-1 às drogas antirretrovirais	26
1.10.4 Origem e evolução da resistência do HIV aos antirretrovirais	29
1.10.5 Tipos de mutações virais	30
1.10.6 Convenção para descrever as mutações de resistência do HIV-1 às drogas antirretrovirais	31
1.10.7 Sequenciamento do genoma viral	32
1.10.8 Algoritmos para análise do genoma viral	32
1.10.9 Testes para avaliar resistências	33
1.10.10 Resistência do HIV-1 aos antirretrovirais no mundo	34
1.10.11 Resistência do HIV-1 aos antirretrovirais no Brasil	34
2. JUSTIFICATIVA	38
3. OBJETIVOS	39
3.1 Objetivos Específicos	39
4. MÉTODOS	40

4.1 Delineamento	40
4.2 População de estudo	40
4.2.1 Critérios de inclusão	40
4.2.2 Critérios de exclusão	40
4.3 Fontes de Dados	41
4.4 Etapas para o levantamento de dados	41
4.4.1 Extração de dados	42
4.5 Exames Laboratoriais	42
4.5.1 Interpretação dos padrões de mutação nos testes de genotipagem	43
4.5.1.1 Algoritmo Brasileiro	43
4.5.1.2 Algoritmo Stanford	44
4.6 Processamento e análise de dados	45
4.7 Considerações Éticas	46
5. RESULTADO	48
5.1 Características sócio-demográficas e clínicas	48
5.2 Antecedentes de uso de antirretrovirais pré-genotipagem	49
5.3 Aspectos virológicos e imunopatológicos	55
5.4 Perfil de resistência genotípica	55
6. DISCUSSÃO	66
7. CONCLUSÕES	76
8. REFERÊNCIAS	78
ANEXOS	93
Anexo 1 - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa do HDT	93
Anexo 2 - Antirretrovirais, mecanismo de ação e mecanismo de resistência	94
Anexo 3 - Antirretrovirais aprovados pelo FDA em 2010	97
Anexo 4 - Padrões mutacionais na Transcriptase Reversa, HIV-1 subtipo B (N=99)	99
Anexo 5 - Padrões mutacionais na TR, HIV-1 subtipos não-B (n=16)	102
Anexo 6 - Formulário A para Solicitação de Exame de Genotipagem	103

RESUMO

Objetivo: descrever e analisar os padrões de mutação do HIV-1 associados com a resistência aos inibidores da transcriptase reversa não análogos dos nucleosídeos (ITRNNs), em indivíduos com falha de resposta à terapia antirretroviral (ARV), atendidos no principal serviço público HIV/aids do Estado de Goiás. **Métodos:** População composta por 474 pacientes submetidos à genotipagem, de acordo com os critérios da Rede Nacional de Genotipagem, no período de 2006 a 2009. Utilizou-se como fonte de dados formulários do Sistema de Controle de Exames de Genotipagem e prontuários clínicos. A contagem de células TCD4, a quantificação da carga viral e o seqüenciamento viral para caracterização do subtipo e do perfil de resistência genotípica do HIV-1 (TRUGENE HIV-1 Genotyping Test e ViroSeq System) foram coletados e processados de acordo com as rotinas do Laboratório Central (LACEN). O algoritmo Brasileiro e o Banco de Dados de Stanford foram utilizados para interpretação do perfil de resistência. Foi analisada resistência cruzada entre os ITRNNs: nevirapina, efavirenz e etravirina. Foi realizada análise descritiva e exploratória para variáveis sócio-demográficas, clínicas e laboratoriais (SPSS 15.0). **Resultados:** Foram identificados 126 pacientes adultos, com resistência à nevirapina (NVP) e ao efavirenz (EVF). O subtipo B foi predominante (86,1%), seguido pelo recombinante BF1(7,8%). Metade dos pacientes recebeu três ou mais esquemas antirretrovirais, pré-genotipagem. A mutação K103N foi a mais frequente (72,2%), seguida da P225H (22,2%). Foram detectadas mutações em oito códons, potencialmente, associadas com perda de sensibilidade à etravirina (ETV): 98, 100, 101, 106, 181, 188, 190 e 230. Padrão de resistência intermediária foi evidenciado em 27,0% e 15,1% das amostras, de acordo com algoritmo brasileiro e com Stanford, respectivamente. Dez pacientes (7,9%; IC95% 3,9-14,1) apresentaram resistência à ETV pelo algoritmo brasileiro e três (2,4%; IC95% 0,5-6,8) apresentaram alta resistência a essa droga, de acordo com Stanford. Características clínicas, número de células TCD4 e carga viral não foram preditores de resistência à ETV. **Conclusão:** A detecção de pelo menos uma mutação associada à perda de sensibilidade para ETV foi frequente, em população exposta aos outros ITRNNs, por tempo variado. Em contrapartida, alto grau de resistência cruzada à ETV foi pouco comum, sugerindo que essa droga possa ser útil em pacientes que não responderam aos ITRNNs de primeira linha.

Palavras-chave: HIV-1, HAART, transcriptase reversa, inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos, genotipagem, resistência, ITRNN

ABSTRACT

Objectives: To describe and analyze HIV-1 resistance mutational profiles associated with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) from patients experiencing antiretroviral therapy failure; at the main reference public Center in Goiás State. **Methods:** Samples from 474 patients were collected and processed according to the National Genotyping Network (RENAGENO), between 2006 and e 2009. Patient's files (genotype exams) and medical records were used as data source. Number of TCD4 cells, HIV-1 viral load quantification, viral subtype and mutation profile assessment (TRUGENE HIV-1 Genotyping Test e ViroSeq System) were done according to the routine adopted by Central State Laboratory (LACEN). Resistance mutation profiles were identified using the Brazilian Algorithm and the Stanford Database Program. Cross resistance between NNRTIs: nevirapine, efavirenz and etravirine were analyzed. Descriptive and exploratory analyses were performed for socio-demographics variables and laboratory results (SPSS 15.0). **Results:** Samples from 126 adult patients were resistant to nevirapine (NVP) and efavirenz (EVF) Subtyping analysis showed a predominance of subtype B (86.1%), followed by BF1 recombinant (7.8%). Half of the patients received three or more antiretroviral therapy regimes. The most frequent mutations were 103N (72.2%) and 225H (22.2%). Mutations related to decreased etravirine (ETV) activity were detected in 8 codons: 98, 100, 101, 181, 188, 190 e 230 Intermediate ETV resistance were present in 27.0% and 15.1% of the samples, according to the Brazilian protocol and to Stanford Db Program, respectively. High-degree of ETV resistance were present in 10 samples (7.9%; IC95% 3.9-14.1), according to the Brazilian protocol Using the Stanford dB Program, 3 out of 126 patients (2.4%; IC95% 3.9-14.1) had high-degree of resistance. Clinical characteristics, number of T_{CD4} cells and viral load were not predictors to ETV resistance. **Conclusions:** The presence of at least one mutation potentially associated with decreased virological response to ETV was frequent, in a population highly exposed to NNRTIs. Otherwise high-degree of cross resistance to ETV was not common, suggesting that this drug could be helpful for patients failing to first generation NNRTIs.

Keywords: HIV-1, HAART, reverse transcriptase, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, genotyping, resistance, NNRTI

LISTA DE ABREVIATURAS

ARV – Antirretroviral

ABC – Abacavir

AIDS -- foi inicialmente utilizado como sigla (Acquired Immune Deficiency Syndrome).

Aids – Uso com a primeira letra maiúscula – só quando vier em títulos (Pessoas Vivendo com HIV e Aids) ou quando apresentando o nome no Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais .

aids – (com todas com letras minúsculas) – nome da doença provocada pelo vírus HIV, substantivo comum, deve ser comumente usado em letras minúsculas em nossa língua, como na escrita das demais doenças: sífilis, gonorréia, hepatite e outras.

ATP – Adenosina trifosfato

AZT – Zidovudina

CD4 – Proteína encontrada na superfície de algumas células, como células T4 ou helper, macrófagos e células dendríticas, possui alta afinidade pelo HIV

CDC -- Center of Disease Control and Prevention

CCR5 – Receptor 5 da Quimiocina CC, onde CC= duas unidades de cisteína

CD8 – Proteína encontrada na superfície de algumas células também chamadas de linfócitos T8 citolítico ou citotóxico

CV – Carga Viral

CXCR4 – Receptor 4 da Quimiocina CXC, onde X= aminoácido e C= cisteína: um aminoácido separa duas unidades de cisteína. As quimiocinas CXC são quimiotáticas para neutrófilos, enquanto a CC não age neste último grupo celular, atraem monócitos, basófilos e linfócitos

D4T – Estavudina

DDI – Didanosina

Del – Deleção

DNA – Ácido Desoxirribonucléico

EFZ – Efavirenz

ETV – Etravirina

FDA – Food and Drug Administration

FPV – Fosamprenavir

GP – Glicoproteína

HAART – Highly Active Antiretroviral Treatment

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
IDV – Indinavir
Ins – Inserção
IP – Inibidor da protease
IsF – Inibidores de Fusão
ITRNs – Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos
ITRNNs – Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos
LPV/r – Lopinavir com associação de pequena dose de ritonavir para efeito booster
LTR – Long Terminal Repeat
MDR – Resistência a múltiplas drogas
MRG – Médico de Referência de Genotipagem
NAM – Mutações associadas aos não timidínicos
NVP – Nevirapina
OMS -- Organização Mundial de Saúde
P 24 – Proteína 24
PCR – Reação de Polimerase em Cadeia
RTV – Ritonavir
SQV – Saquinavir
3TC – Lamivudina
SNC – Sistema Nervoso Central
T-20 – Enfuvirtida
TAM – Mutações associadas aos timidínicos
TARV – Terapêutica antirretroviral
TDF – Tenofovir disoproxil fumarato
TR – Transcriptase reversa
UDI – Usuário de drogas injetáveis
WHO – World Health Organization

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura do HIV-1	2
Figura 2	Estrutura genética do HIV-1.	4
Figura 3	Ciclo de vida do HIV-1	5
Figura 4	Diagrama da classificação genética do HIV	6
Figura 5	Distribuição percentual dos subtipos do HIV-1	7
Figura 6	Distribuição geográfica dos subtipos do HIV-1	8
Figura 7	Evolução Natural da Infecção pelo HIV-1	17
Figura 8	Mecanismo de ação dos antirretrovirais no ciclo do HIV	21
Figura 9	Mecanismo de ação e de resistência dos ITRNNs	22
Figura 10	Fluxograma para a realização de genotipagem	47
Figura 11	Número de esquemas antirretrovirais utilizados pré-genotipagem, 50 estratificados pela época do início do primeiro esquema terapêutico para 126 pacientes.	
Figura 12	Distribuição dos pacientes de acordo com o primeiro esquema 51 antirretroviral, por classe de drogas e por época de início do tratamento (N=126).	
Figura 13	Tempo de uso do primeiro esquema antirretroviral até a primeira falha ou 52 mudança, de acordo com o gênero (N= 122).	
Figura 14	Tempo de uso do primeiro esquema antirretroviral até a primeira falha ou 53 mudança, de acordo com o esquema terapêutico utilizado (N=126).	
Figura 15	Distribuição das mutações da transcriptase reversa relacionadas à 60 resistência aos Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos (ITRNNs) em 126 pacientes em uso de terapia antirretroviral.	
Figura 16	Distribuição das mutações da transcriptase reversa relacionadas à 61 resistência aos Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos (ITRNNs), conforme o subtipo B ou não B nos 126 pacientes em uso de terapia antirretroviral.	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características sócio-demográficas e clínicas de 126 pacientes com perfil de resistência genotípica secundária, aos inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs).	49
Tabela 2	Distribuição do número de esquemas de acordo com o tempo de uso do último esquema terapêutico, para pacientes que receberam de 1 até 6 esquemas.	54
Tabela 3	Perfil de sensibilidade genotípica do HIV-1 aos antirretrovirais (N=126)	56
Tabela 4	Perfil de sensibilidade genotípica do HIV-1 aos antirretrovirais em pacientes que utilizaram combinações de três drogas, das duas classes ITRN e ITRNN (N=33)	58
Tabela 5	Perfil de sensibilidade genotípica do HIV-1 aos antirretrovirais, em pacientes que utilizaram combinações de três classes de drogas, sendo pelo menos uma delas da classe dos Inibidores de Proteases (N=37)	59
Tabela 6	Perfil de resistência genotípica do HIV-1 ao efavirenz e à nevirapina de acordo com o algoritmo brasileiro e o de Stanford (N=126).	62
Tabela 7	Perfil de resistência genotípica do HIV-1 à etravirina de acordo com o algoritmo brasileiro e o algoritmo de Stanford (N=126).	62
Tabela 8	Fatores associados à Resistência Intermediária ou Alta à Etravirina em 126 pacientes com falha terapêutica.	64

1. INTRODUÇÃO

1.1 Breve histórico da aids e da origem do HIV

No início de 1981, a publicação de duas pequenas séries de casos clínicos, relatando o aparecimento de doenças oportunistas, até então raras, em indivíduos jovens previamente saudáveis, é considerado um marco na história do conhecimento da aids (CDC 1981, Hymes, K. B. et al. 1981). Embora alguns relatos de casos, bem como análises de soros armazenados tenham documentado a infecção pelo HIV antes da década de 70, as evidências apontam que essa pandemia teve início no final dos anos 70. Em pouco tempo, porém, houve uma rápida disseminação desse agente para os cinco continentes. Durante essa fase silenciosa, inicial, estima-se que 300.000 pessoas tenham sido infectadas (Mann, J. M. 1989).

O HIV-1 foi isolado em 1983, em pacientes com imunodeficiência adquirida, por Luc Montaigner, na França e, em 1984, Robert Gallo, nos EUA, recebendo os nomes de LAV (Lymphadenopathy Associated Vírus ou Vírus Associado à Linfadenopatia) e HTLV-III (Human T-Lymphotropic Vírus ou Vírus T-Linfotrópico Humano tipo III) respectivamente nos dois países. Em 1986 foi identificado um segundo agente etiológico, também um retrovírus, com características semelhantes ao HIV-1, porém menos agressivo, denominado HIV-2 (CDC 1986, Barre-Sinoussi, F. 1996). Em 1986, o Comitê Internacional de Taxonomia, de acordo com as normas internacionais, reconheceu que o HIV pertencia à família Retroviridae e ao gênero Lentivírus (CDC 1986).

A semelhança genética do HIV com lentivírus, que naturalmente infectam primatas não humanos na África, denominados vírus da imunodeficiência símia (SIV), sugere que o HIV originou-se destes após inúmeras adaptações (Sharp, P. M. et al. 2001). A transmissão dos lentivírus de primatas africanos não humanos para o homem, a seleção e adaptação destes ao organismo humano, teria facilitado sua transmissão inter humana e definição com característica e patogenicidade próprias, distintas dos vírus ancestrais (Heeney, J. L. et al. 2006). A análise das sequências genômicas demonstrou que o HIV-1 e o HIV-2 resultaram de eventos de transmissão zoonótica distintos a partir de primatas não humanos infectados com o Vírus de Imunodeficiência Símia (SIV). Os Vírus da Imunodeficiência Símia em chimpanzés da subespécie *Pan troglodytes troglodytes* (SIVcpz) foram relacionados, filogeneticamente à origem do HIV-1 (Gao, F. et al. 1999),

enquanto o HIV-2 foi relacionado a outra espécie de vírus SIV (SIVsm) em macacos da África Ocidental, o *Sooty mangabey* (Sharp, P. M. et al. 2001).

A transmissão dos lentivírus de primatas africanos para o homem, constituindo uma zoonose, poderia ter ocorrido pela ingestão da carne crua de chimpanzés infectados, por ferimentos em lutas corporais e utilização de sangue ou órgãos do animal no desenvolvimento de vacinas (Keele, B. F. et al. 2006). O mais antigo caso de infecção com HIV, detectado em um ser humano, foi demonstrado em uma amostra de sangue coletada em 1959 de um homem de Kinshasa, República Democrática do Congo (Worobey, M. et al. 2008). Por análise filogenética, estima-se que o HIV tenha sido introduzido nos seres humanos, pelo menos desde 1902-1921, momento que coincide com a urbanização das regiões africanas relacionadas ao vírus, quando surgiram as primeiras cidades (Woodman, Z. & Williamson, C. 2009). Após diversas análises pode-se concluir que os vírus da imunodeficiência humana HIV-1 e HIV-2 são o resultado de múltiplas transmissões inter espécies do vírus símio para o homem (Carr, J. K. 2006).

1.2 Estrutura do HIV-1

O HIV-1 tem uma forma esférica, com cerca de 100 nm de diâmetro, é envolvido por uma bicamada lipídica originária da célula infectada. A figura 1 representa de forma simplificada a estrutura molecular do HIV-1. Ele é constituído pelas seguintes estruturas:

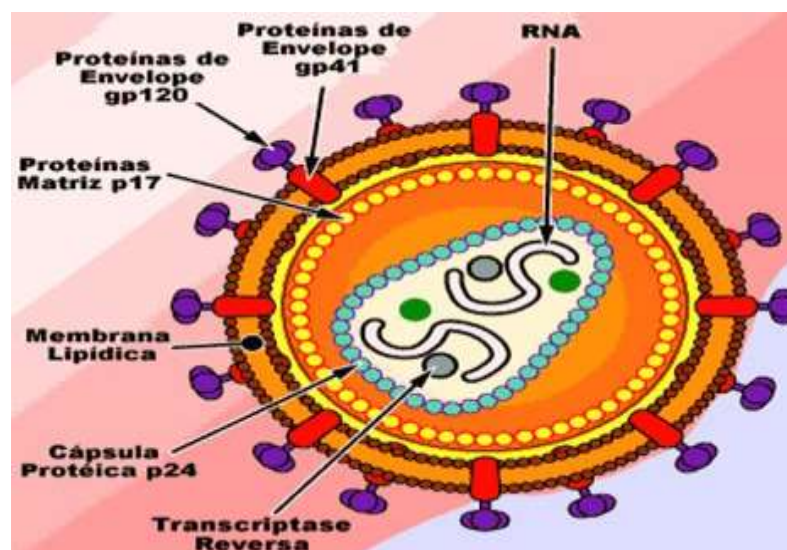


Figura 1: Estrutura do HIV-1

Fonte: <http://www.niaid.nih.gov/topics/HIVAIDS/Understanding/Biology/pages/s.aspx>

O envelope viral - O revestimento exterior do vírus, conhecido como o envelope viral (Env), é composto de duas camadas de moléculas de lipídios. O Env consiste em uma estrutura composta por moléculas da glicoproteína 120 (gp120) e uma haste composta pela glicoproteína 41 (gp41) que ancoram a estrutura do envelope viral. As porções Env são salientes através da superfície da partícula do vírus (chamado “vírion”). Internamente às glicoproteínas de superfície (gp120 e gp41) e à membrana lipídica, a proteína p17 completa o envelope viral. Grande parte das pesquisas para a fabricação de vacinas tem utilizado essas proteínas do envelope (Grotto, R. M. T. & Pardini, M. I. M. C. 2006).

O núcleo viral – O cerne ou capsídeo viral é envolvido pela proteína gag p24. No interior do capsídeo há duas cópias em mono fitas do RNA que contêm as enzimas transcriptase reversa (TR), integrase (IN) e as proteínas p6, Vif, Vpr e Nef e a proteína p7 que é a proteína nucleocapsídeo do HIV (NC) de ligação ao RNA. O HIV tem três genes estruturais ou regiões principais (gag, pol e env) que contêm informações necessárias para produzir proteínas estruturais para as novas partículas virais. A região gag codifica as proteínas estruturais internas p17 (MA, matriz), p24 (CA, do capsídeo), p7 (NC) e a p6. A região pol codifica a protease, transcriptase reversa e integrase. A região env é responsável pela codificação das proteínas do envoltório, a gp120 e a gp41 (Grotto, R. M. T. & Pardini M. I. M. C. 2006).

O genoma (RNA) do HIV-1 codifica ainda seis proteínas acessórias ou genes reguladores (tat, rev, nef, vif, vpr e vpu) que contêm informações necessárias para produzir proteínas que controlam a capacidade do HIV de infectar uma célula e produzir novas cópias de vírus (figura abaixo). As extremidades de cada fita de RNA do HIV contêm uma sequência de nucleosídeos chamada de long terminal repeat (LTR). Regiões no local da LTR servem como interruptores para controlar a produção de novos vírus e pode ser desencadeada por proteínas do HIV ou da célula hospedeira. Três enzimas realizam importantes etapas do ciclo de vida do vírus: a transcriptase reversa, integrase e protease (Grotto, R. M. T. & Pardini M. I. M. C. 2006). A Figura 2 apresenta, de forma esquemática, a estrutura genética do HIV-1

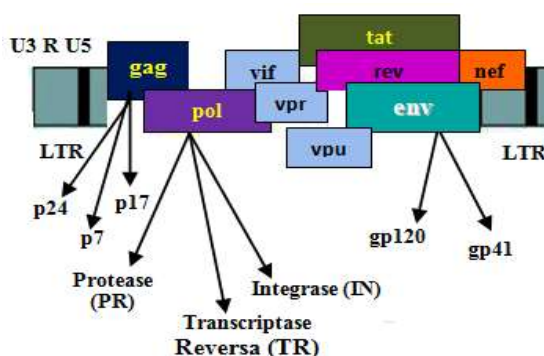


Figura 2. Estrutura genética do HIV-1

Fonte: http://hivmedicine.aidsportugal.com/03_Pathophys.php

1.3 Ciclo de Vida do HIV-1

A entrada do HIV na célula inicia com a interação da glicoproteína gp120 do vírus com a superfície dos receptores CD4 das células do hospedeiro encontrados nos linfócitos T e macrófagos. Esta interação ocasiona mudanças na forma da gp120 que favorece a participação de correceptores, principalmente CCR5 e CXCR4. A ligação do HIV aos correceptores é necessária para ativar a glicoproteína gp41 que facilita a fusão das membranas viral e celular. Uma vez ocorrida a fusão, a parte interna do vírus, no capsídeo, composta pelo RNA e enzimas necessárias para a replicação é absorvida pela célula humana. Em seguida, a enzima viral denominada transcriptase reversa recodifica o material genético do HIV, convertendo-o de RNA para DNA complementar (cDNA) ou DNA pró-viral. O cDNA é transportado para dentro do núcleo celular, onde sofre clivagens específicas e é integrado ao DNA da célula do hospedeiro pela ação da enzima integrase. Somente quando houver ativação da célula hospedeira será iniciada a transcrição do DNA em RNA mensageiro que será traduzido em proteínas virais. A enzima protease do HIV é importante na fase final da replicação para clivar a proteína viral precursora em proteínas individuais maduras. O RNA e as proteínas virais agrupam-se na superfície celular como um novo vírion e são assim liberados para infectar outra célula (Cunico, W. et al. 2008, Klimas, N. et al. 2008). A figura 3 representa um desenho esquemático do ciclo de vida do HIV-1

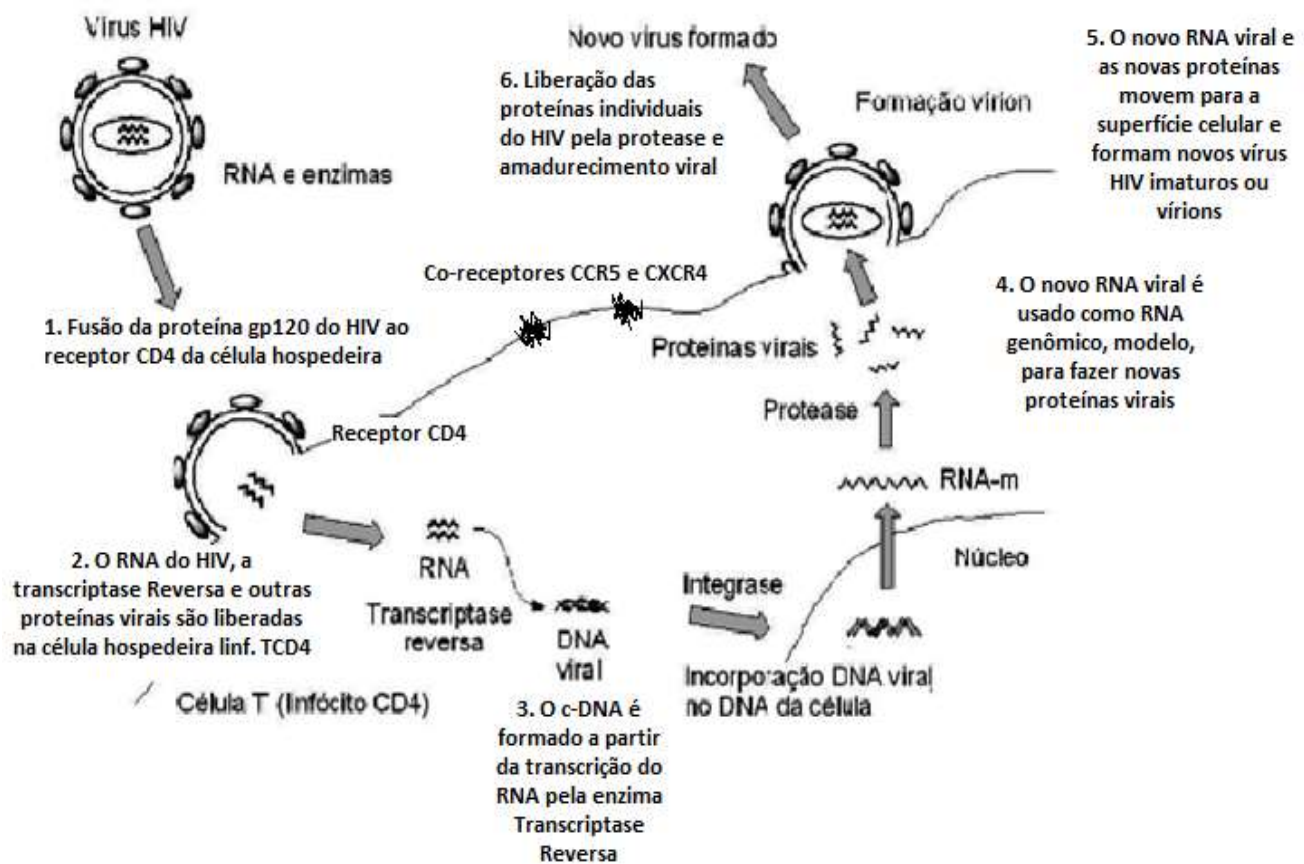


Figura 3: Ciclo de vida do HIV-1

Fonte: Adaptado de <http://www.niaid.nih.gov/topics/HIVAIDS/Understanding/Biology/Pages/hivReplicationCycle.aspx>

1.4 Classificação do HIV

Até o presente momento foram identificados dois tipos de HIV: o HIV-1 e o HIV-2 que se distinguem pelas suas propriedades antigênicas, moleculares e biológicas. O HIV-1 é o agente responsável pela pandemia mundial da aids, enquanto que o HIV-2 é responsável por epidemias localizadas, em países da África Ocidental e por número reduzido de casos na Europa e outros continentes, identificados em indivíduos oriundos da África Ocidental ou com ligações a esta região (Kilmarx, P. H. 2009).

A transmissão do HIV-1 dos primatas não humanos para o homem resultou inicialmente em três diferentes linhagens filogenéticas do HIV-1, grupos M (Major), O (Outlier) e N (non-M/non-O) sendo o grupo M o responsável por mais de 90% das infecções da pandemia (Woodman, Z. & Williamson, C. 2009). Em 2009, uma nova cepa viral, estreitamente relacionada com o vírus da imunodeficiência símia gorila, foi descoberta na França, em uma mulher também oriunda de Camarões e foi designada como grupo P do HIV-1 (Plantier, J. C. et al. 2009). Recente estudo, por análise das fezes de primatas nas selvas da África central, identificou o chimpanzé *Pan troglodytes troglodytes* como hospedeiro natural dos grupos M e N do HIV-1, sendo o grupo O mais estreitamente relacionado com vírus infectantes em gorilas, este o seu possível hospedeiro natural (Keele, B. F. et al. 2006, Woodman, Z. & Williamson, C. 2009).

Após a introdução do grupo M do HIV-1 nos seres humanos, o vírus evoluiu em diferentes ramos filogenéticos ou subtipos rotulados A1, A2, B, C, D, F1, F2, G, H, J e K e pelo menos 43 formas recombinantes circulantes ou mosaicos do vírus com componentes de mais de um subtipo viral. O alto grau de variabilidade é resultado do fenômeno de recombinação genética entre vírus diferentes. A figura 4 representa um diagrama da classificação genética do HIV. A maior diversidade do HIV-1 permanece na região onde este se originou, ou seja, na África centro-ocidental. Entretanto, destes subtipos, poucos vírus expandiram-se com sucesso, assim, 90% da epidemia é composta de quatro subtipos A, B, C e D do grupo M e duas formas recombinantes circulantes (CRFs), CRF01_AE e CRF02_AG (Woodman, Z. & Williamson C. 2009).

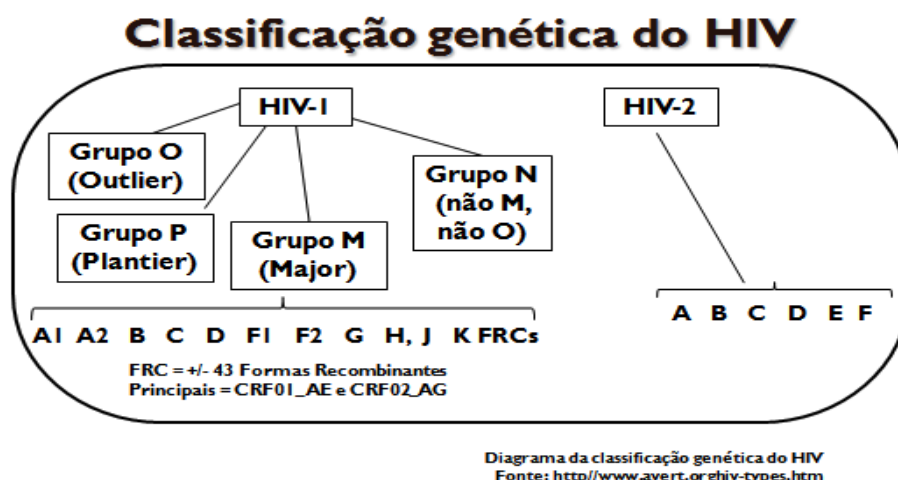


Figura 4: Diagrama da classificação genética do HIV

Fonte: <http://www.avert.org/hiv-types.htm>

Os subtipos A e C são os mais prevalentes no mundo, e, juntamente com os recombinantes A/G e A/E, são os principais agentes da infecção pelo HIV na Ásia e África, continentes com maior número de casos de aids. (UNAIDS, 2009). As figuras 5 e 6 apresentam a distribuição geográfica e percentual dos subtipos do HIV-1 no mundo. Na África sub-saariana predominam os subtipos A, C e CRF02-AG. Na Ásia existem subtipos B, C e CRF01-AE. Na Europa, Américas e no Caribe o subtipo B prevalece e na antiga União Soviética predomina o subtipo A (Carr, J. K. 2006). O grupo O parece estar restrito na África Centro-Occidental e o grupo N, descoberto em 1998 em Camarões, é extremamente raro. O HIV-2, por sua vez, tem sete subtipos (A-F), sua infecção tem se mostrado mais branda e mais restrita à África Ocidental. A circulação de múltiplos subtipos do HIV num único local favorece episódios de co-infecção, que por sua vez conduzem ao aparecimento de vírus recombinantes que podem ser viáveis e transmissíveis, se estabelecendo como patogênicos. A distribuição dos subtipos traz implicações mundiais para a epidemia tanto nos aspectos patogênicos como terapêuticos (Buonaguro, L. et al. 2007).

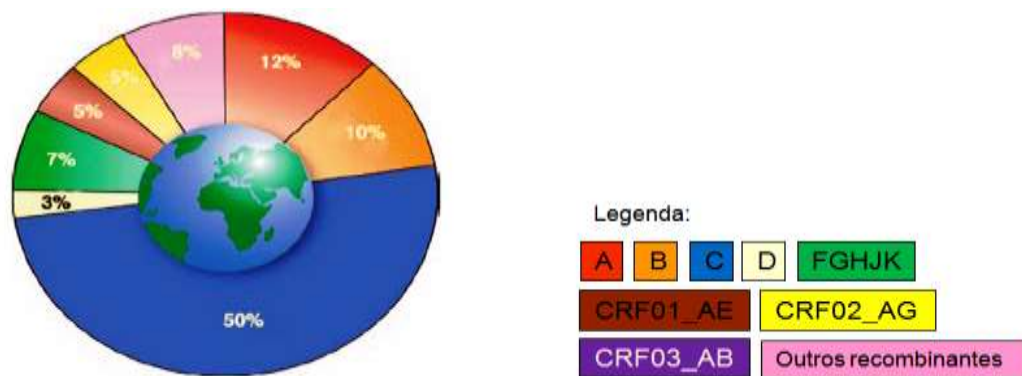


Figura 5: Distribuição percentual dos subtipos do HIV-1

Fonte: Adaptado de Hemelaara et al. AIDS 2006,

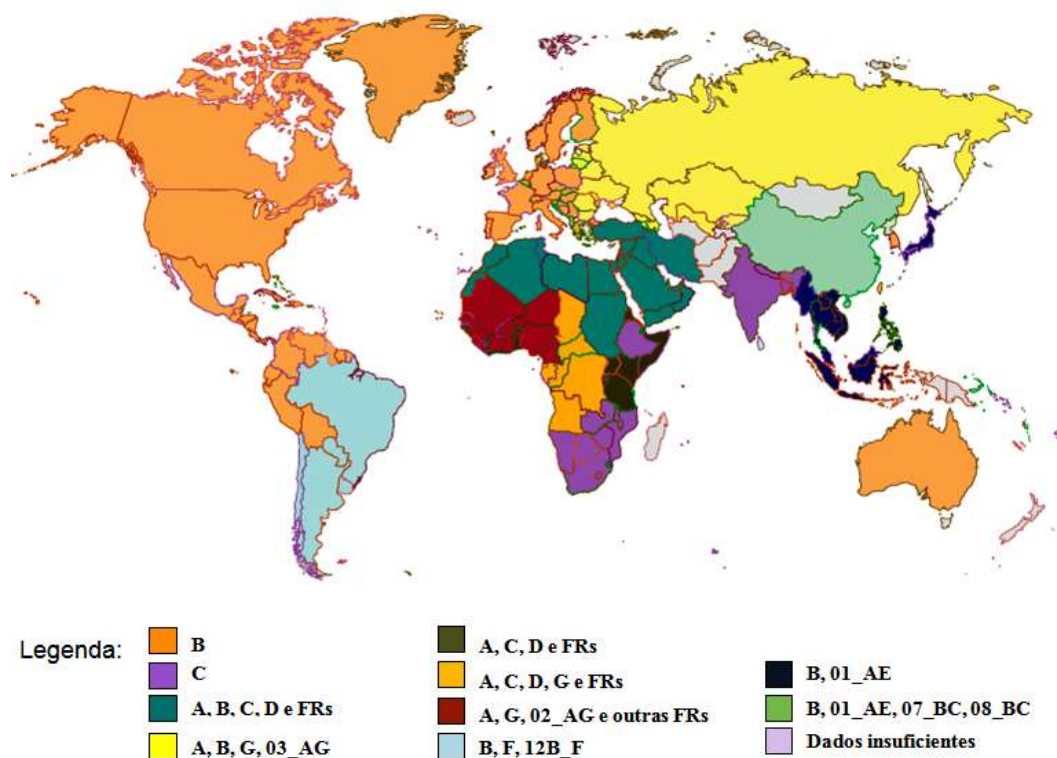


Figura 6. Distribuição geográfica dos subtipos do HIV-1

Fonte: Adaptado de Hemelaara et al. AIDS 2006

1.4.1 Variabilidade genética do HIV-1 no Brasil

No Brasil, predomina a infecção por HIV-1 do subtipo B, seguido do subtipo F com exceção da Região Sul, onde o subtipo C é mais prevalente que o F (Bongertz, V. et al. 2000, Brindeiro, R. M. et al. 2003, Gadelha, S. R. et al. 2003, Cerqueira, D. M. et al. 2004, Brigido, L. F. et al. 2005, Barreto, C. C. et al. 2006, Rodrigues, A. L., Jr. et al. 2006, Medeiros, M. S. et al. 2007, Stefani, M. M. A. et al. 2007, Ferreira, J. L. et al. 2008, Brigido, S. A. 2009). Esse cenário favorece a recombinação inter subtipos e diferentes mosaicos, numa infinidade de genomas recombinantes que emergem desses subtipos (BC, BF) (Santos, A. F. et al. 2006, Sanabani, S. S. et al. 2010).

A análise filogenética do HIV-1 permite supor que o subtipo B tenha sido introduzido no Brasil na década de 70, o subtipo F no início dos anos 80 e o subtipo C por volta de 87 (Leal, E. M. L. et al. 2008). A epidemia do HIV-1 no Brasil, no início, foi caracterizada pelo predomínio do subtipo B do grupo M do HIV-1 (Morgado, M. G. et al. 1998). O vírus se espalhou para todos os estados do país através de diferentes vias de

transmissão (Morgado, M. G. et al. 2002). O subtipo F1 do HIV-1 foi identificado pela primeira vez em Salvador e as formas recombinantes dos subtipos B e F1 foram identificadas primariamente no Rio de Janeiro (Sabino, E. C. et al. 1994). A presença do vírus do subtipo C foi inicialmente identificada no Sul do Brasil (Morgado, M. G. et al. 2002, Soares, E. A. J. M. et al. 2003). O subtipo D foi encontrado em menor proporção na região sudeste e há relatos deste nas regiões norte, sudeste e centro oeste (Couto-Fernandez, J.C. et al. 2006).

Vários estudos têm demonstrado o predomínio do subtipo B, em diferentes regiões do Brasil. Entretanto, os subtipos não-B do HIV-1: A, C, D, F1 e formas recombinantes B/C, B/F1 têm tido participação crescente na epidemia de aids no Brasil (Guimaraes, M. L. et al. 2001, Morgado, M. G. et al. 2002, Turchi, M. D. et al. 2002, Couto-Fernandez, J. C. et al. 2005, Fonseca, M. G. & Bastos, F. I. 2007). Análise de 502 amostras, procedentes da região nordeste, evidenciou que o subtipo B foi o mais prevalente (82,4%), seguido pelo subtipo F (11,8%), por formas recombinantes B / D e B / F (4,6%), pelo subtipo C (1%) e, em uma amostra, o subtipo D (0,2%) (Cavalcanti et al. 2007). Estudo conduzido entre 90 pacientes, atendidos em Santos, encontrou a presença do subtipo B do HIV-1 em 56,2% dos pacientes e formas recombinantes B/F em 41,7% e subtipo C em 2,1% (Sucupira, M. C. et al. 2007).

Análise genotípica do HIV-1 realizada em 201 amostras de sangue, procedentes de várias cidades brasileiras, evidenciou predomínio do subtipo B em todas as regiões, exceto nos estados da região sul, onde o subtipo C teve maior prevalência. O subtipo F, vários mosaicos BF e formas recombinantes únicas, predominaram entre os subtipos não-B, encontrados em 13% das amostras analisadas. Em Salvador, foi descrita uma forma recombinante CRF2 (A/G) isolada, confirmando relatos anteriores sobre a introdução desta estirpe do Oeste Africano no Brasil. Os recombinantes BF tendem a predominar sobre o subtipo F puro, como resultado da melhor adaptação e seleção destes recombinantes sobre os primeiros (Sa-Filho, D. et al. 2007)

Estudos conduzidos na região centro-oeste do Brasil, em diferentes grupos populacionais, também mostram o predomínio do subtipo B, porém com aumento crescente de outros subtipos e de formas recombinantes, na última década (Stefani, M. M. et al. 2000, Cerqueira, D. M. et al. 2004, Pereira, A. S. G. et al. 2004, Pereira, G. A. et al. 2006, Alcântara, K. C. et al. 2009). Análise genotípica do HIV-1, em amostras de sangue

de 406 pacientes, provenientes do estado de Goiás, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul evidenciou predomínio do subtipo B do HIV-1 (69,9%), seguido de 14,5% de formas recombinantes, nestas predominando as formas B/F e F/B, seguidos de B/D, B/C e uma amostra de C/D; a seguir o subtipo F puro com 1,7% e por último o subtipo C em 1% da amostra (Stefani, M. M. A. et al. 2007). No Distrito Federal, estudo conduzido em 45 pacientes, com falha à terapia antirretroviral, demonstrou predomínio do subtipo B do HIV-1 (96%), seguido pelo subtipo F (Cerqueira, D. M. et al. 2004). Em outra pesquisa, a caracterização genotípica do HIV-1, em amostras de sangue de 22 pacientes HIV-1 positivos, co-infectados com *Mycobacterium leprae*, recrutados em Goiânia, demonstrou predomínio do subtipo B e da forma recombinante BF do HIV-1 (Pereira, A. S. G. et al. 2004).

Estudo sobre a diversidade genética do HIV-1, conduzido em 28 gestantes e 53 crianças soropositivas, oriundas de Goiânia, comprovou a predominância do subtipo B (84%), seguido por formas recombinantes (16%), nestas, a maioria foi a B/F em 11%, a B/C foi encontrada em 2,5% e a B/BD em 2,5%. (Acioli Lins, J. B. & Stefani, M. M. A. 2005). Pesquisa recentemente publicada, sobre diversidade genética do HIV-1, entre 77 gestantes, atendidas em Goiânia, mostrou que a maioria dos isolados (67,5%) era do subtipo B, 11, 7% subtipo F1, 3,9% subtipo C. e formas recombinantes B(PR)/F1(RT) e F1(PR)/B(RT), representavam 16,9% da amostra (Cardoso, L. P. et al. 2010).

1. Vias de transmissão do vírus HIV-1

As principais vias de transmissão do HIV são sexual, sangüínea (em receptores de transfusão de hemoderivados e usuários de drogas injetáveis), vertical ou perinatal (transmissão da mãe para o filho durante a gestação, parto ou aleitamento materno), transmissão ocupacional e por doações de órgãos ou materiais biológicos contaminados pelo HIV

Transmissão sexual do HIV: é a principal via de transmissão desse agente no mundo. A transmissão heterossexual, em relações sem uso de preservativos é considerada pela OMS, a principal forma de transmissão do HIV, globalmente. Alguns fatores aumentam o risco de transmissão do HIV numa relação sexual, como a alta viremia, imunodeficiência avançada, relação anal receptiva, relação sexual durante a menstruação e presença de outras DST, principalmente as ulcerativas. Recente revisão sistemática

(Boily, M. C. et al. 2009) demonstrou que, nos países de alta renda, na ausência de antirretrovirais em geral o risco de transmissão do sexo feminino para masculino foi de 0,04% e no masculino para o feminino foi de 0,08%, por ato sexual. Em contrapartida, em países de baixa renda, fora do contexto comercial do sexo, a estimativa da taxa de transmissão por ato sexual é quase dez vezes mais elevada, variando de 0,30 a 0,38%.

As mulheres são, geralmente, mais susceptíveis que os homens de contrair o HIV durante relações sexuais heterossexuais devido às características fisiológicas do sexo feminino, como a grande quantidade de área de superfície da mucosa que é exposta ao sêmen. Estima-se que o risco de transmissão do HIV, na relação anal receptiva, seja mais elevado em comparação com via vaginal. Os preservativos masculinos e femininos são a única barreira comprovadamente eficaz contra o HIV e seu uso correto e sistemático pode reduzir substancialmente o risco de transmissão do HIV e outras DST (MS 2008).

Transmissão por meio da transfusão de sangue e derivados: Quanto à transmissão sangüínea, no início da epidemia o grupo mais afetado era formado por hemofílicos e outros indivíduos que receberam transfusão de sangue, havendo um importante declínio ao longo do tempo. Essa queda explica-se pelo controle do sangue e derivados, principalmente com a disponibilidade dos testes laboratoriais para detecção de anticorpos anti-HIV, a partir de 1986. No Brasil, em 1984, 37% dos casos por transmissão sangüínea eram atribuídos ao compartilhamento de agulhas e seringas, entre UDI. Essa subcategoria passou a representar a quase totalidade dos casos de AIDS por transmissão sangüínea, na década de 90 (MS 2000).

A expressiva participação dos UDI, entre as ocorrências de aids, desempenhou papel central no processo de expansão da epidemia para municípios de pequeno e médio porte, a partir de disseminação inicial ao longo da faixa que conecta o Centro-Oeste ao interior paulista e ao litoral sul do País, bem como contribuiu para o aumento de casos entre as mulheres usuárias de drogas injetáveis ou aquelas que contraíram o HIV por meio de relações sexuais com parceiros usuários de drogas injetáveis (Brito, A. M. et al. 2001).

Transmissão vertical do HIV: Estima-se que a transmissão vertical do HIV ocorra principalmente durante o trabalho de parto e no parto propriamente dito, representando

65% dos casos e os 35% restantes ocorram intra-útero, sobretudo nas últimas semanas de gestação (Kourtis, A. P. et al. 2006). O aleitamento materno representa risco adicional de transmissão de 7% a 22%. Os principais fatores que contribuem para o aumento do risco da transmissão materno-infantil do HIV são: o tempo entre a ruptura das membranas amnióticas e o parto, a quantidade de vírus nas secreções cérvico-vaginais e no leite materno (Dunn, D. T. et al. 1994, International Perinatal HIV Group 1999, Kourtis, A. P. et al. 2006). No Brasil, houve aumento progressivo dessa categoria de exposição, até meados da década de 90, como consequência direta da maior participação feminina entre os casos de AIDS no Brasil (Brito, A. M. et al. 2001, 2005).

Os resultados do Protocolo 076 do Aids Clinical Trial Group (ACTG 076), publicados em 1994, comprovaram a eficácia da zidovudina (AZT) na redução da transmissão vertical do HIV (Connor, E. M. et al. 1994). Com base nessas evidências, no mesmo ano, o CDC publicou a recomendação para o uso de AZT nas mulheres HIV positivas durante o segundo e o terceiro trimestre de gestação e durante o parto, e nas crianças durante as primeiras seis semanas de vida (CDC. MMWR 1994).

Um estudo no Brasil, anterior à introdução da terapia antirretroviral potente, realizado no Estado de São Paulo, encontrou uma taxa de transmissão vertical estimada em 16% (Tess, B. H. et al. 1998). Estudos posteriores, conduzidos em gestantes HIV soropositivas, demonstraram uma redução acentuada da transmissão materno-infantil após 2000, nas populações onde se seguem as recomendações preconizadas pelo programa de prevenção da transmissão vertical, do Ministério da Saúde do Brasil (Nogueira, S. A. et al. 2001, Joao, E. C. et al. 2003, Mussi-Pinhata, M. M. et al. 2003, Souza-Júnior, P. R. B. et al. 2004, Matida, L. H. et al. 2005, Turchi, M. D. et al. 2007).

Atualmente, a profilaxia com antirretrovirais, cesariana eletiva na presença de carga viral maior que 1000 cópias/ml, quando realizada antes do início do trabalho de parto com membranas amnióticas íntegras ou menos de 4 horas da ruptura destas, associado ao fornecimento de alimentação artificial ao RN em substituição da amamentação ou de bancos de leite humano com triagem das doadoras tem reduzido a taxa de transmissão vertical para menos de 1% (Volmink, J. et al. 2007, Horvath, T. et al. 2009, Sturt, A. S. et al. 2010).

Transmissão ocupacional: ocorre em acidentes de profissionais da área da saúde com ferimentos com instrumentos perfuro-cortantes contaminados com sangue de pacientes portadores do HIV. Estima-se que o risco médio de contrair o HIV após uma exposição percutânea a sangue contaminado seja de aproximadamente 0,3%. No caso de exposição de mucosas, esse risco é de aproximadamente 0,09% (Marino, C. G. G. et al. 2001, CDC 2005).

Outros modos de transmissão: embora o HIV tenha sido isolado de vários fluidos corporais como saliva, urina, lágrimas, somente o contato com sangue, sêmen, secreções vaginais e leite materno tem sido implicados como fontes de infecção. O risco da transmissão do HIV por saliva foi avaliado em vários estudos laboratoriais e epidemiológicos. Esses estudos mostram que a concentração e a infectividade dos vírus da saliva de indivíduos portadores do HIV é extremamente baixa. Até o presente não há evidência de transmissão da infecção por HIV por qualquer das seguintes vias teóricas de transmissão: contato interpessoal não-sexual e não-percutâneo (contato casual), vetores artrópodes (picadas de insetos), fontes ambientais (aerossóis, por exemplo) e objetos inanimados (fômites), além de instalações sanitárias. Formas alternativas de transmissão são altamente improváveis e a experiência cumulativa é suficientemente ampla para se assegurar enfaticamente que não há qualquer justificativa para restringir a participação de indivíduos infectados em seus ambientes domésticos, escolares, sociais ou profissionais (MS 2008).

1.6 Aspectos Epidemiológicos

1.6.1 Aspectos da epidemiologia da aids no mundo

Desde o início da epidemia, quase 60 milhões de pessoas foram infectadas com HIV e 25 milhões de pessoas morreram de causas relacionadas ao HIV. Estima-se que, diariamente, 7.400 pessoas sejam infectadas pelo HIV. Os adultos jovens, com mais de 15 anos de idade representam cerca de 40% de todos os casos de infecções por HIV no mundo. Mais de 95% das pessoas HIV positivas estão em países de baixa e média renda. A África Subsaariana é a região mais afetada, estima-se que dois terços das pessoas portadoras de HIV no mundo vivam nessa região. Estima-se também que essa região concentra cerca de 90% das novas infecções entre crianças. Na África sub-saariana a epidemia deixou órfãs mais de 14 milhões crianças (WHO 2009).

Análises da tendência da epidemia mostram estabilização na maioria das regiões, em algumas, porém, a prevalência continua a aumentar, como em alguns países da Europa Oriental e da Ásia Central. De modo geral, porém, em todas as regiões, a epidemia é cada vez mais frequente entre as populações marginalizadas tais como profissionais do sexo, usuários de drogas injetáveis, homossexuais masculinos, migrantes e prisioneiros. Nos países de alta renda, o ressurgimento da epidemia entre homossexuais masculinos tem sido documentado com freqüência crescente (WHO 2009).

Na maioria das regiões do mundo, observa-se uma importante redução do número anual de mortes causadas por aids e aumento no número de pessoas vivendo com o HIV (Palella, F. J., Jr. et al. 1998, Mocroft, A. et al. 2003). Entretanto, as doenças relacionadas à aids continuam sendo uma das principais causas de morte, em países não industrializados, sendo a tuberculose a principal delas. Estima-se que um terço das pessoas vivendo com HIV/aids estejam co-infectados com tuberculose (WHO 2009).

1.6.2 Aspectos do perfil epidemiológico da aids no Brasil

Estima-se que o número de pessoas vivendo com HIV ou aids no Brasil seja de 730 000 mil, dos quais 240.000 são mulheres jovens (WHO 2010). Do total de notificações, cerca de 80% estão concentrados nas regiões Sudeste e Sul. Nesses estados, observa-se um lento processo de estabilização desde 1998, acompanhado mais recentemente pelo Centro-Oeste. As regiões Norte e Nordeste mantêm a tendência de crescimento do número de casos (WHO 2010).

No Brasil, a aids foi identificada pela primeira vez em 1982, com o diagnóstico em sete pacientes homo ou bissexuais, sendo um caso reconhecido retrospectivamente, como tendo ocorrido em 1980 no estado de São Paulo. Pelo seu caráter dinâmico, o perfil epidemiológico da aids tem apresentado importantes mudanças ao longo dos anos. A epidemia em sua primeira fase, de 1980 a 1986, caracterizava-se pelo predomínio da transmissão em homens homo e bissexuais e de escolaridade elevada, numa segunda fase, de 1987 a 1991, passou a predominar pela transmissão sanguínea, principalmente em usuários de drogas injetáveis (UDI). Nesta fase, iniciou um processo concomitante de pauperização e interiorização da epidemia, ou seja, mais pessoas com baixa escolaridade em pequenas e médias cidades do interior estavam se infectando. Em sua terceira fase,

após 1992, houve um grande aumento de casos por exposição heterossexual e com isso, o aumento de casos no sexo feminino e consequentemente nas gestantes e nos recém-nascidos. Como no mundo em geral, também no Brasil, a exposição heterossexual representa hoje, o principal modo de exposição em crescimento (Castilho, E. A. et al. 2000 & Szwarcwald, C. L. 2000).

Estudos sentinela, em população de gestantes/parturiente, realizados desde 1998 possibilitaram estimar a prevalência em diferentes momentos da epidemia. Observam-se estimativas muito próximas, em torno de 0,6%, para os cortes realizados em 1998, 2000 e 2004, sugerindo uma provável estabilização da epidemia, nessa população (Dourado, I. et al. 2006). De forma semelhante, estudo envolvendo 8.002 gestantes atendidas na rotina do pré-natal, em 27 municípios da região sul do Brasil estimou em 0,5 % a prevalência de infecção pelo HIV nas grávidas (Cardoso, A. J. et al. 2007).

Considerando as principais condições associadas a aids, a análise dos registros dos casos notificados ao Ministério da Saúde, em adultos, no período de 1980 a maio de 1999, revelou redução significativa de quase todas as doenças oportunistas, excetuando a incidência de tuberculose e neurotoxoplasmose, que aumentaram nas regiões Nordeste e Centro-Oeste. Constatou, também, que a tuberculose apresentou maior incidência entre os doentes com baixa escolaridade, até a oitava série do ensino fundamental, enquanto a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e o sarcoma de Kaposi tiveram maiores incidências entre aqueles com maior escolaridade (Brito, A. M. et al. 2001, 2005).

Quanto à mortalidade relacionada à aids, a análise dos resultados evidenciou queda a partir de 1996, ano de introdução do tratamento com antirretrovirais pelo serviço público de saúde. A redução da taxa de mortalidade é mais expressiva no sexo masculino que no feminino. Os adultos jovens e os de menor nível socioeconômico são, ainda, os mais afetados (Marins, J. R. et al. 2003, Signorini, D. J. H. P. et al. 2005, Reis, A. C. et al. 2007).

No Estado de Goiás, o primeiro caso de aids foi identificado em 1984. Deste ano até maio de 2010, foram notificados 9.556 casos em adultos maiores de 13 anos, residentes no Estado. De forma semelhante ao observado no Brasil, em Goiás, também ocorreu um processo de interiorização, nos últimos anos, com crescimento da epidemia nos municípios com menos de 50.000 habitantes (SES/GO 2010).

Quanto à participação por gênero, do total de indivíduos notificados, quase 70% eram do sexo masculino, entretanto os números de casos de aids, no grupo feminino aumentou de forma significativa, nos últimos 15 anos. Em 1988, para cada 11 casos notificados no sexo masculino havia 1 caso no sexo feminino e, em 2009, esta proporção passou para 2 casos masculinos para 1 caso do sexo feminino. Do total de casos acumulados, entre 1984 a 2009, a faixa etária que concentrou o maior percentual foi a de 20 a 34 anos, com 52% dos casos, seguida da faixa de 35 a 49 anos, com 36,7% dos casos registrados. O número de casos acumulados em gestantes com infecção pelo HIV, de 1998 a 2009 foi de 1124 casos. Em menores de 13 anos, o total acumulado de casos foi de 213, sendo 76% por transmissão vertical (SES/GO 2010). A detecção e a adoção de medidas profiláticas adequadas trouxeram importante redução dos percentuais de transmissão vertical do HIV, na última década, no Estado de Goiás (Turchi, M. D. et al. 2007).

Relatório de 2010 da Secretaria de Estado da Saúde informa que Goiás possui dezesseis unidades de Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA) que realizam atividades educativas de promoção e prevenção das DST/HIV/Aids, aconselhamento pré e pós-teste, exames de HIV, sífilis e Hepatites virais. O Estado conta com um hospital especializado em doença infecto-parasitárias de referência estadual, que é o Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad ou HDT em Goiânia. No atendimento às gestantes com infecção por HIV, a referência estadual é o Hospital Materno Infantil (HMI) em Goiânia. Em alguns municípios os serviços de referência regionais já estão atendendo às grávidas com infecção por HIV (SES/GO 2010).

1.7 Aspectos Clínicos

A infecção pelo HIV pode ser dividida em quatro fases clínicas: infecção aguda, fase assintomática, também conhecida como latência clínica, fase sintomática inicial ou precoce e aids que representa o desfecho final da infecção pelo HIV.

Infecção Aguda: também chamada de síndrome da infecção retroviral aguda ou infecção primária, ocorre em cerca de 50% a 90% dos pacientes. Seu diagnóstico é pouco realizado, devido ao baixo índice de suspeição, sendo em sua maioria, retrospectivo. O tempo entre a exposição ao vírus e o início dos sintomas é de cinco a 30 dias. A fase de infecção aguda caracteriza-se por viremia elevada e resposta imune intensa. No pico de

viremia, ocorre diminuição rápida dos linfócitos T CD4+, que, posteriormente, aumentam, mas, em geral, não retornam aos níveis prévios à infecção. Observa-se, também, aumento do número absoluto de linfócitos T CD8+ circulantes, com a inversão da relação CD4+/CD8+, que se torna menor que um.

Os sintomas aparecem durante o pico da viremia e da atividade imunológica. As manifestações clínicas podem variar desde um quadro gripal até uma síndrome que se assemelha à mononucleose. As principais manifestações nesta fase são: febre, adenopatia, faringite, mialgia, artralgia, rash cutâneo maculopapular eritematoso, ulcerações mucocutâneas envolvendo mucosa oral, esôfago e genitália, hiporexia, adinamia, cefaléia, fotofobia, hepatoesplenomegalia, náuseas, inapetência e perda de peso. Os pacientes podem apresentar, ainda, candidíase oral, neuropatia periférica, meningoencefalite asséptica e síndrome de Guillain-Barré. Os sintomas duram, em média, 14 dias, sendo o quadro clínico autolimitado. A ocorrência de sintomas, por mais de 14 dias, pode estar relacionado a uma evolução mais rápida para aids.

Após a resolução da fase aguda, ocorre a estabilização da viremia, denominado de “set point”, definido pela velocidade da replicação e clareamento viral, o qual é considerado fator prognóstico de evolução da doença (Figura 7). A queda da contagem de linfócitos T CD4+ ocorre em média de 30 a 90 células por ano e está diretamente relacionada à velocidade da replicação viral e à progressão para a aids (MS 2010b) .

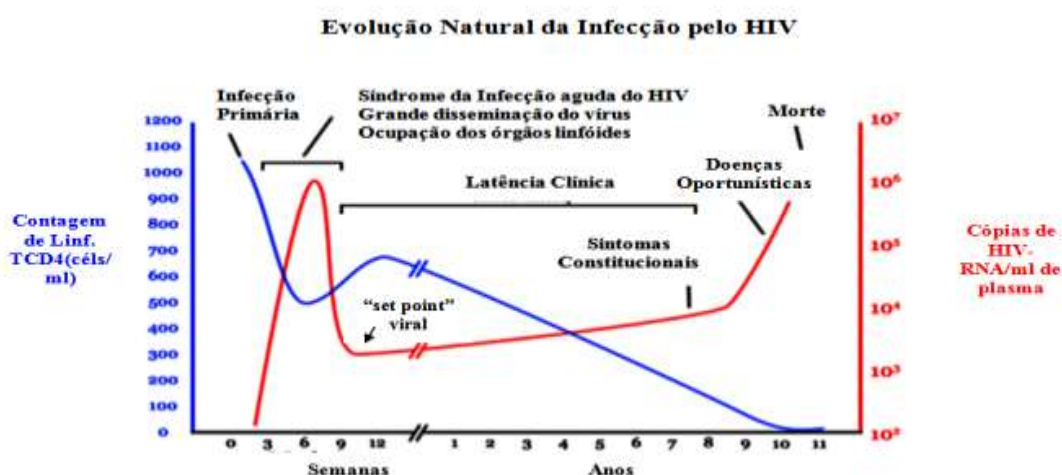


Figura 7: Evolução Natural da Infecção pelo HIV-1

Fonte: <http://www.niaid.nih.gov/topics/HIV/AIDS/Understanding/Biology/Pages/clinicalCourse.aspx>

Fase Assintomática: Ocorre na infecção precoce pelo HIV, também conhecida como latência clínica, nesta fase o surgimento de sinais ou sintomas é mínimo ou inexistente. Alguns pacientes podem apresentar uma linfadenopatia generalizada persistente, "flutuante" e indolor (MS 2010b).

Fase Sintomática Inicial: Nesta fase, o portador da infecção pelo HIV pode apresentar sinais e sintomas inespecíficos e de intensidade variável, além de processos oportunistas de menor gravidade, principalmente em pele e mucosas. Sudorese noturna, fadiga, emagrecimento, trombocitopenia. As infecções oportunistas mais comuns na fase sintomática inicial são a candidíase oral e vaginal; a leucoplasia pilosa oral, hiperplasia epitelial benigna, causado provavelmente pelo vírus Epstein-Barr, que clinicamente se apresenta como lesões brancas que variam em tamanho e aparência, podendo ser planas ou em forma de pregas, vilosidades ou projeções; as gengivites e as úlceras aftosas na cavidade oral e faringe, estas são de caráter recorrente e etiologia não definida.

A diarreia consiste em manifestação freqüente da infecção pelo HIV desde sua fase inicial, os patógenos entéricos mais comuns são: *Salmonella sp*, *Shigella sp*, *Campylobacter sp*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, adenovírus, rotavírus, outros agentes como *Cryptosporidium parvum* e *Isospora belli*, geralmente ocorrem em fase mais avançada da doença e podem apresentar-se com clínica autolimitada. As sinusites e outras sinusopatias ocorrem com relativa freqüência entre os pacientes com infecção pelo HIV. As infecções oportunistas mais comuns na fase aguda incluem os mesmos agentes responsáveis pelas infecções em pacientes imunocompetentes: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* e *H. influenzae*. Outros agentes como *S. aureus* e *P. aeruginosa* e fungos podem ser encontrados nos quadros de sinusite aguda, porém seu comprometimento em sinusites crônicas é maior. Infecções recorrentes pelo *Herpes Simples* e quadros de infecção pelo *Herpes zoster* são também comuns nesta fase (MS 2008, WHO 2009).

Aids: é a fase mais avançada da infecção pelo HIV, na qual se instalam as doenças oportunistas, em decorrência do comprometimento imunitário do hospedeiro. Estas são geralmente de origem infecciosa, porém várias neoplasias também podem ser consideradas oportunistas. As doenças virais mais comuns são as causadas por *Herpes simples* e pelo Citomegalovírus. No Brasil, entre as doenças bacterianas, destacam-se as micobacterioses (tuberculose e as causadas pelo complexo *Mycobacterium avium-*

intracellulare), as pneumonias causadas por *S. pneumoniae* e as infecções intestinais ou sistêmicas causadas por Salmonelose sp. As doenças fúngicas mais frequentes são a pneumocistose, a candidíase, a criptococose do SNC e a histoplasmose disseminada. As principais infecções causadas por protozoários são a toxoplasmose, a criptosporidiose e a isosporíase. (MS 2008, WHO 2009)

As neoplasias mais comuns são o sarcoma de Kaposi, os linfomas não-Hodgkin, as neoplasias intra-epiteliais anais e as neoplasias cervicais-uterinas. O câncer de colo do útero compõe o elenco de doenças que pontuam a definição de caso de aids em mulher (MS 2008, WHO 2009).

1.8 Diagnóstico da infecção pelo HIV

O diagnóstico precoce da infecção pelo HIV é importante para aumentar a qualidade de vida e a sobrevivência dos pacientes infectados, bem como para reforçar as medidas de prevenção da transmissão aos parceiros sexuais. Existem diferentes testes para o diagnóstico da infecção aguda pelo HIV-1. Em infecção recente os testes de anticorpos podem não conseguir detectar anticorpos para o HIV, neste caso, deve-se pesquisar a presença de material genético do HIV no sangue ou tecido do indivíduo. O mais sensível é o que se baseia na detecção do antígeno P-24, e ainda, detecção do RNA do HIV-1 no plasma do paciente. Os testes de anticorpos para o HIV mais frequentemente empregados são o enzima-imunoensaio (ELISA), o Western Blot, imunocromatografia e imunofluorescência indireta (IFI) que testam uma amostra de sangue para avaliar a presença de anticorpos humanos específicos para o HIV (MS 2008, WHO 2009).

Na transmissão vertical, para determinar se o conceito nascido de mãe infectada com HIV seja realmente infectado, deve-se considerar que os recém nascidos mantém os anticorpos de suas mães até 18 meses de vida, mesmo na ausência de infecção neste. Assim, o uso de teste com anticorpos do HIV é indicado apenas em crianças a partir de 18 meses. É indicado realização da carga viral após 2 meses de vida, repetindo esta de 2 em 2 meses até 18 meses. (MS 2008, WHO 2009).

1.9 Tratamento da Infecção pelo HIV

Atualmente, estão disponíveis 31 medicamentos antirretrovirais (isolados ou em combinações), aprovados, nos Estados Unidos, pela agência reguladora Food and Drug Administration (Anexos 2 e 3). As drogas antirretrovirais, quando usadas corretas e regularmente, suprimem a quantidade do vírus na corrente sanguínea, para níveis indetectáveis. Embora os ARVs não eliminem o HIV, a redução da carga viral para níveis indetectáveis proporciona uma melhor qualidade de vida e maior sobrevida para os pacientes tratados.

Segundo relatório da UNAIDS em 2008, estimativas indicavam que das 9,5 milhões de pessoas que necessitavam de tratamento, nos países de baixa e média renda, cerca de 4 milhões de pessoas (42%) receberam ARVs. Entretanto, comparado ao número de pessoas que receberam ARVs no ano anterior, houve um aumento de 36% e um aumento de 10 vezes comparando cinco anos sucessivos. Nos países mais ricos o número de pessoas recebendo tratamento é de cerca de 700.000, conferindo um total mundial de 4.700.000 pessoas recebendo tratamento com ARVs em 2008 (WHO 2009).

Em um estudo multicêntrico, envolvendo 12 países, observou-se que a elevada taxa de mortalidade entre as pessoas vivendo com o HIV em comparação com a população não infectada pelo HIV diminuiu 85% após a introdução da terapia antirretroviral altamente potente (Bhaskaran et al. 2008). A queda pronunciada de mortes relacionadas à aids, como resultado dos avanços no tratamento, tem contribuído para um aumento na prevalência do HIV em países de alta renda (CDC 2008).

No Brasil, o acesso universal à terapia antirretroviral altamente potente está disponível desde 1996, com significativo impacto na redução da morbidade e na melhora da qualidade de vida, com diferenças entre subgrupos populacionais (Hacker, M. A. et al. 2007, Malta, M. et al. 2009). Um estudo revelou que após a introdução da TARV, a sobrevida média, dos pacientes soropositivos, no estado de São Paulo subiu de quatro meses em 1992 a 1995 para 50 meses em 1998 a 2001 (Kilsztajn, S. et al. 2007). Cerca de 180 mil pacientes fazem uso de 19 antirretrovirais (ARVs) distribuídos pelo Sistema Único de Saúde sendo oito destes produzidos no país: efavirenz, estavudina, indinavir, lamivudina, nevirapina, saquinavir, zidovudina, zidovudina/lamivudina, e os demais, são importados (MS 2010b).

O objetivo da terapêutica com ARVs é reduzir o número de células infectadas, preservar a resposta imune específica e reduzir a carga viral em longo prazo. Ao permitir uma supressão sustentada do vírus, o tratamento promove a preservação e o aumento das células T helper ou T4 e favorece a conservação de uma população viral mais homogênea (Yeni, P. G. et al. 2002).

Os medicamentos antirretrovirais agem em diferentes fases da replicação do HIV na célula hospedeira, limitando ou impedindo sua entrada nesta, interferindo na multiplicação e liberação de novos vírus. (Figura 8). Assim, os inibidores de entrada agem inibindo a fusão do vírus à célula hospedeira (Enfuvirtida) ou bloqueando o co-receptor de entrada CCR5 (Maraviroc); os inibidores da enzima integrase (Raltegravir) bloqueiam esta enzima no núcleo da célula, responsável pela integração do DNA viral ao DNA da célula hospedeira, bloqueando a multiplicação viral; os inibidores da Transcriptase Reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeos (ITRNs) agem como derivados trifosfatados ativos incorporados na extremidade do DNA viral interrompendo a síntese do DNA viral: Zidovudina, Lamivudina, Estavudina, Abacavir, Didanosina, Tenofovir, Entricitabina; os inibidores da TR não análogos de nucleosídeos (ITRNNs) bloqueiam o bolso hidrofóbico da transcriptase reversa do HIV-1 e a polimerização do DNA viral, porém estes são inativos contra HIV-2; os Inibidores da Protease (IPs) ligam-se ao sítio ativo da protease impedindo que esta lise as proteínas novas formadas do RNA comprometendo a fase final da replicação viral (Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir, Lopinavir, Atazanavir, Fosamprenavir, Tipranavir, Darunavir).

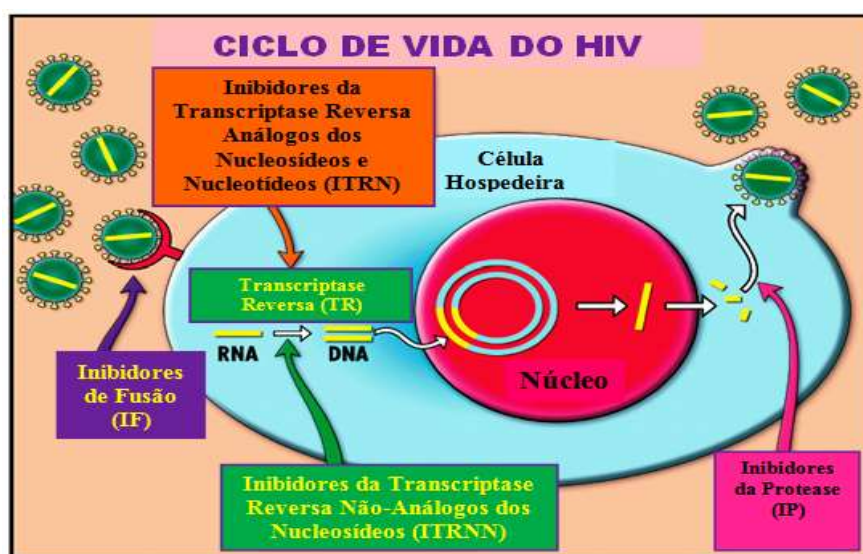


Figura 8: Mecanismo de ação dos antirretrovirais no ciclo do HIV

Fonte: www.northwestaetc.org

Os ARVs não análogos de nucleosídeos (ITRNNs) são altamente seletivos para o HIV-1, porém não agem sobre o HIV-2 ou outros retrovírus (Parkin et al. 2004 & Ren J. et al. 2002). Eles são representados pela nevirapina (NVP), delavirdina (DLV), efavirenz (EFV) e mais recentemente pela etravirina (ETV). Eles agem sobre a enzima transcriptase reversa (TR) do HIV-1 por uma ligação direta em um sítio ativo da TR do HIV-1. Como resultado da ligação neste sítio ativo, eles promovem uma inibição na mobilidade e flexibilidade da enzima TR, prejudicando sua ação na formação da dupla hélice de DNA, comprometendo importante fase no ciclo da replicação do HIV (Ren, J. et al. 2006) (Figura 9).

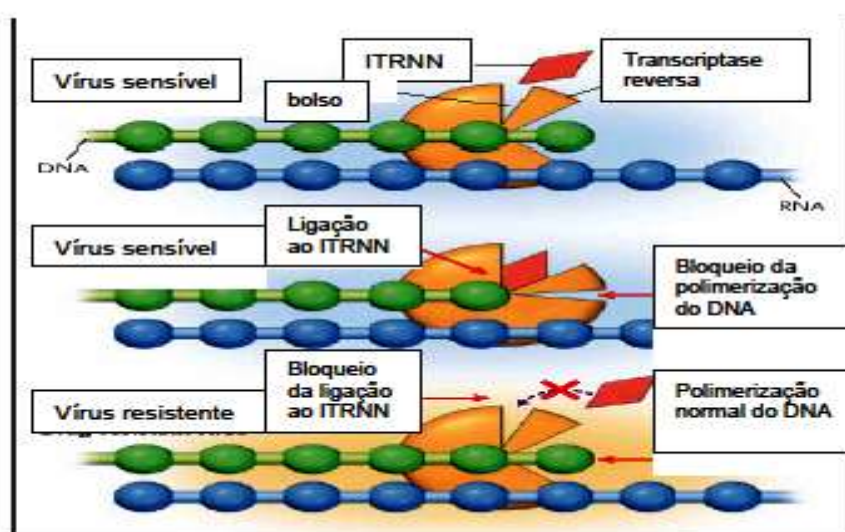


Figura 9. Mecanismo de ação e de resistência dos ITRNNs

Fonte: <http://aidsinfo.nih.gov/DrugsNew>

Devido sua alta especificidade no local de ação, os ITRNNs facilmente selecionam cepas do vírus mutantes com vários graus de resistência às drogas. Os primeiros ITRNNs, a nevirapina e a delavirdina, com uma única mutação no aminoácido da TR perdem facilmente a potência inibitória contra o vírus mutante. O efavirenz requer duas ou mais mutações na TR do HIV-1 antes de reduzir sua potência antiviral, assim, é necessário um período de tempo maior para o vírus obter resistência contra este (Balzarini, J. 2004, Ren, J. et al. 2006)..

Os ITRNNs são extensivamente metabolizados no fígado através do citocromo P450, levando a interações farmacocinéticas com compostos que utilizam esta mesma via metabólica, especialmente os IPs, anticoncepcionais orais, o fluconazol, cujas concentrações plasmáticas são alteradas na presença dos ITRNNs (Joly, V. & Yeni, P.

2000). Os registros têm mostrado grande valor dos ITRNNs em combinação com inibidores análogos de nucleosídeos e/ou inibidores da protease em pacientes nunca expostos a qualquer medicamento antirretroviral, os quais são denominados de pacientes *naive* ou virgens de tratamento. O efeito colateral mais comum relatado com a nevirapina e delavirdina é erupção cutânea. As reações adversas mais comuns relatadas com efavirenz são queixas do sistema nervoso central, tais como tonturas, neste o rash é menos frequente do que com nevirapina e geralmente é mais leve (Joly, V. & Yeni, P. 2000).

A nevirapina em alguns países é utilizada para prevenir a transmissão vertical do HIV na gestante infectada pelo HIV-1. (Cunico, W. et al. 2008). Estudos realizados pela rede de ensaios para a prevenção da resistência do HIV (HIVNET) evidenciaram resistência à NVP em mulheres que a utilizaram na gestação e nas crianças, com persistência da mutação K103N em algumas cepas de HIV -1, persistindo por um ano ou mais após a administração de dose única da nevirapina (Eshleman, S. H. et al. 2004, Flys, T. S. et al. 2007).

A etravirina (ETV) é um novo inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN) de segunda geração. Seu uso foi aprovado pelo FDA em janeiro de 2007, não sendo, até o início de julho de 2010, disponibilizada, na rede pública, no Brasil. É o primeiro ITRNN a demonstrar a atividade antiviral em pacientes com o vírus resistente aos ITRNN de primeira geração. A ETV é eficaz e bem tolerada, é o primeiro ITRNN com alta barreira genética comparada com os ITRNNs de primeira geração. Além disso, sua meia-vida longa permite uma administração diária em pacientes que necessitam de um regime de dose única (Palter, D. P. et al. 2009). A ETV deve ser administrada após as refeições, pois sua ação é significativamente reduzida quando tomado em jejum (Minuto, J. J. & Haubrich, R. 2008, Tseng, A. & Macarthur, R. D. 2010).

A ETV possui vantagens sobre os medicamentos da mesma classe pela maior potência contra cepas de vírus resistentes ao efavirenz e nevirapina e pela maior barreira genética à resistência. A etravirina é capaz de se adaptar com capacidade de ligação ao sítio ativo da enzima transcriptase reversa viral e superar as mutações de resistência comuns associadas aos antirretrovirais (RAM), como a K103N (Schiller, D. S. & Youssef-Bessler, M. 2009). Estudo realizado em 2007, com amostras de 1.586 pacientes

resistentes à NVP e EFV, selecionados entre 1998-2006, identificou as seguintes mutações: a K103N em 59% da amostra, a Y181C em 37%, a G190A em 27% e a V108I em 13%. Neste estudo, a presença de alto grau de resistência à ETV foi rara, mesmo em pacientes com resistência aos ITRNNs de primeira geração (efavirenz e nevirapina). A conclusão no estudo citado foi que a etravirina manteve atividade na maioria dos pacientes com resistência à primeira geração ITRNN. No entanto, verificou-se que a presença de resistência baixa-para-intermediária à ETV foi mais comum nos pacientes que usaram os ITRNNs de primeira geração por tempo relativamente prolongado diante de resposta ruim a estes. Estes resultados dão suporte à recomendação de retirada precoce dos ITRNNs de primeira geração quando em regimes antirretrovirais não-supressivos, para evitar a acumulação de mutações que possa comprometer a atividade dos antirretrovirais (Llibre, J. M. & Perez-Alvarez, N. 2007).

Os estudos DUET (DUET-1 com 612 pacientes e DUET-2 com 593 pacientes) são dois estudos de Fase III em pacientes com mutações de múltipla resistência aos antirretrovirais (RAMs) preexistentes. São dois estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, onde os pacientes receberam darunavir / ritonavir em associação com ITRN e etravirina, com uso opcional de enfuvirtida. Os dados de 48 semanas desses estudos mostraram que pacientes que receberam etravirina tiveram, maior redução da carga viral e melhor recuperação imunológica, quando comparados com o grupo que recebeu placebo. A conclusão destes estudos foi que a etravirina foi eficaz quando usada como parte de um esquema terapêutico otimizado de antirretroviral em pacientes adultos com HIV tratados previamente e com falha aos ITRNNs (Lazzarin, A. et al. 2007, Machado, M. H. et al. 2007).

Os estudos com esta droga têm demonstrado que ela não é teratogênica, podendo ser usada com segurança em mulheres grávidas ou férteis e ainda por ter um bom perfil de interação com outras drogas, torna-se útil em pacientes com co-morbidades, quando administrada juntamente com outros medicamentos, como no caso de pacientes co-infectados com hepatite B ativa e / ou vírus C e em doentes com história de distúrbios psiquiátricos ou recebendo drogas psicotrópicas (Domingo, P. 2009, Santos Gil Ide, L. 2009).

1.10 Resistência do HIV-1 aos antirretrovirais

1.10.1 Definição de resistência

A resistência viral aos medicamentos é definida pela presença de mutações virais que reduzem a susceptibilidade do vírus à determinada droga, em comparação com a susceptibilidade de amostras do vírus selvagem padrão sem mutações, a esta mesma droga. A resistência viral é ainda definida como a capacidade do HIV de sofrer mutações e se reproduzir na presença de medicamentos antirretrovirais (ARVs). As consequências da resistência às drogas incluem falha do tratamento, disseminação de cepas resistentes do HIV e aumento dos custos com a necessidade de usar esquemas de segunda linha, mais caros e pela necessidade de desenvolver novos medicamentos ARVs (Bennett, D. E. et al. 2008a). Os termos "resistência" e "redução de susceptibilidade a droga" têm significados semelhantes e representam uma linha seqüencial entre suscetíveis e altamente resistentes. Como os ARVs diferem na sua potência, a redução da sensibilidade deve ser relacionada com a atividade da droga contra cepas de vírus selvagem padrão (Shafer, R. W. et al. 2008, MS 2010b).

1.10.2 Tipos de resistência aos antirretrovirais

A resistência aos antirretrovirais (ARVs) pode ser classificada como viral ou celular. A resistência celular está relacionada com a dificuldade de penetração ou ativação da droga na célula hospedeira. A resistência viral pode ser dividida em genotípica ou fenotípica (Martinez-Cajas, J. L. & Wainberg, M. A. 2008). A resistência também pode ser classificada em primária ou secundária. A resistência primária é aquela que surge sem o uso prévio de medicação ARV. A resistência secundária é aquela que surge no paciente sob tratamento com ARV. A resistência primária ocorre pela transmissão de cepas resistentes de um indivíduo infectado, em falha terapêutica, mecanismo mais freqüente, ou através da aquisição de cepas de HIV com mutações pelo alto índice replicativo do HIV com possibilidade de erro na transcrição dos aminoácidos do RNA viral. No primeiro caso, um paciente infectado, portador de um vírus resistente aos ARVs

não adotou as medidas preconizadas para prevenir a transmissão do HIV e transfere cepas de HIV resistentes aos ARVs a outro indivíduo, virgem de tratamento (Diaz, R. S. 2006).

1.10.3 Importância do estudo das mutações de resistência do HIV-1 às drogas antirretrovirais

A terapia altamente potente para o tratamento da aids trouxe inúmeras vantagens aos pacientes como o aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida, porém, uma consequência negativa foi a capacidade do HIV de sofrer mutações e se reproduzir na presença dos medicamentos antirretrovirais (ARVs), criando vírus resistentes. A transmissão de vírus resistentes aos ARVs, tem implicações importantes para o tratamento da aids seja pela limitação das opções de medicamentos no tratamento inicial, implicando na opção por esquemas de segunda linha, mais onerosos ou pelo comprometimento do esperado bloqueio na progressão da doença e consequente transmissão de cepas resistentes às drogas. Embora haja dificuldade de caracterizar todas as mutações associadas à resistência a cada um dos subtipos mais comuns de HIV-1, isto é essencial para confirmar se os ARVs utilizados são ativos contra os subtipos mais comuns em cada região (Shafer, R. W. & Schapiro, J. M. 2005).

Durante sua propagação entre humanos, o grupo M (Major) do HIV-1, principal responsável pela pandemia da aids, evoluiu com mutações e recombinações em múltiplos subtipos que diferem um do outro por suas características próprias. Os medicamentos antirretrovirais atualmente aprovados foram desenvolvidos utilizando segmentação de isolados do subtipo B do grupo M por métodos biofísicos e bioquímicos, por ser este o subtipo predominante na América do Norte e Europa ocidental. A grande maioria dos dados sobre os mecanismos genéticos de resistência ao HIV-1 também foi gerada a partir de observações sobre os vírus do subtipo B. Embora este predomine nas Américas, inclusive no Brasil, o subtipo B do HIV-1 representa apenas 10% da pandemia mundial (MS 2010c, 2010b).

A Organização Mundial da Saúde tem incentivado programas que monitoram as resistências do HIV-1 aos medicamentos, em níveis locais, regionais e nacionais. Estes são úteis para informar e dar orientações ao tratamento e aos programas de prevenção da

infecção pelo HIV (Shafer, R. W. et al. 2008). Vários estudos têm sido realizados para monitorar a resistência viral bem como os benefícios dos testes que a avaliam. O VIRADAPT (Durant, J. et al. 1999) foi um dos primeiros estudos desenvolvidos para avaliar o impacto clínico da genotipagem, em uma amostra de 108 pacientes na França, sendo 43 pacientes, acompanhados com genotipagem *versus* 65 sem genotipagem. O estudo foi descontinuado no 6º mês, devido à significativa diferença de benefício entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou genotipagem. O estudo GART (Genotypic Antiretroviral Resistance Testing) com 153 participantes também demonstrou os benefícios da realização da genotipagem antes da mudança dos medicamentos ARVs (Baxter, J. D. et al. 2000). O estudo HAVANA (Tural, C. et al. 2002), reafirmou o benefício da genotipagem e avaliou o benefício da utilização do especialista para ajudar na interpretação do teste e escolha adequada dos ARVs. O estudo NARVAL (Meynard, J. L. et al. 2002) e outros também reforçaram o benefício na resposta clínica dos pacientes com falha terapêutica com a realização da genotipagem antes da troca do esquema de medicamentos (Van Vaerenbergh, K. 2001).

Estudo realizado em Minas Gerais, entre 2002 e 2003, envolvendo 74 pacientes com falha na terapia antirretroviral, avaliou as diferenças nos parâmetros laboratoriais entre dois grupos de pacientes. Um grupo era composto por pacientes que realizaram a troca dos ARVs com base nos resultados da genotipagem do HIV e o outro grupo era composto por pacientes que não realizaram o teste de genotipagem, sendo a troca de ARVs, baseada em outros parâmetros. Após seis meses, os pacientes que realizaram a troca de ARVs, tendo por base os resultados da genotipagem, apresentaram carga viral menor quando comparados ao grupo sem genotipagem. Segundo os autores, o teste de genotipagem e a adesão foram fatores independentemente associados com o sucesso no tratamento de resgate de pacientes com falha prévia aos ARVs (Tupinambás, U. et al. 2006).

Buscando avaliar e comparar as taxas de resistência do HIV aos antirretrovirais nas diferentes regiões geográficas, a Organização Mundial da Saúde, em janeiro de 2007, recomendou a adoção de um consenso de mutações genotípicas do HIV-1 relacionadas à resistência deste às drogas. Com o surgimento de novas drogas, estudo realizado por Bennett et al. (2009) buscou atualizar a lista de mutações de resistência. Esta foi atualizada em 93 mutações, incluindo 34 mutações de resistência aos ITRN em 15

posições da TR, 19 mutações de resistência aos ITRNN em 10 posições da TR e 40 mutações de resistência aos IP em 18 posições de protease. Ver tabela abaixo. (Bennett, D. E. et al. 2009). As mutações aos ITRNNs importantes para resistência à Nevirapina são: L100I; K101P; K103N; V106A,M; V108I; Y181C,I; Y188C,L,H; G190A. As mutações aos ITRNNs de importância para resistência ao Efavirenz são: L100I; K101P; K103N; V106M; V108I; Y181C,I; Y188L; G190S,A; P225H. As mutações aos ITRNNs importantes para resistência à Etravirina são: V90I; A98G; L100I; K101E,H,P; V106I; E138A; V179D,F,T; Y181C,I,V; G190S,A; M230L (Johnson, V. A. et al. 2009, MS 2009).

Mutações de Resistência aos ITRNNs

19 Mutações de Resistência aos ITRNNs	
Posição	Mutação
L100	I
K101	E, P
K103	N, S
V106	M, A
V179	F
Y181	C, I, V
Y188	L, H, C
G190	A, S, E
P225	H
M230	L

Fonte: http://hivdb.stanford.edu/pages/download/resistanceMutations_handout.pdf

Pesquisa da resistência do HIV realizada na Europa e EUA, em populações comparáveis, apontaram um ligeiro aumento na prevalência de resistência primária aos inibidores da transcriptase reversa não análogos dos nucleosídeos (Inocencio, L. A. et al, 2009, Little, S. J. et al. 2002). Perfil semelhante foi descrito no Brasil, onde a avaliação da resistência do HIV em 2001 mostrou uma prevalência de resistência primária aos ITRNN de 2.1% (Brindeiro, R. M. et al. 2003), enquanto esta foi presente em 4,3% em recente avaliação em 2009, demonstrando um aumento de 100% neste período (Inocêncio, L. A. et al. 2009).

Estudo realizado em 2007 por Vingerhoets J et al sobre o impacto das mutações aos ITRNNs sobre a resposta virológica à Etravirina (ETV) nos ensaios clínicos DUET-1 e

DUET-2, identificou 13 mutações associadas com diminuição da resposta virológica à ETV: V90I , A98G , L100I, K101E, K101P , V106I , V179D , V179F , Y181C , Y181I , Y181V , G190A e G190S (Vingerhoets, J. et al. 2008). Levantamentos posteriores vêm fornecendo mais detalhes sobre o papel destas mutações, individualmente e combinadas relacionada com a resistência à Etravirina (Stanford 2010, Vingerhoets, J. et al. 2010).

O Ministério da Saúde do Brasil implantou uma ampla rede de laboratórios, a Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO) com capacidade para executar o exame de genotipagem, na rede pública e monitorar o perfil de resistência do HIV aos antirretrovirais. Essa rede tem por objetivo avaliar, nas diferentes áreas geográficas, através da genotipagem, os subtipos circulantes, a prevalência de mutações e sua associação com o estadiamento clínico dos pacientes, com a exposição prévia aos ARV e aos esquemas terapêuticos em uso no momento da coleta. A RENAGENO estabeleceu-se como política nacional em 1999. Seu funcionamento operacional iniciou-se no segundo semestre de 2001. Atualmente é composta de 23 laboratórios executores e um de resgate. Em 2004 ocorreu o lançamento do algoritmo brasileiro para os testes de genotipagem no Congresso da "Johns Hopkins" no Rio de Janeiro. Este consiste de um software de Interpretação Brasileira de Genotipagem.

As regras para interpretação das mutações e os respectivos algoritmos mudam na medida em que novos conhecimentos são incorporados. Não existe um consenso internacional de como interpretar as mutações. Conforme orientação da RENAGENO, como os algoritmos diferentes podem gerar resultados conflitantes, o teste de genotipagem deve ser interpretado em conjunto com os dados clínicos dos pacientes e história prévia do uso de antirretrovirais. As mutações podem desaparecer rapidamente quando os antirretrovirais são suspensos. A amostra de sangue deve ser coletada na vigência do esquema terapêutico que está sendo avaliado. Periodicamente, o comitê da RENAGENO se reúne para reavaliar o algoritmo brasileiro e atualmente este já está em sua versão 10, desde Outubro/2009 (MS 2010c, 2010b).

1.10.4. Origem e evolução da resistência do HIV aos ARV

Formação das mutações virais: No ciclo biológico do HIV a alta taxa de replicação do vírus, em conjunto com a baixa exatidão da enzima transcriptase reversa viral, favorece erros na transcrição das seqüências de nucleotídeos dos aminoácidos das fitas de RNA no genoma do HIV. Estes erros permitirão alterações na composição genética dos novos HIV formados, com alterações nas seqüências dos nucleotídeos dos aminoácidos em determinadas posições do RNA viral, que são as mutações, promovendo a formação de variantes virais capazes de conferir ao HIV resistência aos medicamentos. Sempre que a replicação viral ocorrer na presença de drogas antirretrovirais, as variantes virais com mutações que escapam ao efeito inibitório das drogas serão selecionadas formando uma população de vírus resistentes que competirá com os demais e poderá se estabelecer através da seleção positiva (Van Vaerenbergh, K. 2001).

Seleção positiva: O HIV se adapta e se mantém por seleção positiva através das mutações formadas e também por recombinação de segmentos do seu genoma em indivíduos infectados com mais de um subtipo viral. Estas mudanças em sua composição genética lhe permitem escapar à ação dos medicamentos presentes no organismo hospedeiro. A resistência antiviral pode ser causada tanto por mudanças nos aminoácidos componentes no sítio alvo da ação dos medicamentos, principal mecanismo observado no HIV-1, ou por outras proteínas virais que indiretamente interferem sobre uma determinada droga. Estudo de avaliação de mutações verificou-se que numa amostra da população de vírus do tipo selvagem algumas cepas possuem resistência pré-existente, como encontrado em muitos isolados do grupo O do HIV-1, que são naturalmente resistentes aos ITRNNs (Parkin, N. T. & Schapiro, J. M. 2004, Martinez-Cajas, J. L. et al. 2009).

Pressão seletiva dos medicamentos para resistência viral: Após o pico sérico de uma dose de antirretroviral haverá uma queda a níveis mínimos passando por uma zona denominada de alta pressão seletiva. A duração do período de tempo em que os níveis séricos permanecem nesta zona favorece para a seleção das variantes virais que escapam ao efeito inibitório da droga e está diretamente relacionada com a emergência de vírus resistentes (Cressey, T. R. et al. 2005).

1.10 5 Tipos de mutações virais

Mutações polimórficas e não polimórficas: São mutações polimórficas aquelas que ocorrem na ausência da pressão seletiva de drogas e são consideradas assinatura viral. Não devem ser valorizadas para a vigilância de resistência às drogas, pois poderá levar a uma estimativa falsamente elevada. Mutações não polimórficas são aquelas presentes em uma frequência menor ou igual a 0,5% em indivíduos infectados por HIV, sem uso de ARVs comparado aos mesmos subtipos (Bennett et al, 2009).

As mutações polimórficas: A98S, K101RQ, K103R, V106I, E138A, V179I, e K238R têm pouco ou nenhum efeito sobre a resistência da droga com uma exceção notável à K103R, que ocorre em 1% a 2% das pessoas não tratadas e reduz a susceptibilidade da nevirapina e delavirdina. Quando esta mutação aparece em combinação com a V179D reduz a susceptibilidade do efavirenz em cerca de 15 vezes (Parkin, N. T. & Schapiro, J. M. 2004). A L318F é uma mutação não polimórfica aos ITRNNs que reduz a susceptibilidade do vírus à DLV, NVP e possivelmente à ETV (Harrigan, P. R. et al. 2005, Vingerhoets, J. et al. 2005).

Várias mutações polimórficas como K101Q, I135TM, V179I, e L283I e várias mutações selecionadas aos ITRNs, como L74V, H221Y e N348I podem causar redução sutil na susceptibilidade aos ITRNNs (Ceccherini-Silberstein, F. et al. 2007, Yap, S. H. et al. 2007). A análise dos dados do genótipo viral, em estudo feito com genotipagem, demonstrou que pessoas portadoras de vírus com $\geq$ três das seguintes mutações responderam de forma semelhante ao placebo e à ETV: V90I, A98G, L100I, K101EP, V106I, V179DF, Y181CIV e G190AS. As V90I e V106I são polimorfismos que ocorrem em frequência semelhante em pessoas tratadas e não tratadas com ITRNN (Madruga, J. V. et al. 2007). A mutação E138K foi selecionada in vitro pela ETV e é causa de diminuição de sensibilidade a cada um dos ITRNNs. A mutação L234I também foi selecionada in vitro pela ETV e age sinergicamente com a Y181C para reduzir a susceptibilidade à ETV (Vingerhoets, J. et al. 2005).

Mutações adicionais ou mutações em outras posições: são aquelas de ocorrência rara e estão associados com sensibilidade reduzida aos ITRNNs incluindo: K101NH, K103TH, G190QCTV (Harrigan, P. R. et al. 2005).

1.10.6 Convenção para descrever as mutações de resistência do HIV-1 às drogas antirretrovirais

Existe um sistema de numeração padrão para as seqüências de aminoácidos da transcriptase reversa (TR) e protease (PR) do HIV. A seqüência consenso mais usada de referência é a do vírus selvagem do subtipo B do HIV-1. Esta seqüência foi originalmente derivada de alinhamentos da seqüência de base do HIV no Laboratório Los Alamos National (Shafer et al. 2008). As mutações são descritas usando uma breve anotação que consiste da letra correspondente ao nome do aminoácido da seqüência consenso, seguido pelo número correspondente à posição do aminoácido, seguido da letra correspondente ao nome do novo aminoácido detectado na seqüência analisada. Por exemplo, a mutação T215Y na transcriptase reversa, o T indica que o aminoácido do vírus selvagem consenso é T (Thr, treonina), mas que a mutação encontrada na seqüência de interesse é Y (Tyr, tirosina) (Shafer, R. W. et al. 2001, Wang, C. et al. 2007). Se houver uma mistura de mais de um aminoácido em uma posição, os componentes da mistura são escritos após a posição, separados por uma barra (por exemplo, K103K/N denota que a seqüência tem uma mistura de aminoácido lisina (K) e de aminoácido asparagina (N) na posição 103.

Numerosas mutações na protease (PR) e transcriptase reversa (TR) foram associadas com resistência medicamentosa tornou-se habitual rotular algumas mutações de resistência medicamentosa como "primárias" ou "principais" e de outras mutações como "secundárias" ou "acessórias". As mutações primárias são aquelas que quando presentes, isoladamente, reduzem a susceptibilidade da droga e as mutações secundárias servem para melhorar a aptidão replicativa dos vírus que possuem uma mutação primária, favorecendo sua seleção e manutenção, designado de "fitness viral". As mutações consideradas primárias e as consideradas secundárias não são estritamente definidas e algumas mutações poderiam ser consideradas como primárias para um medicamento, mas secundárias para outro medicamento (Bennett, D. E. et al. 2008b, Shafer, R. W. et al. 2008).

1.10.7 Sequenciamento e alinhamento do genoma viral

As sequências do vírus para análise do genoma são obtidas a partir do plasma ou de populações celulares de pacientes infectados pelo vírus. O alinhamento de nucleotídeos ou aminoácidos do vírus é um procedimento muito comum em análise computacional do HIV. Um alinhamento exato é o primeiro passo para fazer uma boa e correta análise dos dados do HIV. Quaisquer destas sequências podem ser integradas em um algoritmo de alinhamento. Os alinhamentos das sequências de nucleotídeos são essenciais para a análise filogenética, rastreamento a epidemiologia do HIV, mas também são fundamentais para interpretação de resistência medicamentosa (Liu, T. F. & Shafer, R. W. 2006).

1.10.8 Algoritmos para análise do genoma viral

Os algoritmos consistem em listas padronizadas com as mutações ou alterações observadas no sequenciamento do genoma viral na população analisada e cuja presença é associada à redução da resposta do vírus diante das drogas antiretrovirais. A maior parte destes algoritmos contém regras de atribuição de um nível de resistência a uma droga com base em um padrão de mutações de amostra de vírus selvagem. Há diversos algoritmos para interpretação genotípica do HIV-1 que contém diferentes regras, favorecendo interpretações diversas para a mesma sequência do genoma viral. O sistema mais comumente usado e publicamente disponível para interpretação de resistência genotípica inclui o sistema de banco de dados, denominado HIVDB, disponível pela University Stanford (Stanford 2010). Outros sistemas são: a ANRS (Agence Nationale de Recherches sur le Sida) sistema, o Sistema de Rega Institute, The Antiretroscan (italiano Antiretroviral Resistance coortes), e o Geno2pheno (Centro Nacional Alemão de Referência). Os sistemas particulares mais utilizados são o ViroSeq que está associado com o kit Celera de sequenciamento da transcriptase reversa (TR) e protease (PR) do HIV-1, o sistema TrueGene, que está associado com o kit Siemen de sequenciamento da TR e PR do HIV-1, o sistema VircoType desenvolvido pela Virco Laboratories e o sistema GeneSeq desenvolvido pela Monogram Biosciences (Liu, T. F. & Shafer, R. W. 2006).

1.10.9 Testes para avaliar resistências

Atualmente, são utilizados três tipos de testes para avaliar resistências: o teste genotípico, fenotípico e o teste de tropismo. O primeiro avalia o genótipo do HIV-1, ou seja, as sequências de nucleotídeos que determinam os genes do RNA viral, através de reação laboratorial que determina a composição genética ou seqüenciamento genômico do vírus. Ela permite constatar a presença de mutações genéticas ou alterações no genoma viral relacionadas à redução da susceptibilidade a um ou mais antirretroviral. (Bennett, D. E. et al. 2008a). O teste de fenotipagem avalia o comportamento replicativo do vírus em cultura, analisando a capacidade de crescimento deste em meios com diferentes concentrações da droga. A resistência fenotípica representa a redução da atividade antirretroviral *in vitro*, evidenciada pelo aumento da replicação viral na presença de determinada droga. O teste genotípico é mais rápido, menos caro e oferece a possibilidade de detectar mutações transicionais que podem predizer a emergência de resistência aos medicamentos (Bennett, D. E. et al. 2008a).

O teste de determinação do tropismo viral é capaz de identificar pacientes portadores de HIV com afinidade pelo correceptor CCR5, uma das portas de entrada do vírus nas células sadias. O antirretroviral maraviroc atua fora da célula, inibindo a entrada do vírus na célula pelo bloqueio do correceptor de entrada CCR5. É indicado para tratar pacientes portadores de HIV que apresentam resistência ou não toleram os medicamentos disponíveis no mercado e naqueles pacientes portadores de HIV com afinidade pelo correceptor CCR5. Assim, este medicamento só deve ser administrado após a realização do teste de tropismo viral. No Brasil este teste é realizado pelo Instituto Adolfo Lutz e a Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) (MS 2010b).

1.10.10 Resistência do HIV-1 aos antirretrovirais no mundo

A transmissão do vírus com a resistência antirretroviral (ARV) tem sido relatada pela via parenteral, transmissão sexual ou vertical. Os estudos de coorte têm identificado variantes resistentes a drogas em 1 a 11% de pessoas infectadas com o HIV na América do Norte e 9 a 21% na Europa (Little, S. J. et al. 2002, Shafer, R. W. et al.

2007). A prevalência de cepas de HIV com mutações principais de resistência primária aos ARVs na África, América do Sul e Caribe é baixa (menos de 7%) e a frequência de mutações acessórias é elevada (até 90%) (Bennett, D. E. et al. 2008b).

1.10.11 Resistência do HIV-1 aos antirretrovirais no Brasil

No Brasil, para vigilância da resistência nas diversas regiões foi desenvolvido um sistema para o registro das informações geradas a partir dos exames de genotipagem realizados pela RENAGENO no país, denominado SISGENO. Este tem como principal objetivo o armazenamento destas informações para futuras análises bem como servir como ferramenta de acompanhamento dos referidos exames para os médicos de referência em genotipagem e laboratórios credenciados (MS 2010c).

No Brasil quase 200.000 pessoas estão em uso de antirretrovirais, a prevalência geral de resistência primária é baixa e varia nas diversas regiões conforme demonstrado nos estudos em cada população (MS 2010a). Avaliação em amostras de 400 pacientes portadores de infecção pelo HIV-1 *naives* de tratamento em 20 centros de atenção às DST-Aids em 13 cidades de diversas regiões do Brasil, encontrou um total de 7% de resistência primária aos ARV, sendo 1,3% aos ITRNs; 4,4% aos ITRNNs e 1% aos IPs (Sprinz, E. & Jeffman, M. 2007).

Estudo realizado no Brasil em 2009 avaliou amostras de 210 pacientes com infecção pelo HIV-1, *naives* de tratamento, provenientes de seis capitais brasileiras: São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Porto Alegre, Brasília e Belém. Utilizou-se como critério de classificação, a prevalência de resistência do HIV a drogas em três diferentes níveis: baixa (<5%), moderada (entre 5% e 10%) e alta (> 15%). Neste estudo foi identificada resistência primária em 17 pacientes (8,1%), cinco (2,4%) resistentes aos ITRNs, nove (4,3%) aos ITRNNs e quatro (1,9%) aos IPs. Observou-se nível intermediário de resistência transmissível (5% a 15%), em Belém, Brasília, São Paulo e Rio de Janeiro e baixo índice de resistência (<5%) nas outras áreas (Inocêncio, L. A. et al. 2009). Comparando esta prevalência com os dados anteriores obtidos no levantamento realizado pela BResNet em 2001-2002 (Brideiro et al.2003), pode-se observar que a resistência

primária no Brasil continua a um nível relativamente estável, elevando de 6,6% em 2001 para 8,1 neste último inquérito (Inocêncio, L. A. et al. 2009).

No Brasil pesquisas da Rede Nacional de Vigilância de Resistência a Drogas (BResNet HIV) comparando os resultados referentes aos anos 2001-2002 com os anos 2007-2008, verificaram aumento significativo da mutação K103N, relacionada à resistência aos ITRNN, presente em 3,3% da população de pacientes *naives* em 2007-2008, comparada à taxa observada de 0,2% em 2001-2002 em população equivalente ($p < 0,001$). Isto provavelmente reflete o uso generalizado do efavirenz no Brasil (Brindeiro, R. M. et al. 2003; Inocêncio, L. A. et al. 2009).

Ao contrário da resistência primária, as taxas de resistência secundária encontradas nas diversas regiões brasileiras são bastante elevadas. Análise do perfil de resistência genotípica, conduzida em 2.474 amostras de sangue coletadas de pacientes com falência virológica, na vigência de TARV e acompanhados em Santos-SP, evidenciou que 95% das amostras apresentavam mutações relacionadas à resistência ARV. Resistências a uma, duas ou três classes de medicamentos antirretrovirais foram identificadas, respectivamente, em 21%, 45% e 34% das amostras analisadas (Caseiro, M. M. et al. 2008) .

Na região nordeste, resultados de teste de genotipagem de 576 pacientes com falha terapêutica aos ARVs mostrou que 91,1% destes, apresentavam mutações principais de resistência aos ITRNs, 58,7% apresentavam resistência aos ITRNNs e em 94,8% resistência para os IPs. A maioria das mutações associadas com IPs era acessória ou menor. As mutações mais prevalentes foram 184V e 215E para ITRN, 103N e 190 para ITRNN.. O índice de resistência a uma classe de anti-retrovirais foi de 14%, para duas classes de anti-retrovirais 61%, e para três classes de 18,9%. Subtipo B foi o mais prevalente (82,4%) seguido pelo subtipo F (11,8%). Este estudo revelou alta frequência de mutações principais relacionadas à resistência aos ITRNs e ITRNNs, independentemente do subtipo (Cavalcanti, A. M. et al. 2007).

Pesquisa realizada no Distrito Federal em amostras de soros coletados de 45 pacientes no ano de 2002, com falha terapêutica aos ARVs e submetidos ao exame de genotipagem, mostrou resistência em 84% da amostra, sendo 38% ao amprenavir (IP),

31% aos ITRNNs e ainda 18% à lamivudina e 13% ao abacavir e zidovudina (Cerqueira, D. M. et al. 2004).

Nas gestantes, a resistência do HIV-1 aos antirretrovirais pode tanto reduzir a eficácia da prevenção da transmissão materno-fetal como comprometer as futuras opções de tratamento em ambos. Estudo publicado em 2010, envolvendo 77 gestantes, atendidas em Goiânia, avaliou a resistência primária e secundária aos ARVs. Destas, sete pacientes (16,7%) apresentaram mutações de resistência às drogas ARV, uma delas com resistência a três classes de ARV (Cardoso, L. P. et al. 2010).

Outro estudo na região centro-oeste do Brasil analisou amostras de plasma de 48 pacientes com aids sob tratamento ARV e com falha terapêutica. Nestes observou-se resistência secundária em 38/48 (79%) com presença de mutações de resistência apenas aos ITRN em uma amostra, 1/48 (2%), aos ITRNN em uma amostra, 1/48 (2%), resistência a duas classes de ARV aos ITRN + ITRNN ou aos ITRN + IP em 20/48 amostras (52%) e mutações de resistência às três classes de drogas ARV, também denominada de resistência a múltiplas drogas (MDR): aos ITRN+ ITRNN + IP em 16 das 48 amostras (42%). Estes pacientes apresentaram uma proporção elevada de resistência às drogas e mutações de MDR. Evidenciando a importância da genotipagem para o acompanhamento clínico e terapia de resgate (Cardoso, L. P. & Stefani, M. M. 2009).

As opções terapêuticas para os pacientes com aids ainda são limitadas pela elevada toxicidade e desenvolvimento de resistência às drogas ARV. A introdução dos ITRNNs nos esquemas de primeira linha no tratamento da aids ocorreu principalmente devido a sua potência antiviral, alta especificidade à transcriptase reversa do HIV-1 e baixa toxicidade. Mutações com uma única substituição de aminoácidos na transcriptase reversa do HIV-1, no sítio de ação destes ARVs podem levar a ampla resistência aos agentes da primeira geração de ITRNNs, limitando o uso destes ARVs.

2. JUSTIFICATIVA

A terapia antirretroviral altamente potente, preconizada desde 1996, representa um importante marco na redução da morbi-mortalidade e na melhora da qualidade de vida dos pacientes com aids, no mundo. A manutenção desses benefícios, tanto do ponto de vista populacional como individual, dependem do acesso regular aos antirretrovirais, tolerabilidade e da eficácia dos diferentes esquemas terapêuticos. Embora esteja disponível um número relativamente grande de drogas antirretrovirais, existe uma limitação na escolha dos esquemas terapêuticos para supressão prolongada da carga viral. Os esquemas terapêuticos devem ser capazes de controlar a replicação viral ao máximo, evitando assim, a pressão de seleção e o surgimento de cepas com mutações de resistência.

No Brasil, o acesso universal à terapia antirretroviral foi iniciado em 1996, beneficiando, atualmente, cerca de 200.000 pacientes. Em 2001, foi implantada uma rede nacional de laboratórios públicos para realizar exames de genotipagem. Essa rede apresenta ampla cobertura nacional, utiliza critérios uniformes para indicação, realização dos exames e interpretação dos resultados e possibilita delinear o perfil de resistência aos antirretrovirais. A análise de resultados obtidos com genotipagem, na rotina clínica, pode contribuir para o monitoramento da resistência viral e de suas conseqüências, entretanto, ainda poucos estudos nacionais têm explorado esses dados. Em Goiás, até o presente, não estão disponíveis publicações com essas análises

Uma nova droga da classe dos ITRNNs, a etravirina, foi recentemente aprovada para terapia de resgate. A etravirina, ainda não disponível na rede pública no Brasil, parece ser uma opção promissora para os pacientes com falha terapêutica aos ITRNNs de primeira geração. Desta forma, parece interessante, em momento pré-introdução da etravirina, na rede pública, fazer uma análise do potencial perfil de resistência cruzada, dentro da classe dos ITRNNs, para os pacientes com falha terapêutica à nevirapina, atendidos no principal centro de referência para HIV/aids, do Estado de Goiás.

3. OBJETIVOS

O presente estudo pretende avaliar o perfil de resistência genotípica do HIV-1, em pacientes adultos que apresentaram falha terapêutica aos Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos (ITRNNs), no período de janeiro de 2006 a julho de 2009, atendidos em hospital de referência para Doenças Infecto-Parasitária, em Goiás.

3.1 Objetivos Específicos

- ✓ Identificar o perfil clínico laboratorial do pacientes que apresentaram resistência genotípica aos ITRNNs, atendidos em serviço de referência, em Goiás.
- ✓ Descrever os padrões mutacionais do HIV-1 associados à resistência aos ITRNNs, através da análise das sequências de transcriptase reversa do HIV-1.
- ✓ Identificar a presença de mutações de resistência comuns à nevirapina, ao efavirenz e à etravirina, analisando assim o uso deste novo ITRNN como terapia de resgate, aos pacientes que apresentaram falha terapêutica por resistência aos primeiros ITRNNs.
- ✓ Comparar os resultados obtidos com as análises dos perfis mutacionais do HIV-1 para os ITRNNs, utilizando o Algoritmo Brasileiro e o Algoritmo de Stanford.
- ✓ Avaliar fatores de risco potencialmente associados com a resistência à etravirina em pacientes com resistência à nevirapina e ao efavirenz.

4. MÉTODOS

4.1 Delineamento

O estudo foi delineado como uma coorte retrospectiva de pacientes HIV positivos em tratamento com drogas antirretrovirais.

4.2 População de estudo

A população alvo foi composta por pacientes com aids, cadastrados no Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT), da Secretaria de Estado de Saúde de Goiás, em Goiânia, sob terapia antirretroviral, que apresentaram falha terapêutica e que realizaram genotipagem, de acordo com o programa RENAGENO, no período de janeiro de 2006 a julho de 2009 (Fluxograma do estudo – Figura 9)

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes com idade superior a 12 anos que apresentaram resistência à nevirapina em exame de genotipagem, realizado no período do estudo. Para pacientes com mais de um resultado de genotipagem, definiu-se pela escolha do exame mais recente.

Foram seguidos os critérios preconizados pelo Ministério da Saúde para realização da genotipagem pelo programa RENAGENO:

- a) Os pacientes deveriam estar em uso de terapia antirretroviral na ocasião do exame;
- b) Estes deveriam ter boa adesão ao tratamento antirretroviral;
- c) Estes deveriam ter carga viral detectável, superior a 2000 ou 5000 cópias/ml na vigência de esquema terapêutico, conforme os critérios da RENAGENO por ocasião do exame;
- d) Os pacientes deveriam ter a última carga viral realizada no máximo dois meses antes da coleta da genotipagem;

4.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes sem resultados ou com resultados incompletos da genotipagem e para os quais não havia informação suficiente para definir o perfil de sensibilidade à nevirapina.

4.3 Fontes de Dados

Foram utilizadas as seguintes fontes de dados:

- a) Formulário para solicitação de exame de genotipagem - Sistema de Controle de Exames de Genotipagem (SISGENO) do Programa Nacional de DST/Aids do Ministério da Saúde (PNDST/Aids do MS) (Formulário A – Anexo 6).
- b) Formulário com os resultados da interpretação do algoritmo brasileiro.
- c) Prontuário clínico dos pacientes submetidos à genotipagem.
- d) Registro nominal dos pacientes submetidos à genotipagem na Instituição.

4.4 Etapas para o levantamento de dados

Após aprovação pelo Comitê de Ética da Instituição, obteve-se acesso a uma listagem nominal, dos pacientes submetidos a exame de genotipagem, desde o início da implantação do programa, na Instituição. Esta lista, não informatizada, continha nome completo, número do prontuário e ano de realização do exame. Procedeu-se a avaliação de cerca de 500 prontuários de pacientes que realizaram genotipagem, no período do estudo. Nessa etapa buscou-se identificar os pacientes com registro de resistência à nevirapina, sendo identificados 133 pacientes, com resistência a essa droga.

Em uma segunda etapa buscou-se, para cada um dos 133 pacientes, os formulários preenchidos com a solicitação de exame de genotipagem do SISGENO e os formulários com os resultados da genotipagem, de acordo com o Algoritmo Brasileiro. Embora o SISGENO tenha sido concebido como um sistema informatizado, nós não tivemos acesso a esses dados em arquivo eletrônico. Procedeu-se então a avaliação manual e posterior digitação de todos os campos desses formulários, para os pacientes que preencheram os critérios de inclusão.

Posteriormente, procedeu-se a revisão dos prontuários médicos, com o intuito de completar e compatibilizar as informações contidas nos formulários de solicitação de exames e nos formulários com resultados dos testes de genotipagem.

4.4.1 Extração de dados

Foi criado um arquivo único, informatizado, contendo dados sócio-demográficos, clínicos e laboratoriais, obtidos através da revisão e análise das fontes de dados acima mencionadas.

- a) Características sócio-demográficas: sexo, idade, cor, escolaridade, município de residência.
- b) Características clínicas: data provável do diagnóstico da infecção pelo HIV/aids, histórico de tratamento antirretroviral, expresso pelo ano de início, drogas utilizadas e tempo de uso; presença de sintomas clínicos pré-genotipagem; regularidade de consultas médicas expressa pela informação se o paciente compareceu ao ambulatório nas três últimas consultadas agendadas.
- c) Características laboratoriais: contagem de células T CD₄, número de cópias virais do HIV-1 (carga viral), genótipo e perfil de resistência genotípica HIV-1. Para pacientes com mais de uma coleta de exame para quantificação da carga viral, optou-se por analisar o valor obtido mais próximo da genotipagem. Em relação à contagem de células T CD₄ optou-se por considerar o menor valor obtido. Foram extraídos os resultados do perfil de resistência para os antirretrovirais e também as mutações encontradas para transcriptase reversa e para protease.

4.5 Exames Laboratoriais

O presente estudo utilizou dados secundários de exames laboratoriais, obtidos a partir da análise das fontes de dados acima mencionados. A contagem de células T CD₄, a quantificação da carga viral e os testes de resistência genotípica para HIV-1 foram coletados e processados de acordo com as rotinas do Laboratório Central (LACEN) Goiás, no período do estudo.

A genotipagem foi realizada pela técnica de sequenciamento viral do HIV-1 usando TRUGENE HIV-1 Genotyping Test (Siemens) e ViroSeq System (Celera Diagnostics). Inicialmente é realizada a detecção da carga viral do paciente pelo método quantitativo RNA HIV-1 e pelo método de b - DNA (Shafer, R. W. 2002, Eshleman, S. H. et al. 2004).

1. A análise começa com o isolamento do RNA HIV-1, que envolve centrifugação em alta velocidade do plasma para liberar as partículas virais, lise destas e precipitação com isopropanol e etanol para recuperação do RNA.
2. A seguir retira uma amostra de 10 micros litros do RNA suspenso que é utilizado para transcrição reversa (65°C por 30 segundos) com TR do vírus da leucemia murina *Moloney*, seguido por um PCR de 40 ciclos (50°C por 10 minutos, 93°C por 12 minutos, 93°C por 20 segundos, 64°C por 45 segundos, 66°C por 3 minutos, 72°C por 10 minutos com DNA polimerase. O PCR obtém um produto a partir do DNA complementar ou DNA pró-viral.
3. Incubação do DNA amplificado para processamento
4. Controle de amplificação
5. PCR é realizado e os produtos do PCR são purificados utilizando colunas giratórias e analisados por eletroforese antes do sequenciamento.
6. O sequenciamento é realizado utilizando reagentes seqüenciadores com sete diferentes iniciadores ou primers.

4.5.1 Interpretação dos padrões de mutação nos testes de genotipagem

As mutações encontradas na transcriptase reversa, nos exames de genotipagem, foram registradas em planilha eletrônica e posteriormente foram analisadas de acordo com a versão 10 do algoritmo do Ministério da Saúde do Brasil (MS 2009) e de acordo com o banco de dados do algoritmo versão 6.0.8. de 22 de abril de 2010 da Universidade de Stanford (Stanford, U. 2010). Desta forma, obtiveram-se os perfis de resistência aos ITRNNs (nevirapina, efavirenz e etravina) nos dois algoritmos.

4.5.1.1 Algoritmo Brasileiro

O perfil de mutação de resistência para os ITRNNs foi definido como combinações de mutação em 15 diferentes posições, que conferem resistência a esta classe de drogas. Essas mutações ocorrem nos códons: 90, 98, 100, 101, 103, 106, 108, 138, 179, 181, 188, 190, 225, 227, 230, conforme o Algoritmo Brasileiro, versão 10 de outubro de 2009, para interpretação dos perfis mutacionais. (MS 2009). Os resultados são

expressos em três categorias: Sensível, Resistente ou com Resistência Intermediária. Considera-se:

- **Resistência à nevirapina**, a presença de pelo menos uma das seguintes mutações: 98G, 100I, 101E/P/Q, 103N/A/S/T/Q/H, 106A/M, 108I, 179D/E/F, 181C/I/V, 188C/H/L, 190A/S/E/Q/C/T/V, 227L/C, 230L

- **Resistência ao efavirenz**, a presença de pelo menos uma das seguintes mutações: 100I, 101E/P/Q, 103N/A/S/T/Q/H, 106A/M, 181C/I/V, 188C/H/L, 190A/S/E/Q/C/T/V, 225H, 230L

- **Resistência à etravirina**

Regra 1 - A presença de pelo menos duas das seguintes mutações: 181I/V/C, 100I, 101P, 230L ou

Regra 2 - A presença de pelo menos uma das seguintes mutações: 181I/V/C, 100I, 101P, 230L) e pelo menos mais uma das seguintes mutações: 90I, 98G, 100I, 101E/H, 106I, 138A, 179F/T/D, 190S/A ou

Regra 3 - A presença de pelo menos três das seguintes mutações: 90I, 98G, 100I, 101E/H, 106I, 138A, 179F/T/D, 190S/A.

- **Resistência intermediária à etravirina**

Regra 4 - A presença de pelo menos duas das seguintes mutações: 90I, 98G, 100I, 101E/H, 106I, 138A, 179F/T/D, 190S/A

Regra 5 - A presença de pelo menos uma das seguintes mutações: 181I/V/C, 100I, 101P, 230L ou pelo menos duas das seguintes mutações: 90I, 98G, 100I, 101E/H, 106I, 138A, 179F/T/D, 190S/A.

4.5.1.2 Algoritmo Stanford

No Algoritmo Stanford, a classificação quanto ao perfil de resistência, baseia-se na presença de determinadas mutações, na somatória do peso atribuído para cada mutação e nos valores atribuídos a determinadas associações de mutações. Por exemplo: a combinação das mutações 103R e 179D reduz a susceptibilidade à nevirapina e ao efavirenz em 15 vezes.

De acordo com o Algoritmo Stanford versão 6.0.8. de 22 de abril de 2010 (Stanford, U. 2010). as mutações, com as respectivas pontuações, associadas com a redução da sensibilidade à etravirina são as seguintes: 98G(5); 100E(20); 101EP(10), 101QHN(5); 103NST(5); 106A(5); 106M(10); 138KQ(10); 138AG(5); 179DE(10); 179F(15); 181C(35); 181Eu(45); 181IV(45); 181S(20); 188CHL(10); 190ACEQSVT(10); 225H(10); 227C(15); 227L(5); 230L(25); 234Eu(10); 238TN(5); 318F(10); associação de 179F e 181CIV(20); 190ASEQ e 181CIV (15).

Os resultados obtidos com a aplicação do Algoritmo Stanford permitem discriminar o padrão de resistência genotípica em cinco categorias:

Nível 1 (Score de 0-9) = Sensível

Nível 2 (Score de 10-14) = Potencial baixo nível de resistência

Nível 3 (Score de 15-29) = Baixo nível de resistência

Nível 4 (Score de 30-59) = Resistência intermediária

Nível 5 (Score $\geq$ 60) = Resistência de alto nível

4.6 Processamento e análise de dados

Os dados foram digitados em planilha eletrônica (Excel, 2003) e após conferência foram analisados no programa *Statistical Package for the Social Sciences* versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago IL, EUA).

Inicialmente realizou-se análise descritiva para as principais características clínicas e laboratoriais dos participantes. Foram utilizados testes de estatística descritiva e exploratória: medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (intervalos interquartílicos 25% e 75%) para variáveis contínuas; distribuição percentual com respectivos intervalos de confiança para variáveis categóricas. Aplicados teste de χ^2 ou teste de Fisher para avaliar diferenças de proporções. O teste *t* foi utilizado para: a) avaliar as diferenças entre o tempo médio de duração dos diferentes esquemas terapêuticos; b) comparar a média de idade dos pacientes em relação ao padrão de resistência à etravirina; c) comparar os resultados da carga viral e da contagem de células T CD₄ dos pacientes em relação ao padrão de resistência à etravirina.

Construiu-se curva de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier (Bustamante-Teixeira, M. T. et al. 2002) para avaliar o tempo de duração (semanas) do primeiro esquema terapêutico. Considerou-se como desfecho a mudança do primeiro esquema terapêutico por falha ou por intolerância medicamentosa. Em etapa seguinte, foram construídas curvas de sobrevida estratificadas por gênero dos participantes e por esquemas terapêuticos utilizados. O teste de log-rank foi utilizado para determinar a significância entre curvas de sobrevida.

Análise univariada foi realizada para avaliar potenciais fatores associados à resistência à etravirina. Considerou-se como resistente à etravirina os pacientes que apresentaram perfil de resistência intermediária ou de resistência de alto nível ($>$ nível 3). O grupo de comparação foi composto pelos pacientes classificados como tendo perfil sensível ou potencial baixo nível de resistência ou baixo nível de resistência (nível $\leq$ 3), de acordo com o Algoritmo de Stanford. Procedeu-se o cálculo dos odds ratio (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC95%).

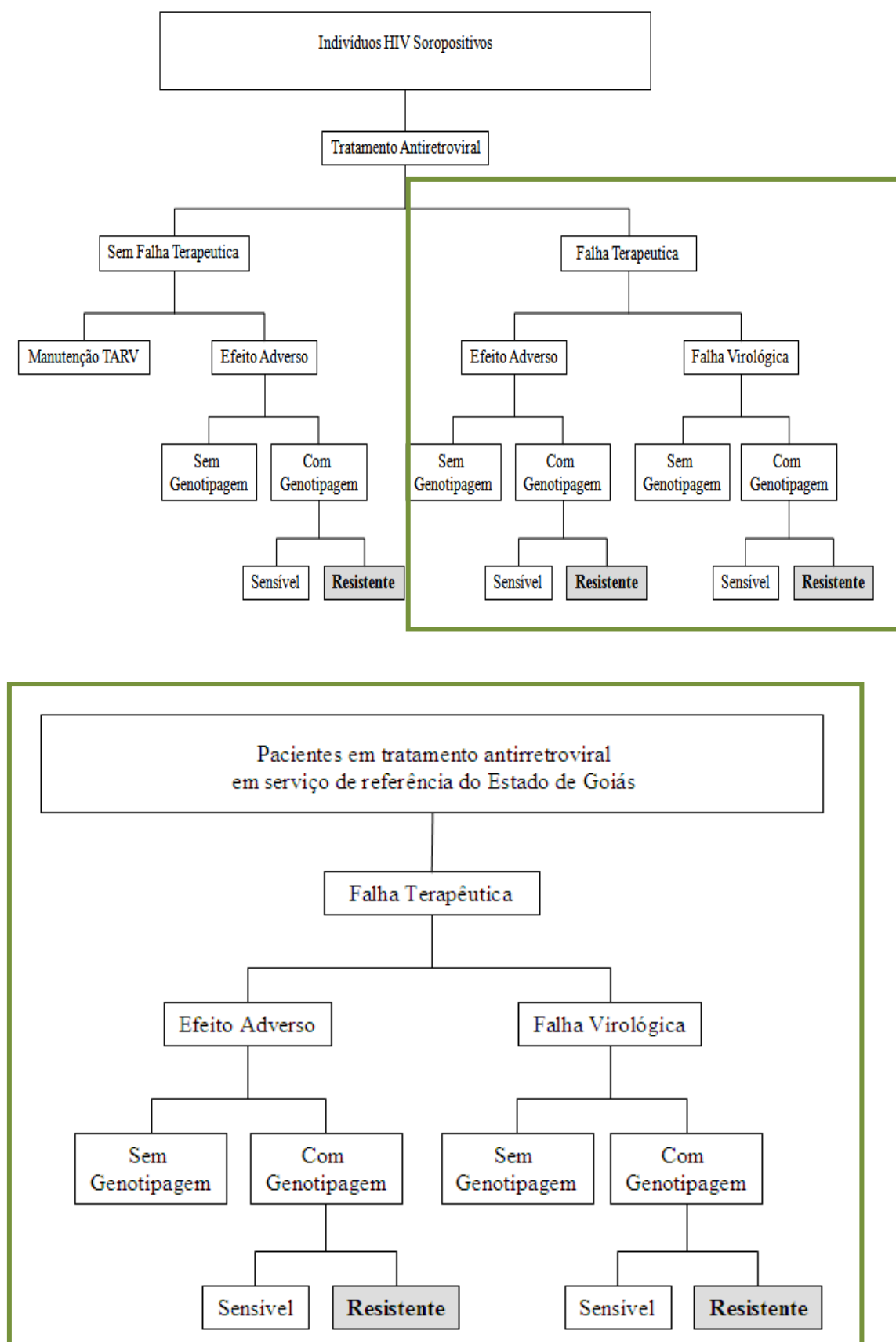
A significância estatística foi definida para $p < 0,05$ para todos os testes estatísticos.

O processamento e a análise de dados foram realizados no Departamento de Saúde Coletiva do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás.

4.7 Considerações Éticas

A presente pesquisa foi submetida à análise e aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Doenças Tropicais Dr Anuar Auad e por atender às normas da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, teve parecer favorável (protocolo nº 047/2009). (Anexo 1).

Figura 10 – Fluxograma para a realização de genotipagem



5. RESULTADO

5.1 Características sócio-demográficas e clínicas

No período de janeiro de 2006 a julho de 2009, foram realizados 474 exames para avaliar o perfil de resistência genotípica do HIV-1 aos antirretrovirais, em pacientes com falha terapêutica, atendidos no Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad, de acordo com os critérios da RENAGENO. Foram identificados 155 pacientes com resultados de resistência aos ITRNNs, dos quais 15 foram excluídos por insuficiência de dados disponíveis para caracterização clínica e laboratorial e excluídas 14 crianças, a população de estudo foi constituída por 126 pacientes (26,6%) com resultados de resistência à nevirapina (NVP) e ao efavirenz (EFZ), com idade entre 14 anos e 65 anos (média de 39,2 anos e desvio padrão de 9,9). .

A tabela 1 mostra as principais características sócio-demográficas dos participantes. Setenta e sete pacientes eram do sexo masculino (61,1%). Entre as 49 mulheres, duas eram gestantes (4,1%). A quase totalidade dos pacientes (97,6%) residia no Estado de Goiás, dos quais 87 (70,4%) residiam em Goiânia ou cidades do entorno (Aparecida, Senador Canedo ou Trindade). Quanto à escolaridade, 54 pacientes (42,9%) referiam ter menos que oito anos de estudo, 31 (24,6%) entre 8 e 11 anos de escolaridade e 12 pacientes (9,5%) referiam curso superior incompleto ou completo. Para 29 pacientes (23,0%) não havia registro de escolaridade. Quanto à cor, em 40,5% dos casos, não havia registro dessa variável na ficha de solicitação da genotipagem, 42 (33,3%) eram pardos, 26 (20,6%) eram brancos e seis (4,8%) eram negros. Menos de 20% dos pacientes apresentavam sintomas relacionados à aids, quando da solicitação da genotipagem e 6,4% (8 pacientes) realizaram mais de uma genotipagem, desde o início da terapia antirretroviral. Ainda de acordo com as informações da ficha de solicitação da genotipagem, 88,2% dos pacientes haviam comparecido às três últimas consultas agendadas no serviço de origem.

Tabela 1. Características sócio-demográficas e clínicas de 126 pacientes com perfil de resistência genotípica secundária, aos inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs).

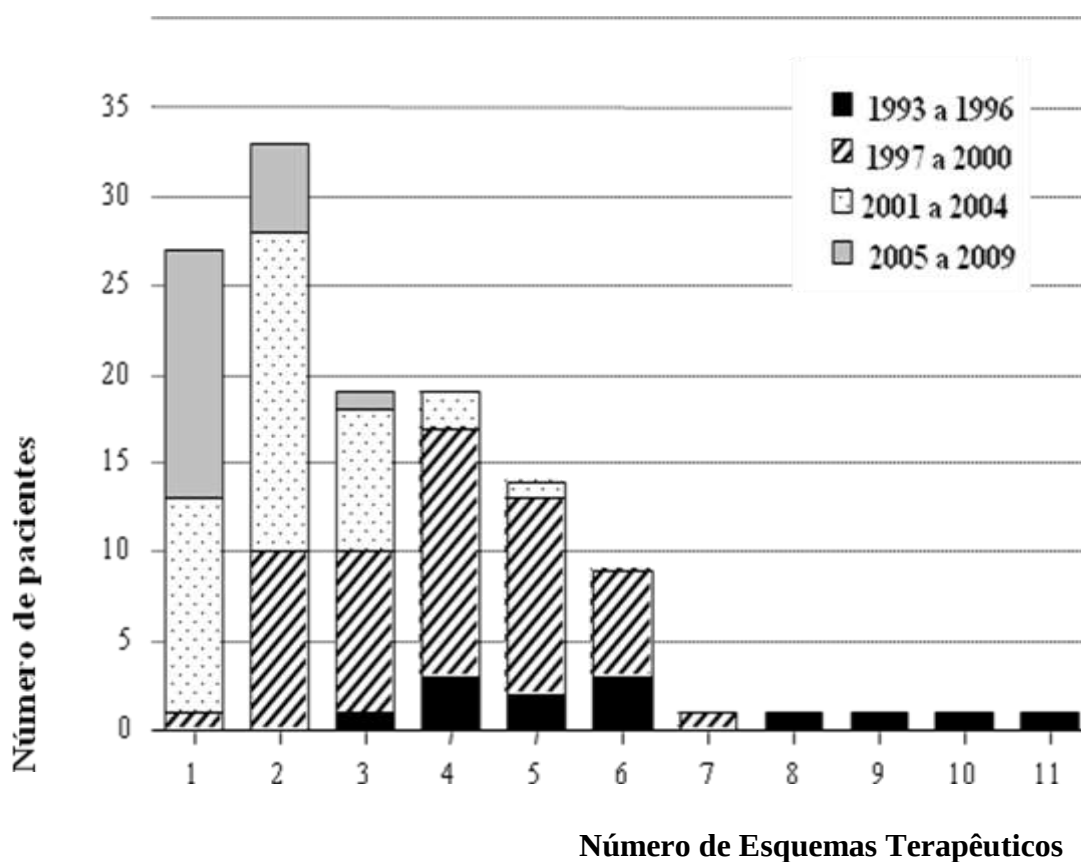
Características	N	(%)
Sexo		
Masculino	77	61,6
Idade (anos)		
Média (desvio padrão)	39,2 (9,9)	
Estado de Residência		
Goiás	123	97,6
Município de residência em Goiás		
Goiânia e Entorno	87	70,4
Escolaridade (anos)		
< 8	54	42,9
8 a 11	31	24,6
≥ 12	12	9,5
Sem informação	29	23,0
Raça/cor		
Branco	26	20,6
Pardo	42	33,3
Negro	6	4,8
Amarelo	1	0,8
Sem informação	51	40,5
Presença de sintomas relacionados à aids		
Sim	22	17,5

5.2 Antecedentes de uso de antirretrovirais pré-genotipagem

Todos os pacientes receberam pelo menos um esquema terapêutico com antirretroviral pré-genotipagem. Considerando todos os esquemas terapêuticos utilizados, 106 pacientes receberam EFV e 38 pacientes utilizaram NVP, 21 pacientes receberam as duas drogas em momentos diferentes do tratamento, perfazendo um total de 123 pacientes com relato de utilização de algum dos ITRNNs, antes da genotipagem. Para três pacientes não havia relato de uso de ITRNNs pré-genotipagem.

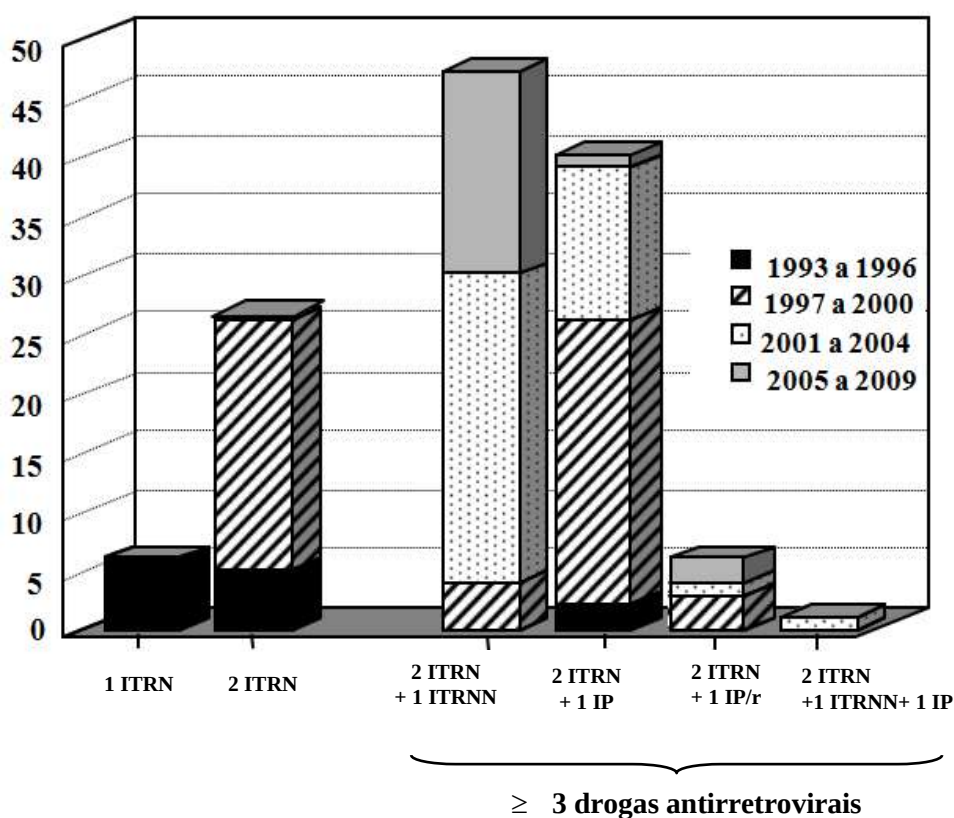
A figura 11 mostra a distribuição dos pacientes de acordo com o número de esquemas antirretrovirais usados até a época da solicitação da genotipagem. O número de esquemas terapêuticos variou de 01 até 11, com mediana de três e intervalos interquartílicos de 25% e 75%, respectivamente de 2 e 4 esquemas antirretrovirais. O número de esquemas terapêuticos utilizados foi estratificado de acordo com o período em que foi iniciado o primeiro esquema de tratamento. Observa-se que pacientes que receberam maior número de esquemas terapêuticos estavam em tratamento com antirretrovirais há mais tempo. Cinco pacientes receberam mais do que seis esquemas e todos eles iniciaram o tratamento com antirretrovirais entre 1993 e 1996. Em contrapartida dos 27 pacientes com apenas um esquema antirretroviral pré-genotipagem, a quase totalidade (96,3%) iniciou tratamento após 2000.

Figura 11. Número de esquemas antirretrovirais utilizados pré-genotipagem, estratificados pela época do início do primeiro esquema terapêutico para 126 pacientes



A distribuição do número de pacientes em relação às classes de drogas utilizadas no primeiro esquema terapêutico é apresentada na Figura 12. Seis pacientes utilizaram um ITRN em monoterapia (zidovudina), sendo que todos eles iniciaram o tratamento antes de 1997. Vinte e seis pacientes utilizaram uma combinação de dois ITRN, sendo a combinação mais freqüente o uso de AZT + DDI (18/26 pacientes com esquema duplo), no primeiro esquema terapêutico. Entre os pacientes que fizeram uso de três ou mais drogas antirretrovirais as combinações mais freqüentes foram 2ITRN + 1ITRNN (47 pacientes), seguido pela combinação de 2ITRN + 1IP (40 pacientes). No grupo que usou 2ITRN + 1 ITRNN a combinação de drogas mais freqüente foi o uso de AZT+3TC+EFV (32/47) seguida por AZT+3TC+NVP (12/47). O uso de dois ITRN (AZT+3TC) associado a um ITRNN (EFV ou NVP) representou 34,8% (44/126) da primeira opção terapêutica da população de estudo.

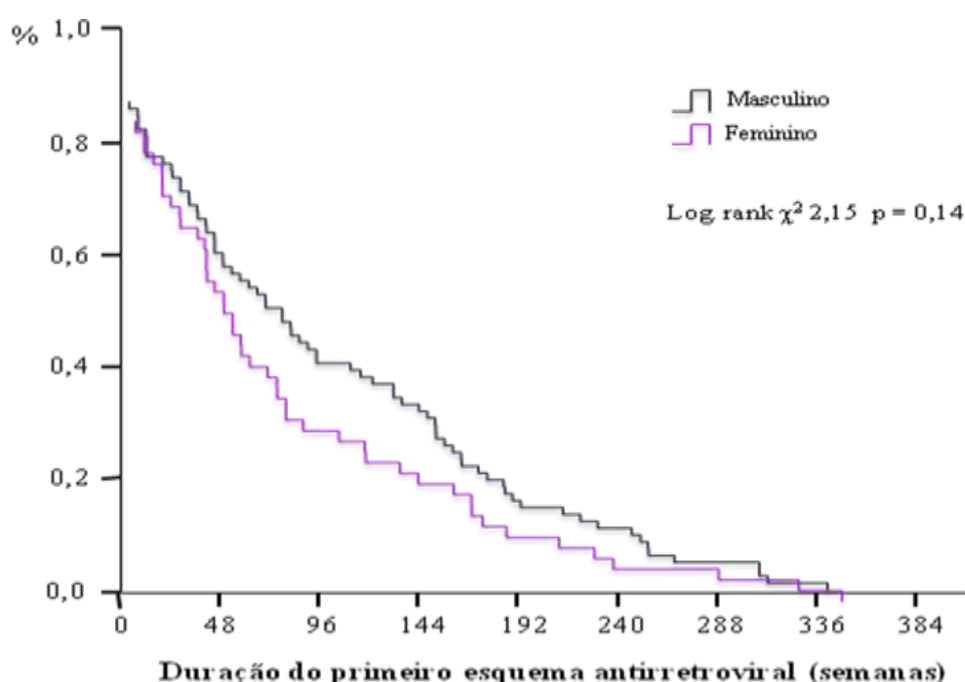
Figura 2. Distribuição dos pacientes de acordo com o primeiro esquema antirretroviral, por classe de drogas e por época de início do tratamento (N=126).



ITRN = Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeos ou nucleotídeos.
 ITRNN = Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos.
 IP = Inibidor de protease.
 r = efeito booster com ritonavir.

A duração do primeiro esquema terapêutico, estratificado por gênero é apresentado na figura 13. Observa-se que cerca de 30% dos homens e 45% das mulheres interromperam o primeiro esquema terapêutico antes de 48 semanas de tratamento, sem diferença estatisticamente significativa entre gêneros.

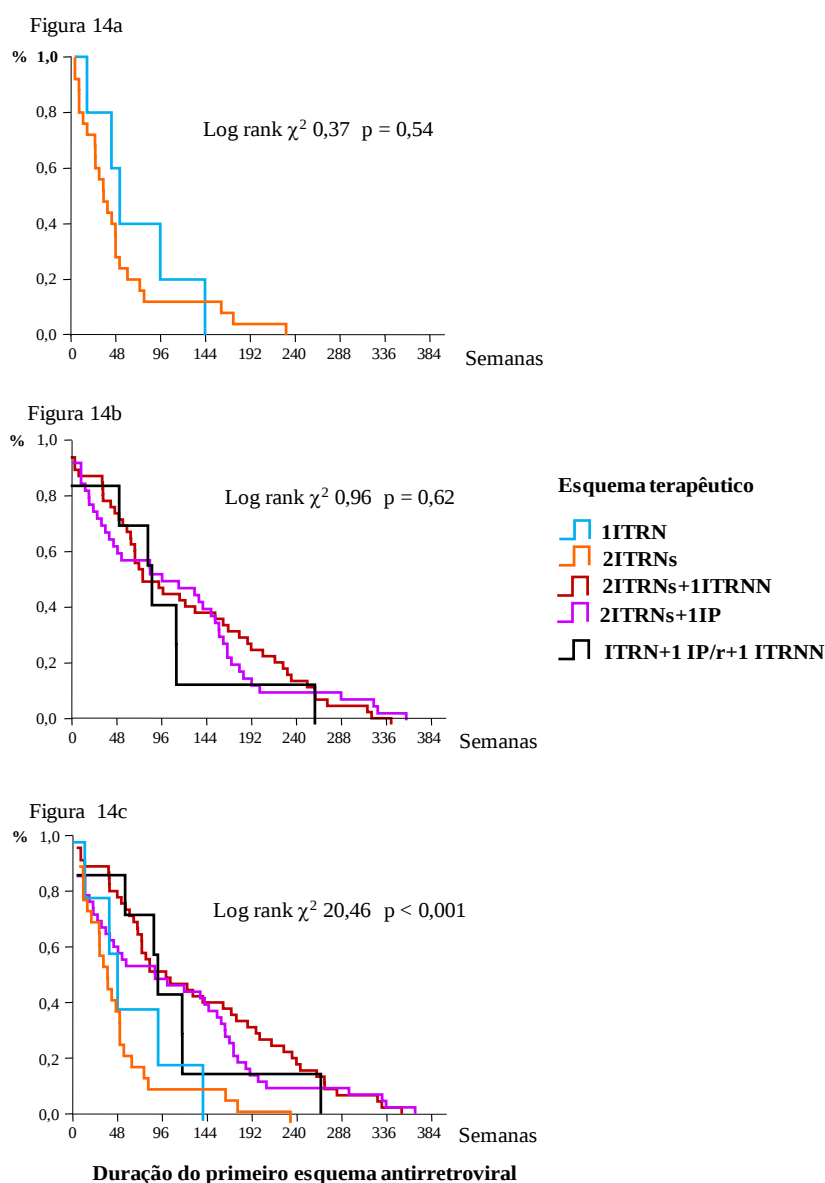
Figura 13. Tempo de uso do primeiro esquema antirretroviral até a primeira falha ou mudança, de acordo com o gênero (N= 122).



A figura 14 apresenta a duração do primeiro esquema terapêutico, de acordo com o esquema de antirretroviral utilizado. Comparou-se a duração de esquemas terapêuticos com uma ou duas drogas antirretrovirais (Figura 14a), não sendo observada diferença estatisticamente significativa entre esses dois grupos (log. rank c2 0,37; $p = 0,54$). Cerca de 50% dos pacientes com terapia não potente (uma ou duas drogas) fez uso dessa medicação antirretroviral por mais de 48 semanas. A comparação do tempo de duração para esquemas com três ou mais drogas antirretrovirais é apresentado na figura 14b. Não houve diferença estatisticamente significativa na duração do primeiro esquema terapêutico para pacientes com três ou mais drogas antirretrovirais, independentemente da classe de drogas utilizadas (log rank c2 0,96; $p = 0,62$). Quando se compara

a duração de tempo entre os grupos tratados com uma a duas drogas (14a) e o grupo tratados com três ou mais drogas antirretrovirais (14b) houve diferença estatisticamente significativa é apresentado na figura14c ($p < 0,001$)

Figura 14. Tempo de uso do primeiro esquema antirretroviral até a primeira falha ou mudança, de acordo com o esquema terapêutico utilizado (N=126).



A tabela 2 mostra a distribuição do tempo de uso do último esquema terapêutico estratificado pelo número de esquemas terapêuticos utilizados. Comparou-se o tempo médio do uso para os indivíduos com relato de um até seis esquemas terapêuticos diferentes, pré-genotipagem. Em oito casos não havia registro consistente de datas para estimar tempo de uso do último esquema terapêutico pré-genotipagem. Na comparação da duração média do tempo de uso, foram excluídos os pacientes com registro de sete a onze esquemas terapêuticos, já que apenas cinco pacientes estavam nessas categorias (4,0% da população). Não houve diferença estatisticamente significativa entre o tempo de uso do último esquema terapêutico, em relação ao número de esquemas utilizados ($F=1,20$; $P=0,31$).

Tabela 2. Distribuição do número de esquemas de acordo com o tempo de uso do último esquema terapêutico, para pacientes que receberam de 1 até 6 esquemas.

Nº Esquemas Terapêuticos	Nº pacientes	Tempo de Uso (dias) ^a				ITRNN	
		Mínimo	Máximo	Média	Mediana	NVP (%)	EFV (%)
1	27	61	4141	1064,30	857,00	2 (7,4)	25 (92,6)
2	32	213	2831	1127,28	882,50	6 (18,2)	25 (75,8)
3	17	182	2740	1167,29	1249,00	4 (21,1)	12 (63,2)
4	18	215	2344	840,56	685,50	2 (10,5)	13 (68,4)
5	13	61	1583	646,23	635,00	0 (0,0)	7 (50,4)
6	6	273	2038	893,83	791,50	0 (0,0)	5 (55,5)

^a: 8 pacientes sem informação do tempo de uso.

ITRNN = Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo dos Nucleosídeos

EFV = Efavirenz

NVP = Nevirapina

Ainda na tabela 2, observa-se que no grupo de pacientes que recebeu só um esquema terapêutico, todos usaram um ITRNN. O EFV foi utilizado por quase todos os pacientes que receberam só um esquema terapêutico, e de forma decrescente, foi utilizada por, aproximadamente, metade dos pacientes com registro de seis esquemas terapêuticos. Entre os pacientes que receberam mais de seis esquemas terapêuticos, apenas um utilizou EFV. O percentual de uso da NVP variou de 21,1% a 10,5% para os pacientes que

receberam até quatro esquemas de antirretrovirais. Não há registro de uso de NVP para nenhum dos pacientes que recebeu entre cinco e onze esquemas de terapêutico, embora esses pacientes tenham apresentado resistência genotípica a essa classe de antirretrovirais, após longo tempo sem a sua utilização.

5.3 Aspectos virológicos e imunopatológicos

O subtipo viral foi identificado em 115 (91,3%) das 126 amostras submetidas a teste de resistência genotípica. O subtipo B foi identificado em 99 pacientes (86,1%), o subtipo F₁ em cinco pacientes (4,3%) e o subtipo C em apenas um paciente (0,9%). Em 10 amostras foram identificados vírus recombinantes, sendo nove do tipo BF₁ (7,8%) e uma amostra do tipo BC (0,9%).

Os pacientes que fizeram genotipagem realizaram, em diferentes momentos da evolução clínica pelo menos uma contagem de células T CD4 e uma quantificação da carga viral, como parâmetros indicativos de falha terapêutica e/ou virológica. Todos os pacientes tinham carga viral positiva antes da genotipagem. O número de cópias virais, detectadas no exame mais próximo da genotipagem, variou de 3,3 a 5,7 log (mediana de 4,4 log). O *nadir* de linfócitos T CD4, pré- genotipagem, variou entre 1 e 613 células/mm³ (mediana de 105; intervalo interquartilico de 25 e 75%, respectivamente de 51 e 212 células/mm³).

5.4 Perfis da resistência genotípica

Todas as 126 amostras examinadas apresentavam resistência à nevirapina e ao efavirenz. A Tabela 3 mostra o perfil de sensibilidade genotípica aos antirretrovirais, de acordo com os critérios brasileiros (RENAGENO) utilizados à época da realização dos exames. Os maiores índices de resistência foram encontrados para lamivudina (89,7%) e para a zidovudina (59,5%) isoladamente. O menor percentual de resistência entre os ITRNs foi evidenciado para a associação entre tenofovir e lamivudina.

Entre os inibidores da protease, cerca de um terço das amostras analisadas era resistente a pelo menos uma das seguintes drogas: indinavir, nelfinavir e saquinavir. Para o amprenavir não havia resultado do teste de genotipagem para 76 pacientes. A menor

taxa de resistência foi identificada para associação lopinavir e ritonavir (12,7%) e amprenavir (7,9%) (Tabela 3).

Tabela 3. Perfil de sensibilidade genotípica do HIV-1 aos antirretrovirais (N=126):

Drogas	Perfil de sensibilidade		
	Sensível N (%)	Intermediário N (%)	Resistente N (%)
ITRN			
Abacavir	11 (8,7)	49 (38,9)	66 (52,4)
Didanosina	7 (5,6)	60 (47,6)	59 (46,8)
Lamivudina	12 (9,5)	1 (0,8)	113 (89,7)
Estavudina	42 (33,3)	31 (24,6)	53 (42,1)
Tenofovir	82 (65,1)	6 (4,8)	38 (30,2)
Tenofovir + Lamivudina ^a	90 (71,4)	29 (23,0)	5 (4,0)
Zidovudina	38 (30,2)	13 (10,3)	75 (59,5)
Zidovudina + Lamivudina	46 (36,5)	10 (7,9)	70 (55,6)
ITRNN			
Efavirenz	0 (0,0)	0 (0,0)	126 (100,0)
Nevirapina	0 (0,0)	0 (0,0)	126 (100,0)
IP			
Amprenavir ^b	37 (29,4)	4 (3,2)	10 (7,9)
Atazanavir	93 (73,8)	5 (4,0)	28 (22,2)
Atazanavir + Ritonavir	101 (78,9)	5 (3,9)	22 (17,2)
Indinavir	65 (51,6)	21 (16,7)	40 (31,7)
Lopinavir + Ritonavir	101 (80,2)	9 (7,1)	16 (12,7)
Nelfinavir	52 (41,3)	25 (19,8)	49 (38,9)
Saquinavir	77 (60,2)	18 (14,1)	33 (25,8)

^a: 2 pacientes sem informação; ^b: 76 pacientes sem informação

ITRN = Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo dos Nucleosídeos

ITRNN = Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo dos Nucleosídeos

IP = Inibidores da Protease

As tabelas 4 e 5 apresentam os perfis de sensibilidade genotípica do HIV-1 subtipo B, para pacientes que fizeram uso de pelo menos três antirretrovirais, no primeiro esquema terapêutico. Os resultados da genotipagem para pacientes que fizeram uso de 2ITRN e 1ITRNN são apresentados na tabela 4. Para os pacientes que fizeram uso inicial de três classes de drogas, sendo pelo menos uma delas um IP, os resultados são apresentados na tabela 5. Nas três situações apresentadas (Tabelas 3, 4 e 5) todos os pacientes apresentaram resistência à nevirapina e ao efavirenz.

Tabela 4. Perfil de sensibilidade genotípica do HIV-1 aos antirretrovirais em pacientes que utilizaram combinações de três drogas, das duas classes ITRN e ITRNN (N=33)

Drogas	Perfil de sensibilidade		
	Sensível N (%)	Intermediário N (%)	Resistente N (%)
ITRN			
Abacavir	5(15,2)	14(42,4)	14(42,4)
Didanosina	4(12,1)	16(48,5)	13(39,4)
Lamivudina	5(15,2)	00,00	28(84,8)
Estavudina	13(39,4)	10(30,3)	10(30,3)
Tenofovir	26(78,8)	00,00	7(21,2)
Tenofovir + Lamivudina	28(84,8)	5(15,2)	00,00
Zidovudina	13(39,4)	2(6,1)	18(54,5)
Zidovudina + Lamivudina	15(45,5)	00,00	18(54,5)
ITRNN			
Efavirenz	00,00	00,00	33(100)
Nevirapina	00,00	00,00	33(100)
IP			
Amprenavir ^a	13(39,4)	-	-
Atazanavir	32(97)	00,00	1(3)
Atazanavir + Ritonavir	32(97)	1(3)	00,00
Indinavir	20(60,6)	10(30,3)	3(9,1)
Lopinavir	33(100)	00,00	00,00
Nelfinavir	18(54,5)	7(21,2)	8(24,2)
Saquinavir	27(81,8)	4(12,1)	2(6,1)

ITRN = Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo dos Nucleosídeos;

ITRNN = Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo dos Nucleosídeos;

IP = Inibidores da Protease;

^a = 20 pacientes sem informação

Tabela 5. Perfil de sensibilidade genotípica do HIV-1 aos antirretrovirais, em pacientes que utilizaram combinações de três classes de drogas, sendo pelo menos uma delas da classe dos Inibidores de Proteases (N=37)

Drogas	Perfil de sensibilidade		
	Sensível N (%)	Intermediário N (%)	Resistente N (%)
ITRN			
Abacavir	3(8,1)	19(51,4)	15(40,5)
Didanosina	2(5,4)	20(54,1)	15(40,5)
Lamivudina	4(10,8)	0(0,0)	33(89,2)
Estavudina	17(45,9)	9(24,3)	11(29,7)
Tenofovir	26(70,3)	3(8,1)	8(21,6)
Tenofovir + Lamivudina	28(75,7)	7(18,9)	2 (5,4)
Zidovudina	16(43,2)	4(10,8)	17(45,9)
Zidovudina + Lamivudina	18(48,6)	4(10,8)	15(40,5)
ITRNN			
Efavirenz	0 (0,0)	0 (0,0)	37(100)
Nevirapina	0 (0,0)	0 (0,0)	37(100)
IP			
Amprenavir	10(27)	2(5,4)	3 (8,1)
Atazanavir	25(67,6)	3(8,1)	9(24,3)
Atazanavir + Ritonavir	29(78,4)	2(5,4)	6(16,2)
Indinavir	18(48,6)	3(8,1)	16(43,2)
Lopinavir+ Ritonavir	30(81,1)	4(10,8)	3 (8,1)
Nelfinavir	14(37,8)	7(18,9)	16(43,2)
Saquinavir	20(54,1)	6(16,2)	11(29,7)

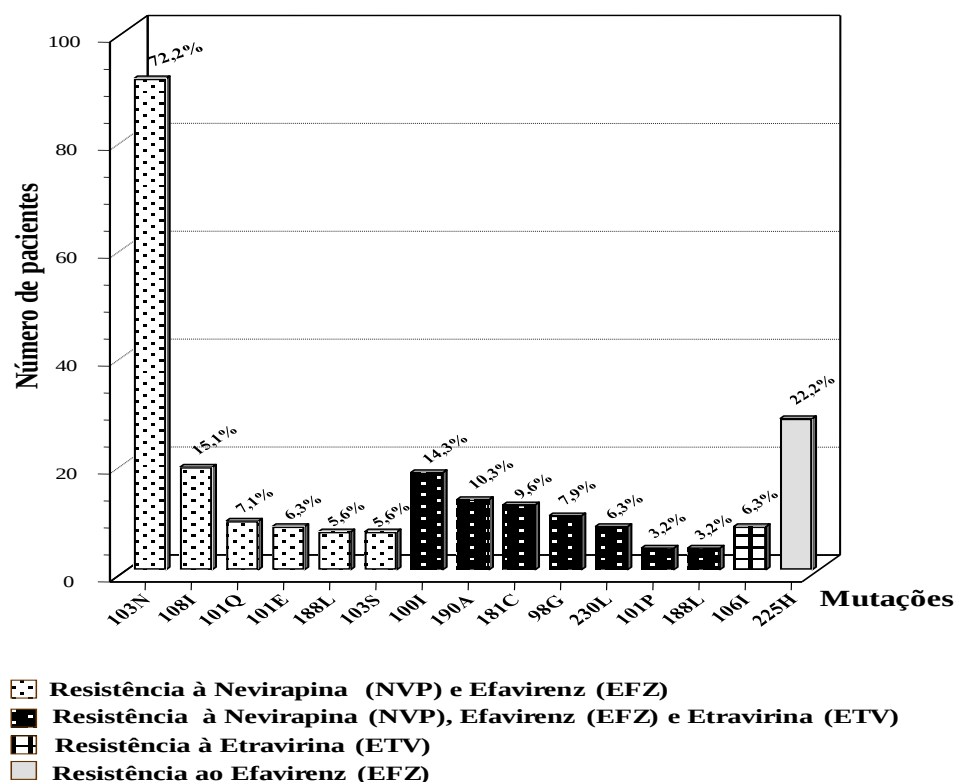
ITRN = Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo dos Nucleosídeos

ITRNN = Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo dos Nucleosídeos

IP = Inibidores da Protease

A figura 15 apresenta a frequência de mutações por códon, relacionadas com o desenvolvimento de resistência aos ITRNNs, de acordo com o algoritmo de Stanford. A alteração no códon 103 (mutação K103N) foi a mais freqüente, sendo evidenciada em 72,2% das amostras testadas. A segunda mutação mais freqüente (22,2%) foi identificada no códon 225 (P225H). Essa mutação confere resistência ao efavirenz (EFV). As mutações principais, mais frequentemente encontradas, associadas à NVP foram K103N, Y181C, G190A, Y188L e para o EFV as mutações K103N, G190A e Y188L.

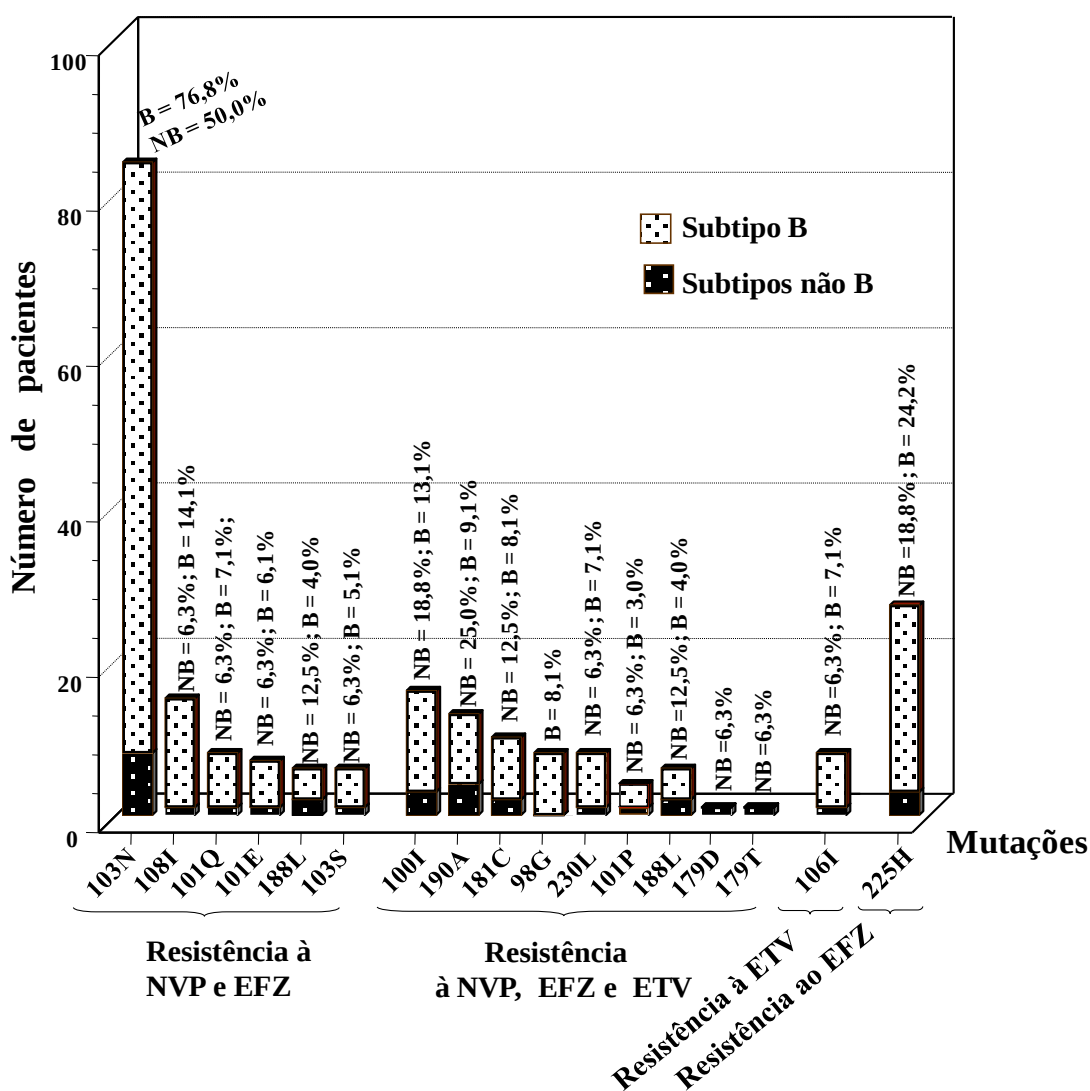
Figura 15. Distribuição das mutações da transcriptase reversa relacionadas à resistência aos Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos ITRNNs em 126 pacientes em uso de terapia antirretroviral:



Foram encontradas mutações em oito códons potencialmente associadas à perda de sensibilidade à ETV: 98, 100, 101, 106, 181, 188, 190 e 230, sendo que as mutações principais foram L100I, K101P, Y181C e M230L, as mutações acessórias foram as: K101E, Y188L e na categoria de "outras mutações" a A98G, V106I e G190A. A mutação M230L reduz de forma significativa a susceptibilidade a ETV, sendo essa mutação encontrada em 8 amostras.

A figura 16 apresenta a frequência de mutações por códons, de acordo com o subtipo viral. Para efeito de representação os subtipos foram agrupados como sendo B ou não B (C, F e formas recombinantes do subtipo B). Os padrões mutacionais encontrados na TR, de acordo com os subtipos do HIV-1 (B e outros subtipos), são apresentados nos Anexos 4 e 5.

Figura 16. Distribuição das mutações da transcriptase reversa relacionadas à resistência aos Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos (ITRNNs), conforme o subtipo B ou não B dos 126 pacientes em uso de terapia antirretroviral.



Os perfis de resistência genotípica para efavirenz e para nevirapina obtidos no algoritmo brasileiro foram comparados com os perfis obtidos no algoritmo do banco de dados de Stanford (Tabela 6). Todas as amostras eram resistentes ao efavirenz e à nevirapina, segundo o algorítmico brasileiro. No algoritmo de Stanford, a quase totalidade (125) das amostras também apresentou alta resistência à nevirapina. Em relação ao efavirenz uma amostra apresentou baixa resistência, onze apresentaram perfil de resistência intermediária e a maioria (114) tinha alta resistência a essa droga.

Tabela 6. Perfil de resistência genotípica do HIV-1 ao efavirenz e à nevirapina de acordo com o algoritmo brasileiro e o de Stanford (N=126).

Algoritmo de Stanford \ Algoritmo Brasileiro Resistente	Algoritmo Brasileiro Resistente	
	Efavirenz	Nevirapina
Baixa resistência	1	-
Resistência intermediária	11	1
Alta resistência	114	125
Total	126	126

A tabela 7 apresenta a comparação entre os resultados do perfil de resistência genotípica do HIV-1 à etravirina obtidos no algoritmo brasileiro e no Stanford. Nenhum dos pacientes usou a etravirina em qualquer esquema terapêuticos pré-genotipagem. Vinte e seis amostras foram sensíveis nos dois algoritmos. Três amostras foram concordantes quanto ao perfil de alta resistência nos dois algoritmos. Os três pacientes com alta resistência à etravirina tinham antecedentes do uso de efavirenz ou nevirapina no último esquema terapêutico pré-genotipagem. O padrão de resistência intermediária foi evidenciado em 27,0% (34/126) e 15,1% (19/126) das amostras, respectivamente, com algoritmo brasileiro e com Stanford. Dez pacientes (7,9%; IC95% 3,9-14,1) apresentaram resistência à ETV pelo algoritmo brasileiro e três (2,4%; IC95% 0,5-6,8) pelos critérios de Stanford.

Tabela 7. Perfil de resistência genotípica do HIV-1 à etravirina de acordo com o algoritmo brasileiro e o algoritmo de Stanford (N=126).

Algoritmo de Stanford \ Algoritmo Brasileiro	Algoritmo Brasileiro			Total
	Sensível	Intermediário	Resistente	
Sensível	26	0	0	26
Baixo potencial de resistência	14	0	0	14
Baixa resistência	42	21	1	64
Resistência intermediária	0	13	6	19
Alta resistência	0	0	3	3
Total	82	34	10	126

A análise de potenciais fatores sócio-demográficos e clínicos associados à resistência (intermediária ou alta) à etravirina, de acordo com o algoritmo de Stanford é apresentada na tabela 8. Não houve diferença estatisticamente significativa no percentual de resistência à etravirina em relação a variáveis sócio-econômicas (sexo, cor e escolaridade). Também não foi evidenciada associação entre resistência intermediária ou alta à etravirina e variáveis indicativas de situação clínica tais como presença de sintomas, genotipagem prévia, número de esquemas terapêuticos utilizados e classes de drogas utilizadas.

Pacientes com resistência à etravirina (n=22) apresentaram valores de células T CD₄, variando de 13 a 377, com média de 127,9. No grupo de pacientes infectados com HIV-1 sensível a essa droga (Algoritmo de Stanford), os valores das células T CD₄, variaram de 1 a 616 com média de 142,9. Não houve diferença estatisticamente significativa entre essas médias ($F= 0.27$; $p=0,60$). Também não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa entre os valores da carga viral entre pacientes resistentes e sensíveis ($F=0,80$; $p=0,37$).

Tabela 8. Fatores associados à Resistência Intermediária ou Alta à Etravirina em 126 pacientes com falha terapêutica.

Variáveis	Etravirina		OR (IC95%)	P
	Resistente	Sensível		
Sexo				
Masculino	15	62	1,4 (0,5 - 4,3)	0,45
Feminino	7	42		
Cor ^a				
Branco	2	24	0,5 (0,1 – 2,3)	0,48
Não branco	7	42		
Escolaridade (anos) ^b				
> 8 anos	8	46	1,0 (0,3 – 3,4)	0,98
≤ 8 anos	7	36		
Presença de sintomas ^c				
Sim	5	17	1,7 (0,4 – 5,7)	0,37
Não	15	85		
Genotipagem anterior				
Sim	1	7	0,6 (0,1 – 5,6)	1,00
Não	21	97		
Número de esquemas antirretrovirais				
≤ 3	17	62	2,3 (0,7 – 8,61)	0,12
> 3	5	42		
Número de drogas no 1º esquema terapêutico				
< 3 drogas	7	25	1,1 (0,3 – 3,3)	0,8
≥ 3 drogas	15	79		

a. 51 participantes sem informação

b. 29 participantes sem informação

c. 2 participantes sem informação

6. DISCUSSÃO

A terapia altamente potente para o tratamento da aids trouxe vantagens indiscutíveis no aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida dos pacientes soropositivos (Detels, R. et al. 1998, Palella, F. J., Jr. et al. 1998, Dourado, I. et al. 2006). Entretanto, a manutenção desses benefícios depende de uma excelente adesão ao tratamento, de uma alta potência e durabilidade dos esquemas terapêuticos, para controlar a replicação viral e para evitar a pressão de seleção, com surgimento de cepas com mutações de resistência. No Brasil, o acesso universal à terapia antirretroviral foi iniciado em 1996 (Galvão, J. 2002, Levi, G. C. & Vitoria M. A. 2002, Teixeira, P. R. et al. 2004) e, em 2001, foi implantada uma rede nacional de laboratórios para realizar exames de genotipagem, no sistema público de saúde. Essa rede apresenta ampla cobertura nacional, utiliza critérios uniformes para indicação, realização dos exames e interpretação dos resultados, sendo os formulários preenchidos por médicos especialistas com treinamento específico (MS 2010c) minimizando as potenciais limitações das análises de dados secundários.

O presente estudo avaliou o perfil de resistência genotípica do HIV-1 aos ITRNNs, em população de pacientes adultos, que apresentaram falha terapêutica aos antirretrovirais, atendidos no principal centro de referência para doenças infecto-parasitárias do Estado de Goiás. Estima-se que a maioria dos pacientes em tratamento com antirretrovirais e que realizaram testes de resistência genotípica, na rede pública, tenham sido atendidos nessa unidade de referência. Cerca de 500 pacientes realizaram teste de resistência genotípica, nesse serviço, dos quais, aproximadamente, 28% apresentaram resistência à nevirapina e ao efavirenz.

A população estudada foi composta por adultos, com pequeno predomínio de homens, com baixa escolaridade e residentes em Goiânia ou nas cidades do entorno. A baixa escolaridade, além de refletir a tendência nacional de empobrecimento da população HIV soropositiva, também indica um potencial risco de menor adesão ao tratamento antirretroviral, com conseqüente aumento de falhas terapêuticas (Nemes, M. I. et al. 2004). Entre os pacientes resistentes aos ITRNNs, no presente estudo, foram identificadas duas gestantes, sinalizando para o risco de transmissão vertical de cepas resistentes. A importância da avaliação do perfil de resistência genotípica entre gestantes

foi evidenciada em estudo conduzido em Goiânia, em uma amostra de 77 gestantes, sem falha terapêutica. O referido estudo detectou a presença de mutações acessórias na PR entre as gestantes sem antirretrovirais e a presença de resistência secundária em 16,7% das gestantes a pelo menos uma classe de antirretroviral (Cardoso, L. P. et al. 2010).

No presente estudo, observou-se um elevado percentual de pacientes multi-experimentados, isto é, com relato de uso de mais de três esquemas terapêuticos, pré-
genotipagem. Uma exposição intensa aos antirretrovirais e longos períodos com esquemas terapêuticos sub-ótimos são, reconhecidamente, fatores relacionados com o acúmulo de mutações de resistência (Medeiros, M. S. et al. 2007). Além do número de esquemas utilizados, as classes de drogas antirretrovirais, o tempo de uso, bem como o tempo decorrido entre a suspensão da droga e o teste de genotipagem são informações importantes para interpretar os resultados da genotipagem (Soares, E. A. J. M. et al. 2003, Johnson, J. A. et al. 2008, Munerato, P. et al. 2010). Deve-se considerar que possa ter ocorrido também a perda da pressão seletiva de determinada droga, por não estarem presentes no último esquema terapêutico, pré-
genotipagem.

Para quase todos os pacientes havia relato de uso prévio de nevirapina ou efavirenz, por períodos variados de tempo. Para alguns pacientes, multi-experimentados, o ITRNN não mais fazia parte do último esquema terapêutico pré-
genotipagem, tendo sido suspenso meses antes da genotipagem. Esses resultados estão em consonância com outros estudos que demonstraram a persistência de mutações à NVP, por até dois anos, após a retirada dessa droga, em diferentes esquemas utilizados (Flys, T. et al. 2005, Flys, T. S. et al. 2007, Martinson, N. A. et al. 2009). Em três casos não havia registro de uso de nenhum ITRNNs, permitindo supor a possibilidade de resistência primária a essas drogas, na população estudada.

Análises do perfil de resistência aos antirretrovirais, em pacientes adultos, com falha terapêutica, submetidos à genotipagem de acordo com os critérios da RENAGENO, no nordeste e sudeste do Brasil, a partir de 2002, descrevem taxas de resistência aos ITRNNs, variando de 43,4% a 62,5% (Cavalcanti, A. M. et al. 2007, Medeiros, M. S. et al. 2007, Munerato, P. et al. 2010). Os percentuais de resistência aos ITRNNs entre os pacientes com falha terapêutica, nos estudos acima mencionados, foram maiores do que os valores encontrados no presente estudo (32,8%). Possivelmente essas diferenças

possam ser explicadas pelo tempo de introdução das drogas, tempo de uso e tempo decorrido entre a suspensão do ITRNN e a genotipagem.

De forma semelhante aos nossos resultados, no estudo conduzido em serviço de referência para HIV/AIDS, no Ceará (Medeiros, M. S. et al. 2007), não foram evidenciadas diferenças no percentual de resistência à NVP e ao EVF, indicando resistência cruzada na classe dos ITRNNs. Estes resultados estão em consonância com as diretrizes clínicas que contra-indicam o uso seqüencial de NVP e EFV (ou vice-versa) em pacientes com falha virológica, devido à resistência cruzada (Antinori, A. et al. 2002, Johnson, V. A. et al. 2009). Na análise do perfil de resistência, em São Paulo, (Munerato, P. et al. 2010), apresentaram os resultados para um subgrupo de pacientes que utilizaram NVP ou EFV no esquema terapêutico mais próximo da genotipagem. Nesse subgrupo, os autores identificaram dois padrões de falência aos ITRNNs: falência ao efavirenz associada à mutação K103N e falência à nevirapina associada a mutação Y181C.

No presente estudo, os maiores índices de resistência foram encontrados para a lamivudina e para a zidovudina isoladamente e o menor percentual de resistência, entre os ITRNs, foi evidenciado para a associação entre tenofovir e lamivudina. A lamivudina e a zidovudina foram as drogas mais utilizadas, em diferentes esquemas terapêuticos, muitas vezes por longos períodos de tempo, propiciando uma maior pressão de seleção com conseqüente aparecimento de mutações de resistência. Entre os IP, o nelfinavir e o indinavir apresentaram os maiores percentuais de resistência. Em contrapartida o menor percentual de resistência foi encontrado para a associação lopinavir com ritonavir. Esse resultado pode ser explicado pela maior barreira genética do lopinavir, o que implicaria na necessidade de maior número de mutações para o desenvolvimento da resistência

O subtipo B do HIV-1 é a forma predominante nas Américas e na Europa e a maioria dos estudos sobre mutações de resistência foram feitos tendo por base esse subtipo B (Brenner, B. G. 2007). No Brasil, o subtipo B é predominante, seguido pelo F1, porém com aumento crescente de formas recombinantes variadas e do subtipo C (Galvão-Castro, B. et al. 1996, Turchi, M. D. et al. 2002, Cerqueira, D. M. et al. 2004, Acioli Lins, J. B. & Stefani M. M. A. 2005, Medeiros, M. S. et al. 2007, Stefani, M. M. A. et al. 2007, Veras, N. M. C. et al. 2007, Waleria-Aleixo, A. et al. 2008, Cardoso, L. P. & Stefani, M. M. 2009, Dias, C. F. et al. 2009, Inocência, L. A. et al. 2009, Cardoso, L. P. et al. 2010,

Munerato, P. et al. 2010). No presente estudo, entre os pacientes submetidos à genotipagem e resistentes aos ITRNNs, quase 90% dos isolados eram do subtipo B.

O conhecimento das mutações de resistência para os subtipos não-B do HIV-1 e sua importância clínica são mais limitadas. Cerca de 50 estudos realizados entre 1996 e 2008, envolvendo pacientes com subtipos não-B do HIV-1, tratados com inibidores da transcriptase reversa e inibidores da protease, foram objeto de uma revisão sistemática, publicada em 2009. Nesta revisão verificou-se que a maioria das principais mutações de resistência encontradas no subtipo B também foi encontrada nos subtipos não-B. Entretanto, novas mutações foram reconhecidas de importância em alguns subtipos não-B, relacionadas aos ITRNNs. Na mesma revisão, a mutação 106M foi vista no subtipo C e CRF01_AE, mas não no subtipo B, sugerindo que algumas substituições possam ter impacto diferencial nos vírus não-B (Martinez-Cajas, J. L. et al. 2009).

No presente estudo, os perfis mutacionais encontrados foram discriminados de acordo com o subtipo do HIV-1 (subtipo B e não-B do HIV-1), porém não foram comparados através de testes estatísticos. Optou-se por descrever as prevalências, considerando que apenas 16 amostras não eram do subtipo B e que havia um grande número de padrões mutacionais. Estudo conduzido em Minas Gerais (Waleria-Aleixo, A. et al. 2008) evidenciou uma menor prevalência de mutação G190A/S nas amostras do subtipo F em comparação com o subtipo B. Estudos recentes mostram que a mutação G190A/S é uma das mais frequentes entre os pacientes expostos à NVP e está associada com reação cruzada ao ETV (Lapadula, G. et al. 2008, Taiwo, B. et al. 2009). Em São Paulo, (Munerato, P. et al. 2010) identificaram maior percentual de mutações de resistência aos ITRNNs no subtipo B em comparação com o subtipo F. Em contrapartida, esses pesquisadores não observaram diferenças, estatisticamente significantes, no percentual de mutações de resistência quando compararam o subtipo C *versus* B e nem *versus* F.

De forma semelhante ao descrito em outros estudos (Cavalcanti, A. M. et al. 2007, Medeiros, M. S. et al. 2007, Llibre, J. M. et al. 2008, Varella, R. B. et al. 2008, Di Vincenzo, P. et al. 2010, Munerato, P. et al. 2010), a mutação K103N, foi a mais frequentemente encontrada entre os pacientes com falha terapêutica aos ITRNNs, na presente casuística. Essa mutação foi detectada em 76,8% das amostras do subtipo B e

em 50% do subtipo não B do HIV-1. A mutação K103N provoca resistência de alto nível a nevirapina e ao efavirenz. Por si só ela não tem efeito na susceptibilidade à etravirina (ETV). No entanto, quando surge conjuntamente com as mutações L100I e K101P tem efeito sinérgico na redução da susceptibilidade à ETV (Stanford 2010). A mutação K103N em combinação com a L100I provoca alto nível de resistência à NVP, DLV e EFV e diminuição da susceptibilidade à ETV de 10 a 20 vezes. A associação de K103N e L100I foi encontrada em 11% dos 126 pacientes, sendo 9% entre as amostras do subtipo B e 12,6% entre as amostras dos subtipos não B.

Estudo realizado em 2009, pela Rede Nacional de Vigilância de Resistência a Drogas (BResNet HIV) alertou para um aumento significativo na detecção da mutação K103N, em pacientes virgens de tratamento (resistência primária) passando de 0,2%, em 2002, para 3,3% em 2009 (Brindeiro, R. M. et al. 2003, Inocencio, L. A. et al. 2009). De forma semelhante ao encontrado no presente estudo, outras pesquisas, em diferentes regiões do Brasil, evidenciaram que a mutação mais frequentemente detectada, entre os pacientes com falência virológica aos ITRNNS, foi a K103N (Cerqueira, D. M. et al. 2004, Couto-Fernandez, J. C. et al. 2005, Machado, D. M. et al. 2005, Cavalcanti, A. M. et al. 2007, Medeiros, M. S. et al. 2007, Varella, R. B. et al. 2008, Almeida, F. J. et al. 2009, Cardoso, L. P. & Stefani, M. M. 2009, Munerato, P. et al. 2010). A maior prevalência de K103N pode significar um risco em longo prazo para o uso de ITRNNS nos esquemas antirretrovirais de primeira linha e, provavelmente, reflete o uso generalizado do efavirenz no Brasil (Inocência, L. A. et al. 2009).

No presente estudo, a mutação L100I foi evidenciada em 18 dos 126 (14,3%) pacientes, sendo 13 entre as 99 amostras do subtipo B (13,1%), e três entre as 16 amostras (18,8%) do subtipo não B. A mutação L100I ocorre geralmente em combinação com K103N e P225H. Ela isoladamente provoca resistência intermediária à NVP e EFV, bem como redução na susceptibilidade à ETV de duas a quatro vezes. Em contrapartida a mutação L100I aumenta a susceptibilidade ao AZT e TDF (Stanford 2010).

A segunda mutação mais frequente, no presente estudo, foi encontrada no códon 225. A mutação P225H aumenta a resistência ao efavirenz (EFV) quando presente em associação com K103N, mas não está relacionada a resistência à nevirapina (NVP) ou à etravirina (ETV) (Stanford 2010). A mutação 108I foi evidenciada em 19 dos 126 (15,1%)

pacientes, sendo em 14 dos 99 (14,1%) pacientes do subtipo B e em um paciente dos 16 (6,3%) dos subtipos não B do HIV-1. Essa mutação provoca discreta redução na susceptibilidade de cada um dos ITRNNs, exceto à ETV, à qual não afeta a susceptibilidade. Ocasionalmente, ocorre na ausência de terapia com ITRNNs (Stanford 2010).

Uma importante mutação de resistência aos ITRNNs, encontrada no presente estudo, foi a Y181C, detectada em 12 dos 126 pacientes (9,5%), dois quais, oito pacientes infectados pelo subtipo B (8,1%) e dois pacientes com subtipo não B do HIV-1 (12,5%). Essa mutação causa resistência de alto nível para NVP, resistência de baixo nível para EFV, reduz a susceptibilidade à ETV de 5 a 15 vezes e fornece a base para o desenvolvimento de mutações de resistência a níveis mais elevados para ETV. A mutação Y181C aumenta a susceptibilidade ao AZT e ao TDF (Stanford 2010). A mutação M230L foi detectada em sete (7,1%) dos 99 infectados pelo subtipo B e em um paciente dos 16 pacientes com o subtipo não B (6,3%). A presença dessa mutação está associada com resistência de intermediária para alto nível para cada um dos ITRNNs, reduzindo a susceptibilidade de ETV em cerca de 3-10 vezes (Bennett, D. E. et al. 2009, Rhee, S. Y. et al. 2009).

Estima-se que a mutação V179D ocorra em, aproximadamente, 1% das pessoas não tratadas e reduza a suscetibilidade de cada ITRNN por cerca de duas vezes. A combinação de K103R e V179D reduz a susceptibilidade da NVP e EFV em cerca de 15 vezes mas o efeito desta combinação na ETV não é conhecido. Neste estudo, essa mutação foi detectada em um paciente dos 16 (6,3%) infectados pelo subtipo não B. A mutação 179D isolada foi associada com uma pequena diminuição da resposta à ETV nos estudos DUET (Lazzarin, A. et al. 2007, Madruga, J. V. et al. 2007).

As mutações no códon 101, detectadas no presente estudo, de importância para resistência aos ITRNNs, foram a K101E (6,3%) e a K101P (3,2%). A mutação K101E provoca resistência intermediária à NVP e resistência de baixo nível para EFV e ETV. A mutação K101P por si só reduz a susceptibilidade à ETV em seis vezes e quando associada com a K103N, causa resistência de alto nível para NVP e para o EFV. Neste estudo ela apareceu isoladamente em um paciente do subtipo B e em associação com a mutação K103N em também apenas um paciente do subtipo não B. A mutação Y188L foi

detectada em 5,6% das amostras examinadas, sendo responsável por alto nível de resistência à NVP, ao EFV e resistência de baixo nível para ETV (Stanford 2010).

Quando da realização da presente pesquisa, a etravirina ainda não havia sido incorporada ao arsenal terapêutico na rede pública e nenhum dos pacientes havia feito uso dessa droga. Por ocasião da coleta de dados, também não se dispunha de resultados quanto ao perfil de resistência da etravirina na população estudada. Uma das propostas do presente estudo foi, então, avaliar os perfis mutacionais para essa droga, utilizando os parâmetros do Algoritmo Brasileiro e do Algoritmo de Stanford. Interessante notar as diferenças encontradas nesses dois algoritmos. Uma das dificuldades da comparação é a diferença no número de categorias nos dois algoritmos. Enquanto o algoritmo brasileiro trabalha com três categorias (sensível, intermediário e resistente) o algoritmo de Stanford trabalha com cinco categorias escalonadas entre sensível e resistente (ver em material e método). Outro aspecto é que no Algoritmo de Stanford são atribuídos escores para cada mutação, gerando pesos diferentes, conforme a combinação das mutações encontradas. Além do mais, como bem explicitado nos resultados dos exames na RENAGENO, as regras para interpretação das mutações mudam na medida em que novos conhecimentos são incorporados. É um processo dinâmico e as regras têm sido atualizadas conforme o aparecimento de evidências que vinculam mutações com capacidade de causar resistência aos antirretrovirais (Johnson, V. A. et al. 2009).

No presente estudo, de acordo com o Algoritmo de Stanford (versão abril 2010), 17,5% dos pacientes, embora nunca tivessem usado etravirina, apresentavam perfil de resistência intermediária ou alta a essa droga. Se considerarmos apenas as amostras que apresentaram alta resistência pelos critérios Stanford, a prevalência de resistência à ETV seria de 2,4% (3/126). De acordo com o Algoritmo Brasileiro, 7,9% (10/126) dos pacientes teriam resistência à etravirina, sendo que esse percentual passaria para 35,0% se fossem computados os casos de resistência intermediária. Estas diferenças poderiam ser explicadas, pelo menos em parte, pela diferença de pesos nos valores das mutações entre os dois algoritmos. As mutações mais frequentemente observadas, nos casos divergentes, foram em ordem decrescente (isoladamente ou em diferentes associações): K103N, G190S, Y181C, V108I, K101E/P, Y188L, M230L, A98G/S, V179I, V106I, P225H e L100I. Apenas três delas são consideradas mutações maiores para resistência à etravirina no Algoritmo Stanford: Y181C/I/V, K101P e L100I. A mutação Y188L

considerada como tendo peso 20, na versão 6.0.7 (28/12/2009) teve seu peso reduzido para 10 na versão atual (versão 6.0.8., 22/04/2010). As mutações A98S, K103N, V108I, V179I e P225H não mais fazem parte da lista das mutações que conferem resistência à ETV pelo algoritmo Stanford, embora tenham feito parte deste em versões anteriores (Johnson, V. A. et al. 2009, Stanford 2010).

Comparações entre os percentuais de resistência genotípica à ETV, descritos em diferentes estudos devem ser feitas com cuidado. Deve-se considerar, inicialmente, o perfil de exposição aos antirretrovirais da população analisada e quais os critérios de resistência que foram adotados. Ao contrário dos outros ITRNNs, que apresentam baixa barreira genética, para que ocorra resistência completa à ETV, várias mutações precisam ser acumuladas. Além disso, o grau de resistência conferida por cada mutação difere (Llibre, J. M. et al. 2009). Existem várias listas com escores para mutação. Pelo menos três delas foram validadas com o grau de resistência observado na comparação fenotípica com a resposta clínica, nos estudos DUET (Lazzarin, A. et al. 2007, Madruga, J. V. et al. 2007), havendo alta concordância entre elas (Llibre, J. M. et al. 2009).

Estudo conduzido em São Paulo, envolvendo 2.472 pacientes atendidos em serviço de referência para HIV/AIDS, submetidos à genotipagem por falha virológica, entre 2002 e 2006, evidenciou mutações de resistência aos ITRNNs (NVP ou EFV) em 62,5% das amostras analisadas. Os autores avaliaram o potencial de reação cruzada à ETV e identificaram que 3,0% dos pacientes apresentavam três ou mais mutações de resistência à essa droga (Munerato, P. et al. 2010). Embora o percentual de resistência aos ITRNNs, na nossa casuística tenha sido menor (28%) do que o encontrado em São Paulo, o percentual de pacientes com alta resistência, pelo Algorítmico de Stanford, foi similar (2,4%)

Estudo conduzido na Espanha, entre 1998 e 2006, em 4981 amostras de pacientes com falha terapêutica, evidenciou que 31,8% das amostras apresentavam mutações de resistência à NVP e ao EFV. Resistência intermediária à ETV foi evidenciada em 26,3% das amostras. Em contrapartida, 4,8% das amostras analisadas eram compatíveis com perfil mutacional de alto risco de resistência à ETV (Llibre, J. M. et al. 2008). Estudo conduzido na Itália, em amostras obtidas de 2955 pacientes, com falha terapêutica na vigência de esquema contendo NVP ou EFV, evidenciou a presença de pelo menos três

mutações associadas à ETV em 9,8% dos casos (Di Vincenzo, P. et al. 2010). Possivelmente, maiores percentuais de alta resistência às ETV, no estudo italiano, em relação aos resultados descritos em outros estudos (Libre JM et al, 2008; Munerato P et al, 2010), incluindo o nosso, deve-se ao critério de inclusão no estudo italiano. Nesse último estudo, os pacientes deveriam estar em uso de NVP ou EFV, quando da coleta de amostras para genotipagem (Di Vincenzo, P. et al. 2010).

Uma questão relevante diz respeito ao impacto clínico desses achados laboratoriais. Embora a ETV seja uma droga nova, que ainda não faça parte do arsenal terapêutico na maioria dos países, alguns estudos foram desenvolvidos para avaliar os preditores da resposta virológica à etravirina na prática clínica, utilizando diferentes algorítmicos, com resultados nem sempre concordantes (Cotte, L. et al. 2009, Harris, M. et al. 2009, Palter, D. P. et al. 2009, Schiller, D. S. & Youssef-Bessler M. 2009, Kiertiburanakul, S. et al. 2010, Marcelin, A. G. et al. 2010, Vingerhoets, J. et al. 2010). O presente estudo não foi delineado para avaliar impacto clínico dos perfis mutacionais de resistência à etravirina, já que essa droga ainda não fazia parte da rotina de tratamento na rede pública, no Brasil. De forma bastante simplificada foram investigados apenas alguns potenciais fatores sócio-demográficos ou clínicos que pudessem prever a presença de mutações de resistência à etravirina, entre os pacientes com resistência genotípica aos outros ITRNNs. Possivelmente uma das limitações do presente estudo foi não ter avaliado o tempo total de exposição à NVP ou ao EFV, o número de ITRNNs recebido, bem como o tempo de uso inadequado dessas drogas, isto é, a manutenção de um esquema falhado, por tempo prolongado, favorecendo o acúmulo de mutações.

O presente estudo foi estruturado tendo por base a análise dos resultados de genotipagem e de prontuários clínicos. Uma das limitações em se trabalhar com dados secundários é o potencial de erros advindos da omissão ou do preenchimento incorreto em relação ao histórico de exposição aos antirretrovirais tais como; tipo de drogas, tempo de uso e tempo decorrido entre a suspensão e a genotipagem. A ausência de ITRNNs no último esquema terapêutico poderia, ainda, contribuir para uma subestimativa dos percentuais de mutação aos ITRNNs, incluindo à ETV, na população estudada. Embora se deva considerar as limitações de análise de dados secundários, o presente estudo possibilitou estabelecer uma linha de base para o perfil de mutações, em pacientes multi-expostos a drogas antirretrovirais e com falha terapêutica à NVP e EFV, no principal

serviço de referência para HIV/aids, em Goiás. Nessa população, onde potencialmente a ETV poderá fazer parte do arsenal terapêutico de resgate, foi evidenciada uma baixa prevalência de mutações que conferem alta resistência, entretanto quase um terço dos pacientes apresentava mutações potencialmente associadas à resistência desse novo ITRNN.

7. CONCLUSÕES

Entre os pacientes com falha terapêutica aos antirretrovirais, submetidos a exame de genotipagem para o HIV-1, na rotina clínica do principal serviço de referência de Goiás, cerca de 30% do total e 100% da amostra apresentavam vírus resistentes à nevirapina e ao efavirenz, considerados ITRNNs de primeira geração.

Pacientes com resistência secundária aos ITRNNs de primeira geração apresentavam história de exposição a vários esquemas terapêuticos prévios, por longos períodos. Mutações de resistência associadas à NVP e ao EFV foram detectadas mesmo na ausência dessas drogas, no último esquema terapêutico, indicando potencial de acúmulo de mutações.

A maioria das amostras genotipadas era do subtipo B do HIV-1. Os outros subtipos (F1, C, e formas recombinantes BF1) representavam menos que 15% do total de amostras analisadas.

Foram detectadas mutações em oito códons, potencialmente, associadas com perda de sensibilidade à etravirina (ETV): 98, 100, 101, 106, 181, 188, 190 e 230. Entre as mutações classificadas como principais, para a resistência à etravirina (ETV), as mais frequentes foram: L100I, K101P, Y181C, M230L. Mutações acessórias para ETV encontradas nas amostras analisadas foram: K101E, Y188L.

Não foram identificados fatores clínicos ou laboratoriais inespecíficos que pudessem prever a presença de resistência à ETV, reforçando a indicação de testes de resistência para orientar a escolha terapêutica de resgate, para paciente multi-experimentados.

Padrão de resistência intermediária para ETV foi evidenciado em 27,0% e 15,1% das amostras, segundo o com algoritmo brasileiro e o de Stanford, respectivamente.

A prevalência de resistência à ETV, de acordo com o algoritmo brasileiro foi de 7,9% (IC95% 3,9-14,1). A prevalência de alto grau de resistência para a ETV, pelos critérios de Stanford, foi 2,4% (IC95% 0,5-6,8).

Alto grau de resistência cruzada à ETV foi pouco comum, sugerindo que essa droga possa ser útil em pacientes que tiveram falha terapêutica com ITRNNs de primeira linha.

8. REFERÊNCIAS DA LITERATURA

Acioli Lins J. B. 2005. Genotypic diversity of HIV-1 in mothers with HIV/AIDS and children/adolescents with HIV/AIDS from Goiânia-Go. *Dissertação de mestrado* Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás Disponível em 01-07-2010:
http://www.iptsp.ufg.br/posstrictosensu/?id_pagina=6068&site_id=58

Alcântara K. C., Pereira G. A., Albuquerque M., Stefani M. M. 2009. Seroreversion in children born to HIV-positive and AIDS mothers from Central West Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 103: 620-626.

Almeida F. J., Berezin E. N., Rodrigues R., Safadi M. A., Arnoni M. V., Oliveira C., Brigido L. F. 2009. Diversity and prevalence of antiretroviral genotypic resistance mutations among HIV-1-infected children. *J Pediatr (Rio J)* 85: 104-109.

Antinori A., Zaccarelli M., Cingolani A., Forbici F., Rizzo M. G., Trotta M. P., Di Giambenedetto S., Narciso P., Ammassari A., Girardi E., De Luca A., Perno C. F. 2002. Cross-resistance among nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors limits recycling efavirenz after nevirapine failure. *AIDS Res Hum Retroviruses* 18: 835-838.

Balzarini J. 2004. Current status of the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors of human immunodeficiency virus type 1. *Curr Top Med Chem* 4: 921-944.

Barre-Sinoussi F. 1996. HIV as the cause of AIDS. *Lancet* 348: 31-35.

Barreto C. C., Nishyia A., Araujo L. V., Ferreira J. E., Busch M. P., Sabino E. C. 2006. Trends in antiretroviral drug resistance and clade distributions among HIV-1--infected blood donors in Sao Paulo, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 41: 338-341.

Baxter J. D., 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., Merigan T. C. 2000. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS* 14: F83-93.

Bennett D. E., Bertagnolio S., Sutherland D., Gilks C. F. 2008a. The World Health Organization's global strategy for prevention and assessment of HIV drug resistance. *Antivir Ther* 13 Suppl 2: 1-13.

Bennett D. E., Camacho R. J., Otelea D., Kuritzkes D. R., Fleury H., Kiuchi M., Heneine W., Kantor R., Jordan M. R., Schapiro J. M., Vandamme A. M., Sandstrom P., Boucher C. A., van de Vijver D., Rhee S. Y., Liu T. F., Pillay D., Shafer R. W. 2009. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *PLoS One* 4: e4724.

Bennett D. E., Myatt M., Bertagnolio S., Sutherland D., Gilks C. F. 2008b. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment. *Antivir Ther* 13 Suppl 2: 25-36.

Boily M. C., Baggaley R. F., Wang L., Masse B., White R. G., Hayes R. J., Alary M. 2009. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis* 9: 118-129.

Bongertz V., Bou-Habib D. C., Brigido L. F., Caseiro M., Chequer P. J., Couto-Fernandez J. C., Ferreira P. C., Galvao-Castro B., Greco D., Guimaraes M. L., Linhares de Carvalho M. I., Morgado M. G., Oliveira C. A., Osmanov S., Ramos C. A., Rossini M., Sabino E., Tanuri A., Ueda M. 2000. HIV-1 diversity in Brazil: genetic, biologic, and immunologic characterization of HIV-1 strains in three potential HIV vaccine evaluation sites. Brazilian Network for HIV Isolation and Characterization. *J Acquir Immune Defic Syndr* 23: 184-193.

Brenner B. G. 2007. Resistance and viral subtypes: how important are the differences and why do they occur? *Curr Opin HIV AIDS* 2: 94-102.

Brigido L. F., Franco H. M., Custodio R. M., Oliveira C. A., JL P. F., Eira M., Bergel F., Araujo F., Carneiro J. R., Rodrigues R. 2005. Molecular characteristics of HIV type 1 circulating in Sao Paulo, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 21: 673-682.

Brigido S. A. 2009. Special segment: soft tissue matrices--soft-tissue augmentation of the foot and ankle using an acellular regenerative tissue scaffold. *Foot Ankle Spec* 2: 240-244.

Brindeiro R. M., Diaz R. S., Sabino E. C., Morgado M. G., Pires I. L., Brigido L., Dantas M. C., Barreira D., Teixeira P. R., Tanuri A. 2003. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BResNet): a survey of chronically infected individuals. *AIDS* 17: 1063-1069.

Brito A. M., Castilho E. A., Szwarcwald C. L. 2001. [AIDS and HIV infection in Brazil: a multifaceted epidemic]. *Rev Soc Bras Med Trop* 34: 207-217.

Brito A. M., Castilho E. A., Szwarcwald C. L. 2005. Regional patterns of the temporal evolution of the AIDS epidemic in Brazil following the introduction of antiretroviral therapy. *Braz J Infect Dis* 9: 9-19.

Buonaguro L., Tornesello M. L., Buonaguro F. M. 2007. Human immunodeficiency virus type 1 subtype distribution in the worldwide epidemic: pathogenetic and therapeutic implications. *J Virol* 81: 10209-10219.

Bustamante-Teixeira M. T., Faerstein E., Latorre Mdo R. 2002. [Survival analysis techniques]. *Cad Saude Publica* 18: 579-594.

Campiani G., Ramunno A., Maga G., Nacci V., Fattorusso C., Catalanotti B., Morelli E., Novellino E. 2002. Non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase (RT) inhibitors: past, present, and future perspectives. *Curr Pharm Des* 8: 615-657.

Cardoso A. J., Griep R. H., Carvalho H. B., Barros A., Silva S. B., Remien R. H. 2007. [HIV infection among pregnant women attended in testing and counseling centers for AIDS]. *Rev Saude Publica* 41 Suppl 2: 101-108.

Cardoso L. P., Pereira G. A., Viegas A. A., Schmaltz L. E., Stefani M. M. 2010. HIV-1 primary and secondary antiretroviral drug resistance and genetic diversity among pregnant women from central Brazil. *J Med Virol* 82: 351-357.

Cardoso L. P., Stefani M. M. 2009. High level of multidrug resistance mutations in HIV type 1 pol gene and resistance-associated mutations to enfuvirtide (T-20) among antiretroviral-experienced patients from central Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 25: 943-950.

Carr J. K. 2006. Viral diversity as a challenge to HIV-1 vaccine development. *Curr Opin HIV AIDS* 1: 294-300.

Caseiro M. M., Golega A. A., Etzel A., Diaz R. S. 2008. Characterization of virologic failure after an initially successful 48-week course of antiretroviral therapy in HIV/AIDS outpatients treated in Santos, Brazil. *Braz J Infect Dis* 12: 162-166.

Castilho E. A., Bastos F. I., Scwarzwald C. L., Fonseca M. G. 2000. [AIDS in Brazil: a changing epidemic]. *Cad Saude Publica* 16: 4-5.

Cavalcanti A. M., Lacerda H. R., Brito A. M., Pereira S., Medeiros D., Oliveira S. 2007. 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* 102: 785-792.

CDC 1981. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 30: 305-308.

CDC 1986. Atualização tendências atuais: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - Estados Unidos. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 35: 757-760,765-756.

CDC 2005. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *Centers for Diseases Control and Prevention - CDC. Updated U.S. 54(RR09): 1-17.*

CDC 2008. DST-Aids. MS/SVS/PN-DST/AIDS. *Brazilian Ministry of Health. Epidemiological bulletin . DST-Aids. MS/SVS/PN-DST/AIDS 2008, ano V nº 01. nº 01:* CDC.MMWR 1994. Zidovudine for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 43: 285-287.

Ceccherini-Silberstein F., Svicher V., Sing T., Artese A., Santoro M. M., Forbici F., Bertoli A., Alcaro S., Palamara G., d'Arminio Monforte A., Balzarini J., Antinori A., Lengauer T., Perno C. F. 2007. Characterization and structural analysis of novel mutations in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase involved in the regulation of resistance to nonnucleoside inhibitors. *J Virol* 81: 11507-11519.

Cerqueira D. M., Amorim R. M., Silva R. R., Camara G. N., Brigido M. M., Martins C. R. 2004. Antiretroviral resistance and genetic diversity of human immunodeficiency virus type 1 isolates from the Federal District, Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99: 877-882.

Connor E. M., Sperling R. S., Gelber R., Kiselev P., Scott G., O'Sullivan M. J., VanDyke R., Bey M., Shearer W., Jacobson R. L., et al. 1994. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 331: 1173-1180.

Cotte L., Trabaud M. A., Tardy J. C., Brochier C., Gilibert R. P., Mialhes P., Trepo C., Andre P. 2009. Prediction of the virological response to etravirine in clinical practice: Comparison of three genotype algorithms. *J Med Virol* 81: 672-677.

Couto-Fernandez J. C., Silva-de-Jesus C., Veloso V. G., Rachid M., Gracie R. S., Chequer-Fernandez S. L., Oliveira S. M., Arakaki-Sanchez D., Chequer P. J., Morgado M. G. 2005. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) genotyping in Rio de Janeiro, Brazil: assessing subtype and drug-resistance associated mutations in HIV-1 infected individuals failing highly active antiretroviral therapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 100: 73-78.

Cressey T. R., Jourdain G., Lallemand M. J., Kunkeaw S., Jackson J. B., Musoke P., Capparelli E., Mirochnick M. 2005. Persistence of nevirapine exposure during the postpartum period after intrapartum single-dose nevirapine in addition to zidovudine prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 38: 283-288.

Cunico W., Gomes C. R. B., Vellasco Junior W. T. 2008. HIV – Highlights In Drug Research. *Quim. Nova* 31: 2111-2117.

Detels R., Munoz A., McFarlane G., Kingsley L. A., Margolick J. B., Giorgi J., Schragar L. K., Phair J. P. 1998. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. *JAMA* 280: 1497-1503.

Di Vincenzo P., Rusconi S., Adorni F., Vitiello P., Maggiolo F., Francisci D., Di Biagio A., Monno L., Antinori A., Boeri E., Punzi G., Perno C. F., Callegaro A., Bruzzone B., Zazzi M. 2010. Prevalence of mutations and determinants of genotypic resistance to etravirine (TMC125) in a large Italian resistance database (ARCA)dagger. *HIV Med Vol. 11* , N. 8, Set. 2010, pp. 530-534

Dias C. F., Nunes C. C., Freitas I. O., Lamego I. S., Oliveira I. M., Gilli S., Rodrigues R., Brigido L. F. 2009. High prevalence and association of HIV-1 non-B subtype with specific sexual transmission risk among antiretroviral naive patients in Porto Alegre, RS, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 51: 191-196.

Diaz R. S. 2006. Guidelines for the management of antiretroviral resistance testing in HIV-infected patients. *Abbott*.

Domingo P. 2009. [Introduction. Etravirine: a new standard of potency and safety among non-nucleoside analogues]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 27 Suppl 2: 1.

Dourado I., Veras M. A., Barreira D., de Brito A. M. 2006. [AIDS epidemic trends after the introduction of antiretroviral therapy in Brazil]. *Rev Saude Publica* 40 Suppl: 9-17.

Dunn D. T., Newell M. L., Mayaux M. J., Kind C., Hutto C., Goedert J. J., Andiman W. 1994. Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1: a review of prospective studies. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Studies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 7: 1064-1066.

Durant J., Clevenbergh P., Halfon P., Delgiudice P., Porsin S., Simonet P., Montagne N., Boucher C. A., Schapiro J. M., Dellamonica P. 1999. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 353: 2195-2199.

Eshleman S. H., Guay L. A., Mwatha A., Cunningham S. P., Brown E. R., Musoke P., Mmiro F., Jackson J. B. 2004. Comparison of nevirapine (NVP) resistance in Ugandan women 7 days vs. 6-8 weeks after single-dose nvp prophylaxis: HIVNET 012. *AIDS Res Hum Retroviruses* 20: 595-599.

Ferreira J. L., Thomaz M., Rodrigues R., Harrad D., Oliveira C. M., Oliveira C. A., Batista J. P., Ito T. S., Brigido L. F. 2008. Molecular characterisation of newly identified HIV-1 infections in Curitiba, Brazil: preponderance of clade C among males with recent infections. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 103: 800-808.

Flys T., Nissley D. V., Claasen C. W., Jones D., Shi C., Guay L. A., Musoke P., Mmiro F., Strathern J. N., Jackson J. B., Eshleman J. R., Eshleman S. H. 2005. Sensitive drug-resistance assays reveal long-term persistence of HIV-1 variants with the K103N nevirapine (NVP) resistance mutation in some women and infants after the administration of single-dose NVP: HIVNET 012. *J Infect Dis* 192: 24-29.

Flys T. S., Donnell D., Mwatha A., Nakabiito C., Musoke P., Mmiro F., Jackson J. B., Guay L. A., Eshleman S. H. 2007. Persistence of K103N-containing HIV-1 variants after single-dose nevirapine for prevention of HIV-1 mother-to-child transmission. *J Infect Dis* 195: 711-715.

Fonseca M. G., Bastos F. I. 2007. Twenty-five years of the AIDS epidemic in Brazil: principal epidemiological findings, 1980-2005. *Cad Saude Publica* 23 Suppl 3: S333-344.

Gadelha S. R., Shindo N., Cruz J. N., Morgado M. G., Galvao-Castro B. 2003. Molecular epidemiology of human immunodeficiency virus-1 in the state of Ceara, Northeast, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 98: 461-463.

Galvao-Castro B., Couto-Fernandez J. C., Mello M. A., Linhares-de-Carvalho M. I., Castello-Branco L. R., Bongertz V., Ferreira P. C., Morgado M., Sabino E., Tanuri A. 1996. A nationwide effort to systematically monitor HIV-1 diversity in Brazil: preliminary results. Brazilian Network for the HIV-1 Isolation and Characterization. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 91: 335-338.

Galvao J. 2002. Access to antiretroviral drugs in Brazil. *Lancet* 360: 1862-1865.

Gao F., Bailes E., Robertson D. L., Chen Y., Rodenburg C. M., Michael S. F., Cummins L. B., Arthur L. O., Peeters M., Shaw G. M., Sharp P. M., Hahn B. H. 1999. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* 397: 436-441.

Grotto R. M. T. & Pardini M. I. M. C. 2006. Molecular biology of the HIV-1 and genetics of human resistance to AIDS. *Arq Ciênc Saúde* 2006 jul-set;13(3):XX-XX

Guimarães M. L., Bastos F. I., Telles P. R., Galvao-Castro B., Diaz R. S., Bongertz V., Morgado M. G. 2001. Retrovirus infections in a sample of injecting drug users in Rio de Janeiro City, Brazil: prevalence of HIV-1 subtypes, and co-infection with HTLV-I/II. *J Clin Virol* 21: 143-151.

Hacker M. A., Kaida A., Hogg R. S., Bastos F. I. 2007. The first ten years: achievements and challenges of the Brazilian program of universal access to HIV/AIDS comprehensive management and care, 1996-2006. *Cad Saude Publica* 23 Suppl 3: S345-359.

Harrigan P. R., Mo T., Wynhoven B., Hirsch J., Brumme Z., McKenna P., Pattery T., Vingerhoets J., Bachelier L. T. 2005. Rare mutations at codon 103 of HIV-1 reverse transcriptase can confer resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 19: 549-554.

Harris M., Angel J. B., Baril J. G., Rachlis A., Trottier B. 2009. Canadian consensus guidelines for the optimal use of etravirine in the treatment of HIV-infected adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 20: e24-34.

Heeney J. L., Dalgleish A. G., Weiss R. A. 2006. Origins of HIV and the evolution of resistance to AIDS. *Science* 313: 462-466.

Horvath T., Madi B. C., Iuppa I. M., Kennedy G. E., Rutherford G., Read J. S. 2009. Interventions for preventing late postnatal mother-to-child transmission of HIV. *Cochrane Database Syst Rev* CD006734.

Hymes K. B., Cheung T., Greene J. B., Prose N. S., Marcus A., Ballard H., William D. C., Laubenstein L. J. 1981. Kaposi's sarcoma in homosexual men-a report of eight cases. *Lancet* 2: 598-600.

Inocência L. A., Pereira A. A., Sucupira M. C., Fernandez J. C., Jorge C. P., Souza D. F., Fink H. T., Diaz R. S., Becker I. M., Suffert T. A., Arruda M. B., Macedo O., Simao M. B., Tanuri A. 2009. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance: a survey of individuals recently diagnosed with HIV. *J Int AIDS Soc* 12: 20.

International Perinatal HIV Group 1999. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The International Perinatal HIV Group. *N Engl J Med* 340: 977-987.

João E. C., Cruz M. L., Menezes J. A., Matos H. J., Calvet G. A., d'Ippolito M. M., Salgado L. T., Silva S. S., Bazin G. R., Braga R. C. 2003. Vertical transmission of HIV in Rio de Janeiro, Brazil. *Aids* 17: 1853-1855.

Johnson J. A., Li J. F., Wei X., Lipscomb J., Irlbeck D., Craig C., Smith A., Bennett D. E., Monsour M., Sandstrom P., Lanier E. R., Heneine W. 2008. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naïve populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS Med* 5: e158.

Johnson V. A., Brun-Vezinet F., Clotet B., Gunthard H. F., Kuritzkes D. R., Pillay D., Schapiro J. M., Richman D. D. 2009. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2009. *Top HIV Med* 17: 138-145.

Joly V. & Yeni P. 2000. [Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors]. *Ann Med Interne* 151: 260-267.

Keele B. F., Van Heuverswyn F., Li Y., Bailes E., Takehisa J., Santiago M. L., Bibollet-Ruche F., Chen Y., Wain L. V., Liegeois F., Loul S., Ngole E. M., Bienvenue Y., Delaporte E., Brookfield J. F., Sharp P. M., Shaw G. M., Peeters M., Hahn B. H. 2006. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science* 313: 523-526.

Kiertiburanakul S., Wiboonchutikul S., Sukasem C., Chantratita W., Sungkanuparph S. 2010. Using of nevirapine is associated with intermediate and reduced response to etravirine among HIV-infected patients who experienced virologic failure in a resource-limited setting. *J Clin Virol* 47: 330-334.

Kilmarx P. H. 2009. Global epidemiology of HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 4: 240-246.

Kilsztajn S., Lopes E. S., do Carmo M. S., Rocha P. A. 2007. Improvement in survival among symptomatic AIDS patients by exposure category in Sao Paulo. *J Acquir Immune Defic Syndr* 45: 342-347.

Klimas N., Koneru A. O., Fletcher M. A. 2008. Overview of HIV.. *Psychosom Med* 70: 523-530.

Kourtis A. P., Lee F. K., Abrams E. J., Jamieson D. J., Bulterys M. 2006. Mother-to-child transmission of HIV-1: timing and implications for prevention. *Lancet Infect Dis* 6: 726-732.

Lapadula G., Calabresi A., Castelnovo F., Costarelli S., Quiros-Roldan E., Paraninfo G., Ceresoli F., Gargiulo F., Manca N., Carosi G., Torti C. 2008. Prevalence and risk factors for etravirine resistance among patients failing on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther* 13: 601-605.

Lazzarin A., Campbell T., Clotet B., Johnson M., Katlama C., Moll A., Towner W., Trottier B., Peeters M., Vingerhoets J., de Smedt G., Baeten B., Beets G., Sinha R., Woodfall B. 2007. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 370: 39-48.

Leal E. M. L., Janini L. M., Diaz R. S. 2008. Evolutionary dynamics of HIV-1 BF and CB recombinants and its parenteral counterparts in South America. *Retrovirology* 1:1-14, 2008. 1: 1-14.

Levi G. C., Vitoria M. A. 2002. Fighting against AIDS: the Brazilian experience. *Aids* 16: 2373-2383.

Little S. J., Holte S., Routy J. P., Daar E. S., Markowitz M., Collier A. C., Koup R. A., Mellors J. W., Connick E., Conway B., Kilby M., Wang L., Whitcomb J. M., Hellmann

N. S., Richman D. D. 2002. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 347: 385-394.

Liu T. F., Shafer R. W. 2006. Web resources for HIV type 1 genotypic-resistance test interpretation. *Clin Infect Dis* 42: 1608-1618.

Llibre J. M., Perez-Alvarez N. 2007. Hill A, Moyle G. Relative antiviral efficacy of ritonavir-boosted darunavir and ritonavir-boosted tipranavir vs. control protease inhibitor in the POWER and RESIST trials. *HIV Med* 2007; 8: 259-264

Llibre J. M., Santos J. R., Clotet B. 2009. [Etravirine: genetic barrier and resistance development]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 27 Suppl 2: 32-39.

Llibre J. M., Santos J. R., Puig T., Molto J., Ruiz L., Paredes R., Clotet B. 2008. Prevalence of etravirine-associated mutations in clinical samples with resistance to nevirapine and efavirenz. *J Antimicrob Chemother* 62: 909-913.

Machado D. M., Fernandes S. C., Succi R. C., Freire W. S., Pannuti C. S., Gouveia A. B., Levi J. E., Diaz R. S. 2005. Analysis of HIV- type 1 protease and reverse transcriptase in Brazilian children failing highly active antiretroviral therapy (HAART). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 47: 1-5.

Machado M. H., Paula Ael K., Aguiar Filho W. 2007. [Health work in MERCOSUR: a Brazilian approach.]. *Cad Saude Publica* 23 Suppl 2: S292-301.

Madruga J. V., Cahn P., Grinsztejn B., Haubrich R., Lalezari J., Mills A., Pialoux G., Wilkin T., Peeters M., Vingerhoets J., de Smedt G., Leopold L., Trefiglio R., Woodfall B. 2007. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 370: 29-38.

Malta M., Bastos F. I., da Silva C. M., Pereira G. F., Lucena F. F., Fonseca M. G., Strathdee S. A. 2009. Differential survival benefit of universal HAART access in Brazil: a nation-wide comparison of injecting drug users versus men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 52: 629-635.

Mann J. M. 1989. AIDS: A worldwide pandemic. In JDJ edited by Gottlieb M.S., Mildvan D., Pinching, A.J., Quinn T.C., John Wiley & Sons., *Current topics in AIDS*. p.

Marcelin A. G., Flandre P., Descamps D., Morand-Joubert L., Charpentier C., Izopet J., Traubaud M. A., Saoudin H., Delaugerre C., Tamalet C., Cottalorda J., Bouvier-Alias M., Bettinger D., Dos Santos G., Ruffault A., Alloui C., Henquell C., Rogez S., Barin F., Signori-Schmuck A., Vallet S., Masquelier B., Calvez V. 2010. Factors associated with virological response to etravirine in nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced HIV-1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 54: 72-77.

Marino C. G. G., El-Far F., Wey S. B., Medeiros E. A. S. 2001. Cut and Puncture Accidents Involving Health Care Workers Exposed to Biological Materials. *Braz J Infect Dis*. 5: 235-242.

Marins J. R., Jamal L. F., Chen S. Y., Barros M. B., Hudes E. S., Barbosa A. A., Chequer P., Teixeira P. R., Hearst N. 2003. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *Aids* 17: 1675-1682.

Martinez-Cajas J. L., Pai N. P., Klein M. B., Wainberg M. A. 2009. Differences in resistance mutations among HIV-1 non-subtype B infections: a systematic review of evidence (1996-2008). *J Int AIDS Soc* 12: 11.

Martinez-Cajas J. L., Wainberg M. A. 2008. Antiretroviral therapy : optimal sequencing of therapy to avoid resistance. *Drugs* 68: 43-72.

Martinson N. A., Morris L., Johnson J., Gray G. E., Pillay V., Ledwaba J., Dhlamini P., Cohen S., Puren A., Steyn J., Heneine W., McIntyre J. A. 2009. Women exposed to single-dose nevirapine in successive pregnancies: effectiveness and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *Aids* 23: 809-816.

Matida L. H., da Silva M. H., Tayra A., Succi R. C., Gianna M. C., Goncalves A., de Carvalho H. B., Hearst N. 2005. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in Sao Paulo State, Brazil: an update. *Aids* 19 Suppl 4: S37-41.

Medeiros M. S., Arruda E. A., Guerrant R. L., Brown C. C., Lima A. A. 2007. Impact of the number of failed therapeutic regimes on the development of resistance mutations to HIV-1 in northeast Brazil. *Braz J Infect Dis* 11: 451-455.

Meynard J. L., Vray M., Morand-Joubert L., Race E., Descamps D., Peytavin G., Matheron S., Lamotte C., Guiramand S., Costagliola D., Brun-Vezinet F., Clavel F., Girard P. M. 2002. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS* 16: 727-736.

Minuto J. J., Haubrich R. 2008. Etravirine: a second-generation NNRTI for treatment-experienced adults with resistant HIV-1 infection. *Futur HIV Ther* 2: 525-537.

Mocroft A., Ledergerber B., Katlama C., Kirk O., Reiss P., d'Arminio Monforte A., Knysz B., Dietrich M., Phillips A. N., Lundgren J. D. 2003. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 362: 22-29.

Morgado M. G., Guimaraes M. L., Galvao-Castro B. 2002. HIV-1 polymorphism: a challenge for vaccine development - a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97: 143-150.

Morgado M. G., Guimaraes M. L., Gripp C. B., Costa C. I., Neves I., Jr., Veloso V. G., Linhares-Carvalho M. I., Castello-Branco L. R., Bastos F. I., Kuiken C., Castilho E. A., Galvao-Castro B., Bongertz V. 1998. 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. Evandro Chagas Hospital AIDS Clinical Research Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 18: 488-494.

MS 2000. Epidemiological bulletin AIDS XIII. *SE* 48/99 A 22/00: 15-56.

MS 2008. Manual DST-Aids.

Disponível em: <http://www.aids.gov.br/assistencia/manualdst/item12.htm>. Acessado em.

MS 2009. Algoritmo Brasileiro. Versão 10 - Out/2009.
http://algoritmo.aids.gov.br/atualizacao_algoritmo/site//
<http://forrest.ime.usp.br:3001/resistencia>

MS 2010a. PN/DST/AIDS/SVS/MS.
 Disponível em: http://algoritmo.aids.gov.br/atualizacao_algoritmo/site. Acessado em.

MS 2010b. PNDST/AIDS.
 Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISD94061BAPTBRIE.htm>
<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISE77B47C8ITEMID407830E933704CB8AD2A79D0BC67BB4BPTBRIE.htm>. Acessado em.

MS 2010c. Programa Nacional de DST/Aids Rede Nacional de Laboratórios de Genotipagem.
 Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS1F16A8CFPTBRIE.htm>.

Munerato P., Sucupira M. C., Oliveros M. P., Janini L. M., de Souza D. F., Pereira A. A., Inocencio L. A., Diaz R. S. 2010. HIV type 1 antiretroviral resistance mutations in subtypes B, C, and F in the City of Sao Paulo, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 26: 265-273.

Mussi-Pinhata M. M., Kato C. M., Duarte G., Paschoini M. C., Bettiol H., Quintana S. M. 2003. Factors associated with vertical HIV transmission during two different time periods: the impact of zidovudine use on clinical practice at a Brazilian reference centre. *Int J STD AIDS* 14: 818-825.

Nemes M. I., Carvalho H. B., Souza M. F. 2004. Antiretroviral therapy adherence in Brazil. *Aids* 18 Suppl 3: S15-20.

Nogueira S. A., Abreu T., Oliveira R., Araujo L., Costa T., Andrade M., Garcia Psic M. F., Machado, Rodrigues K., Mercadante R., Fernandes I., Sapia M. C., Lambert J. S. 2001. Successful prevention of hiv transmission from mother to infant in Brazil using a multidisciplinary team approach. *Braz J Infect Dis* 5: 78-86.

Palella F. J., Jr., Delaney K. M., Moorman A. C., Loveless M. O., Fuhrer J., Satten G. A., Aschman D. J., Holmberg S. D. 1998. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 338: 853-860.

Palter D. P., Corbera E. F., Tiraboschi J. M. 2009. [Etravirine in highly treatment-experienced patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 27 Suppl 2: 6-11.

Parkin N. T., Schapiro J. M. 2004. Antiretroviral drug resistance in non-subtype B HIV-1, HIV-2 and SIV. *Antivir Ther* 9: 3-12.

Pedroso C., Queiroz A. T., Alcantara L. C., Drexler J. F., Diaz R. S., Weyll N., Brites C. 2007. High prevalence of primary antiretroviral resistance among HIV-1-infected adults and children in Bahia, a northeast state of Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 45: 251-253.

Pereira A. S. G., Stefani M. M. A., Araújo Filho J. A., Souza L. C. S., Stefani G. P., Martelli C. M. T. 2004. Human Immunodeficiency Virus Type 1 (Hiv-1) and Mycobacterium Leprae co-infection: Hiv-1 Subtypes and Clinical, Immunologic, and Histopathologic Profiles in a Brazilian Cohort. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 71: 679-684.

Pereira G. A., Stefani M. M., Martelli C. M., Turchi M. D., Siqueira E. M., Carneiro M. A., Martins R. M. 2006. Human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus co-infection and viral subtypes at an HIV testing center in Brazil. *J Med Virol* 78: 719-723.

Plantier J. C., Leoz M., Dickerson J. E., De Oliveira F., Cordonnier F., Lemee V., Damond F., Robertson D. L., Simon F. 2009. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med* 15: 871-872.

Poveda E., Garrido C., de Mendoza C., Corral A., Cobo J., Gonzalez-Lahoz J., Soriano V. 2007. Prevalence of etravirine (TMC-125) resistance mutations in HIV-infected patients with prior experience of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 60: 1409-1410.

Reis A. C., dos Santos E. M., da Cruz M. M. 2007. The AIDS mortality in Brazil: an exploratory study of its evolution. *Epidemiol. Serv. Saúde. vol. 16*: 195-120.

Ren J., Nichols C. E., Stamp A., Phillip P., Chamberlain P. P., Robert Ferris R., Kurt L., Weaver K. L., Short S. A., Stammers D. K. 2006. Structural insights into mechanisms of non-nucleoside drug resistance for HIV-1 reverse transcriptases mutated at codons 101 or 138. *FEBS Journal.* 273: 3850-3860.

Rhee S. Y., Fessel W. J., Liu T. F., Marlowe N. M., Rowland C. M., Rode R. A., Vandamme A. M., Van Laethem K., Brun-Vezinet F., Calvez V., Taylor J., Hurley L., Horberg M., Shafer R. W. 2009. Predictive value of HIV-1 genotypic resistance test interpretation algorithms. *J Infect Dis* 200: 453-463.

Rodrigues A. L., Jr., Ruffino-Netto A., de Castilho E. A. 2006. [Spatial distribution of M. tuberculosis-HIV coinfection in Sao Paulo State, Brazil, 1991-2001]. *Rev Saude Publica* 40: 265-270.

Sa-Filho D., Kallas E. G., Sanabani S., Sabino E., Sucupira M. C., Sanchez-Rosa A. C., Tescarollo G., Tomiyama H., Bassichetto K., Janini L. M., Diaz R. S. 2007. Characterization of the full-length human immunodeficiency virus-1 genome from recently infected subjects in Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 23: 1087-1094.

Sabino E. C., Delwart E., Lee T. H., Mayer A., Mullins J. I., Busch M. P. 1994. Identification of low-level contamination of blood as basis for detection of human immunodeficiency virus (HIV) DNA in anti-HIV-negative specimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 7: 853-859.

Sanabani S. S., Pastena E. R., Neto W. K., Martinez V. P., Sabino E. C. 2010. Characterization and frequency of a newly identified HIV-1 BF1 intersubtype circulating recombinant form in Sao Paulo, Brazil. *Virol J* 7: 74.

Santos A. F., Sousa T. M., Soares E. A., Sanabani S., Martinez A. M., Sprinz E., Silveira J., Sabino E. C., Tanuri A., Soares M. A. 2006. Characterization of a new circulating recombinant form comprising HIV-1 subtypes C and B in southern Brazil. *Aids* 20: 2011-2019.

Santos Gil Ide L. 2009. [Etravirine in special populations]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 27 Suppl 2: 40-45.

Schiller D. S., Youssef-Bessler M. 2009. Etravirine: a second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) active against NNRTI-resistant strains of HIV. *Clin Ther* 31: 692-704.

SES/GO 2010. Perfil Epidemiológico das DST/HIV/Aids no Estado de Goiás. *Secretaria de Estado da Saúde*

Shafer R. W. 2002. Genotypic testing for human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. *Clin Microbiol Rev* 15: 247-277.

Shafer R. W., Hertogs K., Zolopa A. R., Warford A., Bloor S., Betts B. J., Merigan T. C., Harrigan R., Larder B. A. 2001. High degree of interlaboratory reproducibility of human immunodeficiency virus type 1 protease and reverse transcriptase sequencing of plasma samples from heavily treated patients. *J Clin Microbiol* 39: 1522-1529.

Shafer R. W., Rhee S. Y., Bennett D. E. 2008. Consensus drug resistance mutations for epidemiological surveillance: basic principles and potential controversies. *Antivir Ther* 13 Suppl 2: 59-68.

Shafer R. W., Rhee S. Y., Pillay D., Miller V., Sandstrom P., Schapiro J. M., Kuritzkes D. R., Bennett D. 2007. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance. *AIDS* 21: 215-223.

Shafer R. W., Schapiro J. M. 2005. Drug resistance and antiretroviral drug development. *J Antimicrob Chemother* 55: 817-820.

Sharp P. M., Bailes E., Chaudhuri R. R., Rodenburg C. M., Santiago M. O., Hahn B. H. 2001. The origins of acquired immune deficiency syndrome viruses: where and when? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356: 867-876.

Signorini D. J. H. P., Codeço C. T., Carvalho M.S. e. a. 2005. Effect of sociodemographic and therapeutic procedures on survival of AIDS patients assisted in Brazilian outpatient clinic. *Rev Bras Epidemiol* 8: 253-261.

Soares E. A. J. M., Santos R. P., Pellegrini J. A., Eduardo Sprinz E., Amilcar Tanuri A., Soares M. A. 2003. Epidemiologic and Molecular Characterization of Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Southern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 34: 520-526.

Souza-Júnior P. R. B., Szwarcwald C. L., Barbosa Júnior A., Carvalho M. F., Castilho E. A. 2004. HIV infection during pregnancy: the Sentinel Surveillance Project, Brazil. *Rev Saude Publica*. 38: 764-772.

Sprinz E., Jeffman M. 2007. Emergence of protease resistance during simplification therapy with lopinavir/ritonavir alone. *HIV Clin Trials* 8: 105-106.

Stanford 2010. Algoritmo Stanford_ table updated on 2010-1-7. http://hivdb.stanford.edu/pages/documentPage/NNRTI_mutationClassification.html

Stanford U. 2010. Stanford University HIV Drug Resistance Database. Disponível em: http://hivdb6.stanford.edu/asi/deployed/xmlTools/rules_comments_hivdb.cgi?class=NNRT. Acessado em: Julho 2010.

Stefani M. M., Pereira G. A., Martelli C. M., Shindo N., Galvao-Castro B. 2000. Evidence of HIV-1 genetic diversity among pregnant women with AIDS or infected with HIV-1 in Central Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 23: 205-207.

Stefani M. M. A., Pereira G. A. S., Lins J. A. B., Alcântara K. C., Silveira A. A., Viegas A. A., Maya N. C., Mussi A. H. 2007. Triagem molecular extensiva mostra a diversidade genética do HIV-1 no Centro-Oeste Brasil. *Journal of Clinical Virology*. Vol. 39: 205-209.

Sturt A. S., Dokubo E. K., Sint T. T. 2010. Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ART-eligible pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD008440.

Sucupira M. C., Caseiro M. M., Alves K., Tescarollo G., Janini L. M., Sabino E. C., Castelo A., Page-Shafer K., Diaz R. S. 2007. High levels of primary antiretroviral resistance genotypic mutations and B/F recombinants in Santos, Brazil. *AIDS Patient Care STDS* 21: 116-128.

Szwarcwald C. L., Castilho E. A. 2000. [Estimated number of HIV-infected individuals aged 15-49 years in Brazil, 1998]. *Cad Saude Publica* 16: 135-141.

Taiwo B., Chaplin B., Penugonda S., Meloni S., Akanmu S., Gashau W., Idoko J., Adewole I., Murphy R., Kanki P. 2009. Suboptimal etravirine activity is common during failure of nevirapine-based combination antiretroviral therapy in a cohort infected with non-B subtype HIV-1. *Curr HIV Res* 8: 194-198.

Teixeira P. R., Vitoria M. A., Barcarolo J. 2004. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience. *Aids* 18 Suppl 3: S5-7.

Tess B. H., Rodrigues L. C., Newell M. L., Dunn D. T., Lago T. D. 1998. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. *AIDS*. 12: 513-520.

Tseng A., Macarthur R. D. 2010. Profile of etravirine for the treatment of HIV infection. *Ther Clin Risk Manag* 6: 49-58.

Tupinambas U., Ribeiro F. A., Aleixo A., Greco D. 2006. Treatment switch guided by HIV-1 genotyping in Brazil. *Braz J Infect Dis* 10: 82-88.

Tural C., Ruiz L., Holtzer C., Schapiro J., Viciano P., Gonzalez J., Domingo P., Boucher C., Rey-Joly C., Clotet B. 2002. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS* 16: 209-218.

Turchi M. D., Diaz R. S., Martelli C. M., Sabino E. C., Da Silva W. P., Filho O. F., Laranjeira R. R., Busch M. P., Castelo A. 2002. Genetic diversity and HIV-1 incidence estimation among cocaine users in Sao Paulo, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 30: 527-532.

Turchi M. D., Duarte Lda S., Martelli C. M. 2007. Mother-to-child transmission of HIV: risk factors and missed opportunities for prevention among pregnant women attending health services in Goiania, Goias State, Brazil. *Cad Saude Publica* 23 Suppl 3: S390-401.

Van Vaerenbergh K. 2001. Study of the impact of HIV genotypic drug resistance testing on therapy efficacy. *Verh K Acad Geneeskd Belg* 63: 447-473.

Varella R. B., Ferreira S. B., Castro M. B., Tavares M. D., Zalis M. G. 2008. Prevalence of resistance-associated mutations in human immunodeficiency virus type 1-positive individuals failing HAART in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis* 12: 380-384.

Veras N. M. C., Moraes D. S., Oliveira C. P., Cerqueira D. M., Fink H. T. K., Silva R. R., Martins C. R. F. 2007. Resistance of the human immunodeficiency virus type 1 to protease inhibitors in samples from Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal from 2002. *Com. Ciências Saúde* 18: 25-31.

Vingerhoets J., Azijn H., Fransen E., De Baere I., Smeulders L., Jochmans D., Andries K., Pauwels R., de Bethune M. P. 2005. TMC125 displays a high genetic barrier to the development of resistance: evidence from in vitro selection experiments. *J Virol* 79: 12773-12782.

Vingerhoets J., Peeters M., Azijn H., Tambuyzer L., Hoogstoel A., Nijs S., Béthune M.-P., Picchio G. 2008. An update of the list of NNRTI mutations associated with decreased virologic response to etravirine (ETV): multivariate analyses on the pooled DUET-1 and DUET-2 clinical trial data. 2008

Vingerhoets J., Tambuyzer L., Azijn H., Hoogstoel A., Nijs S., Peeters M., de Bethune M. P., De Smedt G., Woodfall B., Picchio G. 2010. Resistance profile of etravirine: combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies. *Aids* 24: 503-514.

Volmink J., Siegfried N. L., van der Merwe L., Brocklehurst P. 2007. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* CD003510.

Waleria-Aleixo A., Martins A. N., Arruda M. B., Brindeiro R. M., Da-Silva R. M., Nobre F. F., Greco D. B., Tanuri A. 2008. Drug resistance mutation profile and accumulation kinetics in human immunodeficiency virus-positive individuals infected with subtypes B and F failing highly active antiretroviral therapy are influenced by different viral codon usage patterns. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 4497-4502.

Wang C., Mitsuya Y., Gharizadeh B., Ronaghi M., Shafer R. W. 2007. Characterization of mutation spectra with ultra-deep pyrosequencing: application to HIV-1 drug resistance. *Genome Res* 17: 1195-1201.

WHO 2009. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. *Department of Health and Human Services (DHHS)*

WHO 2010. Outlook Report, 2010. *WHO, UNAIDS*.

Woodman Z., Williamson C. 2009. HIV molecular epidemiology: transmission and adaptation to human populations. *Curr Opin HIV AIDS* 4: 247-252.

Worobey M., Gemmel M., Teuwen D. E., Haselkorn T., Kunstman K., Bunce M., Muyembe J. J., Kabongo J. M., Kalengayi R. M., Van Marck E., Gilbert M. T., Wolinsky S. M. 2008. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature* 455: 661-664.

Yap S. H., Sheen C. W., Fahey J., Zanin M., Tyssen D., Lima V. D., Wynhoven B., Kuiper M., Sluis-Cremer N., Harrigan P. R., Tachedjian G. 2007. N348I in the connection domain of HIV-1 reverse transcriptase confers zidovudine and nevirapine resistance. *PLoS Med* 4: e335.

Yeni P. G., Hammer S. M., Carpenter C. C., Cooper D. A., Fischl M. A., Gatell J. M., Gazzard B. G., Hirsch M. S., Jacobsen D. M., Katzenstein D. A., Montaner J. S., Richman D. D., Saag M. S., Schechter M., Schooley R. T., Thompson M. A., Vella S., Volberding P. A. 2002. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 288: 222-235.

ANEXOS

Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa do HDT



Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad - HDT

PARECER CONSUBSTANCIADO

PROTOCOLO Nº 047/2009

PROJETO DE PESQUISA: *"Avaliação da resistência do HIV1 em população com falha terapêutica em goiás no período de janeiro de 2003 a Julho de 2009, com foco na resistência do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) à Nevirapina como preditor de resistência à Etravirina."*

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Marília Dalva Turchi

PESQUISADORES PARTICIPANTES: Boaventura Bras de Queiroz, Cristiano Noronha Lourenço, Luiz Carlos Silva Souza, Priscila Ribeiro Guimarães Pacheco.

INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL: IPTSP e HDT

CEP DE ORIGEM: Comitê de ética e Pesquisa do Hospital de Doenças Tropicais.

PARECER FINAL: Projeto de Pesquisa com adequada revisão da literatura e relevância científica.

O CEP manifesta-se por **APROVAR** o projeto de pesquisa nos termos em que está proposto.

Goiânia, 17 de novembro de 2009.

Agda O. S. Gonçalves
 Presidente do Comitê de Ética e Pesquisa do HDT

Drª Denise Milioli Ferreira
 Presidente do Comitê de ética e Pesquisa do HDT

Missão: Oferecer assistência especializada no atendimento de doenças infecciosas, dentro do contexto público visando a integralidade do paciente e promover o conhecimento científico.

Visão: Ser um serviço de excelência em diagnóstico, uma das referências institucionais no tratamento de saúde de doenças infecciosas, pautando-se pela alta responsabilidade diagnóstica e terapêutica.

Hospital Dr. Anuar Auad
 Av. Condição n.º 3556 Jardim Bela Vista - Goiânia-GO - Fone/Fax: (62) 3201-3675

Anexo 2 - Antirretrovirais, mecanismo de ação e mecanismo de resistência

Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRNs)	Zidovudina	AZTou ZDV	mar/87	Agem como derivados trifosfatados ativos incorporados na nascente do DNA viral interrompendo a síntese do DNA	1°.Mutações análogas de timidina promovem a excisão ATP e pirofosfato incorporada no terminal 2°.Os complexos M184 e Q151M Impedem a incorporação dos análogos de nucleosídeos
	Didanosina	DDI	out/91		
	Zalcitabina	DDC	jun/92		
	Estavudina	D4T	jun/94		
	Lamivudina	3TC	nov/95		
	Zidovudina+ Lamivudina	AZT ou ZDV + 3TC	set/97		
	Abacavir	ABC	dez/98		
	Zidovudina+Lamivudina +Abacavir	AZTou ZDV+3TC+ABC	nov/00		
	Entricitabina	ETC	jul/03		
Análogos de Nucleotídeos	Tenofovir	TDF	out/01	Semelhante aos ITRNs	A mutação K65R impede a incorporação do TDF no DNA. As mutações análogas da timidina associam-se com resistência cruzada ao TDF

Anexo 2 - Antirretrovirais, mecanismo de ação e mecanismo de resistência

Inibidores da TR Não Análogos de Nucleosídeos_ (ITRNNs)	Nevirapina	NVP	jun/96	Bloqueiam o bolso hidrofóbico da transcriptase reversa do HIV-1 e a polimerização do DNA viral. São inativos contra HIV-2	As mutações diminuem a afinidade do inibidor pela enzima TR
	Delavirdina	DLV	abr/97		
	Efavirenz	EFZ ou EFV	jul/98		
	Etravirina	ETV	jan/07		
Inibidores da Protease_ (IPs)	Saquinavir	SQV	dez/95	Estrutura derivada de substratos peptídicos naturais da protease do HIV-1, ligam-se ao sítio ativo da protease	As mutações diminuem a afinidade do inibidor pela enzima protease. Um alto nível de resistência requer acúmulo de mutações
	Ritonavir	RTV	mar/96		
	Indinavir	IDV	mar/96		
	Nelfinavir	NFV	mar/97		
	Amprenavir	APV	abr/99		
	Lopinavir/Ritonavir	LPV/r	set/00		
	Atazanavir	ATV	jun/03		
	Fosamprenavir	FPV	out/03		
	Tipranavir	TPV	mar/05		
	Darunavir	DRV	jun/06		
Inibidores de Entrada_ (IE)	Enfurvitide (T-20)_	EFV	mar/03	O aminoácido peptídico 36 derivado do domínio HR2 da glicoproteína 41 interfere com a fusão da membrana dependente da glicoproteína 41	As mutações afetam HR1, um domínio de glicoproteína 41 que interage com HR2 promovendo a fusão da membrana
	Inibidor de Fusão_ (IF)				

Anexo 2 - Antirretrovirais, mecanismo de ação e mecanismo de resistência

	Maraviroc_ Inibidor do Co receptor	MVC	Ag-2007	Impede a entrada do vírus nas células bloqueando o co-receptor CCR5. Age como um antagonista do CCR5 (uma proteína na superfície de alguns tipos de células do sistema imunológico).	O mecanismo dessa resistência parece estar relacionada às mudanças na gp120 e, principalmente, na região V3 que permite que o vírus reconheça o co-receptor CCR5 ligado ao MVC
Inibidor de Integrase_ (II)	Raltegravir	RGV	out/07	Bloqueia a enzima integrase no núcleo, que o vírus necessita para se multiplicar	Vírus com mutações no gene da integrase N155, Q148, ou Y143. N155 reduz a sensibilidade ao raltegravir cerca de dez vezes.

Anexo 3 - Antirretrovirais aprovados pelo FDA em 2010

Combinação de Produtos Multi- classe

Marca	Nome genérico	Nome Fabricante	Data de aprovação
Atripla	efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato	Bristol -Myers Squibb e Gilead Sciences	12- julho -06

Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITR Ns)

Marca	Nome genérico	Nome Fabricante	Data de aprovação
Combivir	lamivudina e zidovudina	GlaxoSmithKline	27 set - 97
Emtriva	emtricitabina, FTC	Gilead Sciences	02-Jul -03
Epivir	lamivudina, 3TC	GlaxoSmithKline	17-Nov -95
EPZICOM	abacavir e lamivudina	GlaxoSmithKline	02-ago -04
Hivid	dideoxycytidine zalcitabina , ddC (não comercializado)	Hoffmann -La Roche	19-Jun- 92
Retrovir	azidothymidine zidovudina , o AZT, AZT	GlaxoSmithKline	19 mar - 87
Trizivir	abacavir , zidovudina e lamivudina	GlaxoSmithKline	14-Nov- 00
Truvada	disoproxil fumarato de tenofovir e emtricitabina	Gilead Sciences , Inc.	02-ago -04
Videx CE	didanosina com revestimento entérico, ddI CE	Bristol Myers -Squibb	31-Out -00
Videx	dideoxyinosine didanosina , ddI	Bristol Myers -Squibb	09 de outubro - 91
Viread	tenofovir disoproxil fumarato, TDF	Gilead	26 de outubro -01
Zerit	estavudina, d4T	Bristol Myers -Squibb	24-Jun -94
Ziagen	sulfato de abacavir, ABC	GlaxoSmithKline	17-Dez -98

Inibidores da Transcriptase Reversa não Análogos de Nucleosídeos (ITR NNs)

Marca	Nome genérico	Nome Fabricante	Data de aprovação
Intelence	etravirina	Tibotec Therapeutics	18 jan -08
Rescriptor	delavirdina, DLV	Pfizer	4 -abr -97
Sustiva	efavirenz, EFV	Bristol Myers -Squibb	17-Set -98
Viramune	nevirapina, NVP	Boehringer Ingelheim	21-Jun- 96

Continuação do Anexo 3 - Antirretrovirais aprovados pelo FDA em 2010

Inibidores da protease (PIs)

Marca	Nome genérico	Nome Fabricante	Data de aprovação
Agenerase	amprenavir, APV	GlaxoSmithKline	15 abr - 99
Aptivus	tipranavir, TPV	Boehringer Ingelheim	22-jun- 05
Crixivan	indinavir, IDV,	Merck	13-Mar- 96
Fortovase	saquinavir (não comercializado)	Hoffmann -La Roche	07 de novembro - 97
Invirase	mesilato de saquinavir, SQV	Hoffmann -La Roche	6 -Dec -95
Kaletra	lopinavir e ritonavir, LPV / RTV	Abbott Laboratories	15 de setembro - 00
Lexiva	Cálcio Fosamprenavir , FOS APV -	GlaxoSmithKline	20 de outubro - 03
Norvir	ritonavir, RTV	Abbott Laboratories	1-Mar -96
Prezista	darunavir	Tibotec , Inc.	23-Jun- 06
Reyataz	sulfato de atazanavir , ATV	Bristol -Myers Squibb	20-jun- 03
Viracept	mesilato de nelfinavir, NFV	Agouron Farmacêutica	14-Mar -97

Inibidores da Fusão

Marca	Nome genérico	Nome Fabricante	Data de aprovação
Fuzeon	enfuvirtida , T -20	Hoffmann -La Roche & Trimeris	13-Mar- 03

Inibidores de entrada - antagonista do co-receptor CCR5 -

Marca	Nome genérico	Nome Fabricante	Data de aprovação
Selzentry	maraviroc	Pfizer	06 de agosto -07

Inibidores da HIV integrase transferência vertente

Marca	Nome genérico	Nome Fabricante	Data de aprovação
Isentress	raltegravir	Merck & Co. , Inc.	12 - Oct -07

Fonte:

<http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSactivities/ucm118915.htm> . Atualização: 06/01/2010

Anexo 4: Padrões mutacionais na Transcriptase Reversa, HIV-1 subtipo B (N=99)

Padrões mutacionais na Transcriptase Reversa	N
K103N	2
K101Q; K103N; M184V	1
108V; 210S/L; 211K; 214F; 103N	1
118G; 190A	1
118I/V; 184V; 103N/K	1
118I; 184V; 210W; 214F; 215Y/F; 98S; 103N; 108I	1
184V; 210F; 211K; 214F; 215F; 103S; 190A	1
184V; 211K; 214F; 215F; 101E; 103N; 198I; 225H	1
184V; 211K; 103N	1
184V; 211K; 103N; 225H	1
184V; 211K; 214F; 101N; 181C	1
184V; 211K; 214F; 103N	1
184V; 211K; 214F; 215F; 333E; 98G; 101Q; 103N	1
184V; 211Q; 103N; 108I/V; 225H	1
184V; 214F; 101Q; 103N; 225H	1
184V; 214F; 103N; 108I; 225H	1
184V; 214F; 103N; 225H	1
184V; 98S; 103N; 225H	1
184V; 214F; 215Y; 103N	1
211K; 214F; 103N	1
214F; 103N; 106I	1
41L; 67N; 118I; 210W; 214F; 215Y; 333E; 103N; 188L	1
41L; 184V; 214F; 215Y/S/N; 101P; 103N	1
41L; 44D/E; 67N; 74V; 118I; 184V; 208Y/H; 210W; 211K/R; 214F; 215Y; 219N/K; 103N; 106I; 108I/V; 230L	1
41L; 44D; 67N; 118I; 184I; 210W; 211K; 214F; 215Y; 101P; 179E; 188L	1
41L; 44D; 67N; 69N/T/D/A; 70R; 74I; 118I; 184V; 208Y; 210W; 211D; 214F; 215F; 219Q; 101E; 190C; 227Y/F	1
41L; 44D; 67N; 69N; 70R; 74I; 75A; 184V; 210Y/F; 211K; 214F; 215Y; 98S; 103N; 190A	1
41L; 44D; 67N; 74V; 118I; 184V; 210W; 211K; 215Y; 333E; 106I; 179I; 181C; 190A	1
41L; 44D; 69D; 184V; 210W; 211K; 214F; 215Y; 333E; 98S; 103N; 225H; 227L; 230L	1
41L; 44D; 69N; 74V; 118I; 184V; 210W; 211D; 214F; 215Y; 219R; 108I; 230L	1
41L; 44D; 74I; 184V; 210W; 214F; 215Y; 101E; 179I; 180V; 190A	1
41L; 67N; 118I; 210W; 211K; 214F; 215F; 103N; 179I	1
41L; 67N; 70R; 74I; 75I/M; 184V; 210W; 211K; 214F; 215Y; 219E; 333D; 103N; 225H	1
41L; 74I; 75L; 118I; 184V; 210S/F 211K; 214F; 215Y; 103N; 106I	1
65R; 115F; 184V; 211K; 214F; 100I; 103N	1

Anexo 4: Padrões mutacionais na Transcriptase Reversa, HIV-1 subtipo B (N=99)

Padrões mutacionais na Transcriptase Reversa	N
65R; 184V; 211K; 214F; 100I; 103N	1
65R; 70R; 75I; 151M; 211K; 214F; 101R; 179I; 181C	1
65R; 70T; 184V; 211V; 214F; 103N; 190A; 225H	1
67G; 69N; 70R; 184V; 214F; 215I; 219E; 190Q	1
67N; 69N/T; 70R; 75M; 184V; 215I/T/S/F; 219Q; 100I; 103N; 225H/P	1
67N; 69N; 70R; 184V; 214F; 215I/S/F; 219Q; 103N; 225H	1
67N; 69N; 70R; 75M; 184V; 211K; 214F; 215V; 219Q; 100I; 103N	1
67N; 70R; 184V; 211K; 214F; 215F; 219E; 103N	1
67N; 70R; 184V; 211K; 215Y; 219Q; 333E; 98S; 103N	1
67N; 70R; 184V; 214F; 103N	1
67N; 70R; 184V; 214F; 215Y; 219E; 333E; 103S; 109A	1
69N/S; 184V; 211Q; 214F; 215F; 333E; 98S; 103N; 230L	1
69N; 184V; 214F; 100I; 103N; 179I	1
69N; 214F; 101P; 103S	1
70N, 74V, 75T, 211K, 214F, 100I, 103N, 181C	1
70N; 74V; 115F; 184V; 214F; 103N; 179Q	1
74I; 75M; 118I; 184V; 219N; 190E	1
A62V,D67N,V75I,F77L,K103S,Y115F,F116Y,Q151M,M184I; G190A; K219Q	1
A62V; K103N; V106M; M184V	1
A62V; K65R; K101Q; Y181C; M184V; G190S	1
A62V; K65R; K70R; V75I; F116Y; Q151M; M184V; G190E	1
A62V; K65R; L100I; K103N; M184I	1
A62V; V75I; K103N; Y115F; F116Y; Q151M; M184V; T215Y	1
A98G, K103N, M184V, P225H	1
A98G; M184V; G190A; T215S/Y	1
D67N; K70R; K103N; M184V; K219E; P225H	1
D67N; K70R; K103N; M184V; T215F; K219E; M230L	1
D67N; K70R; K103N; V179E; M184V; L210W; T215Y; K219Q	1
D67N; T69N; K70R; K103N; M184V*; T215F*/S*; K219Q; P225H	1
E44D; K103N; V108I; M184V; P225H	1
E44D; K103N; V118I; M184V; T215Y; P225H; M230L	1
F77L; K103N; M184V; P225H	1
K101E; K103N; M184V	1
K101Q; K103N; V108I; M184V; K219R; P225H	1
K103N, M184V, T215Y	1
K103N; M184V	1
K103N; M184V; K219R; P225H	1
K103N; M184V; P225H	1
K103N; M184V; T215F/S	1
K103N; M184V; T215F; P225H	1
K103N; M184V; T215Y; P225H	1
K103N; M184V; Y188H/L	1

Anexo 4: Padrões mutacionais na Transcriptase Reversa, HIV-1 subtipo B (N=99)

Padrões mutacionais na Transcriptase Reversa	N
K103N; V108I; M184V*; M230L	1
K103N; V108I; M184V; T215Y	1
L100I; K103N; M184V; T215F	1
M184V; Y188H/L; T215S/Y	1
M41L, E44D, K103S, M184V, T215Y	1
M41L, E44D, A98G, K103N, V108I, M184V, L210W, T215Y	1
M41L, V75I, Y181C, T215D/Y	1
M41L; A62V; T69SG/SS; V75I; A98G; K103N; V108I; Y181C; L210W; T215C; P225H	1
M41L; A98G; K103N; V108V; L210W; T215Y	1
M41L; D67N; K101Q; Q190S; T125F	1
M41L; D67N; T69D; A98G; K103N; M184V; L210W; T215Y	1
M41L; E44D; D67N; T69D; L74V; L100I; K103N; V118I; M184V	1
M41L; E44D; D67N; T69N; V75M; K101Q; K101Q; K103N; M184V; T215Y; K219Q	1
M41L; E44D; D67N; V75M; K101E; V118I; M184V; H208Y; L210W; T215Y	1
M41L; K103N; M184N; L210W; T215Y; P225H	1
M41L; K103N; V108I; M184V; T215Y	1
M41L; L74V; L100I; K103N; M184V; T215Y	1
M41L; L74V; V75M; L100I; K103N; V108I; V118I; M184V; L210W	1
M41L; V75M; M184V; G190A; L210W; T215Y	1
T69D; K70R; K103N; Y181C; K219E	1
T69N; L100I; K103N; K219E	1

Anexo 5 - Padrões mutacionais na TR, HIV-1 subtipos não-B (n=16)

Padrões mutacionais	N
K103N; M184V; T215S/Y; P225H	1
184V; 211K; 214F; 215F; 190S; 230L	1
184V; 211K; 214F; 215N/T/Y/S; 103N	1
211K/R; 214F; 103N/K; 106I; 181C/Y	1
41L; 67N; 70R; 184V; 211K; 214F; 215Y; 219E; 103N; 225H	1
44D; 74I/L; 184V; 214F; 215F; 103S; 190A	1
67G; 69N/D; 70R; 74V; 211K; 214F; 215F; 219Q; 100I; 10IP; 188L; 190A	1
67N, 70R, 184V, 214F, 215I/T/S/F, 219Q, 101H, 188H, 190A	1
D67N; K70R; K101E; M184V; G190S	1
D67N; K70R; V75I; K101Q; K103N; M184V; G190A; T215Y	1
K65R; L100I; K103N; Y115F; M184V	1
M184V; Y188L	1
M41L; E44D; D67N; K70R; L100I; K103N; M184V; H208Y; L210W	1
M41L; K70R; V179D; M184V; Y188L	1
T69N; K70R; V108I; Y181C; M184V; T215F/S; K219E/Q	1

Anexo 6 – Formulário A para Solicitação de Exame de Genotipagem

 Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Programa Nacional de DST/Aids Sistema de Controle de Exames de Genotipagem – SISGENO		Formulário para Solicitação de Exame de Genotipagem Formulário A			
1. Instituição solicitante (carimbo padrão)					2. CNPJ
DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE					
3. Nome			4. Data de Nascimento	5. Sexo	
			/ /	Masculino ☐ Feminino ☐	
6. Cidade de nascimento			7. UF	8. Raça/Cor	
				☐ 1-branca 2-preta 3-amarela 4-parda 5-indígena 6-não informado 7-ignorada	
9. Número de Identidade		10. CPF		11. Escolaridade	
				☐ 1. nenhuma / 2. De 1 a 3 / 3. De 4 a 7 / 4. De 8 a 11 5. - De 12 e mais / 6. não informado / 9. ignorado	
12. Número SISCEL	13. Cartão Nacional de Saúde - CNS	14. Cestante	15. Telefone do Paciente	16. Prontuário	
		Sim ☐ Não ☐			
17. Nome do Responsável (se o paciente for menor de idade)			18. CPF do Responsável (se o paciente for menor de idade)		
19. Nome da mãe			20. Endereço do paciente		
21. Bairro	22. CEP	23. Cidade de residência do paciente		24. UF	25. Cod. IBGE Município
DADOS CLÍNICOS					
26. Diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV (mês/ano).	27. Paciente compareceu às últimas 3 consultas médicas de retorno agendadas?	28. História patológica pregressa Doença definidora de Aids?	29. Estado Clínico atual.		30. Genotipagem Anterior
/ / IGN ☐	Sim ☐ Não ☐ IGN ☐	Sim ☐ Não ☐	☐ Assintomático ☐ Sintomático. Especificar: _____		Sim ☐ Não ☐
31. As condições clínicas do paciente ou uso de medicamentos contra-indicam a utilização de algum medicamento a ser utilizado em esquema ARV futuro? Quais?					
32. Resultado de Linfócitos T CD4+ (cél/mm ³) e (%)			33. Resultado de Carga Viral (cópias/ml e log)		
Situação	Data da Coleta	CD4 (µl)	% CD4	Técnica	
Último:	/ /				
Penúltimo:	/ /				
Mais baixo:	/ /				
34. Medicamentos Anti-Retrovirais já utilizados e atualmente em uso:					
Esquema: ☐ Paciente ☐ TV ¹ (MÂE) ☐ TV ¹ (MÂE) TARV ² não conhecida		Início (mês/ano)	Fim (mês/ano)	Motivo da Troca	
				FT	INT
				Outros	
1º		/	/		
2º		/	/		
3º		/	/		
4º		/	/		
5º		/	/		
6º		/	/		
7º		/	/		
8º		/	/		
9º		/	/		
Zidovudina(ZDV) - Zalcitabina(ddC) - Abacavir (ABC) - Delavirdina(DLV) - Efavirenz(EFV) - Ritonavir (RTV) - Nelfinavir (NFV) - Lopinavir/ritonavir (LPV/r) - Indinavir/ritonavir (IDV/RTV 800/200) - Didanosina (ddI) - Lamivudina (3TC) - Estavudina(d4T) - Nevirapina(NVP) - Saquinavir(SQV) - Indinavir(IDV) - Amprenavir(APV) - Indinavir/ritonavir (IDV/RTV 800/100) - Tenofovir(TDF) - Atazanavir (ATV) - Darunavir(DRV)					
JUSTIFICATIVA DO PROCEDIMENTO / SOLICITAÇÃO					
35. CID 10	36. Nome do Profissional Solicitante		37. Documento (CNS/CPF) do Profissional Solicitante		38. Assinatura e Carimbo do Médico Solicitante
			CNS ☐ CPF ☐		
39. CRM (Nº Registro do Conselho)		40. Data do Preenchimento		Número:	
UF/CRM: /		/ /			

¹ TV – Transmissão Vertical, ²TARV – Terapia Anti-Retroviral

SISGENO_WEB-FormularioA-V2.doc