

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Infectologia e Medicina Tropical

Abdusalam Mustafa A Algayd

**EFETIVIDADE GERAL DO TESTE DE GENOTIPAGEM DO HIV-1 EM MINAS
GERAIS, BRASIL, NOS ANOS DE 2010, 2014 E 2016**

Belo Horizonte
2018

ABDUSALAM MUSTAFA A ALGAYD

**EFETIVIDADE GERAL DO TESTE DE GENOTIPAGEM DO HIV-1 EM MINAS
GERAIS, BRASIL NOS ANOS DE 2010, 2014 E 2016**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical.

Orientador: Prof. Dr. Unaí Tupinambás

Co-orientadora: Prof(a): Dra. Helena Duani

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina – UFMG
2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS – GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA SAÚDE:
INFECTOLOGIA E MADICINA TRPOICAL

REITORA

Prof^ª Sandra Goulart de Almeida

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

FACULDADE DE MEDICINA DIRETOR

Prof. Humberto José Alves

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Prof^ª. Valéria Maria Augusta

Coordenador Geral do Centro de Pós-Graduação

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Prof. Eduardo Antônio Ferraz

Coelho

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.

Prof^ª Denise Utsch Gonçalves

Prof. Unaí Tupinambás

Representante discente

Thaís Teodoro de Oliveira Santos

*Dedico este trabalho à minha irmã Zainab e à
minha mãe Mariam.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, a oportunidade de viver esse processo tão importante na minha vida profissional e pessoal.

Ao meu orientador Unaí Tupinambás por acreditar em mim, pelo amizade, ensino e confiança.

À professora Helena Duani, pela dedicação, disponibilidade, oportunidade, amizade e confiança. Muito obrigado por tudo!

À minha família, por toda compreensão, carinho e apoio incondicional.

À minha irmã Zainab, pelo amor, pelo incentivo e por estar ao meu lado sempre.

Às pessoas que vivem com HIV/aids.

Aos alunos de iniciação científica, Camila, Ingrid e Ana Carolina que me ajudaram na digitação das fichas.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), pelo financiamento.

RESUMO

Introdução: Diversos estudos documentaram a eficácia e a efetividade da terapia antirretroviral (TARV) de resgate orientada pelos testes de genotipagem e mostraram a possibilidade de sustentação de níveis plasmáticos de carga viral (CV) do HIV abaixo do limite de detecção dos métodos empregados. Entretanto a efetividade geral da terapia de resgate orientada pelo teste de genotipagem num longo período de tempo e através da observação direta dos resultados obtidos na prática clínica ainda não foi avaliada no Brasil. **Objetivo principal:** Avaliar a efetividade virológica e imunológica da troca do esquema antirretroviral baseado no teste de genotipagem de pacientes infectados pelo HIV-1 em acompanhamento em serviços especializados de Minas Gerais nos anos de 2010, 2014 e 2016. **Metodologia:** Coorte retrospectiva de pacientes de Minas Gerais, acima de 18 anos e que realizaram o teste de genotipagem do HIV-1 nos anos de 2010, 2014 e 2016. Os desfechos primários avaliados na semana 48 (± 4 semanas) de acompanhamento serão a proporção de pacientes com carga viral (CV) < 50 cópias/ml ou < 200 cópias/ml e a variação no número de linfócitos T CD4+ em relação aos exames antes da genotipagem. Os dados foram obtidos através de banco de dados nacionais (SICLOM e SISCEL) e análise dos mesmos no software de análise estatística SPSS (versão 15.0). As sequências virais obtidas no teste de genotipagem foram analisadas com o algoritmo de interpretação de mutações de resistência e perfil de sensibilidade do HIV Stanford HIV-DB. **Resultados:** 485 pacientes que realizaram o teste de genotipagem nos três anos foram analisados. Os resultados mostram que a maioria dos participantes eram do sexo masculino (277/57%) e com idade média de 42 anos. Este estudo mostrou uma efetividade virológica da troca da TARV baseada no teste de genotipagem de 71,1% nos três anos avaliados. Em relação às mutações de resistência relacionadas aos ITRN, há uma queda da prevalência das mutações dos análogos dos timidínicos (TAM-1 e TAM-2) variando de 1,4% a 0,0% e de 11,6% a 3,8% respectivamente. Não foram encontradas mutações relacionadas ao complexo de inserção 69 e 151. Houve aumento da mutação no códon K65R ao longo do tempo, provavelmente associada ao uso do tenofovir (TDF), passando de 3,6% para 10,9% no último ano avaliado. Houve uma queda da prevalência da mutação M184V, de 80,6% em 2010 para 55,4% em 2016. Para as mutações associadas aos ITRNN, observou-se uma estabilização da prevalência de mutações. Entre as mutações principais para esta classe apenas a mutação no códon 188 apresentou discreto aumento no último ano analisado. As mutações de IP, houve tendência de queda das mutações de resistência ao longo dos três anos observados. **Conclusão:** O teste de genotipagem mostrou-se excelente ferramenta para guiar o esquema terapêutico de resgate na presença de falha terapêutica, onde 71,1% dos pacientes apresentaram CV indetectável em 48 semanas após a troca.

Palavras-chaves: HIV, resistência antirretroviral, genotipagem, efetividade, terapia de resgate, Minas Gerais, Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Several studies have documented the efficacy and effectiveness of salvage therapy guided by genotyping tests and have shown the possibility of sustaining plasma levels of HIV viral load (VL) low or undetectable level of the methods used. However, the general effectiveness of rescue therapy guided by the genotyping test over a long period of time and through the direct observation of results obtained in clinical practice has not yet been evaluated in Brazil and Minas Gerais. **Main objective:** To evaluate the virological and immunological efficacy of the antiretroviral regimen based on the genotyping test of HIV-1 infected patients in follow-up at specialized services in Minas Gerais in the years 2010, 2014 and 2016. **Methodology:** Retrospective cohort study of patients Minas Gerais, Brazil, aged 18 years and older, who underwent HIV-1 genotyping in the years 2010, 2014 and 2016. The primary outcomes evaluated at week 48 (\pm 4 weeks) follow-up will be the proportion of patients with viral load) <50 copies / ml or <200 copies / ml and the variation in the CD4+ - T lymphocyte counts in relation to the examinations prior to genotyping. The data were obtained through national databases (SICLOM and SISCEL) and analyzed in the statistical analysis software SPSS (version 15.0). The viral sequences obtained in the genotyping test were analyzed using the Stanford HIV-DB resistance mutation and sensitivity mutation algorithm. **Results:** 485 patients who underwent the genotyping test in the three years were analyzed. The results show that the majority of the participants were male (277/57%) and with average age of 42 years. This study showed an virological effectiveness of 71.1% of ART switch based on the genotyping test in the three years evaluated. Regarding the resistance mutations related to NRTIs, there is a decrease in the prevalence of mutations of the thymidine analogues (TAM-1 and TAM-2) ranging from 1.4% to 0.0% and from 11.6% to 3,8% respectively. There were no mutations related to the insertion complex 69 and 151. There was an increase in the mutation in the K65R codon over time, probably associated with the use of Tenofovir (TDF), from 3.6% to 10.9% in the last studied year. There was a drop in the prevalence of the M184V mutation, from 80.6% in 2010 to 55.4% in 2016. For mutations associated with ITRNN, there was a stabilization of the prevalence of mutations. Among the major mutations for this class only the mutation at codon 188 showed a slight increase in the last year analyzed. Mutations of PI, there was a trend of decline of resistance mutations over the three years observed. **Conclusion:** In the presence of virologic failure of antiretroviral treatment, was observed that an excellent effectiveness of the Treatment switch guided by the genotyping test.

Keywords: HIV, antiretroviral resistance, genotyping, effectiveness, rescue therapy, Minas Gerais, Brazil.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Taxa de detecção de Aids (/100 mil habitantes) segundo de região de residência por ano de diagnostico. Brasil. 2006 a 2015.....	222
Figura 2 - Taxa de detecção de Aids (/100 mil habitantes) e percentual de declínio ou incremento segundo UF de residência por ano de diagnostico. Brasil, 2006 e 2015	23
Figura 3 - Taxa de detecção de Aids (/100 mil habitantes) segundo sexo e razão de sexos por ano de diagnostico. Brasil, 2006 a 2015	244
Figura 4 - Organização do vírus da imunodeficiência humana (HIV) -1.MANDELL 2015)	255
Figura 5 - Subtipos genéticos do HIV e sua distribuição mundial.	288
Figura 6 - Metas 90-90-90 para o Brasil, em 2015. Estimativa de 827 mil pessoas vivendo com HIV (PVHIV) no Brasil.....	433
Figura 7 - Resistência adquirida no Brasil 2003 a 2009.....	477
Figura 8 - Tendência da resistência antirretroviral do HIV-1 em Minas Gerais	488
Figura 9 - mutação no gene da protease associada à resistência aos inibidores da protease.....	49
Figura 10 - Mecanismos de resistência aos ITRNs. (A) discriminação do análogo de nucleosídeo pela presença de mutações. (B) excisão do análogo mediada por ATP. Determinam a continuidade da transcrição pela TR.....	50
Figura 11 - Mecanismo de resistência ao ITRNNs alterações estruturais dificultam a acessibilidade dos ITRNNs à enzima	511
Figura 12 - Mutação de resistência ao inibidor de integrase de HIV-1, sítios associados à mutação primária que ocorre mais comumente em cor vermelha.....	532
Figura 13 - Esquema linear da gp41 do HIV. São representadas quatro regiões de importância funcional: péptido de fusão (FP), heptad repeat 1 (HR1), resíduos de cisteína (cc) que formam pontes dissulfureto, heptad repeat 2 (HR2) e a região transmembranar (tm).....	544
Figura 14 - Laboratórios de teste de resistência ao HIV designados para a vigilância da saúde pública pela OMS, 2011	566
Figura 15 - Fluxograma dos exames de genotipagem solicitados no 2010.....	655
Figura 16 - Fluxograma dos exames de genotipagem solicitados no 2014.....	666
Figura 17 - Fluxograma dos exames de genotipagem solicitados no 2016.....	666

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Caracterização dos pacientes em falha terapêutica do tratamento do HIV segundo a troca de TARV após a genotipagem, nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil 71

Gráfico 2 - Caracterização dos pacientes portadores de HIV em uso de TARV segundo os grupos de mutações do HIV-1 presentes, nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil
..... 79

LISTA DAS TABELAS

Tabela 1 - ARVs aprovados pela FDA até dezembro de 2017 (www.fda.org).....	29
Tabela 2 - ARVs aprovados pela FDA até dezembro de de 2017 (www.fda.org)	31
Tabela 3 - Definições de falha terapêutica de acordo com MS, OMS e DHHS.....	44
Tabela 4 - Frequência dos inquéritos da OMS que relatam prevalência moderada de resistência transmitidos aos drogas antirretrovirais, por período (antes ou depois de 2007) .	566
Tabela 5 - Pontuação atribuída para cálculo do GSS para o perfil de sensibilidade obtido com o algoritmo de Stanford HIV_db	611
Tabela 6 - Pontuação atribuída para cálculo do GSS para drogas de novas classes.....	622
Tabela 7 - Caracterização dos pacientes portadores de HIV em uso de TARV segundo sexo e idade, nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil.	677
Tabela 8 - Caracterização dos pacientes portadores de HIV segundo histórico de TARV, GSS e dados laboratoriais, nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil.....	688
Tabela 9 - Caracterização dos pacientes portadores de HIV-1 segundo os esquemas de antirretroviral utilizados antes da genotipagem, nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil.....	699
Tabela 10 - Avaliação da influência das variáveis sexo, idade na troca de TARV após a genotipagem em pacientes portadores de HIV-1 nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil	711
Tabela 11 - Avaliação da influência das variáveis carga viral e CD4 antes e após a genotipagem e do GSS na troca ou não da TARV após a genotipagem em pacientes portadores de HIV-1 nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil.....	722
Tabela 12 - Avaliação da influência das variáveis relacionadas aos esquemas de TARV prévios na troca ou não de TARV após a genotipagem em pacientes portadores de HIV-1 nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil.	733
Tabela 13 - Avaliação da influência das variáveis sexo, idade e ano de genotipagem nos valores de carga viral avaliados após a troca de TARV guiada por genotipagem em pacientes portadores de HIV-1 nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil.....	755
Tabela 14 - Avaliação da influência das variáveis laboratoriais, TARV prévia e GSS nos valores de carga viral avaliados após a troca de TARV guiada por genotipagem em pacientes portadores de HIV-1 nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil.....	766
Tabela 15 - Avaliação da influência das variáveis laboratoriais, TARV prévia e GSS nos valores de linfócitos TCD4+ avaliados após a troca de TARV guiada por genotipagem em pacientes portadores de HIV-1 nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil.....	777

Tabela 16 - Caracterização dos pacientes portadores de HIV em tratamento antiretroviral segundo as mutações de resistência presentes considerando-se os anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil 80

Tabela 17 - Caracterização dos pacientes portadores de HIV em tratamento antiretroviral segundo mutações de resistência pontuais presentes considerando-se os anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil 811

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ACTG	Aids Clinical Trial Group
ADR	Acquired drug resistance, resistência adquirida ou secundária
Aids	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ARV	Antirretroviral
CD4	Linfócitos TCD4+
CV	Carga viral
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
ddI – EC	Didanosina enteric coated
DHHS	Department of Health and Human Services
DIP	Doenças infecciosas e parasitárias
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRM	Drug resistance mutations
DRV	Darunavir
et al.	et alia (expressão latina para "e outros/as")
ECR	Ensaio clínico randomizado
EFV	Efavirenz
ENF	Enfuvirtida ou T20
ETR	Etravirina
EVG	Elvitegravir

FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
FM	Faculdade de Medicina
FTC	Emtricitabina
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HIV-1	Vírus da imunodeficiência humana tipo 1
I	Intermediário na interpretação do resultado do teste de genotipagem
IAS	International Aids Society
IC	Inhibitory concentration
IC	Iniciação científica
IE	Inibidores de entrada antagonistas de correceptores CCR5
IF	Inibidores de fusão
IP	Inibidor da protease
ITRN	Inibidor da transcriptase reversa nucleos(t)ídeo
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo
Lab DIP UFMG	Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular de Doenças Infecciosas e Parasitárias da UFMG
MA	Proteína da matriz
MDR	Multi-class drug resistance (resistência a mais de uma classe de drogas)
MG	Minas Gerais
MVC	Maraviroque
MS	Ministério da Saúde do Brasil

MSM	Man who have sex with man (homens que fazem sexo com homens)
NGS	Next Generation Sequencing (sequenciamento em paralelo)
NC	Nucleocapsídeo
NVP	Nevirapina
OMS	WHO, World Health Organization, Organização Mundial de Saúde
PEP	Profilaxia pós exposição
PH	Projeto Horizonte
PR	Protease
PrEp	Pre Exposure Prophylaxis
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/Aids
/r	Associação de ritonavir como reforço de um inibidor da protease
RAL	Raltegravir
RNA	Ácido ribonucleico
RTV	Ritonavir
S	Sensibilidade ao ARV, definida pela interpretação do resultado do teste de genotipagem
Siclom	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
Siscel	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
Sisgeno	Sistema de Informações em Genotipagem
SQV	Saquinavir
SUS	Sistema Único de Saúde do Brasil

T20	Enfuvirtida ou ENF
TM	Proteína transmembrana
TAM (s)	Mutações associada aos timidínicos
TARV	Terapia antiretroviral combinada
TDF	Tenofovir
TDR	Transmitted drug resistance, resistência transmitida ou primária
TPV	Tipranavir
TR	Transcriptase reversa
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
Unaid	The Joint United Nations Programme on HIV/Aids
Unicef	United Nations Children's Fund
VCV	Vicriviroque
ZDV	AZT, zidovudina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1. BREVE HISTÓRICO DA DOENÇA E O SURGIMENTO DA EPIDEMIA DO HIV	19
1.2. A ORIGEM DO HIV	20
1.3. EPIDEMIOLOGIA	20
1.3.1. <i>Epidemiologia do HIV no mundo</i>	20
1.3.2. <i>Epidemiologia do HIV no Brasil</i>	21
1.4. CLASSIFICAÇÃO DO HIV	24
1.5. ESTRUTURA DO HIV	25
1.6. TIPOS E SUBTIPOS VIRAIS DO HIV E SUA DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL	26
1.6.1. <i>Subgrupos virais do HIV-1</i>	26
1.6.2. <i>Os subtipos do HIV no Brasil</i>	27
1.7. A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL - TARV	29
1.7.1. <i>Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)</i>	32
1.7.2. <i>Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs)</i> : ...	34
1.7.3. <i>Inibidores de protease (IP)</i>	36
1.7.4. <i>Inibidores da integrase (INI)</i> :	39
1.7.5. <i>Os inibidores de fusão (IF)</i> :	40
1.7.6. <i>Inibidores de entrada antagonistas de correceptores (CCR5IE)</i>	41
1.7.7. <i>A TARV no Brasil</i>	42
1.7.8. <i>Objetivos da terapia antirretroviral</i>	43
1.7.9. <i>Definições de Falha virológica e terapêutica</i>	44
1.8. RESISTÊNCIA ANTIRRETROVIRAL E MUTAÇÕES DE RESISTÊNCIA	46
1.8.1. <i>A resistência adquirida (Acquired Drug Resistance - ADR) no mundo</i> :	46
1.8.2. <i>A resistência adquirida (ADR) no Brasil</i>	47
1.8.3. <i>A resistência adquirida em Minas Gerais</i> :	47
1.8.4. <i>Resistência aos Inibidores de Protease</i>	48
1.8.5. <i>As mutações de resistência aos ITRNs</i>	49
1.8.6. <i>As mutações de resistência aos ITRNNs</i>	51
1.8.7. <i>Resistência aos Inibidores de Integrase - INI</i>	52
1.8.8. <i>Resistência à Enfuvirtida T20 - Inibidores de fusão (IF)</i>	53

1.8.9. Resistência aos inibidores de entrada, IECCr5	54
1.8.10. Resistência transmitida às drogas - TDR.....	54
1.8.11. Prevalência de resistência transmitida no mundo	55
1.8.12. Prevalência de resistência transmitida - TDR no Brasil.....	57
1.8.13. Teste de genotipagem do HIV-1	57
2. JUSTIFICATIVA	58
3. OBJETIVOS	58
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL	58
3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	58
4. MÉTODO	59
4.1. METODOLOGIA DE SEQUENCIAMENTO DO GENE <i>POL</i> DO HIV-1	59
4.2. LOCAL DO ESTUDO: O LABORATÓRIO DIP UFMG	59
4.3. METODOLOGIA DO ESTUDO	60
4.3.1. Delineamento do Estudo.....	60
4.3.2. Mutações de resistência antirretroviral	60
4.3.3. Análise das sequências virais.....	60
4.3.4. Cálculo do escore GSS (<i>Genotypic Susceptibility Score</i>)	60
4.3.5. Coleta de dados	62
4.3.6. População estudada dos pacientes em falha terapêutica.....	63
4.3.6.1. Critérios de inclusão	63
4.3.6.2. Critérios de exclusão	63
4.3.7. Número de sequências analisadas.....	64
4.3.8. Variáveis do Estudo.....	64
4.3.9. As seguintes variáveis de desfecho foram consideradas.....	64
4.3.10. Cálculo do Tamanho da Amostra:	64
5. RESULTADOS	67
5.1. AVALIAÇÃO COMPARATIVA DAS VARIÁVEIS ENTRE OS ANOS ESTUDADOS	67
5.2. AVALIAÇÃO COMPARATIVA ENTRE OS GRUPOS - COM TROCA E SEM TROCA DE TARV APÓS GENOTIPAGEM	70
5.3. AVALIAÇÃO DA INFLUENCIA DAS VARIÁVEIS EXPLICATIVAS NA CARGA VIRAL (CV) COLETADA APÓS TROCA DA TARV GUIADA PELA GENOTIPAGEM.	74

5.4. AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS ASSOCIADAS COM DESEMPENHO DO GANHO DE LTCD4+ APÓS A TROCA	77
5.5. ANÁLISE DO PERFIL DE MUTAÇÕES DE RESISTÊNCIA ANTIRRETROVIRAL AO LONGO DOS ANOS DE 2010, 2014 E 2016.	79
6. DISCUSSÃO	84
7. CONCLUSÃO.....	88
8. PERSPECTIVAS.....	899
9. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	89
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	900

1. INTRODUÇÃO

1.1. Breve histórico da doença e o surgimento da epidemia do HIV

O HIV (vírus da imunodeficiência humana) é o agente etiológico da AIDS, também uma sigla que vem do inglês para *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003). A infecção pelo HIV/AIDS acomete o sistema imunológico, facilitando assim o aparecimento de diversas infecções e afecções oportunistas (GAO *et al.*, 1999).

A história da infecção pelo HIV começa na cidade de Los Angeles (Estados Unidos), no período de outubro de 1980 a maio de 1981, quando cinco jovens homossexuais, infectados por *Pneumocystis jirovecii* foram tratados em três hospitais diferentes em Los Angeles, todos tiveram infecção prévia por citomegalovírus (CMV) e infecção da mucosa por cândida. A pneumonia pneumocística (PJP) nos Estados Unidos era quase exclusivamente limitada a pacientes gravemente imunodeprimidos. A ocorrência de pneumocistose nestes cinco indivíduos previamente saudáveis sem imunodeficiência subjacente era incomum. O fato de que esses pacientes eram todos homossexuais sugeria uma associação entre algum aspecto de um estilo de vida homossexual ou doença adquirida através de conduta sexual nesta população. Esta descrição inicial publicada na época, deu início a investigação e posterior descoberta do HIV (MAGNO *et al.*, 2017).

A prevalência da infecção pelo HIV entre homens que fazem sexo com homens - HSH em vários países é desproporcionalmente alta, notadamente entre os mais jovens. Vários fatores contribuem para a continuação dos níveis elevados de incidência de HIV entre HSH, como relação sexual sem preservativos, o número de parceiros, dificuldade de acesso aos serviços de saúde e falta de acesso às diversas formas de prevenção (profilaxia pré-exposição e prevenção pós-exposição, entre outras), refletindo a discriminação e a desigualdade de poder social, econômico, organizacional e político para muitas populações de HSH (MAGNO *et al.*, 2017).

Nos Estados Unidos, HSH representam aproximadamente 2% da população dos EUA, no entanto, em 2015, os HSH representavam 70% de todos os diagnósticos de infecção pelo HIV. Embora a incidência de infecção por HIV tenha diminuído para grupos em todas as categorias de transmissão, nos grupos de HSH, a incidência ainda está aumentando (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

1.2. A origem do HIV

A origem do HIV tem sido objeto de pesquisa científica e debate desde que o vírus foi identificado na década de 80. Descobriu-se então sua relação com o vírus da imunodeficiência símia (SIV), que infecta primatas não humanos que vivem na África Equatorial (FISCHER; MADDEN, 2011; GAO *et al.*, 1999). Os lentivírus foram isolados de uma variedade de espécies de primatas e constituem os vírus de imunodeficiência humana tipo 1 e tipo 2 (HIV-1 e HIV-2) e vírus da imunodeficiência símia (SIV) isolados de primatas. O HIV-2 é mais estreitamente relacionado ao SIVsm, isolado de *sooty mangabeys*, e várias linhas de evidência sugerem que o HIV-2 ocorre através da transmissão de espécies cruzadas de SIV a partir de *sooty mangabeys* na África Ocidental. A origem do HIV-1 é portanto ainda cheia de lacunas na ciência (GAO *et al.*, 1999; HAESEVELDE *et al.*, 1996).

Em 1999, estudos epidemiológicos moleculares realizados por um grupo internacional encontraram uma cepa de SIV, chamada SIVcpz, em um chimpanzé que se assemelhava ao HIV encontrado em humanos. A partir deste achado, chegou-se a conclusão que esta cepa viral era o elo evolutivo do HIV (FISCHER; MADDEN, 2011; GAO *et al.*, 1999).

Outras pesquisas mostram como o SIV poderia ter se desenvolvido nos Chimpanzés. Descobriu-se que os chimpanzés tinham relações de predação com espécies menores de macacos, os mangabey. Estes foram os responsáveis pela infecção dos chimpanzés com duas isolados diferentes de SIV. Essas isolados SIV diferentes juntaram-se então para formar um terceiro vírus (SIVcpz) que adquiriu a capacidade de ser transmitido a outros chimpanzés. Surgiu então a cepa que também poderia infectar os seres humanos (GAO *et al.*, 1999).

Portanto, o HIV-1 está intimamente relacionado à espécie de SIV encontrada em chimpanzés e o HIV-2 está intimamente relacionado à isolado de SIV encontrada nos *Sooty mangabeys* (SANTOS; SOARES, 2010).

O SIV pode causar infecções persistentes em pelo menos 45 espécies de primatas africanos não humanos. Com base na análise de estirpes encontradas em quatro espécies de macacos da Ilha de Bioko, concluiu-se que o SIV esteve presente em macacos há pelo menos 32.000 anos (FISCHER; MADDEN, 2011).

1.3. Epidemiologia

1.3.1. Epidemiologia do HIV no mundo

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima-se que, desde 1981, o HIV causou a morte de 25 milhões de pessoas em todo mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). A OMS estima que aproximadamente 36,7 milhões de pessoas vivem com HIV/AIDS, com maior prevalência na África sub-saariana.

1.3.2. Epidemiologia do HIV no Brasil

Segundo o Ministério da Saúde, até final de 2016 a doença matou 316.088 desde 1980 (MS 2017).

De acordo com o Boletim Epidemiológico brasileiro (Brasil-2016) apontam que a mortalidade por Aids no Brasil é de 11 mil óbitos por ano, demonstrando que a doença, ainda hoje, revela-se como um importante problema de saúde pública no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016)

Segundo o Boletim Epidemiológico Brasileiro (Brasil- 2016), estima-se que há aproximadamente 842.710 pessoas vivendo com HIV (PVHIV) no país. Com uma média de 41.1 mil casos de AIDS nos últimos cinco anos, das quais 715 mil (87%) estavam diagnosticadas; 82% (677 mil) haviam sido vinculadas a algum serviço de saúde; e 68% estavam retidas nesse serviço. Observa-se cobertura antirretroviral de 55% e supressão viral de 50% entre todos os indivíduos infectados pelo HIV.

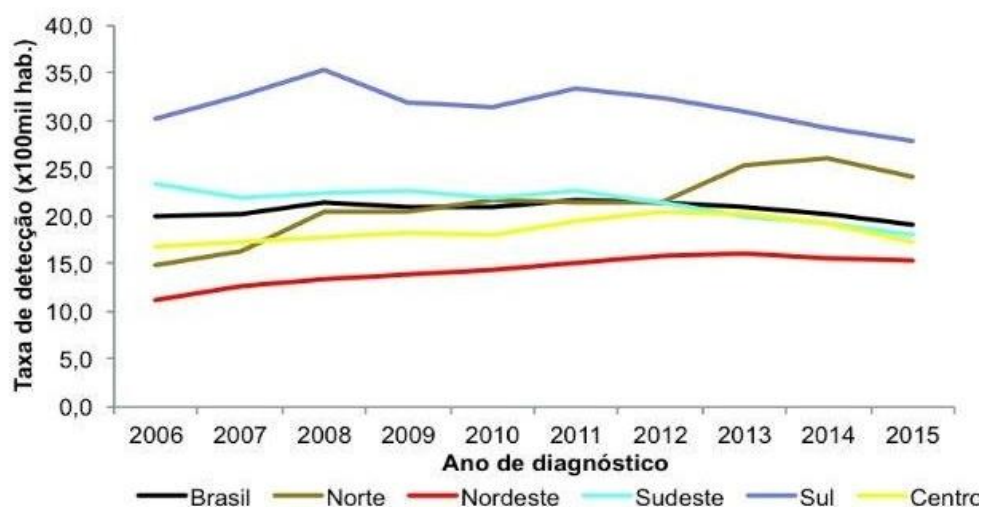
No Brasil, até junho 2016, os maiores números de casos de Aids foram nas regiões sudeste e sul, correspondendo cada qual a 53% e 20.1% do total de casos, as regiões Nordeste, Centro-oeste e Norte correspondem a 15.1%, 6% e 5.9 % do total dos casos respectivamente. No período de 2011 a 2015, a região Norte apresentou uma media de 3.9 mil casos no ano, a Nordeste; 8.6 mil, o Sudeste, 16.8 mil; o Sul, 8.7 mil; e o Centro-oeste; 2.8 mil.

Segundo a Secretaria do Estado de Saúde, em Minas Gerais a incidência do vírus HIV na população de 20 a 34 anos tem crescido. O número de novos casos nessa faixa etária aumentou de 36,6% passando de 1085, em 2012, para 1483, em 2014. Até o dia 19 de novembro deste ano foram detectados 1.162 novos portadores.

Nos últimos dez anos, a taxa de detecção de AIDS no Brasil estabilizou numa média de 20.7 casos/100 mil hab., com uma media de taxa de detecção 18.5 casos/100 mil hab. na região Centro-oeste. A região Sudeste apresenta tendência importante de queda nos últimos dez anos, em 2006, a taxa de detecção foi de 23.5 passando para 18 casos/100 mil hab. em 2015, o que corresponde a uma queda de 23.4%. Enquanto as regiões Norte e Nordeste apresentam uma

linear de crescimento de taxa de detecção, em 2006, a taxa foi de 14.9(Norte) e 11.2 (Nordeste) casos/100 mil hab., enquanto no ultimo ano a taxa foi 24 (Norte) e 15.3 (Nordeste), representando um aumento de 61.4% (Norte) e 37.2% (Nordeste). A região Sul apresentou uma leve tendência de queda de 7.4% passando de 30.1 casos/100 mil hab em 2006 para 27.9 em 2015 (Figura 1).

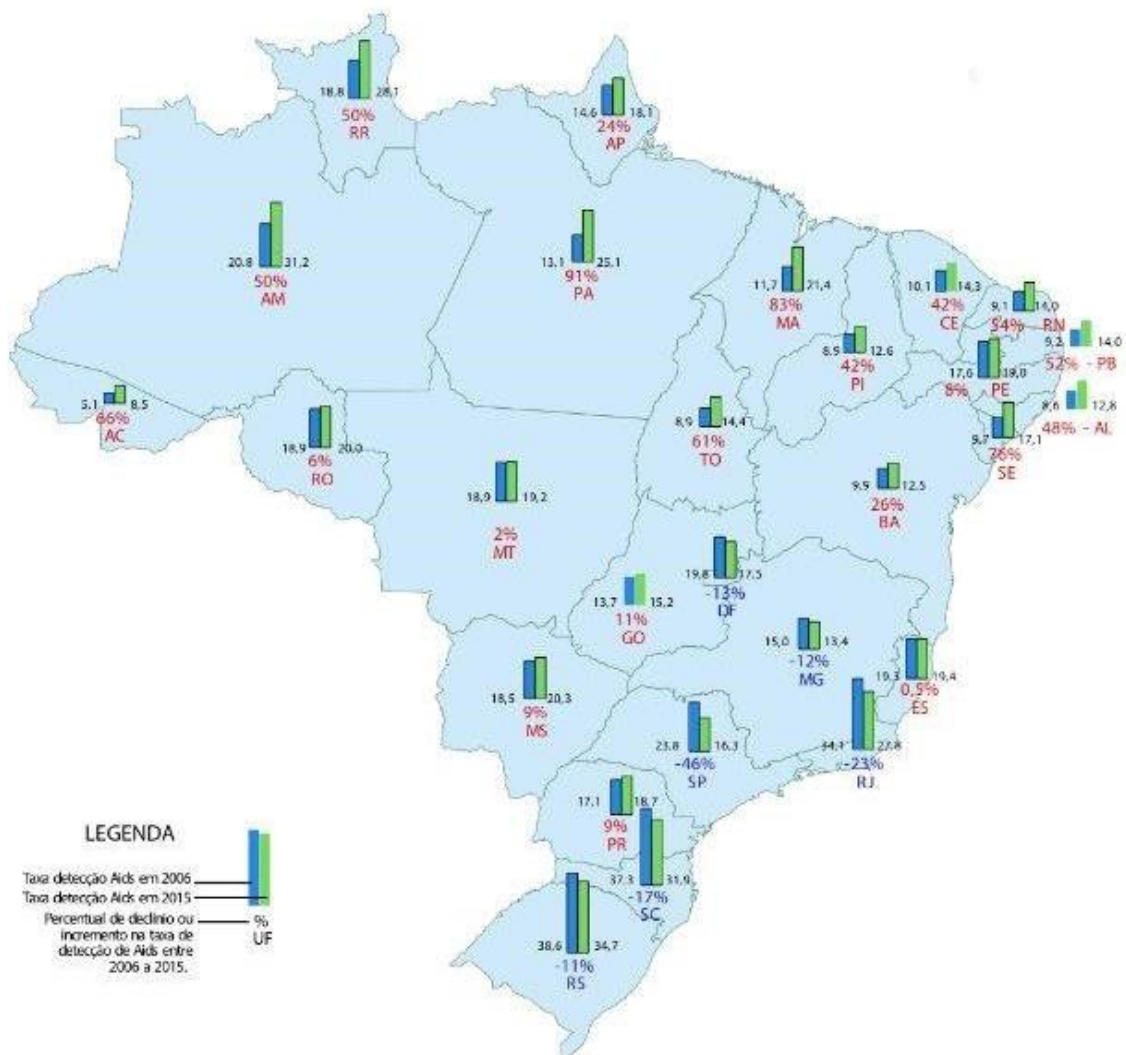
Figura 1 - Taxa de detecção de Aids (/100 mil habitantes) segundo de região de residência por ano de diagnóstico. Brasil. 2006 a 2015



Fonte: MS/SVS/DIAHV

Na Figura 2, observa-se um declínio na taxa de detecção de Aids entre os anos de 2006 e 2015 em sete UF: São Paulo (46,0%), Rio de Janeiro (22,6%), Santa Catarina (16,9%), Distrito Federal (13,1%), Minas Gerais (11,9%), Rio Grande do Sul (11,2%) e Espírito Santo (0,5%). Vale destacar os estados do Para e do Maranhão, que apresentaram um incremento de 91,5% e 82,9%, respectivamente.

Figura 2 - Taxa de detecção de Aids (/100 mil habitantes) e percentual de declínio ou incremento segundo UF de residência por ano de diagnóstico. Brasil, 2006 e 2015



Fonte: MS/SVS/DIAHV.

Até junho de 2016, já foram registrados 548.850 (65.1%) casos de Aids em homens e 293.685 (34.9%) em mulheres, com uma taxa de incidência, homens: mulheres 2:1. A taxa de detecção de Aids apresentou tendência de crescimento entre os homens (em 2006, a taxa foi de 24.1 casos/100 mil hab., a qual passou para 27.9 em 2015, representando um aumento de 15.9%). Enquanto, entre as mulheres nos últimos dez anos mostra uma tendência de queda dessa taxa. Em 2006 a taxa foi 5.8 casos/100 mil hab., a qual passou para 12.7 em 2015, representando uma redução de 19.6% (**Figura 3**).

Figura 3 - Taxa de detecção de Aids (/100 mil habitantes) segundo sexo e razão de sexos por ano de diagnóstico. Brasil, 2006 a 2015



Fonte: MS/SVS/DIAHV.

A razão de sexos apresenta diferenças regionais importantes. Nas regiões Sudeste e Centro-oeste; em 2015, com media de 23.5 casos em homens para cada 10 casos em mulheres. Por sua vez, nas regiões Norte e Nordeste, a razão de sexos em 2015 é de 21 casos em homens para cada 10 casos em mulheres, enquanto que, a razão de sexos de 17 casos em homens para cada 10 casos em mulheres.

Segundo o Boletim Epidemiológico do Estado de Minas Gerais (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS, 2017), entre ano 2010 a 2015 foram diagnosticados 18.602 casos de HIV/AIDS no estado, com possíveis aumento de incidência em torno de 10% por ano. O maior número de casos diagnosticados está em Belo Horizonte com 1.825 casos de HIV/AIDS.

1.4. Classificação do HIV

O HIV pertence a um grupo de retrovírus chamados *lentivírus*. O genoma dos retrovírus é feito de RNA (ácido ribonucleico), e cada vírus tem duas cadeias simples de RNA. Para a replicação, o vírus necessita de uma célula hospedeira, e o RNA deve primeiro ser transcrito

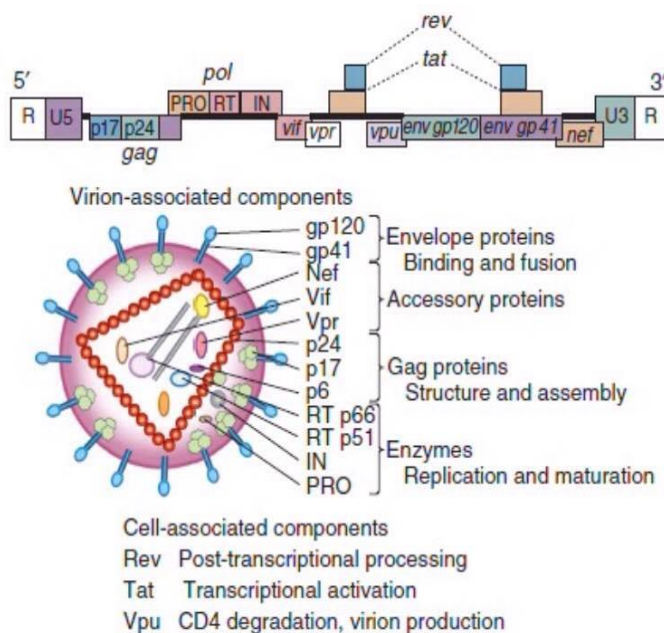
para o DNA (ácido desoxirribonucleico), o que é feito com a enzima transcriptase reversa (BRIGGS; KRÄUSSLICH, 2011).

O HIV infecta principalmente os linfócitos T CD4 + (células T), mas também, em menor grau, monócitos, macrófagos e células dendríticas (estas células são também células CD4 +). Uma vez infectada, a célula se transforma em uma célula de replicação do HIV e perde sua função no sistema imunológico humano (LU; HENG; SUMMERS, 2011).

1.5. Estrutura do HIV

O HIV-1 tem o genoma construído por duas fitas idênticas de RNA fita simples de polaridade positiva (ssRNA+), revestidas pelas proteínas do nucleocapsídeo (NC), enzimas e proteínas virais do hospedeiro, formando um complexo que é envolvido pelo capsídeo (CA) em forma de cone, matriz proteica (MA), e mais externamente por uma dupla camada de fosfolípidios, derivadas da membrana da célula hospedeira, com as glicoproteínas virais (gp41 e gp120) ancoradas (**Figura 4**).

Figura 4 - Organização do vírus da imunodeficiência humana (HIV) -1)



Fonte: MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015

O genoma viral é constituído por genes estruturais, comuns aos retrovírus, gag (group-specific antigen), pol (polymerase) e env (envelope), que codificam as poliproteínas precursoras Gag, Gag-Pol e env, as quais são posteriormente processadas, originando proteínas estruturais internas, enzimas virais e glicoproteínas do envelope, respectivamente (**Figura 4**). O RNA viral

contém os genes regulatórios Tat (Transcriptional transactivator) e Rev (Regulator of virion gene expression), e Vpu (Viral protein u), que formam as proteínas de mesmo nome e com diversas atividades no ciclo replicativo viral (GOICOCHEA *et al.*, 2011; SUMMERS; KARN, 2011).

A poliproteína precursora Gag é proteoliticamente processada por proteases virais, para produzir as proteínas da matriz (MA [p17]), capsídio (CA [p24]), nucleocapsídeo (NC [p7]) e p6. A poliproteína Gag-pol é fragmentada em três enzimas envolvidas na replicação viral, a protease (PR), responsável pela clivagem pós-traducional dos produtos gênicos, a transcriptase reversa (TR), envolvida na transcrição reversa do RNA em DNA dupla fita, e a integrase (IN), cuja função consiste na integração do DNA viral ao genoma hospedeiro. O gene env codifica a proteína precursora gp160, clivada por proteases celulares nas glicoproteínas do envelope, gp120 e gp41 (BRIGGS; KRÄUSSLICH, 2011).

As bordas do RNA viral construídas pelas estruturas cap no final 5' e cauda poli A no final 3', adquiridas durante a organização do RNA mensageiro (RNAm) genômico viral, das sequências únicas 5' (U5) e 3' (U3), flanqueadas por regiões R (sequência repetida), que são originados, após diversas etapas no processo de transição reversa, duas regiões LTRs (Long Terminal Repeat), conhecidas como 5'LTR e 3'LTR que cercam o DNA proviral e tem um papel fundamental durante a integração e transcrição celular do provírus (CHAN *et al.*, 1997).

1.6. Tipos e subtipos virais do HIV e sua distribuição mundial

Dois tipos de HIV podem ser distinguidos geneticamente e antigenicamente. O HIV-1 é a causa da atual pandemia mundial, enquanto o HIV-2 é encontrado na África Ocidental, mas raramente em outros lugares. O HIV-2, que é transmitido da mesma forma que o HIV-1, causa AIDS muito mais lentamente do que o HIV-1, mas, clinicamente, as doenças são muito semelhantes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

1.6.1. Grupos virais do HIV-1

Existem três grupos de HIV-1, M (*Main*), N (*New*) e O (*outlier*). Nos Camarões e no Gabão é encontrado principalmente o grupo O. (EBERLE; G. GÜRTLER, 2012).

O grupo M do HIV-1 é responsável pela maioria da infecção por HIV e tem 9 subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J e K) com uma distribuição complexa em todo o mundo. Além disso, os

vírus recombinantes podem aparecer em regiões onde diferentes subtipos A1, B, C e forma recombinante CRF2_AG são as formas de HIV-1 mais prevalentes e estão associados a mais de 75% dos casos de AIDS em todo o mundo (LIBRELOTTO *et al.*, 2015). A grande maioria dos vírus encontrados nas Américas do Norte, América Latina e Caribe, a Europa, o Japão e a Austrália são do tipo B (EBERLE; G. GÜRTLER, 2012).

Na África subsaariana, a maioria dos subtipos são A e D encontradas em taxas mais altas na África Central e Oriental e C na África Austral. O subtipo C é também a forma predominante na Índia e no Nepal. É o tipo C que causou a maioria das infecções em todo o mundo. O tipo E é encontrado na Tailândia e na África Central, tipo F no Brasil e na Romênia, tipo G na Rússia e Gabão, enquanto o tipo H é encontrado no Zaire e nos Camarões. O subtipo K encontra-se no Congo e nos Camarões (HEMELAAR *et al.*, 2006; MORISON *et al.*, 2001).

Em alguns países, foram encontrados mosaicos (recombinantes) entre diferentes subtipos. Estes surgem quando dois subtipos diferentes infectam uma pessoa ao mesmo tempo e ocorre a recombinação. O primeiro subtipo I é uma forma recombinante circulante (ou CRF) que é um recombinante dos subtipos A, G, H e K. (HEMELAAR *et al.*, 2006).

Existem evidências de estudos laboratoriais que diferentes subtipos de HIV-1 podem ser transmitidos por diferentes rotas. Por exemplo, o tipo B encontrado nos países ocidentais, pode ser transmitido de forma mais eficaz por relações homossexuais e via sangue (como no uso de drogas intravenosas), enquanto que os tipos C e E podem ser transmitidos mais por via heterossexual (SILVEIRA *et al.*, 2012). Isso ocorre porque os tipos C e E se replicam melhor em células de Langerhans encontradas na mucosa do colo do útero, vagina e pênis, enquanto que o tipo B replica melhor na mucosa retal. Também parece que o tipo E é transmitido mais facilmente entre parceiros sexuais do que o tipo B (SILVEIRA *et al.*, 2012).

O subtipo D parece ser mais virulento do que o subtipo A, que é que as pessoas infectadas progridem para doença avançada mais rapidamente. Além disso, os subtipos D e C parecem ser transmitidos mais eficazmente de mãe para filho do que o subtipo A (HEMELAAR *et al.*, 2006).

1.6.2. Os subtipos do HIV no Brasil

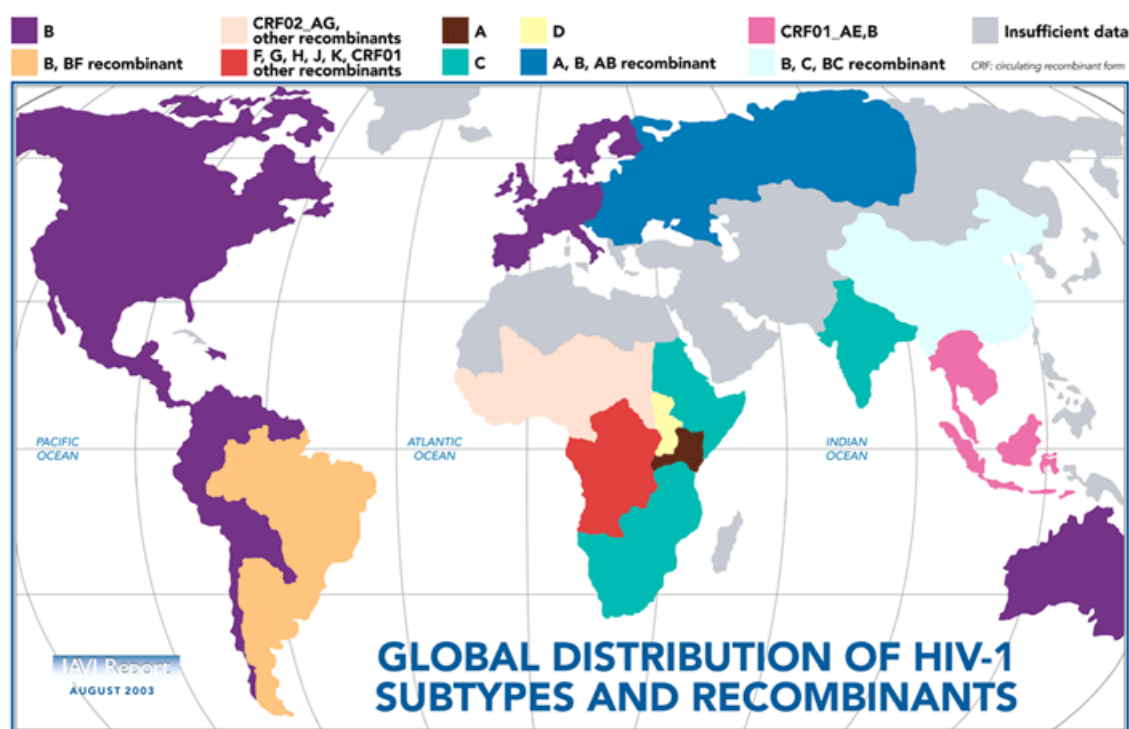
No Brasil, o subtipo B é o mais predominante. No entanto na região sul (estados do Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná), os subtipos C e F são mais frequentes, seguido por subtipos B, F1 e formas recombinantes, com associação de transmissão do subtipo C entre heterossexuais na região sul do Brasil (ARRUDA *et al.*, 2018; LIBRELOTTO *et al.*, 2015; SILVEIRA *et al.*, 2012).

A região norte do Brasil (Rondônia, Acre, Amazonas, Roraima, Pará, Amapá e Tocantins), o subtipo B é o mais prevalente, seguido do subtipo F1 e do subtipo BF1 recombinante (CUNHA et al., 2012; MACÊDO, 2012).

Os FRCs compostas de subtipos de seqüências B, C e F espalhadas pelas regiões do País. O CRF31 (B / C) é predominante na região sul, e a variante CRF31 é mais prevalente no sudeste e centro-oeste. Além disso, os CRF 12 e 29, compostos pelas seqüências B e F, são mais prevalentes nas regiões centro-oeste (CRF12 e CRF29), sudeste (CRF12 e CRF29), sul (CRF12 e CRF29) e nordeste, onde apenas a CRF12 é prevalente. CRF01_AE e CRF02_AG são mais frequentes nas regiões centro-oeste e nordeste, respectivamente. Formas recombinantes únicas (URFs), compostas por um padrão de subtipo complexo entre as seqüências B, C, F e K, são frequentes em todo o país. O subtipo C foi o mais prevalente no sul do Brasil, seguido pelo subtipo B, CRF31 e subtipo F (ARRUDA *et al.*, 2018).

No Brasil, o subtipo C formou um grupo monofilogenético muito forte quando comparado aos vírus do subtipo C de outros países e apresentou aminoácidos de assinatura específicos (SOARES *et al.*, 2003).

Figura 5 - Subtipos genéticos do HIV e sua distribuição mundial.



Fonte: Francine E. McCutchan, Henry M. Jackson Foundation (Rockville, Maryland et al 2014).

1.7. A terapia antirretroviral - TARV

Desde a aprovação para uso clínico do AZT, em 1987, a terapia antirretroviral evoluiu extraordinariamente e após 1996, com o uso terapia combinada com dois ITRN e um ITRNN ou IP, levou a reduções imediatas na mortalidade, que foram seguidas de uma série de medidas que ampliaram o acesso ao tratamento, como a disponibilidade de genéricos e o aumento da ajuda financeira internacional (COHEN *et al.*, 2011). Até o momento, estes ARV foram aprovados pelo FDA (**Tabela 1**).

Tabela 1 - ARVs aprovados pela FDA até dezembro de 2017 (www.fda.org)

Nome genérico	Nome de Marca	Laboratório Farmacêutico	Data de aprovação FDA
abacavir (ABC)	Ziagen	ViiV Healthcare	Dezembro, 1998
atazanavir (ATV)	Reyataz	Bristol-Myers Squibb	Junho, 2003
darunavir (DRV)	Prezista	Janssen Pharmaceuticals, Inc.	Junho, 2006
delavirdina (DLV)	Rescriptor	ViiV Healthcare	Abril, 1997
didanosina (ddI, ddI EC)	Videx, Videx EC	Bristol-Myers Squibb	Outubro, 1991, Outubro 2000
dolutegravir (DTG)	Tivicay	ViiV Healthcare	Agosto, 2013
efavirenz (EFV)	Sustiva	Bristol-Myers Squibb	Setembro, 1998
emtricitabina (FTC)	Emtriva	Gilead Sciences	Julho, 2003
enfuvirtide (T-20)	Fuzeon	Hoffmann-La Roche	Março, 2003
estavudina (d4T)	Zerit	Bristol-Myers Squibb	Junho, 1994

etravirina (ETR)	Intelence	Janssen Pharmaceuticals, Inc.	Janeiro, 2008
fosamprenavir (FOS- APV, FPV)	Lexiva	ViiV Healthcare	Outubro, 2003
indinavir (IDV)	Crixivan	Merck & Co., Inc.	Março, 1996
lamivudina (3TC)	Epivir	ViiV Healthcare	Novembro, 1995
maraviroc (MVC)	Selzentry	ViiV Healthcare	Agosto, 2007
nelfinavir (NFV)	Viracept	Agouron	Março, 1997
nevirapina (NVP)	Viramune, Viramune XR	Boehringer Ingelheim	Junho, 1996, Março 2011
raltegravir (RAL)	Isentress	Merck & Co., Inc.	Outubro, 2007
rilpivirina (RPV)	Edurant	Janssen Pharmaceuticals, Inc.	May, 2011
ritonavir (RTV)	Norvir	AbbVie Inc.	Março, 1996
saquinavir (SQV)	Invirase	Hoffmann-La Roche	Dezembro, 1995
tenofovir (TDF)	Viread	Gilead Sciences	Outubro, 2001
tipranavir (TPV)	Aptivus	Boehringer Ingelheim	Junho, 2005
zidovudina (AZT, ZDV)	Retrovir	ViiV Healthcare	Março, 1987

Fonte: (www.fda.org)

Tabela 2 - ARVs aprovados pela FDA até dezembro de de 2017 (www.fda.org)

Combinações de Drogas			
abacavir e lamivudina	Epzicom	ViiV Healthcare	Agosto, 2004
abacavir, dolutegravir, lamivudina	Triumeq	ViiV Healthcare	Agosto, 2014
abacavir, lamivudina, zidovudina	Trizivir	ViiV Healthcare	Novembro, 2000
efavirenz, emtricitabina, tenofovir	Atripla	Bristol-Myers Squibb , Gilead Sciences	Julho, 2006
elvitegravir (EVG), cobicistat, emtricitabina, tenofovir	Stribild	Gilead Sciences	Agosto, 2012
emtricitabina, rilpivirina, tenofovir	Complera	Gilead Sciences	Agosto, 2011
emtricitabina e tenofovir	Truvada	Gilead Sciences	Agosto, 2004
lamivudina e zidovudina	Combivir	ViiV Healthcare	Setembro, 1997
lopinavir e ritonavir	Kaletra	AbbVie Inc.	Setembro, 2000

A política brasileira de tratamento antirretroviral contra o HIV / AIDS tem sido altamente debatida e até mesmo criticada, particularmente no momento da sua implementação pelo governo no início dos anos 90. Após 1996, com o uso terapia combinada com dois ITRN e um ITRNN ou IP, houve reduções imediatas na mortalidade, que foram seguidas de uma série de medidas que ampliaram o acesso ao tratamento, como a disponibilidade de genéricos e o aumento da ajuda financeira admissões hospitalares e custos de tratamento, com crescimento significativo na demanda por serviços ambulatoriais e redução nos serviços hospitalares, domésticos e de creche. Também levou a melhorias na qualidade de vida para indivíduos HIV+

e economias nos custos médicos, enquanto os custos econômicos e sociais também diminuiriam (SOARES *et al.*, 2003).

A Zidovudina, usada como monoterapia ou em combinação, também foi amplamente utilizada para prevenir a transmissão vertical do HIV (SPERLING *et al.*, 1996; THEA, D M ; STEKETEE, R W ; PLINER, V ;BORNSCHLEGEL, K ; BROWN, T ; ORLOFF, 1997).

Na década de 90, o Brasil adotou uma política pública que permitiu acesso universal à terapia antirretroviral (TARV) para todas as pessoas infectadas pelo HIV. As estratégias focadas em prevenção de novos casos de infecção pelo HIV para controle da epidemia, resultou em uma redução da morbidade, mortalidade e taxas de hospitalização e, aumento da expectativa de vida (GRANGEIRO *et al.*, 2014; MIYADA *et al.*, 2017).

A TARV é a combinação de medicamentos antirretrovirais usados para retardar a taxa de replicação do vírus. O uso de três ou mais medicamentos antirretrovirais é atualmente o tratamento padrão para a infecção pelo HIV. Até agora, este tratamento oferece a melhor chance de prevenir a multiplicação do HIV prevenindo a evolução da infecção. O objetivo da terapia antirretroviral é reduzir a carga viral para um nível indetectável aos métodos laboratoriais atuais, recuperar a imunidade prolongando assim a sobrevida. Outro dado importante é que o tratamento reduz também as chances de transmissão (ATTIA *et al.*, 2009; AYELE; JARSO; MAMO, 2017; MONTANER *et al.*, 2010).

Atualmente existem seis classes de agentes antirretrovirais de acordo com seu mecanismo de ação, a seguir:

1. ITRN (inibidor de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos): zidovudina (AZT), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC), dideoxicitidina (ddC), didanosina (ddI), abacavir (ABC) e um inibitor nucleotídeo da TR; tenofovir (TDF).
2. ITRNN (inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos): efavirenz (EFV), nevirapina (NVP) e etravirina (ETR), rilpivirina (RPV).
3. IP (inibidores de protease): ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), fosamprenavir (FTV), lopinavir (LPV), atazanavir (ATV), tipranavir (TPV) e darunavir (DRV).
4. INI (inibidores de integrase): raltgravir (RAL), elvitegravir (EVG), dolutegravir (DTG), cabotegravir (CAB).
5. IF (inibidores de fusão): enfuvirtida (T20).
6. IE (inibidores de entrada antagonistas de correceptores CCR5): maraviroc (MRV), vicriviroc (VIC).

1.7.1. Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)

Os ITRNs com sua similaridade com os nucleosídeos verdadeiros, os substituem de forma competitiva, interrompendo esta etapa do ciclo replicativo do HIV, bloqueiam a função enzimática da transcriptase reversa e previnem a conclusão da síntese do DNA viral de cadeia dupla, evitando assim que o HIV se multiplique (HACHIYA *et al.*, 2011; SARAFIANOS *et al.*, 1999).

Estavudina (D4T):

A estavudina (2', 3'-didesidro-2', 3'-didesoxitimidina, d4T) é um análogo de timidina. A estavudina tem atividade antirretroviral similar à da zidovudina, mas possui toxicidades significativas que limitam seu uso clínico. Estes incluem neuropatia periférica, hiperlactatemia, acidose láctica, esteatose hepática, lipoatrofia e pancreatite. A estavudina não oferece vantagens no resultado virológico em relação ao tenofovir e geralmente não deve ser utilizada como terapia antirretroviral de primeira linha (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015). Estavudina não mais distribuído pelo MS-Brasil.

Didanosina (DDI):

Didanosina (2', 3'-didesoxiinosina, ddI) é funcionalmente um análogo de adenosina. Mais comumente, a didanosina pode causar neuropatia periférica e pancreatite e não deve ser co-administrada com fármacos com perfis de toxicidade semelhantes (por exemplo, etambutol, isoniazida e pentamidina). Por causa das toxicidades associadas, as diretrizes atuais já não recomendam regimes à base de didanosina para terapia inicial em pacientes não tratados com antirretrovirais (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015). Didanosina não mais distribuído pelo MS-Brasil.

Lamivudina (3TC):

Lamivudina [(-) 2', 3'-didesoxi-3'-tiatitidina; 3TC] é um análogo de citosina com atividade contra HIV e vírus da hepatite B (HBV). Lamivudina é essencial para quase todos os regimes antirretrovirais atualmente recomendados. Ela está disponível co-formulada com abacavir, com zidovudina, ou com tenofovir. Está associada a dor de cabeça, náuseas, fadiga e neutropenia. Deve-se tomar cuidado ao descontinuar a lamivudina em pacientes coinfectados com HBV, porque a replicação do HBV e piora da hepatite podem ocorrer (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015).

Abacavir (ABC):

Abacavir (1S, cis) -4- [2-amino-6- (ciclopropilamino) -9H-purin-9-il] - 2-ciclopenteno-1-metanol, ABC] é um análogo de guanosina sintético. O uso de abacavir em pacientes com disfunção hepática grave a moderada está contraindicado. O uso de abacavir com ribavirina ou

ganciclovir pode aumentar a probabilidade de toxicidades mitocondriais, hepáticas e pancreáticas. O abacavir não é um substrato ou inibidor do complexo enzimático CYP450, pode ser tomado com ou sem alimentos. O efeito adverso agudo mais significativo do uso de abacavir é uma síndrome de hipersensibilidade potencialmente fatal. A presença de febre, dor abdominal e erupção cutânea, geralmente dentro de duas semanas após o início do uso, geralmente requer a descontinuação da droga (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015).

Tenofovir (TDF):

Tenofovir é um derivado de nucleótido adenosina 5i-monofosfato que, devido à baixa biodisponibilidade oral, está comercialmente disponível como o pró-fármaco de tenofovir disoproxil fumarato (TDF). Tenofovir tem atividade contra HIV e HBV. Após a ingestão, o tenofovir disoproxil fumarato é hidrolisado para o tenofovir e depois fosforilado e incorporado no DNA do HIV, causando o término da cadeia. Tenofovir e didanosina não devem ser co-administrados. O tenofovir está agora incluído em muitos esquemas antirretrovirais de primeira linha, em combinação com lamivudina ou emtricitabina, é freqüentemente usado em pacientes coinfectados com HIV e HBV.

Entre os efeitos adversos associados com TDF é nefrotoxicidade e perda de densidade óssea. A nefrotoxicidade do TDF é bem mais aparente em pacientes idosos, debilitados, de baixo peso, com hipertensão ou distúrbios metabólicos de difícil controle ou em uso de outras medicações nefrotóxicas. A associação do TDF em esquema utilizando inibidores de protease reforçados com ritonavir (IP/r) parece potencializar esse efeito tóxico, provavelmente pelo aumento na concentração tubular da droga por competição por sítios de excreção. Tenofovir alafenamida (TAF) é um pró-fármaco de tenofovir; foi aprovada pela FDA em 2015, que reduz as concentrações plasmáticas de tenofovir em 90%, diminuindo assim os efeitos colaterais. TAF é disponível na forma de combinação de elvitegravir / cobicistat / emtricitabina / tenofovir alafenamida.. A administração de TAF resulta em maiores concentrações de tenofovir nos tecidos. A conferência *international AIDS Society* no 2015, reportou numa pesquisa que, em 48 semanas, os participantes que se ligaram a esquema contendo TDF para TAF (na forma combinada) foram significativamente melhor capacitados a manter a supressão virológica e tiveram melhorias significativas na densidade meniral ósea (DMO) e marcadores de função renal (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015).

1.7.2. Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs):

Os ITRNNs atuam de forma não competitiva na TR, ligando-se ao bolsão hidrofóbico adjacente ao sítio ativo da enzima. Esta interação resulta em alterações conformacionais da molécula com conseqüente inibição da síntese de DNA (ESNOUF *et al.*, 1995). Os ITRNNs têm um papel fundamental na estratégia terapêutica atual tanto em países desenvolvidos como em locais com escassos recursos, como os países da África, mas é importante salientar que são inativos contra o HIV-2 e HIV-1 grupo O.

Nevirapina (NVP):

Nevirapina pode ser um componente eficaz de um esquema antirretroviral de três drogas. A nevirapina perdeu o favor em relação a outros ITRNNs, particularmente efavirenz, para terapia antirretroviral inicial, em grande parte devido à eficácia clínica inferior e toxicidades problemáticas que incluem erupção cutânea, síndrome de Stevens-Johnson e necrose hepática. Por causa de um risco elevado de danos no fígado contra-indica o uso de nevirapina em dois subconjuntos de pacientes: mulheres com contagens de CD4 superiores a 250 células / mm³ e homens com contagem de CD4 superiores a 400 células / mm³. O uso de Nevirapina deve ser evitado em mulheres grávidas com contagens de CD4 superiores a 250 células / mm³ (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015).

Efavirenz (EFV):

Efavirenz já foi um dos agentes de preferência para uso em regimes antirretrovirais iniciais e demonstra supressão virológica durável nos esquemas combinados. Os resultados virológicos superiores foram observados quando a terapia com base em efavirenz foi comparada com alguns esquemas baseados em IP (nelfinavir, indinavir e lopinavir / ritonavir) ou esquemas de triplo ITRNs. Resultados virológicos semelhantes foram observados em uma comparação com atazanavir, elvitegravir ou em regime contendo raltegravir. Tal como acontece com outros ITRNNs, o efavirenz pode causar erupção cutânea e hepatotoxicidade, embora menos comum do que com a nevirapina. As duas principais toxicidades do efavirenz são efeitos adversos do sistema nervoso central (SNC). Por causa desses efeitos adversos nos consensos atuais, o EFV não é mais primeira linha (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015).

Delavirdina (DLV):

Delavirdina agora é raramente utilizada e não é recomendada como terapia inicial (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015).

Etravirina (ETR):

Como substrato e indutor de CYP3A4 e um inibidor de outras isoenzimas do citocromo P-450, a etravirina possui importantes interações medicamentosas. A droga não pode ser administrada com tipranavir, fosamprenavir ou atazanavir. A Etravirina não deve ser utilizada

com outro ITRNN ou qualquer IP/r e não deve ser administrada com rifampicina, claritromicina, eritromicina ou anticonvulsivantes, tais como fenitoína ou carbamazepina. Os efeitos adversos mais comuns observados com a etravirina são erupções cutâneas e náuseas (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015).

Rilpivirina (RPV):

A absorção de Rilpivirina é sensível ao pH gástrico; os inibidores da bomba de prótons não devem ser co-administrados e os antagonistas e antiácidos dos receptores H₂ requerem o espaçamento das doses. Rifamicinas e efavirenz diminuem as concentrações de rilpivirina, enquanto os inibidores da protease e os antifúngicos azóis aumentam os níveis plasmáticos de rilpivirina. Os efeitos adversos associados ao uso de rilpivirina incluem distúrbios depressivos, dor de cabeça, insônia e erupção cutânea. A erupção cutânea é significativamente menos propensa a ocorrer com rilpivirina do que efavirenz (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015). Rilpivirina não distribuído pelo MS-Brasil.

1.7.3. Inibidores de protease (IP)

Os IPs se ligam ao sítio ativo da PR viral de forma competitiva e causam a inibição da clivagem das poliproteínas *Gag* e *Gag-Pol* antes do encapsulamento do vírus impedindo assim a formação das proteínas menores e funcionais de transcriptase reversa, protease e integrase, necessárias para maturação da partícula viral (WARNKE; BARRETO; TEMESGEN, 2007). Imaturos, os novos vírions são incapazes de provocar novas infecções.

Ritonavir (RTV):

O Ritonavir é um sal do ácido paratoluenossulfônico, com ampla distribuição tecidual, metabolizado pelo fígado e por ele excretado, embora uma pequena quantidade, inferior a 5%, seja eliminada pelos rins. É um inibidor de protease viral com especificidade para o vírus HIV-1. Os efeitos colaterais gastrointestinais, particularmente a diarreia e a náusea, eram comuns e limitavam a tolerabilidade da droga. Também foram relatadas dislipidemias, vômitos, sabor alterado e parestesias. RTV não é usado como antirretroviral, sendo recomendado em associação com outros IPs, como um adjuvante farmacológico (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015).

Saquinavir (SQV):

Foi o primeiro IP disponibilizado para uso. Não é recomendado o uso de saquinavir não associado ao ritonavir. A inibição de CYP3A4 por saquinavir e ritonavir leva a interações medicamentosas. Por exemplo, a amiodarona, o midazolam, a lovastatina e a hormostatina não

devem ser co-administrados. O uso concomitante de rifampicina é contra-indicado por causa da toxicidade hepática e os níveis de contraceptivos orais diminuem. Os efeitos adversos do saquinavir/r são mais comumente náuseas, vômitos, diarreia e desconforto abdominal (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015). Saquinavir não mais distribuído pelo MS-Brasil.

Indinavir (IDV):

O indinavir não é recomendado para a terapia antirretroviral inicial, reforçada com ritonavir (indinavir/r) ou não, devido ao risco de nefrolitíase. Os pacientes devem aumentar a ingestão de água para diminuir o risco de nefrolitíase associada ao indinavir / r. Por causa de inibição da CYP3A4 causada pelo indinavir pode levar a múltiplas interações medicamentosas. Os principais efeitos adversos observados com indinavir são nefrolitíase, hiperbilirrubinemia não conjugada sem icterícia, dor abdominal, náuseas e pele seca e lábios. O indinavir tem sido usado em esquemas de combinação com algum sucesso, mas foi amplamente substituído nos últimos anos por regimes de IP menos tóxicos e mais toleráveis (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015). Indinavir não mais distribuído pelo MS-Brasil.

Nelfinavir (NFV):

O nelfinavir geralmente não é recomendado para terapia antiviral inicial devido à eficácia viral inferior em relação a outros ARV, notadamente o lopinavir / r e o efavirenz. É principalmente metabolizado por CYP2C19 e CYP3A4 e não é usado com o booster de ritonavir. O potencial para interações medicamentosas é significativo, como para outros inibidores de protease, e uma revisão completa dos medicamentos do paciente deve ser realizada antes da terapia com nelfinavir. A supressão viral induzida por nelfinavir, quando utilizada em combinação com dois ITRNs, compara-se desfavoravelmente com a induzida por efavirenz, nevirapina, lopinavir / r e fosamprenavir / r, em pacientes virgens de tratamento antirretroviral. Os efeitos no nelfinavir incluem diarreia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015). Nelfinavir não mais distribuído pelo MS-Brasil.

Fosamprenavir (FPV):

O fosamprenavir, o pró-fármaco fosforilado do amprenavir, melhorou a biodisponibilidade e eficácia oral em comparação com o amprenavir. Os efeitos adversos da terapia reforçada com fosamprenavir incluem diarreia, hipertrigliceridemia e erupção cutânea. Fosamprenavir contém uma fração sulfonamida que pode explicar o aumento da incidência de lesões dermatológicas em relação a outros IPs. Pacientes com alergia a sulfonamida conhecida deve ser monitorado quando iniciar a terapia com fosamprenavir. O potencial para interações medicamentosas é significativo. Fosamprenavir é metabolizado pelo CYP3A4 e é excretado

nas fezes, não é necessário ajuste de dose para insuficiência renal, mas são necessárias reduções de dose progressivas em pacientes com piora da disfunção hepática (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015). Fosamprenavir não mais distribuído pelo MS-Brasil.

Lopinavir / ritonavir (LPV/r):

O lopinavir está disponível apenas como co-formulação com ritonavir. O metabolismo do primeiro limitou as concentrações plasmáticas de lopinavir, enquanto que a associação ao ritonavir aumentou dramaticamente as concentrações mínimas do fármaco. O Lopinavir/r foi muito usado e demonstrou grande eficácia no tratamento dos pacientes virgens. O lopinavir / r é superior ao nelfinavir, enquanto que atazanavir / r, darunavir / r, fosamprenavir / r e saquinavir / r demonstraram resultados virológicos não inferiores quando comparados com o lopinavir / r nos pacientes virgens ao tratamento. A supressão virológica em um regime de lopinavir / r e 2 ITRN pode ser mantida para pelo menos sete anos (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015). Uma comparação de lopinavir / r ou efavirenz, com dois ITRNs, demonstrou eficácia virológica superior de um regime contendo efavirenz, mas maiores ganhos de contagem de células CD4 com o esquema contendo lopinavir / r (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015).

Atazanavir (ATV):

Atazanavir (ATV ou ATV / r) deve ser tomado com alimentos. Não é necessário ajuste da dose para a disfunção renal em pacientes que não recebem tratamento, mas existe uma recomendação de não usar atazanavir em pacientes tratados com diálise. A insuficiência hepática moderada requer uma redução da dose ao atazanavir, e não deve ser utilizado nos casos de insuficiência hepática grave. A absorção de atazanavir requer um baixo pH gástrico; as interações com antiácidos e antagonistas de H₂ são possíveis. Atazanavir e os inibidores bomba de prótons não devem ser co-administrados. A nevirapina não deve ser co-administrada com atazanavir ou ATV / r). O atazanavir não reforçado com ritonavir mostrou eficácia comparável ao nelfinavir e ao efavirenz nos pacientes virgens ao tratamento. As taxas de resposta virológica observadas com atazanavir reforçado e não reforçado foram semelhantes, embora houvesse mais falhas de tratamento e resistência ao atazanavir em participantes que receberam um esquema não reforçado com ritonavir. Dislipidemias e diarreia podem ser observadas em pacientes que receberam atazanavir / r. O atazanavir reforçado com ritonavir teve eficácia antiviral similar em comparação com o efavirenz quando usado com os ITRNs (abacavir e lamivudina ou tenofovir e lamivudina). Os efeitos adversos associados ao atazanavir incluem náuseas, hiperbilirrubinemia com icterícia, erupção cutânea, colelitíase e nefrolitíase. Atazanavir tem menor efeito sobre o colesterol e os triglicerídeos no soro do que outros IPs e

não foi associado a um risco aumentado de eventos de doenças cardiovasculares (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015).

Tipranavir (TPV):

O Tipranavir é um inibidor de protease não-peptídico aprovado para uso em pacientes tratados com resistência a múltiplos outros IPs. Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática renal ou leve; o tipranavir está contra-indicado em pacientes com disfunção hepática moderada a grave. As interações farmacológicas ocorrem como resultado do efeito de tipranavir e ritonavir induzindo a P-glicoproteína e inibindo CYP3A4. Como consequência, tipranavir não pode ser co-administrado com rifampicina, vários antiarrítmicos, lopinavir, saquinavir e amprenavir. Os efeitos colaterais mais comuns observados são náuseas e diarreia. Hepatotoxicidade grave e hemorragia intracraniana podem ser observadas. Por esse motivo, os pacientes em risco de sangramento por trauma, cirurgia ou outras condições médicas (por exemplo, hemofilia), ou que estão tomando outras drogas que aumentam o risco de sangramento, não devem receber tipranavir (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015).

Darunavir (DRV):

Darunavir é um inibidor de protease com atividade contra o HIV que já apresenta resistência a outros IPs. Darunavir/r também pode ser considerado como primeira linha de tratamento em pacientes que iniciam terapia antirretroviral. Não são necessários ajustes de dose para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve ou moderada. Pode ser usado em conjunto com atazanavir, efavirenz e etravirina. Os efeitos colaterais observados com darunavir incluem diarreia, náuseas, dor de cabeça e nasofaringite (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015).

1.7.4. Inibidores da integrase (INI):

Os Inibidores da integrase (INI) se ligam a esta enzima viral impedindo a integração da dupla fita de cDNA no genoma do hospedeiro nesta etapa do ciclo replicativo do HIV (WARNKE; BARRETO; TEMESGEN, 2007).

Raltegravir (RAL):

Raltegravir foi o primeiro medicamento antirretroviral aprovado que inibe a atividade catalítica da integrase do HIV. Os efeitos adversos associados ao raltegravir incluíram fadiga, nasofaringite, erupções cutâneas, infecção pelo herpes zoster, elevação da alanina aminotransaminasa (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) e aumento dos triglicerídeos.

Aumentos em creatina quinase, mialgia e miopatia proximal têm sido associados ao uso de raltegravir (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015).

Dolutegravir (DTG):

Dolutegravir é um ARV da classe dos inibidores de integrase recentemente incorporado no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Esse fármaco tem as seguintes vantagens; alta potência, alta barreira genética, administração em dose única diária, poucos eventos adversos (náuseas, dor de cabeça, nasofaringite e diarreia podem ser observadas) e garantindo esquemas antirretrovirais mais duradouros e seguros (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015).

Cabotegravir (CAB):

Cabotegravir (CAB) é um novo inibidor de integrase, O maior avanço dessa medicação é a apresentação não apenas em forma oral (comprimidos), mas em forma injetável de ação prolongada a ser aplicada pela via intramuscular.. O CAB se encontra em desenvolvimento como um novo medicamento para o tratamento e prevenção do HIV e ainda está em fase de estudos. CAB não necessitar de booster como o ritonavir, ainda assim ele precisa ser usado em conjunto com outros antirretrovirais, como abacavir/lamiduvina, tenofovir/entricitabina ou rilpivirina. 95% das pessoas que receberam cabotegravir apresentaram alguma reação à droga, que variaram de extremamente leves para moderados e que foram diminuindo com o maior tempo de uso, como, sintomas parecidos ao do resfriado comum, neuropatia, calafrios, dor no local da aplicação, cefaleia (dor de cabeça), rash (manchas vermelhas no corpo), alterações gastrointestinais, prurido (coceira), depressão, psicose (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015). Cabotegravir ainda não distribuído pelo MS-Brasil.

Elvitegravir (EVG):

Elvitegravir (EVG) é um inibidor de integrase usado para tratar a infecção pelo HIV, aprovado pela FDA em 2012. EVG usado para o tratamento da infecção pelo HIV-1 em adultos que possuem experiência de tratamento anterior com terapia antirretroviral. Ele deve ser usado em combinação com um inibidor de protease que é coadministrado com ritonavir, bem como medicamentos antirretrovirais adicionais. Os efeitos colaterais mais frequentes do Elvitegravir são diarreia, náuseas, dor de cabeça, cansaço, erupções cutâneas e vômitos (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015). Elvitegravir ainda não distribuído pelo MS-Brasil.

1.7.5. Os inibidores de fusão (IF):

Os inibidores de fusão agem em etapa que precede a todos os fármacos anteriormente mencionados. A atuação de enfuvirtida se dá por sua ligação à região HR1 da proteína viral

gp41, responsável por bloquear a formação da estrutura de seis hélices necessária à fusão do vírus à célula hospedeira (WARNKE; BARRETO; TEMESGEN, 2007).

Enfuvirtida (T20):

Enfuvirtida é um péptido sintético de 36 aminoácidos que é administrado como uma injeção subcutânea de 90 mg duas vezes ao dia. O uso de enfuvirtida em indivíduos virgens ao tratamento de enfuvirtide também adiciona benefício virológico quando usado em combinação com darunavir, tipranavir, maraviroc e raltegravir, ressaltando o benefício adicional aos pacientes quando pelo menos dois medicamentos ativos estão incluídos nos esquemas de resgate. Atualmente enfuvirtida não é recomendado para pacientes virgens ao tratamento (Não há estudos sobre o uso de doença em pacientes virgens de tratamento antirretroviral). A necessidade de injeções duas vezes ao dia, juntamente com os efeitos adversos que acompanham essas injeções, limitaram o uso clínico da enfuvirtida. As reações no local de injeção que incluem dor, eritema, nódulos, cistos, induração e prurido são observadas em 98% dos pacientes que injetam enfuvirtida (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015).

1.7.6. Inibidores de entrada antagonistas de correceptores (CCR5IE)

Os inibidores de correceptores também são tratados como inibidores de entrada pela etapa em que atuam. O único composto disponível atualmente nesta classe é maraviroc que, como antagonista aos receptores de quimiocina 5 (CCR5), presente em macrófagos, se ligam a estes e impedem a interação vírus-célula. Obviamente esta classe de ARVs está indicada exclusivamente para pacientes que apresentam tropismo R5 (WARNKE; BARRETO; TEMESGEN, 2007). Uma outra droga desta classe, o vicriviroc (VIC), foi desenvolvida, entretanto os ensaios clínicos envolvendo esta droga foram descontinuados em 2010. (https://www.natap.org/2010/newsUpdates/071510_02.htm/ acesso em dezembro de 2016).

Maraviroc (MVQ):

Maraviroc é o primeiro antagonista de CCR5 aprovado. A entrada do HIV requer a gp120 viral para ligar sequencialmente ao CD4 e um co-receptor de superfície, seja CCR5 ou CXCR4. O Maraviroc é um inibidor alostérico da interação gp120-CCR5 que bloqueia a fixação do HIV às células alvo e, assim, reduz a replicação viral. O tropismo do HIV deve ser determinado antes do tratamento antirretroviral com um antagonista de CCR5 para indicar a entrada de células exclusivamente através do corceptor CCR5 (vírus R5), CXCR4 sozinho (vírus X4) ou ambos os receptores (vírus R5X4). O tropismo do HIV pode ser determinado genotípicamente ou fenotípicamente, com base na análise do envelope do vírus gp120. O ensaio

fenotípico foi utilizado para determinar o uso de co-receptor nos principais estudos clínicos do maraviroc. Por conseguinte, um ensaio de tropismo fenotípico é geralmente preferido na prática clínica de rotina. Os efeitos adversos observados com maraviroc incluem tosse, febre, infecções respiratórias superiores, erupção cutânea, sintomas musculoesqueléticos, dor abdominal e tonturas. Um aumento modesto nos eventos adversos relacionados ao fígado foi observado em indivíduos que receberam maraviroc, transaminases mais comumente elevadas e bilirrubina aumentada (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2015).

1.7.7. A TARV no Brasil

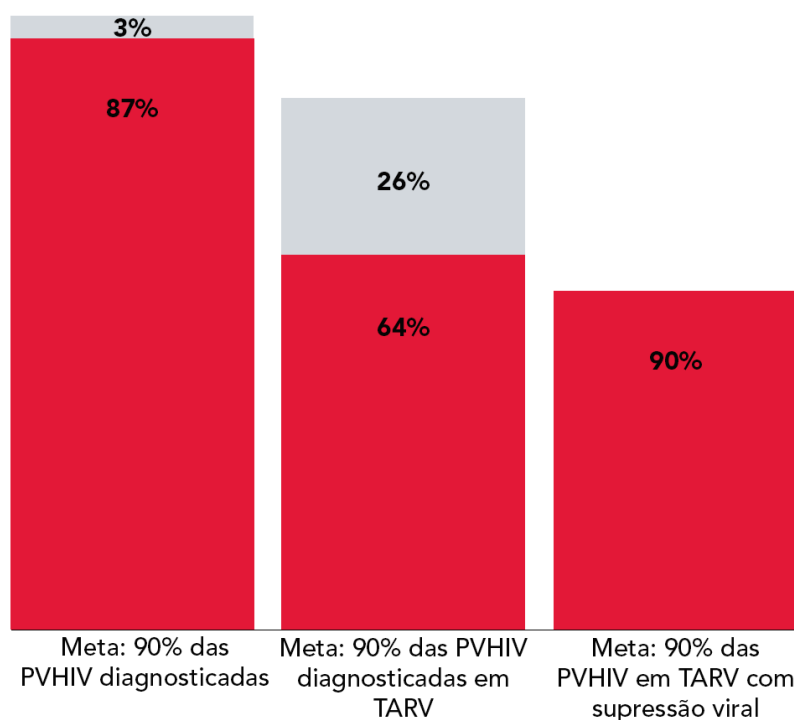
A resposta brasileira à epidemia de HIV / AIDS (Programa Nacional de DST / Aids) foi estabelecida pelo Ministério da Saúde em 1986 que criou um programa federal de controle de AIDS (Brasil, 1986). Desde o início teve uma abordagem equilibrada de prevenção, tratamento, cuidado e proteção dos direitos humanos. A participação ativa das organizações da sociedade civil em diferentes decisões. Os fóruns são fundamentais para a responsabilidade governamental. A marca registrada de uma lei federal de 1996 garantindo que todos os pacientes infectados com HIV que necessitem de terapia antirretroviral (ART) devem recebê-lo gratuitamente com base no Sistema Nacional de Saúde do Brasil. Este sistema foi estabelecido na Constituição brasileira de 1988, apenas 3 anos após o fim da ditadura militar e baseia-se no princípio constitucional de que a saúde é um direito do indivíduo e que o Estado tem a obrigação de fornecer a todos, universalmente e com equidade. Foi nessa rede descentralizada de serviços de saúde pública que o programa de tratamento para HIV foi estabelecido (GRECO; SIMÃO, 2007). O Brasil adotou em 2013 novas estratégias para frear a epidemia de AIDS, oferecendo tratamento a todas as pessoas vivendo com HIV, independentemente de seu estado imunológico (contagem de CD4). O Brasil hoje tem uma das maiores coberturas de tratamento antirretroviral (TARV) entre os países de baixa e média renda, com mais da metade (64%) das pessoas vivendo com HIV recebendo TARV – segundo os dados mais atuais do Ministério da Saúde –, enquanto a média global em 2015 foi de 46% – segundo dados compilados pelo UNAIDS (UNAIDS, 2016).

O gráfico abaixo mostra a cascata de cuidado contínuo no Brasil. Ela estabelece a linha de base e permite avaliar o progresso brasileiro rumo às metas de tratamento 90-90-90, estabelecidas pelo UNAIDS – que até 2020: 90% das pessoas vivendo com HIV estejam diagnosticadas; destas, que 90% estejam em tratamento; e que, das pessoas em tratamento, 90% apresentem carga viral indetectável) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). Essas

metas fazem parte da estratégia de “Aceleração da Resposta para o fim da epidemia de AIDS” como ameaça à saúde pública até 2030 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Na cascata brasileira, segundo dados do Ministério da Saúde, observa-se que do total de pessoas vivendo com HIV, 87% já foram diagnosticadas. Deste número, 64% estão em tratamento para o HIV. Das pessoas em tratamento, cerca de 90% apresentam carga viral indetectável (**Figura 6**).

Figura 6 - Metas 90-90-90 para o Brasil, em 2015. Estimativa de 827 mil pessoas vivendo com HIV (PVHIV) no Brasil



Fonte: Ministério da Saúde/Secretaria de vigilância em saúde/ Departamento de DST, AIDS E Hepatites virais.

Desde 2017 o novo Protocolo e Diretrizes Terapêuticas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017), o Brasil incorporou o Dolutegravir como preferencial para início de tratamento junto com tenofovir-lamivudina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

1.7.8. Objetivos da terapia antirretroviral

O principal objetivo da terapia antirretroviral (TARV) é diminuir a morbidade e mortalidade das PVHA, melhorando a qualidade e a expectativa de vida, através da inibição da replicação viral e restaurar e preservar função imunológica, suprimir a CV ao máximo em

PVHA e prevenir a transmissão do HIV (DE SOUZA *et al.*, 2017). A TARV pode reduzir viremia e transmissão em 96%. A supressão viral contínua: melhora da função imune e qualidade de vida, diminui complicações associadas à AIDS como doenças cardiovascular e as alterações neurocognitivas (CAMARGO ARAÚJO; ALVES SANTOS; FERNANDES ALVES, 2016; PAULA *et al.*, 2010).

1.7.9. Definições de Falha virológica e terapêutica

Após a introdução do tratamento antirretroviral basicamente três aspectos da evolução podem caracterizar falha ou sucesso terapêuticos: a evolução da carga viral (CV), a contagem de linfócitos T-CD4+ e a ocorrência de eventos clínicos. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em adultos de 2017, do Ministério da Saúde do Brasil, define falha virológica quando o indivíduo apresenta carga viral detectável após seis meses do início ou modificação da TARV (falha por rebote) ou por detecção da carga viral (CV) nos indivíduos que a mantinham indetectável na vigência de tratamento (Brasil 2017). A falha virológica é o principal parâmetro para a caracterização de falha ao tratamento. A definição de falha virológica é controversa na literatura, Ministério da Saúde brasileiro (MS), Organização Mundial de Saúde (OMS) e *Department of Human Health Service* dos Estados Unidos (DHHS) definiram a falha terapêutica como mostra na Tabela 3:

Tabela 3 - Definições de falha terapêutica de acordo com MS, OMS e DHHS

Falha	Definição do MS Brasileiro	Definição da OMS	Definição de DHHS
Falha clínica	A ocorrência ou recorrência de uma complicação relacionada ao HIV após mais de 3 meses de terapia antirretroviral (ART).	A ocorrência ou recorrência de uma complicação relacionada ao HIV após mais de 6 meses de terapia antirretroviral (ART).	A ocorrência ou recorrência de uma complicação relacionada ao HIV após mais de 3 meses de terapia antirretroviral (ART) .

Falha imunológica	Incapacidade de alcançar e manter contagens de CD4 adequadas, apesar da supressão viral, após a terapia antirretroviral (ART),	- queda da contagem de CD4 para a linha de base da pré-terapia (ou abaixo); ou - níveis persistentes de CD4 abaixo de 100 células / mm ³	Incapacidade de alcançar e manter contagens de CD4 adequadas, apesar da supressão viral, Após a terapia antirretroviral (ART).
Falha virológica	A falha virológica é caracterizada por: CV detectável após seis meses do início ou modificação da TARV; ou CV detectável em indivíduos em TARV que mantinham CV indetectável	Ocorre quando a CV acima de 1000 cópias / ml com base em duas medidas consecutivas de carga viral após 3 meses, com suporte de aderência	Falha virológica: incapacidade de atingir ou manter carga viral <200 cópias / mL. Resposta virológica incompleta: duas cargas virais plasmáticas consecutivas ≥200 cópias / mL após 24 semanas em um esquema ARV em um paciente que ainda não teve supressão virológica documentada nesse esquema. Falha por rebote: carga de carga confirmada ≥200 cópias / mL após a supressão virológica.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Inúmeros fatores podem contribuir para falha aos antirretrovirais, como:

1. Adesão insuficiente ao tratamento (considerado como uma causa mais frequente de falha virológica).
2. Utilização de esquemas subótimos.
3. Resistência primária a drogas

A avaliação de resposta à TARV baseia-se, principalmente, em parâmetros laboratoriais (CD4+ e CV). Em geral, a falha virológica ocorre mais precocemente, seguido da falha imunológica e, finalmente, da falha clínica (aparecimento de infecções oportunistas) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). A ausência de resposta imunológica ocorre mais frequentemente no início tardio de TARV, quando a contagem de CD4+ inicial é muito baixa e em idade avançada. A falha imunológica na presença de supressão viral máxima, não são expressões de falha do tratamento e raramente indicam necessidade de mudança do esquema antirretroviral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). A falha virológica é o parâmetro mais

precoce para a caracterização da falha terapêutica, que envolve posteriormente a falha imunológica (queda de CD4) e falha clínica ocorrência de infecções.

1.8. Resistência antirretroviral e mutações de resistência

Apesar dos avanços na terapia antirretroviral que revolucionaram o tratamento do HIV e o controle da disseminação e transmissão do HIV, a resistência aos medicamentos antirretrovirais tem emergido em todos os locais onde são utilizadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). A resistência genotípica do HIV aos antirretrovirais pode ser identificada no momento da falha em até 90% dos casos, podendo ser tanto causa como consequência daquela (DUANI; ALEIXO; TUPINAMBÁS, 2017). As mutações no RNA viral levam a mudanças nas proteínas que são alvos terapêuticos, por conseguinte, levam à resistência antirretroviral.

A resistência viral ao antirretrovirais pode ser:

- **Resistência Transmitida ou primária-TDR** (*Transmitted Drug Resistance*): É aquela já presente mesmo antes do uso da medicação pelo indivíduo infectado. Atualmente, é claro que a presença de mutações de resistência em pessoas virgens de tratamento antirretroviral é exclusivamente relacionada à transmissão de isolados resistentes e não da emergência natural desses vírus.
- **Resistência adquirida ou secundária – ADR** (*Acquired Drug Resistance*): É aquela que emerge em decorrência da pressão de seleção exercida pela medicação antirretroviral.

1.8.1. A resistência adquirida (Acquired Drug Resistance - ADR) no mundo:

Segundo o relatório da OMS sobre a prevalência da resistência adquirida as drogas antirretrovirais no mundo mostrou que nos países da Europa (países de alta renda), a resistência adquirida aos ITRNs é a mais frequente, seguida pela ITRNNs e IPs e foi de 75,5%, 48,5% e 35,8%, respectivamente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). Enquanto nos países da África (países de baixa renda), a prevalência da resistência adquirida aos ITRNNs foi maior em Camarões (16,7%) em comparação com Zâmbia (4,3%) e Guatemala (8,6%), enquanto, a resistência adquirida aos ITRNs variou de 46,9% na Zâmbia para 60,0% na Guatemala. Nenhuma resistência aos IPs foi detectada entre os participantes na Guatemala e na Zâmbia, e

apenas um participante apresentou resistência aos IP nos Camarões (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

1.8.2. A resistência adquirida (ADR) no Brasil

No Brasil, a resistência adquirida aos ITRNs foi 86% no ano de 2003 (**Figura 7**) e diminuiu ao longo do tempo, enquanto, a resistência adquirida aos ITRNNs aumentou de 50% no ano de 2003 para 60% entre anos 2006-2009, a resistência adquirida aos IPs diminuiu de 60% no ano de 2003 para 40% em 2009 e a resistência às três classes simultaneamente foi estável ao longo do tempo em torno de 25% (DIAZ *et al.*, 2015),

Figura 7 - Resistência adquirida no Brasil 2003 a 2009

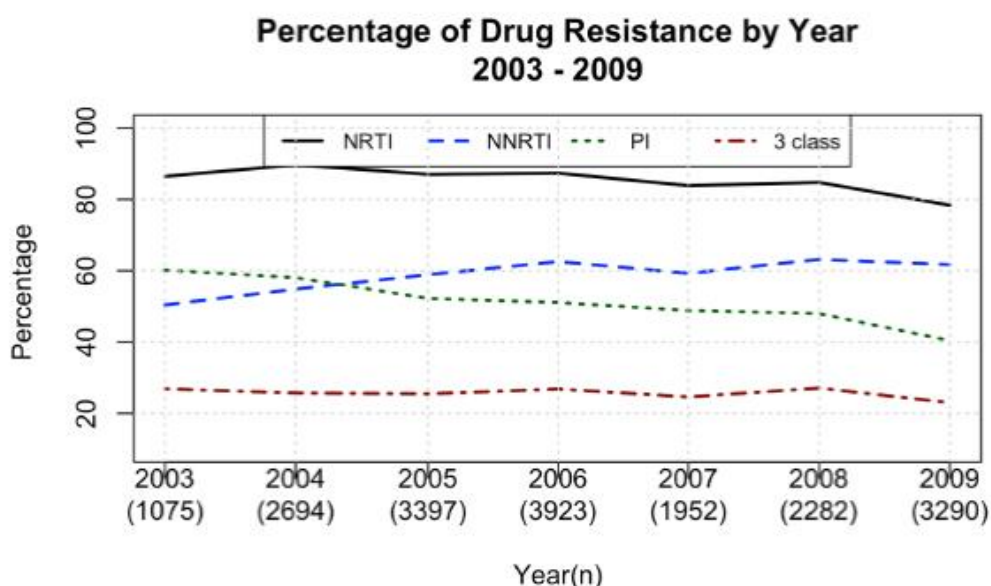


Fig 8. Antiretroviral resistance by class. Percentage of resistance to different antiretroviral classes and number of 3 class resistances among individuals in which the genotype test have been performed in Brazil from 2003 to 2009.

doi:10.1371/journal.pone.0139677.g008

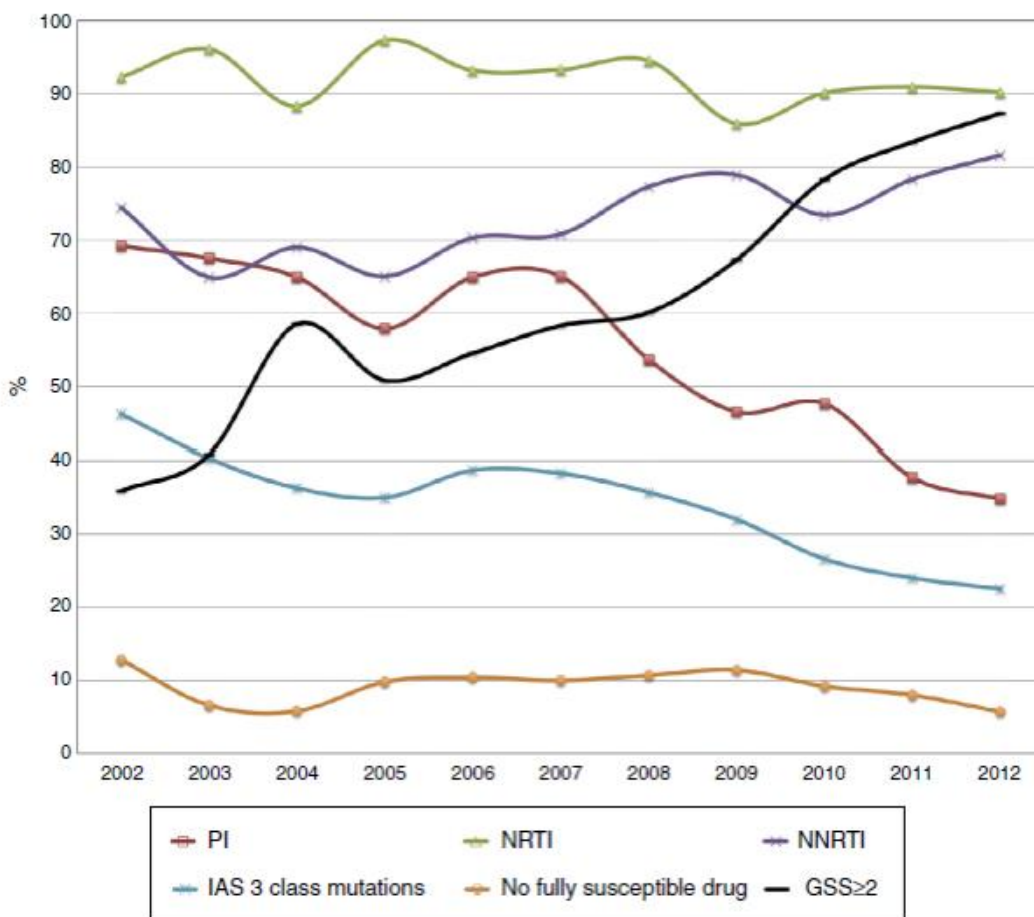
Fonte: DIAZ *et al.*, 2015.

1.8.3. A resistência adquirida em Minas Gerais:

Um estudo de coorte retrospectivo (analisando a tendência de DRM entre os adultos infectados pelo HIV e em falha terapêutica) realizado em Minas Gerais, Brasil, mostrou uma redução da resistência antirretroviral ao longo dos anos (**Figura 8**). As tendências de DRM ao longo do tempo para diferentes classes de medicamentos foram avaliadas: para os ITRNs a ADR diminuiu de 92,3% no ano de 2002 para 90,2% no ano de 2012, a ADR aos IPs foi de

69,2% no ano de 2002 e diminuiu para 34,8% em 2012, enquanto, a resistência adquirida aos ITRNNs está aumentando, 74,4% em 2002 para 81,6% em 2012. A ADR para as três classes avaliadas simultaneamente foi de 46,4% em 2002 e diminuiu para 22,5% em 2012 (DUANI; ALEIXO; TUPINAMBÁS, 2017).

Figura 8 - Tendência da resistência antirretroviral do HIV-1 em Minas Gerais



Fonte: DUANI; ALEIXO; TUPINAMBÁS, 2017

1.8.4. Resistência aos Inibidores de Protease

A resistência aos IPs é consequência de substituição de aminoácidos que emergem no sítio de ligação do substrato de enzima protease ou em sítios distantes do ativo. As mutações nesses aminoácidos levam a uma alteração na bolsa hidrofóbica de enzima reduzindo a afinidade de ligação entre os inibidores e a protease mutante. Atualmente são conhecidas 38 posições associadas à diminuição da susceptibilidade aos IPs- (**Figura 9**) (WENSING *et al.*, 2017).

Os estudos realizados principalmente em vírus do subtipo B e os diferentes grupos e subtipos do HIV-1 carregam em seus genomas assinaturas e polimorfismos que podem alterar a susceptibilidade às drogas. Alguns polimorfismos podem hipersensibilizar ou diminuir a susceptibilidade a determinadas drogas e aquisição de várias mutações compensatórias pode levar a falha terapêutica mais precoce nos subtipos não-B (WENSING *et al.*, 2017).

Figura 9 - mutação no gene da protease associada à resistência aos inibidores da protease

MUTATIONS IN THE PROTEASE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO PROTEASE INHIBITORS⁴⁴

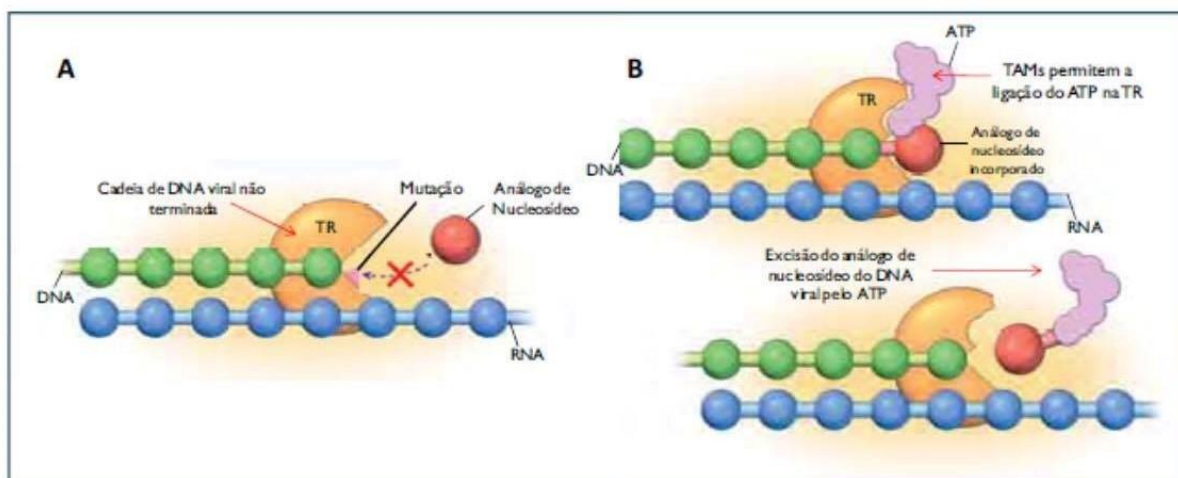
Atazanavir +/ ritonavir*	L 10	G 16	K 20	L 24	V 32	L 33	I 34	M 36	M 46	G 48	I 50	F 53	I 54	D 63	I 62	I 64	A 71	G 73	V 82	I 84	I 85	N 88	L 90	L 93
	I F V C	R I I T	R M I V	I I Q V	I I Q V	I I Q V	I I Q V	I I Q V	I I Q V	I I Q V	I I Q V	I I Q V	I I Q V	I I Q V	I I Q V	I I Q V	I I Q V	I I Q V	I I Q V	I I Q V	I I Q V	I I Q V	I I Q V	I I Q V
Darunavir/ ritonavir*	V 11	V 11	V 11	V 11	V 11	V 11	V 11	V 11	V 11	V 11	V 11	V 11	V 11	V 11	V 11	V 11	V 11	V 11	V 11	V 11	V 11	V 11	V 11	V 11
	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I
Fosamprenavir/ ritonavir	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10
	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V
Indinavir/ ritonavir*	L 10	K 20	L 24	V 32	V 33	V 34	M 36	M 46	M 47	M 48	M 49	M 50	M 51	M 52	M 53	M 54	M 55	M 56	M 57	M 58	M 59	M 60	M 61	M 62
	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V
Lopinavir/ ritonavir*	L 10	K 20	L 24	V 32	V 33	V 34	M 36	M 46	M 47	M 48	M 49	M 50	M 51	M 52	M 53	M 54	M 55	M 56	M 57	M 58	M 59	M 60	M 61	M 62
	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V
Nelfinavir**	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10
	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I	I I
Saquinavir/ ritonavir*	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10
	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V
Tipranavir/ ritonavir	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10	L 10
	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V	I I R V

Fonte: WENSING *et al.*, 2017

1.8.5. As mutações de resistência aos ITRNs

A resistência aos ITRNs é mediada por dois mecanismos bioquímicos (**Figura 10**), a discriminação aumentada pela TR e diminuição da incorporação do ITRN em favor dos nucleosídeos autênticos, provocado por mutações como a M184V, Q151M, L74V e K65R (VARELLA *et al.*, 2007). Também o processo de excisão do análogo incorporado, pela promoção da reação de pirofosforólise, mediada por ATP, que são impulsionadas principalmente pelas TAMs, inserções no códon 69 e mutações acessórias (BOYER *et al.*, 2001).

Figura 10 - Mecanismos de resistência aos ITRNs. (A) discriminação do análogo de nucleosídeo pela presença de mutações. (B) excisão do análogo mediada por ATP. Determinam a continuidade da transcrição pela TR.



Fonte: CLAVEL; HANCE, 2004

Mutações relacionadas aos ITRNs incluem a M184V, as mutações associadas aos análogos de timidina (*thymine analog mutations-TAM*), mutações de resistência multi-nucleosídeo e mutações acessórias não polimórficas (SHAFER; SCHAPIRO, 2008).

As TAMs são selecionadas pelos análogos da timidina, AZT e d4T, e possuem duas vias mutacionais. A via mutacional TAM 1 inclui as mutações M41L, L210W e T215Y e causa níveis elevados de resistência para os análogos da timidina e resistência cruzada para o ABC, ddI e TDF e a via TAM 2 inclui as mutações D67N, K70R, T215F e K219Q/E, sendo a mutação D67N também encontrada com o tipo 1. As TAMs conferem susceptibilidade reduzida a todos os ITRNs atuais e o grau de resistência cruzada é observado dependendo do número e de mutações específicas de cada droga envolvidas (WHITCOMB *et al.*, 2003). Outras substituições no códon 215 conferem maior risco de falha virológica ao AZT e d4T em pacientes virgens de terapia, podendo o mutante T215Y surgir rapidamente a partir de uma das variantes na presença destas drogas (SHAFER; SCHAPIRO, 2008).

A M184V é a mutação de resistência relacionada aos aos ITRNs mais comum, selecionada rapidamente durante o uso de 3TC, além do ABC e ddI. Provoca alto nível de resistência ao 3TC e FTC, baixo nível de resistência ao ddI e ABC e aumento de susceptibilidade ao AZT, d4T e TDF (WHITCOMB *et al.*, 2003). Quando associada à mutação K65R ou L74V confere alto nível de resistência ao ABC e ddI (RHEE *et al.*, 2004). A mutação M184V também está associada com um *fitness* (capacidade replicativa) viral diminuído, aumento da fidelidade da TR e hipersensibilização a vários outros ITRNs (PETRELLA *et al.*, 2004).

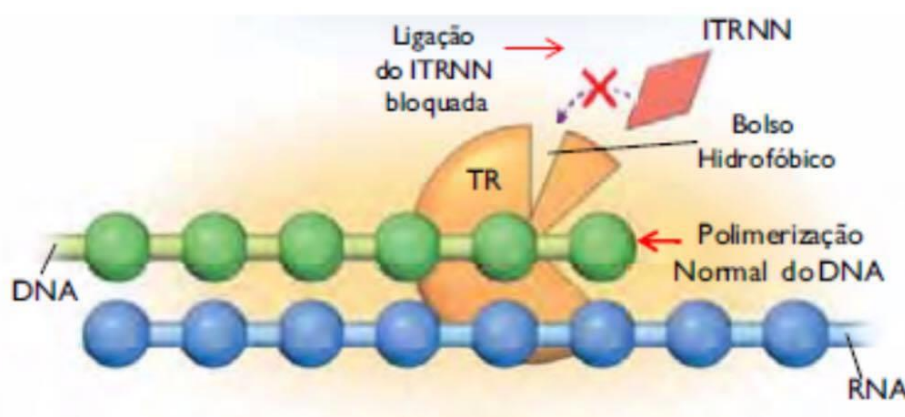
A mutações de resistência multi-nucleosídeo associada aos ITRNs levam à falência de toda a classe. Envolve as inserções no códon 69, que geralmente ocorrem na presença de múltiplas TAMs, levando à resistência intermediária ao 3TC e FTC e alto nível de resistência às demais drogas desta classe, e as mutações do complexo Q151M, são geralmente acompanhadas por duas ou mais das mutações A62V, V75I, F77L e F166Y, num complexo que causa alto nível de resistência ao AZT, d4T, ddI e ABC e resistência intermediária ao TDF, 3TC e FTC (IVERSEN *et al.*, 1996).

1.8.6. As mutações de resistência aos ITRNs

As mutações responsáveis pela resistência aos ITRNs localizam-se no bolsão hidrofóbico da enzima TR (**Figura 11**), reduzindo a afinidade aos ITRNs e evitando sua ligação (LAI *et al.*, 2016).

Altos níveis de resistência cruzada existem entre os ITRNs, possibilitando que a presença de apenas uma mutação, como a K103N, leve à resistência completa à várias drogas da classe, demonstrando uma barreira genética baixa, além de não exibir atividade residual. As mutações da transcriptase reversa K103N e Y181C são as mutações de resistência aos ITRNs mais encontradas (SHAFER; SCHAPIRO, 2008).

Figura 11 - Mecanismo de resistência aos ITRNs alterações estruturais dificultam a acessibilidade dos ITRNs à enzima



Fonte: CLAVEL; HANCE, 2004

As mutações aos ITRNs podem desaparecer rapidamente na ausência da pressão seletiva da droga (mutações arquivadas). Em indivíduos experimentados, mesmo sem mutações

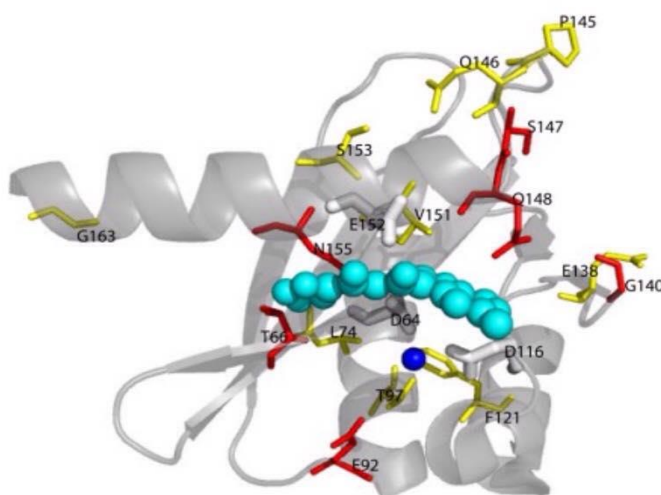
relacionadas aos ITRNNs detectáveis no teste de genotipagem de rotina, variantes virais minoritárias com mutações de resistência aos ITRNNs podem permanecer e emergir na reintrodução de drogas da mesma classe, levando à falha terapêutica. Deste modo, pacientes com falha virológica atual ou prévia (carga viral detectável) durante o uso de esquemas compostos por ITRNNs devem ser considerados como portadores de vírus resistentes a essas drogas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

ITRNNs de primeira geração, NVP, DLV e EFV, são drogas com baixa barreira genética que requerem apenas uma única mutação para conferir resistência, e a resistência cruzada é comum. Em contraste, ITRNNs de segunda geração, ETR e RPV, são compostos com maior barreira genética (USACH; MELIS e PERIS, 2013).

1.8.7. Resistência aos Inibidores de Integrase - INI

A resistência aos inibidores de integrase é causada por mutações primárias que reduzem a suscetibilidade do INI em combinação com mutações secundárias que diminuem a susceptibilidade ao vírus e/ou compensam a diminuição da aptidão associada às mutações primárias; existe uma barreira genética à resistência ao INI, definida pelo número de mutações necessárias para a perda da atividade clínica do INI; e existe uma resistência cruzada extensa, mas incompleta, entre os INIs (ANSTETT *et al.*, 2017). Nove mutações em 10 posições (T66IAK, E92QV, F121Y, Y143RCH, P145S, Q146P, S147G, Q148HRK, V151AL e N155HS) reduzem a susceptibilidade ao RAL ou EVG em cinco vezes ou mais. Seis dessas 19 mutações (E92V, F121Y, P145S, Q146P, V151AL e N155S), no entanto, não foram relatadas em sequências publicadas de pacientes que receberam RAL ou EVG. Vinte mutações em 16 posições adicionais são mutações acessórias que contribuem para a resistência aos INI apenas na presença de mutações de resistência primárias. G140SAC (\pm E138KA) e T97A são mutações acessórias particularmente importantes devido à grande contribuição que estas mutações fazem para a resistência aos INI e *fitness* viral em isolados de HIV-1 contendo as mutações Q148 e Y143, respectivamente - (**Figura 12**) (BLANCO *et al.*, 2011).

Figura 12 - Mutações de resistência ao inibidor da integrase do HIV-1 (IN) sobrepostas a uma estrutura cristalina do domínio do núcleo central da IN ligada a um protótipo do inibidor do diceto ácido (5CITEP; PDB 1QS4). Nos resíduos 56 a 165 são exibidos no modo de desenho animado cinza para representar propriedades estruturais secundárias. 5CITEP é representado usando esferas ciano. Os resíduos ativos do site D64, D116 e D152 estão em branco. Os locais associados às mutações primárias mais frequentes estão em vermelho (T66, E92, G140, S147, Q148 e N155). Os locais associados às mutações acessórias mais comuns (L74, T97, E138, V151, S153 e S163) e com mutações primárias que foram observadas apenas *in vitro* (F121, Q145 e P146) estão em amarelo. Mg11 é uma esfera azul. Os resíduos 141 a 144, que formam parte da ansa altamente móvel que se estende entre G140 e G149, não foram resolvidos nesta estrutura cristalina.



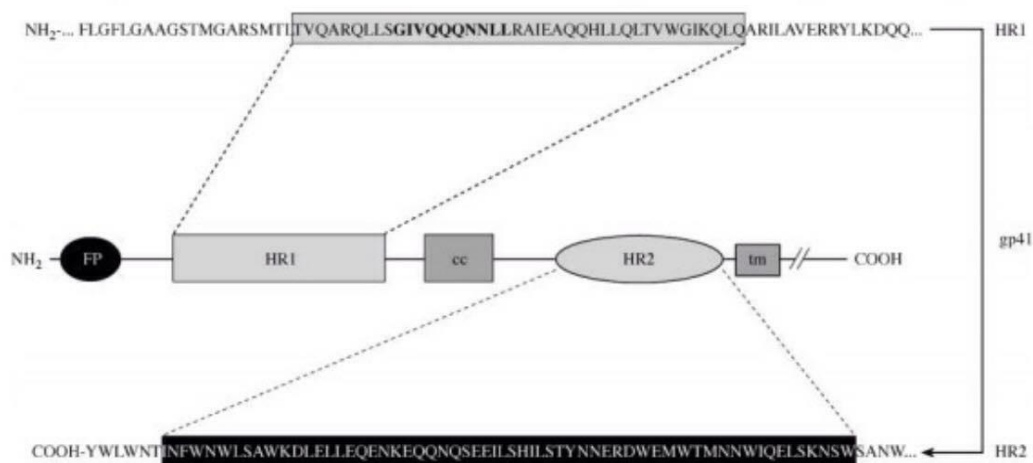
Fonte: BLANCO *et al.*, 2011

1.8.8. Resistência à Enfuvirtida T20 - Inibidores de fusão (IF)

Uma variedade de mutações diferentes foi observada na região de aminoácidos 36 a 45 da gp41, cada uma conferindo um nível distinto de resistência ou susceptibilidade à enfuvirtida. Substituições pontuais de aminoácidos nesta região são as mais comuns e causam graus variáveis de perda de susceptibilidade. As mutações em série, onde a reversão da mutação primária coincide com a geração de mutações secundárias, também são conhecidas. As substituições únicas exibem uma redução de 5 a 10 vezes na suscetibilidade à enfuvirtida. Também foram observadas substituições duplas de aminoácidos e estas estão associadas aos maiores níveis de resistência, algumas combinações (como a G36S / V38M) apresentam uma redução de cerca de 100 vezes na susceptibilidade à enfuvirtida. Além disso, observaram-se diferenças consideráveis no IC50 (concentração inibitória de 50% dos vírus *in vitro*) da enfuvirtida entre isolados primários com o mesmo padrão de mutações nos aminoácidos 36-45 da gp41 (**Figura 13**), bem como diferenças entre vírus isolados de pacientes incluídos em ensaios clínicos de Fase II e mutantes direcionados ao site com as mesmas mutações (por

exemplo, G36S / L44M), sugerindo que outros fatores virais (por exemplo, a alça V3 ou a região HR2) podem modular a sensibilidade da gp41 (na região 36 a 45) (GREENBERG; CAMMACK, 2004).

Figura 13 - Esquema linear da gp41 do HIV. São representadas quatro regiões de importância funcional: péptido de fusão (FP), heptad repeat 1 (HR1), resíduos de cisteína (cc) que formam pontes dissulfureto, heptad repeat 2 (HR2) e a região transmembranar (tm)



Fonte: GREENBERG; CAMMACK, 2004.

1.8.9. Resistência aos inibidores de entrada, IECCr5

Vários estudos demonstraram que mudanças adaptativas na alça V3 da gp120 são quase sempre responsáveis pela resistência aos inibidores de entrada antagonistas do receptor CCR5. Embora também tenham sido observadas mutações na gp41 que confirmam essa habilidade. Não foi identificado um padrão de assinatura de mutações comuns de aminoácidos que preveja resistência aos antagonistas de CCR5, como o que foi observado para a resistência do HIV-1 ao inibidor de fusão enfuvirtida (ROCHE *et al.*, 2013).

1.8.10. Resistência transmitida às drogas - TDR

A resistência transmitida às drogas antirretrovirais (TDR) ou resistência primária é caracterizada pela presença de mutações de genoma viral que conferem resistência aos ARVs em paciente não tratado previamente. Pode ocorrer espontaneamente ou pela transmissão de

variantes resistentes, provenientes de indivíduos nos quais estes vírus estão circulantes como população majoritária, e seu significado clínico é determinado pela sua prevalência e implicações nas respostas virológicas e imunológicas acientes com TDR podem iniciar a TARV com barreira genética menor e maior risco de falha virológica e desenvolvimento novas mutações organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que a vigilância de TDR deve ser realizada em todas os países de acordo com protocolo específico, pois é crucial para escolher de forma assertiva os esquemas ARV de primeira linha de tratamento.

Em geral, estudos realizados em todo o mundo têm mostrado uma grande variação na prevalência relatada de TDR. Essa variação reflete a heterogenicidade dos desenhos dos estudos, as características demográficas, população e metodologia de detecção de resistência (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Os resultados de dois grandes estudos multicêntricos sugerem que a prevalência de TDR na Europa ocidental nos períodos de 1996 a 2003 foi de aproximadamente 10% entre indivíduos recentemente ou cronicamente infectados e a prevalência de resistência variou de acordo com a classe de ARV. Além disso, uma maior prevalência de resistência foi relatada em pessoas infectadas com subtipo B do que em pessoas infectadas com subtipos não B (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). As maiores taxas de prevalência são observadas em regiões onde é bem estabelecido o uso de TARV, como nos países da Europa ocidental, América do Norte e no Brasil. O uso prévio de monoterapia e terapia dupla, levou ao acúmulo de mutações de resistência nos pacientes tratados e à decorrente disseminação da transmissão de isolados resistentes às drogas. Desde 2007, Shafer e colaboradores estabeleceram critérios para construção da lista de mutações de vigilância de RTD Estes critérios foram utilizados em 2009 o que tornou possível a comparação da prevalência de TDR nas diferentes regiões geográficas (WENSING *et al.*, 2017). A prevalência de TDR é definida como baixa se menor que 5%, intermediária se entre 5 e 15% e alta se maior que 15% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

1.8.11. Prevalência de resistência transmitida no mundo

A análise conjunta dos dados dos inquéritos da OMS, que visam pessoas que foram recentemente infectadas pela HIV, indica que parece haver níveis crescentes de resistência aos ITRNN, particularmente nas áreas pesquisadas na África, onde a prevalência de resistência aos ITRNN atingiu 3,4% (IC 95% 1,8% -5,2%) em 2009. Não há evidência clara de aumento dos níveis de resistência para outras classes de drogas. De 72 inquéritos da OMS sobre a TDR realizados entre 2004 e 2010, 20 (28%) foram classificados como tendo moderada (entre 5% e

15%) prevalência de resistência (**Figura 14**). A proporção de áreas pesquisadas que relatam os níveis de resistência aos fármacos transmitidos aumentou de 18% em 2004-2006 para 32% em 2007-2010 (**Tabela 4**). Estes achados merecem uma atenção especial. Se confirmado e documentado em várias áreas do mesmo país, a investigação imediata é recomendada para entender seus determinantes e implicações políticas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

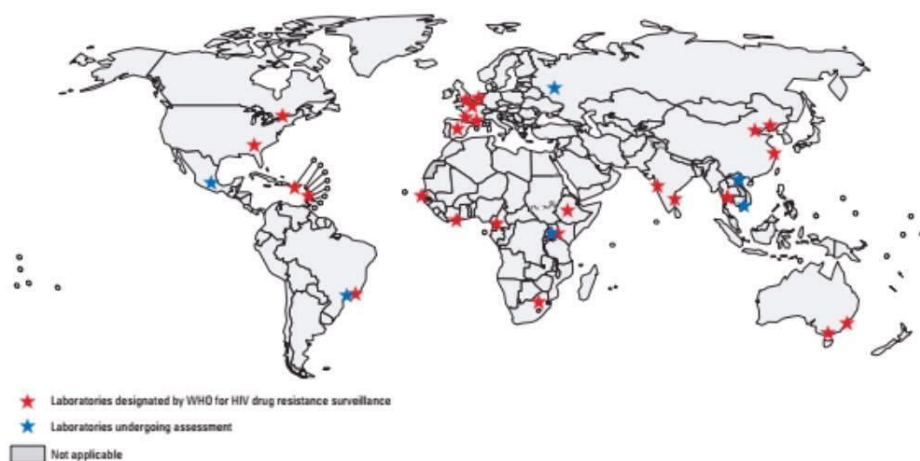
Tabela 4 - Frequência dos inquéritos da OMS que relatam prevalência moderada de resistência transmitidos aos drogas antirretrovirais, por período (antes ou depois de 2007)

Year	Total surveys	Number (%) of surveys with moderate (5-15%) prevalence			
		Any drug class	NNRTI	NRTI	PI
2004-2006	22	4 (18%)	1 (5%)	3 (14%)	0 (0%)
2007-2010	50	16 (32%)	11 (22%)	7 (14%)	2 (4%)

a Mid-point period.

Fonte: WHO, 2012.

Figura 14 - Laboratórios de teste de resistência ao HIV designados para a vigilância da saúde pública pela OMS, 2011



Fonte: WHO, 2012.

1.8.12. Prevalência de resistência transmitida - TDR no Brasil

No Brasil existem muitos estudos sobre a prevalência de resistência transmitida, mas é difícil comparar os estudos devido às diferenças metodológicas entre eles (população estudada), na lista de mutações consideradas (IAS, Shafer) e tempo de infecção pelo HIV (recente, crônica ou desconhecida). Grande parte dos estudos mostra uma prevalência moderada de TDR no país (DUANI; ALEIXO; TUPINAMBÁS, 2017; SUCUPIRA *et al.*, 2007; VARELLA *et al.*, 2007). Um estudo Brasileiro realizado pelo Rede Brasileira de Prevenção de Drogas ao HIV Surveillanca (HIV-BresNet) mostrou uma prevalência geral de TDR de 9,5% em indivíduos com diagnóstico recente de HIV e virgens ao tratamento antirretroviral (ARRUDA *et al.*, 2018).

1.8.13. Teste de genotipagem do HIV-1

Os testes de resistência são ferramentas importantes para melhorar o manejo clínico dos pacientes infectados pelo HIV com suspeita de falha virológica (BAXTER *et al.*, 2000; TURAL *et al.*, 2002). Existem dois tipos principais de testes para detectar a resistência às drogas antirretrovirais: a fenotipagem e a genotipagem. O teste de fenotipagem é um teste de resistência que avalia e mede a replicação do vírus em cultura de tecidos na presença de diferentes drogas, determinando e verificando sua susceptibilidade, baseada na concentração necessária do ARV para a redução da replicação viral em 50% (concentração inibitória – IC50) e comparando com aqueles obtidos pelo vírus selvagem (HIRSCH *et al.*, 2003). O teste de genotipagem avalia a susceptibilidade ou a resposta à terapia para as drogas antirretrovirais, baseada na presença de mutações em posições previamente associadas com resistência ao antirretrovirais, pelo sequenciamento de genes específicos do HIV que codificam os principais alvos da terapia (VAN LAETHEM *et al.*, 2002). Existem mais de 200 mutações associadas à resistência aos antirretrovirais entre as classes de antirretrovirais licenciadas para uso clínico, incluindo mutações principais e secundárias (SHAFER; SCHAPIRO, 2008). Vários estudos prospectivos demonstraram o benefício do teste de genotipagem na orientação da escolha da terapia de resgate (BAXTER *et al.*, 2000; CLEVENBERGH *et al.*, 2000; MEYNARD *et al.*, 2002; TUPINAMBAS *et al.*, 2006; TURAL *et al.*, 2002). teste de genotipagem é considerado um método eficaz para detectar populações virais resistentes a droga, e também recomendado em todo o mundo para os pacientes com falha virológica comprovada. Em 2002, uma rede de laboratórios foi implementada no Brasil para a realização do teste de genotipagem (RENAGENO). A partir de 2005, o departamento de DST-AIDS e Hepatites virais iniciou a incorporação e liberação dos ARVs de terceira linha para as PVHA

com vírus multidrogarresistentes (MDR) e sem possibilidade de terapia eficaz com os medicamentos de primeira e segunda linha.

2. JUSTIFICATIVA

Considerando que o Brasil se destaca no contexto mundial pela qualidade do tratamento oferecido às pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) e que todo o acompanhamento destes pacientes é realizado pelo sistema público de saúde brasileiro – SUS, faz-se necessário avaliar a efetividade real da troca do esquema terapêutico baseada na orientação fornecida pelo teste de genotipagem no cenário nacional e do estado de Minas Gerais e oferecer dados que sirvam a política de combate ao HIV-AIDS e tratamento das PVHA no SUS.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

Avaliar a efetividade virológica e imunológica da troca do esquema antirretroviral baseado no teste de genotipagem de pacientes infectados pelo HIV-1 em Minas Gerais nos anos de 2010, 2014 e 2016.

3.2. Objetivos secundários

1. Avaliar e determinar o perfil de resistência antirretroviral dos pacientes em falha terapêutica em Minas Gerais nos anos 2010, 2014 e 2016.
2. Avaliar a efetividade imunológica e virológica dos varios esquemas terapêuticos de resgate.
3. Avaliar os escores genotípicos (GSS) dos esquemas de tratamento do HIV-1 durante os anos de 2010 e 2014 com 2016.

4. MÉTODO

4.1. Metodologia de sequenciamento do gene *pol* do HIV-1

Sequenciamento do HIV nos anos de 2010 e 2014:

No ano de 2010, os sequenciamentos virais foram realizados no Laboratório DIP-UFGM, utilizando a técnica de sequenciamento de Sanger. O RNA foi extraído usando o kit comercial (QIAamp® Viral RNA) para amplificação por PCR do gene *pol* do HIV-1 e sequenciamento automatizado. Os dados genéticos foram obtidos por método de sequenciamento populacional usando um sequenciador automático, o módulo de genotipagem *TRUGENE* (Siemens Diagnostics), de acordo com as instruções do fabricante. (*Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY*). As informações sobre perfis de resistência a drogas do HIV-1 e mutações foram extraídas dos relatórios de resistência do *TRUGENE HIV-1 Genotyping Kit* e usados para criar três bancos de dados para (1) perfis de resistência a drogas, (2) mutações do gene da protease (PRO) e (3) mutações do gene da transcriptase reversa (RT). Os ácidos nucleicos virais isolados de pacientes foram selecionados quanto à resistência a 26 drogas contra o HIV, com base em 104 mutações PRO e 62 mutações RT.

No ano 2014, os sequenciamentos virais foram realizados no Laboratório DIP-UFGM, utilizando a técnica “*In-House*”

Sequenciamento do HIV no ano 2016:

A partir de 2016, os testes de genotipagem são realizados pelo Centro de Genoma, Laboratório Nacional de Genotipagem do HIV em São Paulo, SP, Brasil. Foi utilizada a técnica “*In-House*” desenvolvida no local. Reação do genótipo HIV-1 foi analisada no sequenciador automatizado ABI Prism 3130 (Applied Biosystems, Foster City, CA). (<http://www.centrodegenomas.com.br/m16/divisoes/infecciosas>).

4.2. Local do estudo: o laboratório DIP UFGM

Em 2002 foi implantada a Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO) pelo Departamento Nacional de DST_Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde do Brasil. Nos laboratórios da RENAGENO eram realizados os testes de genotipagem do HIV-1 para orientar o resgate terapêutico, monitorizar a prevalência de resistência viral e a variabilidade genética

do HIV-1 no país. O Lab DIP da Faculdade de Medicina da UFMG foi um dos centros da RENAGENO. Atende a demanda de serviços na área de biologia molecular e imunologia, como carga viral do HIV-1 e contagem de linfócitos TCD4+ para vários centros de atendimentos a PVHA e realizava os testes de genotipagem do HIV-1 para o estado de Minas Gerais. Até 2015 eram realizados cerca de 400 testes de genotipagem/ano.

4.3. Metodologia do estudo

4.3.1. Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo de prevalência, retrospectivo e analítico de pacientes infectados pelo HIV-1 em falha terapêutica e que eram acompanhados em serviços localizados em Minas Gerais e realizaram o teste de genotipagem nos anos de 2010, 2014 e 2016. Os três anos de estudo foram escolhidos aleatoriamente.

4.3.2. Mutações de resistência antirretroviral

Foram consideradas para análise as mutações associadas à resistência aos antirretrovirais listadas pela International AIDS Society (IAS) de 2017 (WENSING *et al.*, 2017). Foram consideradas as mutações de resistência para as classes de drogas: ITRN (inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleos(t)ídeos, dos ITRNN (inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeos) e IP (inibidores de protease).

4.3.3. Análise das sequências virais

As sequências da protease e transcriptase reversa foram reanalisadas a partir do arquivo no formato *fasta* utilizando o algoritmo de interpretação de genotipagem da Universidade de Stanford: HIVdb Programa Sequence Analysis (<http://hivdb.stanford.edu/>) versão 8.4, última atualização em junho de 2017 (LIU; SHAFER, 2006).

4.3.4. Cálculo do escore GSS (Genotypic Susceptibility Score)

O escore de susceptibilidade genotípico (GSS) é utilizado para se estimar o número de drogas ativas em um esquema ARV. O escore de susceptibilidade genotípico (GSS) foi criado

por De Gruttola em 2000 como fator preditor de falha terapêutica (De Gruttola; Dix et al., 2000). Consiste na soma aritmética da pontuação de cada droga do esquema de acordo com o seu perfil de atividade antiviral dado pelo algoritmo de interpretação do teste de genotipagem. Em geral é atribuído 1 ponto para as drogas plenamente ativas, 0,5 ponto para as drogas com atividade intermediária e 0 ponto para as drogas sem nenhuma atividade antiviral (RHEE *et al.*, 2010).

Para comparação entre os resultados de genotipagem foi calculado o GSS para todas as sequências considerando as combinações possíveis de esquemas de ARV: IP/r ± ITRN ± ITRN ± ITRNN ± RAL ou DTG ± T20 ± MVC. A combinação ZDV+D4T não foi permitida. Combinações com FTC não foram consideradas pois o FTC não está disponível para uso no Brasil.

Para comparação com dados da literatura internacional, foi utilizado o algoritmo de interpretação de genotipagem de Stanford, HIVdb. Nesse são considerados cinco níveis de suscetibilidade às drogas. Para calcular o GSS foi considerada a pontuação da **Tabela 5**. As drogas de novas classes foram pontuadas de acordo com seu uso prévio ou não, conforme a **Tabela 6**. Não foi considerado se o paciente teve ou não falha terapêutica com essas drogas.

Tabela 5 - Pontuação atribuída para cálculo do GSS para o perfil de sensibilidade obtido com o algoritmo de Stanford HIV_db

Pontuação	Nível de Resistência a Drogas do Stanford HIV-DB De acordo com escore de cada droga
0	HIGH-LEVEL RESISTANCE
0,25	INTERMEDIATE RESISTANCE
0,50	LOW-LEVEL RESISTANCE
0,75	POTENTIAL LOW-LEVEL RESISTANCE
1,00	SUSCEPTIBLE

Fonte: Adaptado de (Frentz, Boucher et al. 2010).

Tabela 6 - Pontuação atribuída para cálculo do GSS para drogas de novas classes

Droga	Condição	Pontuação
RAL ou DTG	Uso prévio	0
RAL ou DTG	Sem uso prévio	1
T20	Uso prévio	0
T20	Sem uso prévio	1
MVC	Uso prévio	0
MVC	Sem uso prévio	1

Fonte: Adaptado de (De Luca, Dunn et al. 2013).

4.3.5. Coleta de dados

Foram utilizados, quando possível, os dados informatizados dos bancos nacionais para diminuir a necessidade de digitação e erros.

Dados informatizados fornecidos pelo MS:

1. Histórico de dispensação do Siclom (O Sistema de Controle Logístico de Medicamentos).
2. Histórico de CD4 e CV no Siscel (Sistema de Controle de Exames Laboratoriais de CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV).
3. Sequências virais dos pacientes em formato FASTA.
4. Histórico e resultados de exames de Genotipagem do HIV no SISGENO (sisgeno.aids.gov.br).

Os dados foram organizados sob a forma de banco de dados no Microsoft® Excel® 2016 e exportados para o programa de análise estatística SPSS 17.0.

- a) Identificação do paciente no projeto: foi realizada codificação de cada paciente e sua respectiva sequência viral para preservação do anonimato dos dados de todas as etapas subsequentes.
- b) dados demográficos: idade, sexo, data de nascimento.
- c) características do paciente: última contagem de linfócitos TCD4+ e última CV.
- d) histórico de terapia ARV: todos os esquemas ARV usados antes do teste de genotipagem, datas e tempo de uso de cada esquema.
- e) dados das genotipagens: as sequências foram submetidas a análise pelo algoritmo de Stanford versão 8.4.

4.3.6. População estudada dos pacientes em falha terapêutica

4.3.6.1. Critérios de inclusão

Paciente infectado pelo HIV e ter realizado teste de Genotipagem do HIV-1 em Minas Gerais nos anos de 2010, 2014 e 2016.

Paciente em uso de TARV no momento de teste de Genotipagem com registro no SICLOM.

Pacientes em falha do tratamento antirretroviral, como definida pelos critérios do DN DST/Aids e em uso de TARV.

De acordo com o Ministério da Saúde Brasileiro (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017), a falha terapêutica ao TARV definida como:

Falha clínica: A ocorrência ou recorrência de uma complicação relacionada ao HIV (infecção oportunística após mais de 3 meses de terapia antirretroviral).

Falha imunológica: incapacidade de alcançar e manter contagens de CD4+ adequadas apesar da supressão viral, após a terapia antirretroviral;

Ou **Falha virológica:** que caracterizada por; CV detectável após 6 meses do início ou modificação da TARV ou carga viral detectável em indivíduos em TARV que mantinham CV indetectável.

4.3.6.2. Critérios de exclusão

Pacientes virgens de tratamento no momento da Genotipagem.

Pacientes com exame de genotipagem sem mutações de resistência.

Pacientes que trocaram TARV após um ano do teste de Genotipagem.

Pacientes com menos de 18 anos de idade no momento da Genotipagem.

Pacientes que faltaram os dados no SICLOM/SISCEL ou outro banco de dados.

4.3.7. Número de sequências analisadas

Foram obtidas 144, 146, 195 sequências de genotipagem do HIV nos anos de 2010, 2014 e 2016, respectivamente, num total de 485 sequências. Destes, 485 pacientes foram avaliados, sendo 144 pacientes em 2010, 146 pacientes em 2014 e 195 pacientes em 2016.

4.3.8. Variáveis do Estudo

Idade; Sexo; Data de realização do teste de genotipagem; Carga viral logo antes do teste de genotipagem; CD4+ logo antes do teste de genotipagem; Número do esquemas de TARV antes do teste de genotipagem; Último esquema de TARV antes do teste de genotipagem; Data de troca do esquema, se houve troca de esquema; Esquemas depois o teste de genotipagem; Carga viral na semana 12 após da troca de esquema; Contagem de CD4+ na semana 12 após de troca de esquema; Carga viral na semana 24 após da troca de esquema; Contagem de CD4+ na semana 24 após de troca de esquema; Carga viral na semana 36 após da troca de esquema; Contagem de CD4+ na semana 36 após de troca de esquema; Carga viral na semana 48 após da troca de esquema; Contagem de CD4+ na semana 48 após da troca de esquema. Escore genotípico-GSS (Genotypic Susceptibility Score).

4.3.9. As seguintes variáveis de desfecho foram consideradas

Pelo menos uma carga viral após a troca de TARV guiada por genotipagem inferior a 50 cópias/ml ou 200 cópias/ml.

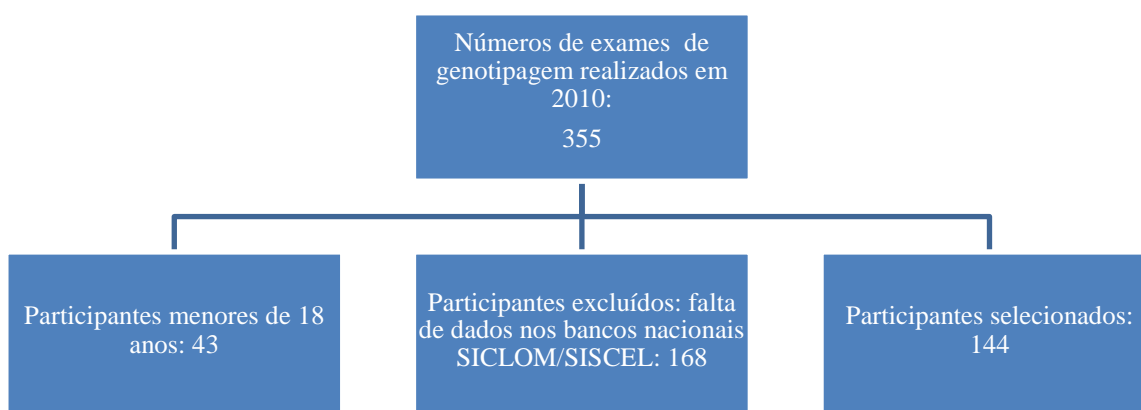
CD4 avaliados em três grupos: < 200 cel/mm³, 200 a 500 cel/mm³ e >500 cel/mm³.

4.3.10. Cálculo do Tamanho da Amostra:

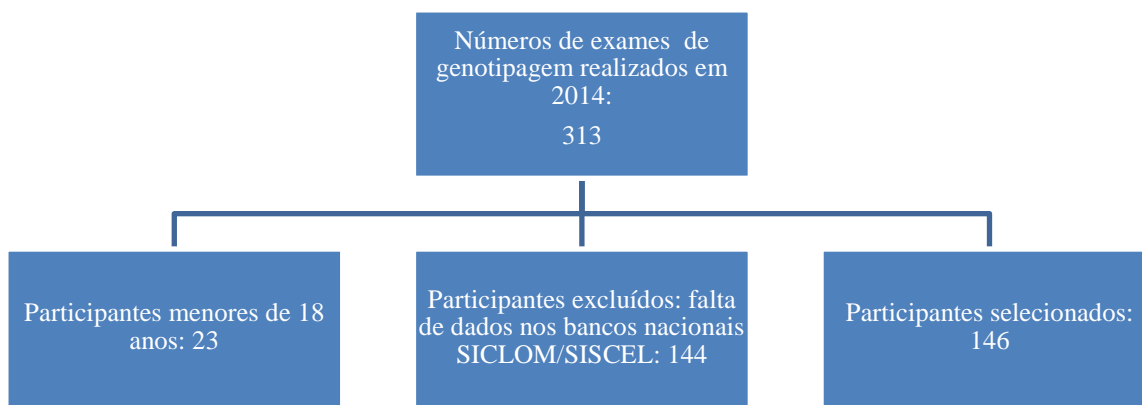
Um tamanho amostral de pelo menos de 115 indivíduos, numa amostra finita de 355 pacientes. Se obteria uma esmativa de pacientes que tiveram o valor de HIV-RNA < 50 cópias/ml baseado no teste de genotipagem de pacientes infectados pelo HIV-1 em Minas

Gerais no ano de 2010. Foi considerada uma precisão absoluta de 7,5% na estimativa. Aplicou-se no cálculo amostral o teste z para estimativa de uma proporção ao nível de significância de 0,05. Um tamanho amostral de pelo menos de 134 indivíduos, numa amostra finita de 621 pacientes. Se obteria uma estimativa de pacientes que tiveram o valor de HIV-RNA < 50 cópias/ml baseado no teste de genotipagem de pacientes infectados pelo HIV-1 em Minas Gerais no ano de 2014. Foi considerada uma precisão absoluta de 7,5% na estimativa. Aplicou-se no cálculo amostral o teste z para estimativa de uma proporção ao nível de significância de 0,05. Um tamanho amostral de pelo menos de 134 indivíduos, numa amostra finita de 620 pacientes. Se obteria uma estimativa de pacientes que tiveram o valor de HIV-RNA < 50 cópias/ml baseado no teste de genotipagem de pacientes infectados pelo HIV-1 em Minas Gerais no ano de 2016. Foi considerada uma precisão absoluta de 7,5% na estimativa. Aplicou-se no cálculo amostral o teste z para estimativa de uma proporção ao nível de significância de 0,05 (TRIOLA, 2008).

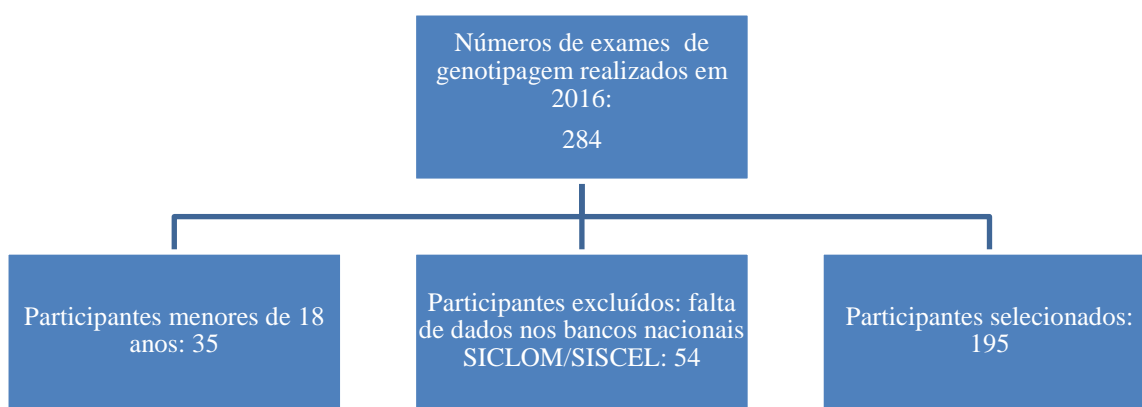
Figura 15 - Fluxograma dos exames de genotipagem solicitados no 2010



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 16 - Fluxograma dos exames de genotipagem solicitados no 2014

Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 17 - Fluxograma dos exames de genotipagem solicitados no 2016

Fonte: Elaborada pelo autor.

5. RESULTADOS

5.1. Avaliação comparativa das variáveis entre os anos estudados

Não houve diferença estatística das características dos participantes em relação ao sexo e à idade ao longo dos anos estudados ($p > 0,05$). Mais de 50% dos pacientes em todos os anos do estudo eram do sexo masculino e a idade média variou de 40 a 43 anos de idade (**TABELA 7**).

Tabela 7 - Caracterização dos pacientes portadores de HIV em uso de TARV segundo sexo e idade, nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil.

Variáveis	Anos			P
	2010	2014	2016	
Sexo	N (%)			
Feminino	59 (41,0%)	67 (45,9%)	82 (42,1%)	0,809*
Masculino	85 (59,0%)	79 (54,1%)	113 (57,9%)	
	média (\pm desvio padrão)			
Idade	42,4 \pm 10,4	40,7 \pm 10,1	43,2 \pm 11,4	0,104**

Nota: a probabilidade de significância (p) refere-se ao teste Qui-quadrado (*) e à análise de variância (**).
Fonte: Elaborada pelo autor.

Foi identificada uma redução significativa do percentual de participantes que trocaram a TARV após a realização do teste de genotipagem ao longo do estudo, sendo que para os participantes de 2010 a troca de TARV foi realizada em 75% dos casos, em 2014 essa troca foi observada em 71,9% dos casos e no último ano do estudo a troca de TARV caiu para 55,9% dos casos ($p=0,01$) (**Tabela 8**). Houve uma diferença significativa entre os anos de estudo também em relação à carga viral (CV) avaliada antes da genotipagem. No grupo de participantes de 2010, temos o maior percentual de pacientes (81,3%) com CV menor que 50.000 cópias/ml enquanto que em 2014 este percentual equivale a 68,5% e em 2016 a 70,8% ($p=0,022$). Por outro lado, temos 18,7% dos participantes com CV $>$ 50.000 cópias/ml no grupo de 2010, 31,5% em 2014 e 29,2% em 2016. Não foram constatadas diferenças significativas entre os anos de estudo quanto à avaliação da contagem de linfócitos T CD4+ (antes e após a troca guiada por genotipagem). Já em relação à carga viral (CV) (após troca guiada por

genotipagem), 61,1%, 63,0% e 59,5% apresentaram CV < 50 cópias/ml nos anos 2010, 2014 e 2016 respectivamente. Em relação à avaliação do GSS, observou-se diferenças significativas sendo que o percentual de pacientes com GSS superior a 3 foi aumentando ao longo dos anos ($p < 0,005$) (**Tabela 8**).

Tabela 8 - Caracterização dos pacientes portadores de HIV segundo histórico de TARV, GSS e dados laboratoriais, nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil

Variáveis	Anos			P
	2010	2014	2016	
Troca de TARV (pós genotipagem)	N (%)			
Não	36 (25,0%)	41 (28,1%)	86 (44,1%)	0,001
Sim	108 (75,0%)	105 (71,9%)	109 (55,9%)	
Carga Viral (antes de troca TARV)				
< 10.000	72 (50,0%)	57 (39,0%)	85 (43,6%)	0,022
10.000 a 50.000	45 (31,3%)	43 (29,5%)	53 (27,2%)	
50.000 a 100.000	12 (8,3%)	11 (7,5%)	27 (13,8%)	
> 100.000	15 (10,4%)	35 (24,0%)	30 (15,4%)	
LT CD4+ (antes de troca TARV)				
< 200	21 (14,6%)	35 (24,0%)	46 (23,6%)	0,115
200 a 500	88 (61,1%)	82 (56,2%)	118 (60,5%)	
> 500	35 (24,3%)	29 (19,8%)	31 (15,9%)	
GSS				
< 3	88 (61,1%)	73 (50,0%)	84 (43,1%)	0,005
≥ 3	56 (38,9%)	73 (50,0%)	111 (56,9%)	
Carga Viral (pós troca de TARV)				
< 50	88 (61,1%)	92 (63,0%)	116 (59,5%)	0,734
50 a 200	9 (6,3%)	14 (9,6%)	17 (8,7%)	

≥ 200	47 (32,6%)	40 (27,4%)	62 (31,8%)	
LTCD4+ (pós troca de TARV)				
< 200				0,431
	30 (20,8%)	40 (27,4%)	50 (25,6%)	
200 a 500	77 (53,5%)	62 (42,5%)	90 (46,2%)	
> 500	37 (25,7%)	44 (30,1%)	55 (28,2%)	

Nota: a probabilidade de significância (p) refere-se ao teste Qui-quadrado.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Em relação aos esquemas de TARV utilizados previamente à falha terapêutica, não foram identificadas diferenças significativas entre os anos de estudo no que diz respeito ao uso das seguintes classes de TARV para tratamento: ITRNN, ETR, RAL e DRV/r ($p > 0,05$). Existe portanto uma estabilidade do uso destas classes de ao longo dos anos do estudo. No grupo de 2010 foi identificado um maior percentual de participantes que fizeram uso dos seguintes esquemas de tratamento: terapia dupla ($p < 0,01$), IP sem ritonavir ($p < 0,001$) e T20 ($p = 0,05$). Já em relação ao esquema que contém IP com ritonavir (IP/r) o maior percentual de pacientes que fizeram uso deste esquema foi observado em 2016 (0,044), mostrando um aumento do uso desta classe ao longo dos anos. O esquema mais utilizado nos três anos foi estruturado com ITRNN, mais de 60% dos pacientes nos três anos usaram esta classe previamente. O número de esquemas de TARV utilizados antes da genotipagem foi significativamente superior no grupo de 2010 ($p < 0,001$) - **Tabela 9**.

Tabela 9 - Caracterização dos pacientes portadores de HIV-1 segundo os esquemas de antirretroviral utilizados antes da genotipagem, nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil.

Variáveis	Anos			P
	2010	2014	2016	
Terapia dupla				
Não	126 (87,5%)	145 (99,3%)	195 (100%)	< 0,001*
Sim	18 (12,5%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	
IP sem ritonavir				
Não	80 (55,6%)	131 (89,7%)	186 (95,4%)	< 0,001*
Sim	64 (44,4%)	15 (10,3%)	9 (4,6%)	
IP com ritonavir				

Não	75 (52,1%)	65 (44,5%)	75 (38,5%)	0,044*
Sim	69 (47,9%)	81 (55,5%)	120 (61,5%)	
ITRNN				
Não	46 (31,9%)	55 (37,7%)	61 (31,3%)	0,422*
Sim	98 (68,1%)	91 (62,3%)	134 (68,7%)	
T20				
Não	139 (96,5%)	145 (99,3%)	195 (100,0%)	0,005**
Sim	5 (3,5%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	
ETR				
Não	144 (100%)	146 (100%)	193 (99%)	0,339**
Sim	0 (0%)	0 (0%)	2 (1%)	
RAL				
Não	143 (99,3%)	144 (98,6%)	189 (96,9%)	0,327**
Sim	1 (0,7%)	2 (1,4%)	6 (3,1%)	
DRV				
Não	142 (98,6%)	142 (97,3%)	191 (97,9%)	0,792**
Sim	2 (1,4%)	4 (2,7%)	4 (2,1%)	
Nº de esquemas prévios	3,9 ± 2,9	1,5 ± 0,9	1,9 ± 1,0	< 0,001***

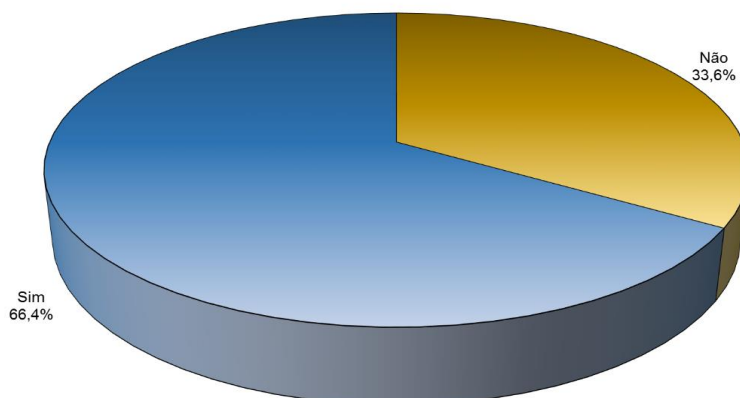
Nota: a probabilidade de significância (p) refere-se ao teste Qui-quadrado (*), teste exato de Fisher, (**) e ao teste Kruskal-Wallis (***).

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.2. Avaliação comparativa entre os grupos - com troca e sem troca de TARV após genotipagem

Considerando todos os participantes analisados em apenas 66,4% (322 pacientes) ocorreu a troca do esquema de ARV após a realização do teste de genotipagem (Gráfico 1). Vários pacientes mesmo com mutações de resistência não tiveram seu esquema de TARV substituído após o teste.

Gráfico 1 - Caracterização dos pacientes em falha terapêutica do tratamento do HIV segundo a troca de TARV após a genotipagem, nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil



Fonte: Elaborada pelo autor.

Foi realizada uma comparação entre esses dois grupos (grupo TROCA e não TROCA de TARV após a genotipagem) e não foram identificadas diferenças significativas em relação ao sexo e a idade (**Tabela 10**).

Tabela 10 - Avaliação da influência das variáveis sexo, idade na troca de TARV após a genotipagem em pacientes portadores de HIV-1 nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil

Variáveis	Troca de TARV após genotipagem		p
	Não	Sim	
Sexo			
Feminino	62 (38,0%)	146 (45,3%)	0,125*
Masculino	101 (62,0%)	176 (54,7%)	OR = 0,7 (0,5 ; 1,1)
Idade	41,7 ± 10,2	42,4 ± 11,1	0,475**

Nota: a probabilidade de significância (p) refere-se ao teste Qui-quadrado (*) e ao teste t de Student (**)

Fonte: Elaborada pelo autor.

Em relação à avaliação da CV e LTCD4+ antes da genotipagem, também nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos TROCA e não-TROCA ($p=0,405$ e $0,264$, respectivamente).

No grupo de participantes que fizeram a troca da TARV após genotipagem, (71,1%) apresentaram $CV < 50$ cópias/ml. No grupo onde não foi realizada, apenas 41,1% atingiram aquele valor ($p < 0,001$) (**Tabela 11.**). Este dado mostra uma efetividade de 71,1% da troca de TARV guiada pelo teste de genotipagem em Minas Gerais, Brasil (2010 a 2016).

Uma associação significativa entre LTCD4+ avaliado após a genotipagem e a troca de TARV também foi identificada. Nos participantes onde foi efetuada a troca da TARV após a genotipagem o percentual com LTCD4+ acima de 500 cel/mm^3 é significativamente maior do que no grupo não-TROCA ($p < 0,001$) - **Tabela 11.** Portanto a efetividade imunológica também foi influenciada pela troca de TARV guiada pelo teste de genotipagem.

O escore de susceptibilidade genotípico (GSS) é uma variável de grande interesse a ser avaliada neste estudo e uma associação entre esse e a troca da TARV também foi identificada. A troca da TARV foi mais frequente entre aqueles com $GSS < 3$ ($P < 0,001$ OR:3,5) (**Tabela 11.**).

Tabela 11 - Avaliação da influência das variáveis carga viral e CD4 antes e após a genotipagem e do GSS na troca ou não da TARV após a genotipagem em pacientes portadores de HIV-1 nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil

Variáveis	Troca de TARV		P
	Não	Sim	
Carga Viral (antes)			
< 10.000	75 (46%)	139 (43,2%)	0,405
10.000 a 50.000	52 (31,9%)	89 (27,6%)	
50.000 a 100.000	14 (8,6%)	36 (11,2%)	
> 100.000	22 (13,5%)	58 (18%)	
CD4 (antes)			
< 200	31 (19%)	71 (22%)	0,264
200 a 500	105 (64,4%)	183 (56,8%)	
> 500	27 (16,6%)	68 (21,1%)	
Carga Viral (pós)			

< 50	67 (41,1%)	229 (71,1%)	< 0,001
50 a 200	11 (6,7%)	29 (9,0%)	
> 200	85 (52,1%)	64 (19,9%)	
CD4 (pós)			
< 200	59 (36,2%)	61 (18,9%)	< 0,001
200 a 500	71 (43,6%)	158 (49,1%)	
> 500	33 (20,2%)	103 (32,0%)	
GSS			
< 3	50 (30,7%)	195 (60,6%)	< 0,001
≥ 3	113 (69,3%)	127 (39,4%)	OR = 3,5 (2,3 ; 5,3)

Nota: a probabilidade de significância (p) refere-se ao teste Qui-quadrado.

Fonte: Elaborada pelo autor

Pacientes com uso prévio de terapia dupla tiveram chance de 4,5 vezes mais de terem trocado a TARV do que pacientes que não usaram terapia dupla. Pacientes com uso prévio de IP sem ritonavir tiveram chance de 2,2 vezes mais de terem trocado a TARV do que pacientes que não usaram IP sem ritonavir.

Pacientes com uso prévio de ITRNN tiveram chance de 1,5 vezes mais de terem trocado a TARV do que pacientes que não usaram essa classe.

O uso dos demais esquemas (T20, ETR, RAL e DRV/r) foi semelhante nos dois grupos. Bem como, o número de esquemas utilizados antes da genotipagem (**Tabela 12**).

Tabela 12 - Avaliação da influência das variáveis relacionadas aos esquemas de TARV prévios na troca ou não de TARV após a genotipagem em pacientes portadores de HIV-1 nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil.

Variáveis	Troca de TARV		P
	Não	Sim	
Terapia dupla			
Não	161 (98,8%)	305 (94,7%)	0,030*
Sim	2 (1,2%)	17 (5,3%)	OR = 4,5 (1,02 ; 19,7)
IP sem ritonavir			
Não	145 (89,0%)	252 (78,3%)	0,004*

Sim	18 (11,0%)	70 (21,7%)	OR = 2,2 (1,3 ; 3,9)
IP com ritonavir			
Não	62 (38,0%)	153 (47,5%)	0,047*
Sim	101 (62,0%)	169 (52,5%)	OR = 0,7 (0,5 ; 0,99)
ITRNN			
Não	65 (39,9%)	97 (30,1%)	0,031*
Sim	98 (60,1%)	225 (69,9%)	OR = 1,5 (1,04 ; 2,3)
T20			
Não	162 (99,4%)	317 (98,4%)	0,669**
Sim	1 (0,6%)	5 (1,6%)	OR = 2,6 (0,3 ; 22,1)
ETR			
Não	162 (99,4%)	321 (99,7%)	1,000**
Sim	1 (0,6%)	1 (0,3%)	OR = 0,5 (0,03 ; 8,1)
RAL			
Não	159 (97,5%)	317 (98,4%)	0,492**
Sim	4 (2,5%)	5 (1,6%)	OR = 0,6 (0,2 ; 2,4)
DRV			
Não	161 (98,8%)	314 (97,5%)	0,507**
Sim	2 (1,2%)	8 (2,5%)	OR = 2,1 (0,4 ; 9,8)
Nº de esquemas	2,3 ± 2,0	2,4 ± 2,1	0,771***

Nota: a probabilidade de significância (p) refere-se ao teste Qui-quadrado (*), teste exato de Fisher (***) e ao teste de Mann-Whitney (***)

Fonte: Elaborada pelo autor

5.3. Avaliação da influência das variáveis explicativas na carga viral (CV) coletada após troca da TARV guiada pela genotipagem

Em relação à carga viral avaliada após a troca guiada por genotipagem as análises foram realizadas em dois pontos de corte: <50 e <200 cópias/ml.

Quando utilizamos o ponto de corte de CV<50 cópias/ml observou-se associação significativa com sexo (**Tabela 13**). Pacientes do sexo masculino apresentaram maior chance de carga viral < 50 cópias/ml, com chance 0,5 vezes menor de ter a CV>50 cópias/ml. Quando o ponto de corte da carga viral passou para 200 cópias/ml essa associação não foi observada. Não foram observadas diferenças na idade média dos pacientes que ficaram com carga viral < ou > que 50 ou 200 cópias/ml. Em relação aos anos do estudo, não se observou diferença estatística entre os valores de carga viral < ou > que 50 ou 200 cópias/ml, ou seja, a efetividade da genotipagem foi a mesma ao longo dos três anos do estudo.

Tabela 13 - Avaliação da influência das variáveis sexo, idade e ano de genotipagem nos valores de carga viral avaliados após a troca de TARV guiada por genotipagem em pacientes portadores de HIV-1 nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil

Variáveis	Carga Viral			
	< 50	≥ 50	< 200	≥ 200
Sexo				
Feminino	94 (64,4%)	52 (35,6%)	112 (76,7%)	34 (23,3%)
Masculino	135 (76,7%)	41 (23,3%)	146 (83%)	30 (17,0%)
P	0,015*		0,162*	
	OR = 0,5 (0,3 ; 0,9)		OR = 0,7 (0,4 ; 1,2)	
Idade	42,5 ± 11,1	42,3 ± 11,2	42,4 ± 11,1	42,5 ± 11,0
P	0,889**		0,960**	
Ano				
2010	80 (74,1%)	28 (25,9%)	88 (81,5%)	20 (18,5%)
2014	71 (67,6%)	34 (32,4%)	84 (80,0%)	21 (20,0%)
2016	78 (71,6%)	31 (28,4%)	86 (78,9%)	23 (21,1%)
P	0,578*		0,892*	

Nota: a probabilidade de significância (p) refere-se ao teste Qui-quadrado (*) e ao teste t de Student (**).

Fonte: Elaborada pelo autor

Na avaliação da influência das variáveis laboratoriais, TARV prévia e GSS nos valores de carga viral avaliados após a troca de TARV guiada por genotipagem foi identificada uma

associação significativa com o GSS, sendo que no grupo GSS menor de 3 foi observado um maior percentual de casos com CV menor ou igual a 50 cópias/ml (**Tabela 14**).

Em relação à CV avaliada após genotipagem para as análises com desfecho em 50 cópias/ml foi verificado uma associação significativa com sexo e LTCD4+ após genotipagem. Como pode ser observado, houve um maior percentual de pacientes com carga viral < 50 cópias/ml no grupo masculino (76,7%) contra 64,4% no grupo feminino. Observou-se uma associação entre a carga viral suprimida e um maior valor de LTCD4+ após a troca guiada. Quando analisados os números de esquemas de TARV usados antes da genotipagem, observamos que quem usou menos esquemas teve a carga viral após troca mais baixa do que o outro grupo (p=0,008).

Tabela 14 - Avaliação da influência das variáveis laboratoriais, TARV prévia e GSS nos valores de carga viral avaliados após a troca de TARV guiada por genotipagem em pacientes portadores de HIV-1 nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil

Variáveis	Carga Viral			
	< 50	≥ 50	< 200	≥ 200
Carga Viral (antes)				
< 10.000	104 (74,8%)	35 (25,2%)	115 (82,7%)	24 (17,3%)
10.000 a 50.000	63 (70,8%)	26 (29,2%)	72 (80,9%)	17 (19,1%)
50.000 a 100.000	21 (58,3%)	15 (41,7%)	24 (66,7%)	12 (33,3%)
> 100.000	41 (70,7%)	17 (29,3%)	47 (81,0%)	11 (19,0%)
P	0,284*		0,191*	
CD4 (antes)				
< 200	49 (69%)	22 (31%)	55 (77,5%)	16 (22,5%)
200 a 500	130 (71%)	53 (29%)	148 (80,9%)	35 (19,1%)
> 500	50 (73,5%)	18 (26,5%)	55 (80,9%)	13 (19,1%)
P	0,841*		0,817*	
CD4 (pós)				
< 200	23 (37,7%)	38 (62,3%)	33 (54,1%)	28 (45,9%)
200 a 500	124 (78,5%)	34 (21,5%)	134 (84,8%)	24 (15,2%)
> 500	82 (79,6%)	21 (20,4%)	91 (88,3%)	12 (11,7%)
P	< 0,001*		< 0,001*	
Nº de esquemas antes	2,2 ± 1,9	2,8 ± 2,4	2,2 ± 1,9	3,0 ± 2,6
P	0,008**		0,007**	
GSS				
< 3	150 (65,5%)	45 (48,4%)	161 (62,4%)	34 (53,1%)

≥ 3	79 (34,5%)	48 (51,6%)	97 (37,6%)	30 (46,9%)
P	0,004*		0,174*	
	OR = 2,0 (1,2 ; 3,3)		OR = 1,5 (0,8 ; 2,5)	
Terapia dupla				
Não	214 (70,2%)	91 (29,8%)	242 (79,3%)	63 (20,7%)
Sim	15 (88,2%)	2 (11,8%)	16 (94,1%)	1 (5,9%)
P	0,167**		0,211**	
	OR = 0,3 (0,1 ; 1,4)		OR = 0,2 (0,03 ; 1,8)	
IP sem ritonavir				
Não	183 (72,6%)	69 (27,4%)	205 (81,3%)	47 (18,7%)
Sim	46 (65,7%)	24 (34,3%)	53 (75,7%)	17 (24,3%)
P	0,259*		0,296*	
	OR = 1,4 (0,9 ; 4,5)		OR = 1,4 (0,7 ; 2,6)	

Nota: a probabilidade de significância (p) refere-se ao teste Qui-quadrado quadrado (*) e ao teste Mann-Whitney(**)

Fonte: Elaborada pelo autor

5.4. Avaliação das variáveis associadas com desempenho do ganho de LTCD4+ após a troca

Na avaliação da influência das variáveis laboratoriais, TARV prévia e GSS nos valores de linfócitos TCD4+ avaliados após a troca de TARV guiada por genotipagem foi identificada uma associação significativa entre a contagem de Linfócitos T CD4+ após a troca guiada pela genotipagem e a avaliação da CV e LTCD4+ antes da genotipagem, quando maior a carga viral (CV) antes da troca; menor o ganho de LTCD4+ (**Tabela 15**). A carga viral antes da genotipagem foi a única variável que teve associação com o CD4 após a genotipagem ($p < 0,001$).

Tabela 15 - Avaliação da influência das variáveis laboratoriais, TARV prévia e GSS nos valores de linfócitos TCD4+ avaliados após a troca de TARV guiada por genotipagem em pacientes portadores de HIV-1 nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil

Variáveis	CD4		
	< 200	200 a 500	> 500
Carga Viral (antes)			
< 10.000	12 (8,6%)	69 (49,7%)	58 (41,7%)
10.000 a 50.000	18 (20,2%)	41 (46,1%)	30 (33,7%)

50.000 a 100.000	16 (44,4%)	15 (41,7%)	5 (13,9%)
> 100.000	15 (25,9%)	33 (56,9%)	10 (17,2%)
P		< 0,001*	
CD4 (antes)			
< 200	29 (40,9%)	38 (53,5%)	4 (5,6%)
200 a 500	30 (16,4%)	104 (56,8%)	49 (26,8%)
> 500	2 (3,0%)	16 (23,5%)	50 (73,5%)
P		< 0,001*	
Carga Viral (pós)			
< 50	23 (10,0%)	124 (54,2%)	82 (35,8%)
50 a 200	10 (34,5%)	10 (34,5%)	9 (31,0%)
≥ 200	28 (43,7%)	24 (37,5%)	12 (18,8%)
P		< 0,001*	
Nº de esquemas antes	2,4 ± 1,9	2,5 ± 2,2	2,2 ± 1,9
P		0,442**	
GSS			
< 3	39 (63,9%)	96 (60,8%)	60 (58,3%)
≥ 3	22 (36,1%)	62 (39,2%)	43 (41,7%)
P		0,174*	
Terapia dupla			
Não	60 (19,7%)	150 (49,2%)	95 (31,1%)
Sim	1 (5,9%)	8 (47,1%)	8 (47,1%)
P		0,267**	
IP sem ritonavir			
Não	47 (18,7%)	120 (47,6%)	85 (33,7%)
Sim	14 (20,0%)	38 (54,3%)	18 (25,7%)
P		0,438*	

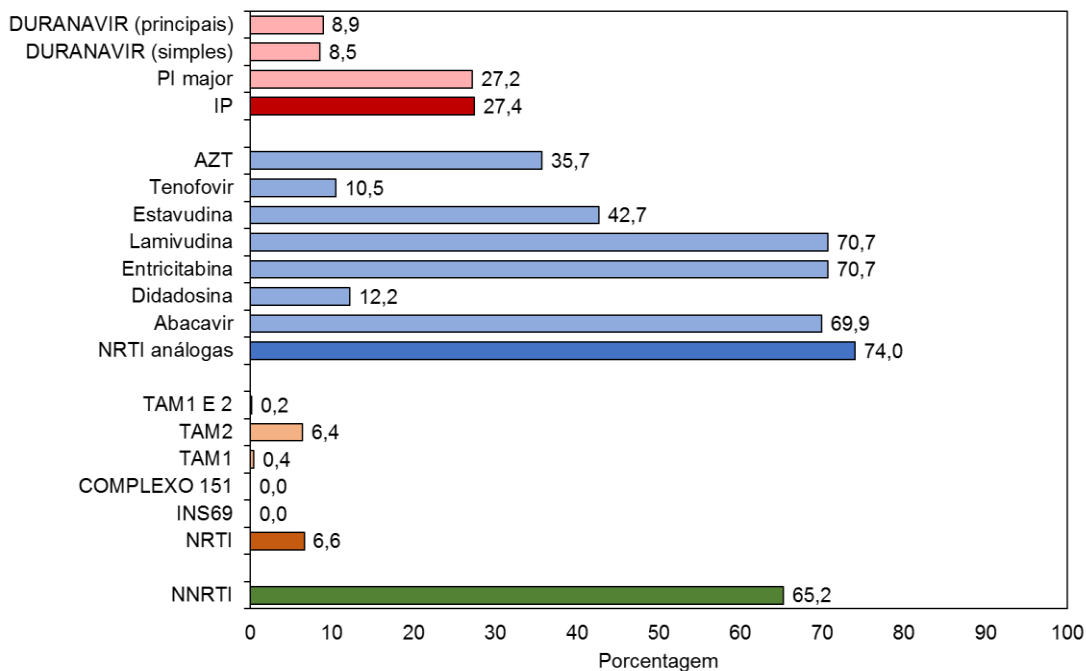
Nota: a probabilidade de significância (p) refere-se ao teste Qui-quadrado quadrado (*) e ao teste Kruskal-Wallis (**)

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.5. Análise do perfil de mutações de resistência antirretroviral ao longo dos anos de 2010, 2014 e 2016.

A prevalência das mutações de resistência adquirida (ADR), nos três anos do estudo, são apresentadas na Tabela 16 para as três classes de ARV. As mutações de resistência mais observadas em todos os anos são aquelas relacionadas aos ITRN, principalmente às relacionadas à Lamivudina (70,7%), abacavir (69,9%) e entricitabina (70,7%). Os ITRNN também mostram grande número de mutações de resistência (65,2%) - Gráfico 2. Observa-se que as mutações associadas aos ITRN diminuem de 85,4% para 64,6% ao longo dos anos ($p < 0,001$). As mutações principais associadas aos IPs diminuem de 45,1% para 17,9% ($p < 0,001$). As mutações associadas aos ITRNN também diminuem mas sem significância estatística (71,5% para 60,5%, $p = 0,109$).

Gráfico 2 - Caracterização dos pacientes portadores de HIV em uso de TARV segundo os grupos de mutações do HIV-1 presentes, nos anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil



Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 16 - Caracterização dos pacientes portadores de HIV em tratamento antiretroviral segundo as mutações de resistência presentes considerando-se os anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil

Grupos de mutações	Anos			P
	2010	2014	2016	
ITRNN	103 (71,5%)	95 (65,1%)	118 (60,5%)	0,109*
ITRN	18 (12,5%)	7 (4,8%)	7 (3,6%)	0,003*
INS69	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	—
COMPLEXO 151	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	—
TAM1	2 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,088**
TAM2	17 (11,8%)	7 (4,8%)	7 (3,6%)	0,006*
TAM1 E 2	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,297**
ITRN	123 (85,4%)	110 (75,3%)	126 (64,6%)	< 0,001*
Abacavir	118 (81,9%)	106 (72,6%)	115 (59,0%)	< 0,001*
Didadosina	12 (8,3%)	19 (13,0%)	28 (14,4%)	0,228*
Entricitabina	120 (83,3%)	108 (74,0%)	115 (59,0%)	< 0,001*
Lamivudina	120 (83,3%)	108 (74,0%)	115 (59,0%)	< 0,001*
Estavudina	76 (52,8%)	58 (39,7%)	73 (37,4%)	0,013*
Tenofovir	6 (4,2%)	19 (13,0%)	26 (13,3%)	0,012*
AZT	72 (50,0%)	45 (30,8%)	56 (28,7%)	< 0,001*
IP	65 (45,1%)	33 (22,6%)	34 (17,4%)	< 0,001*
Darunavir	28 (19,4%)	6 (4,1%)	9 (4,6%)	< 0,001*

Nota: a probabilidade de significância (p) refere-se ao teste Qui-quadrado (*) e ao teste exato de Fisher (**)

Fonte: Elaborada pelo autor.

ITRN

Há uma queda da prevalência tanto das mutações TAM1 e TAM2 no três períodos analisados variando de 1,4% a 0,0% (p=0,08) e de 11,6% a 3,8% (p=0,006) respectivamente. Não foram encontradas mutações relacionadas ao complexo de inserção 69 e 151. Todos os

ITRN, exceto ddI, apresentaram redução de resistência ao longo dos anos ($p < 0,05$). Analisando as mutações de resistência separadamente houve aumento da mutação K65R ao longo do tempo, provavelmente associada ao aumento do uso do TDF, passando de 3,6% para 10,9% no último ano avaliado. Houve uma queda da prevalência da mutação M184V, de 80,6% em 2010 para 55,4% em 2016 (**Tabela 17**).

ITRNN

Observou-se uma estabilização das mutações de resistência na classe dos ITRNN nos três anos analisados. Entre as mutações principais para esta classe apenas a mutação no códon 188 apresentou discreto aumento no último ano analisado (**Tabela 17**).

IP

Houve tendência de queda das mutações principais de resistência ao longo dos três anos observados (**Tabela 17**). As mutações principais I50LV e V32I não mostraram queda significativa ao longo dos anos.

Tabela 17 - Caracterização dos pacientes portadores de HIV em tratamento antiretroviral segundo mutações de resistência pontuais presentes considerando-se os anos de 2010, 2014 e 2016, Minas Gerais, Brasil

Mutações	Todos os anos	Anos			P
		2010	2014	2016	
ITRNN (*negrito as mutações principais)					
A98A/G	16 (3,3%)	5 (3,5%)	6 (4,1%)	5 (2,6%)	0,730**
E138A/E/G/K/Q	25 (5,2%)	8 (5,6%)	8 (5,5%)	9 (4,6%)	0,907*
F227C/F/L	15 (3,1%)	2 (1,4%)	5 (3,4%)	8 (4,1%)	0,386**
G190A/C/E/G/Q/R/S	63 (13,0%)	20 (13,9%)	20 (13,7%)	23 (11,8%)	0,813*
G19A	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	1,000**
G73T	1 (0,2%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,297**
H221H/Y	16 (3,3%)	10 (6,9%)	4 (2,7%)	2 (1,0%)	0,013**
K101A/E/H/K/P/Q	34 (7,0%)	15 (10,4%)	8 (5,5%)	11 (5,6%)	0,184**
K103H/K/N/R/S	213 (43,9%)	71 (49,3%)	61 (41,8%)	81 (41,5%)	0,299*
K238K/N/T	9 (1,9%)	9 (6,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	< 0,001**

L100F/I/L/M/S/V	28 (5,8%)	9 (6,3%)	8 (5,5%)	11 (5,6%)	0,956*
M230I/L/M	17 (3,5%)	6 (4,2%)	5 (3,4%)	6 (3,1%)	0,863*
N88D	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	1,000**
P225H/P	61 (12,6%)	24 (16,7%)	19 (13,0%)	18 (9,2%)	0,122*
P236L/P	3 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (1,5%)	0,117**
V106A/I/M	20 (4,1%)	3 (2,1%)	6 (4,1%)	11 (5,6%)	0,266*
V108I/V	54 (11,1%)	20 (13,9%)	15 (10,3%)	19 (9,7%)	0,451*
V179A/D/E/F/I/L/T /V	35 (7,2%)	5 (3,5%)	14 (9,6%)	16 (8,2%)	0,104*
Y181C/I/Y	27 (5,6%)	8 (5,6%)	7 (4,8%)	12 (6,2%)	0,864*
Y188C/F/H/L/Y	30 (6,2%)	3 (2,1%)	15 (10,3%)	12 (6,2%)	0,015*
ITRN					
A62V	23 (4,7%)	5 (3,5%)	12 (8,2%)	6 (3,1%)	0,060*
D67N	83 (17,1%)	36 (25,0%)	26 (17,8%)	21 (10,8%)	0,003*
F106Y	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	—
F77L	9 (1,9%)	4 (2,8%)	3 (2,1%)	2 (1,0%)	0,535**
K219E/Q	75 (15,5%)	33 (22,9%)	22 (15,1%)	20 (10,3%)	0,006*
K70R	65 (13,4%)	28 (19,4%)	18 (12,3%)	19 (9,7%)	0,031*
L210W	43 (8,9%)	24 (16,7%)	8 (5,5%)	11 (5,6%)	< 0,001*
M41L	77 (15,9%)	42 (29,2%)	16 (11,0%)	19 (9,7%)	< 0,001*
Q151M	6 (1,2%)	4 (2,8%)	1 (0,7%)	1 (0,5%)	0,163**
T215F/Y	120 (24,7%)	57 (39,6%)	28 (19,2%)	35 (17,9%)	< 0,001*
V75I	14 (2,9%)	7 (4,9%)	6 (4,1%)	1 (0,5%)	0,023**
K65E/N/R	42 (8,7%)	5 (3,5%)	16 (11%)	21 (10,8%)	0,031*
K70E/R	73 (15,1%)	29 (20,1%)	21 (14,4%)	23 (11,8%)	0,101*
L74V	20 (4,1%)	8 (5,6%)	4 (2,7%)	8 (4,1%)	0,483*
M184I/V	328 (67,6%)	116 (80,6%)	104 (71,2%)	108 (55,4%)	< 0,001*
Y115F	15 (3,1%)	3 (2,1%)	7 (4,8%)	5 (2,6%)	0,450**

IP (*negrito as mutações principais)					
L33F	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	—
L89V	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	—
V11I	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	—
D30N	14 (2,9%)	8 (5,6%)	1 (0,7%)	5 (2,6%)	0,037**
G48V	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	—
I47A/V	11 (2,3%)	8 (5,6%)	2 (1,4%)	1 (0,5%)	0,007**
I50L/V	23 (4,7%)	10 (6,9%)	9 (6,2%)	4 (2,1%)	0,058**
I54L/M	10 (2,1%)	5 (3,5%)	1 (0,7%)	4 (2,1%)	0,213**
I84V	24 (4,9%)	17 (11,8%)	4 (2,7%)	3 (1,5%)	< 0,001*
L76V	9 (1,9%)	6 (4,2%)	2 (1,4%)	1 (0,5%)	0,043**
L90M	41 (8,5%)	19 (13,2%)	11 (7,5%)	11 (5,6%)	0,042*
M46I/L	70 (14,4%)	39 (27,1%)	14 (9,6%)	17 (8,7%)	< 0,001*
N83D	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	—
N88S	6 (1,2%)	1 (0,7%)	2 (1,4%)	3 (1,5%)	0,882**
Q58E	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	—
T74P	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	—
V32I	10 (2,1%)	5 (3,5%)	2 (1,4%)	3 (1,5%)	0,476**
V82A/F/L/S/T	67 (13,8%)	37 (25,7%)	14 (9,6%)	16 (8,2%)	< 0,001*

Nota: a probabilidade de significância (p) refere-se ao teste Qui-quadrado (*) e ao teste exato de Fisher (**)

Fonte: Elaborada pelo autor

6. DISCUSSÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e demais protocolos de tratamento antirretroviral, recomendam o teste de carga viral (CV) como método preferido para monitorar a eficácia terapêutica em PVHA (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). Considerando isto, o presente estudo foi desenhado na tentativa de descrever e avaliar a efetividade da troca de TARV guiada pelo teste de genotipagem na prática clínica e também para determinar a prevalência geral de resistência adquirida das três principais classes de ARV (ITRN, ITRNN e IP) em três momentos distintos. Os resultados mostram que a maioria dos participantes eram do sexo masculino (277/57%) com idades média de 42 anos, os dados demográficos estão em acordo com os dados último boletim epidemiológico brasileiro (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Dado que chama atenção, em apenas 322 (66,4%) dos participantes ocorreu a troca da TARV após a realização do teste de genotipagem. Isto pode ser explicado por vários motivos: a descontinuidade do cuidado (troca equipe de saúde), dificuldades ao acesso tanto do resultado do teste de genotipagem como ao esquema de resgate em tempo hábil. No entanto outro fator que pode ter influenciado esta conduta foi o resultado do teste genotipagem. Como pode ser observado na **Tabela 11** entre aqueles que não trocaram a TARV após a genotipagem, 69,3% apresentavam $GSS \geq 3$, indicando provavelmente que apesar de apresentar mutações de resistência essas não conferiam resistência total às drogas do esquema atual. Pode ter sido considerado como motivo de falha a baixa adesão, e a equipe de saúde optou em manter a TARV. Ademais, a adesão no momento da realização dos testes de genotipagem é fundamental pois na ausência da pressão seletiva as mutações tendem a desaparecer, sendo arquivadas em isolados virais localizadas em santuários e surgem de forma rápida ao serem reexpostas às drogas.

Em relação aos dados laboratoriais de contagem de LTCD4+ antes de genotipagem, 20,7% dos participantes tinham LTCD4+ < 200 cel/ μ l indicando, como era esperado, imunossupressão avançada nestes pacientes em falha terapêutica.

Em relação à efetividade global (analisando todos os pacientes que trocaram e não trocaram a TARV após genotipagem) avaliada através carga viral (CV), 61,1%, 63,0% e 59,5% apresentaram CV < 50 cópias/ml nos anos 2010, 2014 e 2016 respectivamente. Em relação à avaliação do GSS, observou-se diferenças significativas sendo que o percentual de pacientes com GSS superior a 3 foi aumentando ao longo dos anos ($p < 0,005$) (Tabela 4.2). Isso pode ser explicado pela incorporação de novos antirretrovirais com maior barreira genética ao longo do tempo e melhora do desempenho da TARV.

Observamos que a partir de 2016 não tinham mais pacientes com histórico em uso de terapia dupla o que foi observado em 12,5% dos pacientes de 2010. Isto mostra um alinhamento ao longo do tempo com os protocolos do Ministério da Saúde do Brasil (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Outro dado observado foi o uso de IP sem coadjuvante farmacológico (ritonavir). Em 2010 até 44,4% tinham histórico de uso deste esquema e apenas 4,6% tinham relato de uso deste esquema em 2016. Estes dados mostram melhora do tratamento empregado e que a falha terapêutica nos anos mais recentes pode estar relacionada a baixa adesão e não a terapias subótimas.

Em relação os esquemas utilizados antes do teste de genotipagem (estruturados com ITRNN, IP ou drogas consideradas de resgate no período: RAL,T20 e DRV) também se observa mudança ao longo do tempo. Em 2016 havia menor proporção de pacientes em uso de esquemas estruturados com ITRNN e também menor histórico de número de esquemas utilizados. Em 2010 a media de esquemas utilizados foi de 3,9 e para 2014 de 1,5 e 1,9 esquemas em 2016. Isto deve se ao fato que o teste de genotipagem foi solicitado em momento mais oportuno (menos números de troca) a partir de 2014 e de forma mais precoce, como e recomendado pelos protocolos nacionais e internacionais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Também pode significar que existe uma maior acessibilidade a realização do teste de genotipagem nos anos mais recentes.

Em relação a resistência adquirida (ADR), nosso estudo mostrou a seguinte prevalência entre as classes: ITRNs: 65,8%, ITRNNs:61,4% e IPs:18,6% no último ano de estudo. Além disso, notamos uma diminuição significativa ao longo do tempo na prevalência de resistência adquirida de todas as três classes das drogas antirretrovirais, o que corresponde a estudos brasileiros e internacionais anteriores. Um estudo recente realizado pelo nosso grupo no Brasil relatou que as mutações de resistência a drogas associadas a ITRNs foi de 90,2%, com ITRNNs foi de 81,6% e com IPs foi de 34,8% (DUANI; ALEIXO; TUPINAMBÁS, 2017). Estes dados comparativos mostram importante redução das prevalência de ADR no estado de Minas Gérias. (DI GIAMBENEDETTO *et al.*, 2007; DUANI; ALEIXO; TUPINAMBÁS, 2017; VERCAUTEREN *et al.*, 2009). A solicitação do teste de genotipagem em tempo oportuno além da efetividade dos esquemas atuais poderiam explicar estes achados.

A prevalência das mutações de resistência adquirida (ADR), nos três anos do estudo, são apresentadas na **Tabela 16** para as três classes de ARV. As mutações de resistência mais observadas, como era de se esperar, em todos os anos são aquelas relacionadas aos ITRN, principalmente às relacionadas à lamivudina (70,7%), abacavir (69,9%) e entricitabina (70,7%) que possuem baixa barreira genética. Os ITRNN também mostram grande número de mutações

de resistência (65,2%) - **Gráfico 2**. Observa-se que as mutações associadas aos ITRN diminuem de 85,4% para 64,6% ao longo dos anos ($p < 0,001$). Como era de se esperar, houve aumento da mutação K65R ao longo dos anos de estudo, provavelmente associada ao aumento da prescrição do tenofovir (TDF), passando de 3,6% para 10,9% no último ano avaliado-

As mutações associadas aos ITRNN apresentam tendência de estabilização entre os anos estudados (71,5% para 60,5%, $p = 0,109$). As mutações mais comuns associadas com ITRNNs são 190AS, 101AQ, 103HS e 230IM com percentagens de 10,9%, 4,9%, 43,5% e 2,7%, respectivamente no último ano de estudo.

Entre as mutações principais para esta classe apenas a mutação no códon 188 apresentou discreto aumento no último ano analisado (**Tabela 17**). Essa é uma mutação principal dos ITRNN, associada à resistência à toda a classe. A Y188LCH é uma mutação não polimórfica de dois pares de bases, selecionada por NVP e EFV. Ela confere resistência de alto nível (redução de mais de 50 vezes na suscetibilidade) à NVP e ao EFV. Está também associada com uma susceptibilidade de cinco vezes mais reduzida à RPV e susceptibilidade minimamente reduzida à etravirina.

As mutações H221Y e a K238NT, apresentaram uma queda significativa nestes anos ($p < 0,05$). A mutação H221Y é uma mutação não polimórfica acessória selecionada por ITRNN que geralmente ocorre em combinação com Y181C (REUMAN *et al.*, 2010). Esta mutação isolada, tem efeitos mínimos sobre a suscetibilidade aos ITRNN. H221Y é uma mutação não polimórfica acessória selecionada por ITRNN que geralmente ocorre em combinação com Y181C. Isolada, tem efeitos mínimos sobre a suscetibilidade aos ITRNN (MELIKIAN *et al.*, 2014).

Já em relação aos IPs, houve tendência de queda das mutações de resistência ao longo dos três anos observados. Esta tendência é bservada em outros estudos (VERCAUTEREN *et al.*, 2009). As mutações mais comuns são 150LV (2,2%), 184V (1,6%), L90M (6%), M46I/L (9,2%), V32I (1,6%) e V82A/T (8,7%) no último ano de estudo. As mutações principais I50LV e V32I não mostraram queda significativa ao longo dos anos, em relação a I50L provavelmente estaria associada ao maior uso de atazanavir (RHEE *et al.*, 2010).

Estudos de resistência das drogas antirretrovirais em países de alta renda, como os países da Europa, mostram tendências similares aos dados deste estudo. Houve uma queda significativa de resistência de IP e de ITRN e ITRNN ao longo dos anos (VERCAUTEREN *et al.*, 2009). Por outro lado, quando analisamos o escore genotípico (GSS), descobrimos que o número de antirretrovirais (ARV) sensíveis utilizados nos esquemas de resgate, observou-se

aumento da prevalência da presença de ARV ativa (>3 ARV) ao longo do tempo, passando de 38,9% em 2010 para 56,9% em 2016 (DUANI; ALEIXO; TUPINAMBÁS, 2017).

Quando analisamos apenas os pacientes que trocaram o esquema terapêutico após a genotipagem, a efetividade é de 71,1% mostrando alto desempenho da terapia de resgate neste cenário. Apontando que o teste de genotipagem é custo efetivo. Também estes dados estão em consonância com estudos prévios realizados no Brasil e no mundo (BISCIONE, FERNANDO MARTIN *et al.*, 2014; BISCIONE, FERNANDO MARTÍN *et al.*, 2013; CAMPO *et al.*, 2013; TUPINAMBAS *et al.*, 2006; VIDAL *et al.*, 2013).

7. CONCLUSÃO

O estabelecimento do Programa Nacional para o enfrentamento da epidemia de HIV/Aids no Brasil desde o início de sua eclosão nos anos 80, ancorado pelo Sistema Único de Saúde e com ampla participação da sociedade civil foi fundamental para o seu sucesso ao longo dos anos. Após críticas quanto a nossa capacidade de implementar acesso universal à terapia antirretroviral e sem custos extras, este estudo mostra que essa política foi exitosa. Outro dado que chama atenção foi a medida acertada de implantar a Rede Nacional de Genotipagem do HIV - RENAGENO para monitorar a incidência de resistência primária bem como guiar a terapia de resgate em pacientes em falha terapêutica.

Nossos dados demonstram que a prevalência de resistência adquirida vem diminuindo ao longo do anos, decorrente tanto da melhora do cuidado com a saúde das pessoas que vivem com HIV/Aids como ao acesso aos serviços especializados. Entre outros fatores a disponibilidade de testes de resistência no setor público (SUS) bem como a incorporação de esquemas mais simples e eficazes podem ter influenciado a redução da prevalência de mutações de resistência e otimizado a efetividade da terapia de resgate.

8. PERSPECTIVAS

Continuar monitorando a efetividade dos esquemas terapêutico instrumentalizando de forma contínua as ações de políticas públicas de saúde visando a racionalização dos custos, ampliação do acesso aos cuidados de saúde com equidade e justiça.

9. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa- CEP da UFMG. Parecer número: 441.610.

Considerando que este é um estudo observacional e retrospectivo, realizado a partir de bancos de dados nacionais e regionais de exames realizados na rotina de todos os pacientes do SUS, não envolve entrevista com os pacientes ou uso de amostras biológicas optou-se por solicitar dispensa do TCLE (Termo de consentimento livre e esclarecido). Os resultados obtidos desta pesquisa não tiveram influência no tratamento dos pacientes, são de caráter epidemiológico. A confidencialidade e o sigilo dos pacientes foram mantidos todo o tempo pela utilização de números de identificação específicos nos bancos de dados.

O estudo foi conduzido de acordo com as normas de código de ética para pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde, Resolução nº 466/2012 após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANSTETT, Kaitlin *et al.* HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors. *Retrovirology*, v. 14, n. 1, p. 36, jun. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12977-017-0360-7>>.
- ARRUDA, M. B. *et al.* Brazilian network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BresNet): a survey of treatment-naïve individuals. *Journal of the International AIDS Society*, v. 21, n. 3, p. e25032, 2018. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jia2.25032>>.
- ATTIA, Suzanna *et al.* Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: Systematic review and meta-analysis. *AIDS (London, England)*, v. 23, p. 1397–1404, 2009.
- AYELE, Teshale; JARSO, Habtemu; MAMO, Girma. Immunological outcomes of Tenofovir versus Zidovudine-based regimens among people living with HIV/AIDS: a two years retrospective cohort study. *AIDS Research and Therapy*, v. 14, p. 5, 1 fev. 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5286788/>>.
- BAXTER, J D *et al.* 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 (London, England)*, v. 14, n. 9, p. F83-93, jun. 2000.
- BISCIONE, Fernando Martin *et al.* Virologic and immunologic effectiveness at 48 weeks of darunavir-ritonavir-based regimens in treatment-experienced persons living with HIV-1 infection in clinical practice: a multicenter Brazilian cohort. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*, v. 13, n. 1, p. 63–68, 2014.
- BISCIONE, Fernando Martín *et al.* Virologic and Immunologic Effectiveness at 48 Weeks of Darunavir–Ritonavir-Based Regimens in Treatment-Experienced Persons Living with HIV-1 Infection in Clinical Practice: A Multicenter Brazilian Cohort. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)*, v. 13, n. 1, p. 63–68, 17 out. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/2325957413502542>>.
- BLANCO, Jose-Luis *et al.* HIV-1 Integrase Inhibitor Resistance and Its Clinical Implications. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 203, n. 9, p. 1204–1214, 1 maio 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3069732/>>.
- BOYER, Paul L *et al.* Selective Excision of AZTMP by Drug-Resistant Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase. *Journal of Virology*, v. 75, n. 10, p. 4832–4842, 10 maio 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC114238/>>.
- BRIGGS, John A G; KRÄUSSLICH, Hans-Georg. The Molecular Architecture of HIV. *Journal of Molecular Biology, Structural and Molecular Biology of HIV*, v. 410, n. 4, p. 491–500, 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283611004360>>.
- CAMARGO ARAÚJO, Rafaella; ALVES SANTOS, Carolina; FERNANDES ALVES,

Danielle. Nutritional and metabolic assessment of patient with AIDS in use of antiretroviral therapy in Araguari – MG. *Revista Master, Ensino, Pesquisa e Extensão*, v. 1, 2016.

CAMPO, R *et al.* SWIFT: prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 56, n. 11, p. 1637–1645, jun. 2013.

CHAN, David C *et al.* Core Structure of gp41 from the HIV Envelope Glycoprotein. *Cell*, v. 89, n. 2, p. 263–273, 18 abr. 1997. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80205-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80205-6)>.

CLAVEL, François; HANCE, Allan J. HIV Drug Resistance. *New England Journal of Medicine*, v. 350, n. 10, p. 1023–1035, 4 mar. 2004. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra025195>>.

CLEVENBERGH, P *et al.* Persisting long-term benefit of genotype-guided treatment for HIV-infected patients failing HAART. The Viradapt Study: week 48 follow-up. *Antiviral therapy*, v. 5, n. 1, p. 65–70, mar. 2000.

COHEN, Myron S *et al.* Acute HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine*, v. 364, n. 20, p. 1943–1954, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/NEJMra1011874>>.

CUNHA, L K H *et al.* Distribution of human immunodeficiency virus type 1 subtypes in the state of Amazonas, Brazil, and subtype C identification. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 45, p. 104–112, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2012000200003&nrm=iso>.

DE SOUZA, Larissa *et al.* Avaliação da adesão e qualidade de vida de portadores de HIV sob seguimento farmacoterapêutico / Evaluation of adherence and quality of life of HIV carriers under pharmacoterapeutical follow up. *REVISTA CIÊNCIAS EM SAÚDE*, v. 7, p. 3, 2017.

DI GIAMBENEDETTO, Simona *et al.* Declining prevalence of HIV-1 drug resistance in treatment-failing patients: a clinical cohort study. *Antiviral therapy*, v. 12, n. 5, p. 835–839, 2007.

DIAZ, Ricardo Sobhie *et al.* The Virological and Immunological Characteristics of the HIV-1-Infected Population in Brazil: From Initial Diagnosis to Impact of Antiretroviral Use. *PLOS ONE*, v. 10, n. 10, p. e0139677, 28 out. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139677>>.

DUANI, Helena; ALEIXO, Agdemir Waleria; TUPINAMBÁS, Unaf. Trends and predictors of HIV-1 acquired drug resistance in Minas Gerais, Brazil: 2002–2012. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 21, n. 2, p. 148–154, 2017. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867016306523>>.

EBERLE, Josef; G. GÜRTLER, Lutz. HIV Types, Groups, Subtypes and Recombinant Forms: Errors in Replication, Selection Pressure and Quasispecies. *Intervirolgy*, v. 55, p. 79–83, 2012.

ESNOUF, Robert *et al.* Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by non-nucleoside inhibitors. *Nature Structural Biology*, v. 2, p. 303, 1 abr. 1995. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nsb0495-303>>.

FISCHER, Anne; MADDEN, Dean. *The origins and evolution of HIV - DNA to Darwin*. Disponível em: <<http://www.dnadarwin.org/>>.

GAO, Feng *et al.* Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*, v. 397, p. 436, 4 fev. 1999. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/17130>>.

GOICOCHEA, Nancy L *et al.* STRUCTURE AND STOICHIOMETRY OF TEMPLATE-DIRECTED RECOMBINANT HIV-1 GAG PARTICLES. *Journal of molecular biology*, v. 410, n. 4, p. 667–680, 22 jul. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3140650/>>.

GRANGEIRO, Alexandre *et al.* The HIV-Brazil Cohort Study: Design, Methods and Participant Characteristics. *PLOS ONE*, v. 9, n. 5, p. e95673, 1 maio 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095673>>.

GRECO, Dirceu; SIMÃO, Mariangela. Brazilian Policy of Universal Access to AIDS Treatment: Sustainability Challenges and Perspectives. *AIDS (London, England)*, v. 21 Suppl 4, p. S37-45, 2007.

GREENBERG, Michael L; CAMMACK, Nick. Resistance to enfuvirtide, the first HIV fusion inhibitor. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 54, n. 2, p. 333–340, 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkh330>>.

HACHIYA, Atsuko *et al.* K70Q Adds High-Level Tenofovir Resistance to “Q151M Complex” HIV Reverse Transcriptase through the Enhanced Discrimination Mechanism. *PLOS ONE*, v. 6, n. 1, p. e16242, 13 jan. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016242>>.

HAESEVELDE, MARLEEN M VANDEN *et al.* Sequence Analysis of a Highly Divergent HIV-1-Related Lentivirus Isolated from a Wild Captured Chimpanzee. *Virology*, v. 221, n. 2, p. 346–350, 1996. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682296903840>>.

HEMELAAR, Joris *et al.* Global and regional distribution of HIV-1 genetic subtypes and recombinants in 2004. *AIDS*, v. 20, n. 16, 2006. Disponível em: <https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2006/10240/Global_and_regional_distribution_of_HIV_1_genetic.24.aspx>.

HIRSCH, Martin S *et al.* Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adults Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1: 2003 Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clinical Infectious Diseases*, v. 37, n. 1, p. 113–128, 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1086/375597>>.

IVERSEN, A K *et al.* Multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 strains resulting from combination antiretroviral therapy. *Journal of Virology*, v. 70, n. 2, p. 1086–1090, fev. 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC189915/>>.

LAI, Ming-Tain *et al.* Mechanistic Study of Common Non-Nucleoside Reverse Transcriptase

Inhibitor-Resistant Mutations with K103N and Y181C Substitutions. *Viruses*, v. 8, n. 10, p. 263, 23 out. 2016. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5086599/>.

LIBRELOTTO, Carina Sperotto *et al.* HIV-1 epidemiology and circulating subtypes in the countryside of South Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 48, p. 249–257, 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822015000300249&nrm=iso.

LIU, TF; SHAFER, RW. Web Resources for HIV type 1 Genotypic-Resistance Test Interpretation. *Clin Infect Dis*, v. 42, n. 11, p. 1608–18, 2006.

LU, Kun; HENG, Xiao; SUMMERS, Michael F. Structural Determinants and Mechanism of HIV-1 Genome Packaging. *Journal of Molecular Biology, Structural and Molecular Biology of HIV*, v. 410, n. 4, p. 609–633, 2011. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002228361100444X>.

MACÊDO, Olinda. Distribution of HIV-1 subtypes in patients with HAART therapeutic failure in the States of Pará and Amazonas, Brazil: 2002 to 2006. *Rev Pan-Amaz Saude*, v. 3, 2012.

MAGNO, Laio *et al.* Factors associated with self-reported discrimination against men who have sex with men in Brazil. *Revista de Saã\textordmasculinede PÃ\textordmasculineblica*, v. 51, 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102017000100286&nrm=iso.

MANDELL, Gerald; BENNETT, John; DOLIN, Raphael. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2015.

MELIKIAN, George L *et al.* Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) cross-resistance: implications for preclinical evaluation of novel NNRTIs and clinical genotypic resistance testing. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, v. 69, n. 1, p. 12–20, jan. 2014.

MEYNARD, Jean-Luc *et al.* Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS (London, England)*, v. 16, n. 5, p. 727–736, mar. 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. *Recomendações para Terapia Anti - Retroviral em Adultos Infectados pelo HIV - Manual de Bolso*. . Brasília: [s.n.], 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretária de Vigilância em Saúde. *Boletim epidemiológico HIV/AIDS*. . [S.l: s.n.], 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretária de Vigilância em Saúde. *PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS*. . [S.l: s.n.], 2017.

MIYADA, Simone *et al.* Treatment adherence in patients living with HIV/AIDS assisted at a specialized facility in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 50, p.

607–612, 2017. Disponível em:
 <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822017000500607&nrm=iso>.

MONTANER, Julio S G *et al.* Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *The Lancet*, v. 376, n. 9740, p. 532–539, 14 ago. 2010. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60936-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60936-1)>.

MORISON, L *et al.* HIV-1 subtypes and the HIV epidemics in four cities in sub-Saharan Africa. *AIDS*, v. 15, 2001. Disponível em:
 <https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2001/08004/HIV_1_subtypes_and_the_HIV_epidemics_in_four.12.aspx>.

PAULA, Emmyline Perin de; *et al.* Considerações Nutricionais Para Adultos Com Hiv/Aids. *Revista Matogrossense de Enfermagem*, v. 1, n. 2, p. 148–165, 2010.

PETRELLA, Marco *et al.* Differential Maintenance of the M184V Substitution in the Reverse Transcriptase of Human Immunodeficiency Virus Type 1 by Various Nucleoside Antiretroviral Agents in Tissue Culture. *Antimicrob. Agents Chemother*, v. 40, n. 11, 2004.

REUMAN, Elizabeth C *et al.* Constrained patterns of covariation and clustering of HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutations. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, v. 65, n. 7, p. 1477–1485, jul. 2010.

RHEE, Soo-Yon *et al.* Distribution of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease and Reverse Transcriptase Mutation Patterns in 4,183 Persons Undergoing Genotypic Resistance Testing. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 48, n. 8, p. 3122–3126, 30 ago. 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC478552/>>.

RHEE, Soo-Yon *et al.* HIV-1 Protease Mutations and Protease Inhibitor Cross-Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 54, n. 10, p. 4253–4261, 26 out. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2944562/>>.

ROCHE, Michael *et al.* A common mechanism of clinical HIV-1 resistance to the CCR5 antagonist maraviroc despite divergent resistance levels and lack of common gp120 resistance mutations. *Retrovirology*, v. 10, n. 1, p. 43, 2013. Disponível em:
 <<https://doi.org/10.1186/1742-4690-10-43>>.

SANTOS, André F; SOARES, Marcelo A. HIV Genetic Diversity and Drug Resistance. *Viruses*, v. 2, n. 2, p. 503–531, 2 fev. 2010. Disponível em:
 <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3185604/>>.

SARAFIANOS, Stefan G *et al.* Lamivudine (3TC) resistance in HIV-1 reverse transcriptase involves steric hindrance with β -branched amino acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 96, n. 18, p. 10027–10032, 31 ago. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC17836/>>.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS, SESMG. Boletim Epidemiológico Mineiro (BEM). v. 3, 2017.

SHAFER, Robert W; SCHAPIRO, Jonathan M. HIV-1 Drug Resistance Mutations: an

Updated Framework for the Second Decade of HAART. *AIDS reviews*, v. 10, n. 2, p. 67–84, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2547476/>>.

SILVEIRA, Jussara *et al.* Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 subtype C in southern Brazil. *Journal of Clinical Virology*, v. 54, n. 1, p. 36–41, 1 maio 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2012.01.017>>.

SOARES, Marcelo A *et al.* A specific subtype C of human immunodeficiency virus type 1 circulates in Brazil. *AIDS*, v. 17, n. 1, 2003. Disponível em: <https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2003/01030/A_specific_subtype_C_of_human_immunodeficiency.4.aspx>.

SPERLING, Rhoda S *et al.* Maternal Viral Load, Zidovudine Treatment, and the Risk of Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 from Mother to Infant. *New England Journal of Medicine*, v. 335, n. 22, p. 1621–1629, 1996. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/NEJM199611283352201>>.

SUCUPIRA, Maria Cecília Araripe *et al.* High Levels of Primary Antiretroviral Resistance Genotypic Mutations And B/F Recombinants in Santos, Brazil. *AIDS Patient Care and STDs*, v. 21, n. 2, p. 116–128, 1 fev. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1089/apc.2006.0079>>.

SUMMERS, Michael F; KARN, Jonathan. Special Issue: Structural and Molecular Biology of HIV. *Journal of Molecular Biology*, Structural and Molecular Biology of HIV, v. 410, n. 4, p. 489–490, 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283611005201>>.

THEA, D M ; STEKETEE, R W ; PLINER, V ; BORNSCHLEGEL, K ; BROWN, T ; ORLOFF, S. The effect of maternal viral load on the risk of perinatal transmission of HIV-1. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *AIDS*, v. 11, p. 437–44, 1997.

TRIOLA, Mario F. *Introdução à Estatística*. [S.l: s.n.], 2008.

TUPINAMBAS, Unai *et al.* Treatment switch guided by HIV-1 genotyping in Brazil. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, v. 10, n. 2, p. 82–88, abr. 2006.

TURAL, Cristina *et al.* Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS (London, England)*, v. 16, n. 2, p. 209–218, jan. 2002.

UNAIDS. *Global AIDS Update 2016*. . [S.l: s.n.], 2016. Disponível em: <<http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/Global-AIDS-update-2016>>.

USACH, I.; MELIS, V.; PERIS, J.-E. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability. *Journal of the International AIDS Society*, v. 16, p. 1–14, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3764307&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

VAN LAETHEM, Kristel *et al.* A genotypic drug resistance interpretation algorithm that significantly predicts therapy response in HIV-1-infected patients. [S.l: s.n.], 2002. v. 7.

VARELLA, Rafael Brandao *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 protease and reverse transcriptase mutation patterns among treatment-naïve patients in different stages of infection in Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of medical virology*, v. 79, n. 8, p. 1033–1039, ago. 2007.

VERCAUTEREN, Jurgen *et al.* Transmission of drug-resistant HIV-1 is stabilizing in Europe. *The Journal of infectious diseases*, v. 200, n. 10, p. 1503–1508, nov. 2009.

VIDAL, Jose Ernesto *et al.* High rate of virologic suppression with darunavir/ritonavir plus optimized background therapy among highly antiretroviral-experienced HIV-infected patients: results of a prospective cohort study in Sao Paulo, Brazil. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, v. 17, n. 1, p. 41–47, 2013.

WARNKE, David; BARRETO, Jason; TEMESGEN, Zelalem. Antiretroviral Drugs. *The Journal of Clinical Pharmacology*, v. 47, n. 12, p. 1570–1579, 2007. Disponível em: <<https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/0091270007308034>>.

WENSING, Annemarie M *et al.* 2017 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. *Topics in Antiviral Medicine*, v. 24, n. 4, p. 132–141, dez. 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5677049/>>.

WHITCOMB, Jeannette M *et al.* Broad Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor Cross-Resistance in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Clinical Isolates. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 188, n. 7, p. 992–1000, 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1086/378281>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO. A HISTORY OF THE HIV/AIDS EPIDEMIC WITH EMPHASIS ON AFRICA. 2003, [S.l.: s.n.], 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO. *Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach*. Geneva: [s.n.], 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO. *Global Health Observatory (GHO) data*. Disponível em: <<http://www.who.int/gho/hiv/en/>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO. *HIV Drug Resistance Report 2017*. . [S.l.: s.n.], 2017. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255896/9789241512831-eng.pdf;jsessionid=0DDE12E6349222064A3510E96783A6FE?sequence=1>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO. *WHO HIV drug resistance report 2012*. . [S.l.: s.n.], 2012. Disponível em: <<http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/report2012/en/>>.